청렴韓세상

행복한 대한민국을 여는 정부3.0

완제의약품 제조 및 품질관리기준 가이던스

Guidance on Good Manufacturing Practices (GMP) for Medicinal Products

2015. 3.

식품의약품안전처
MINISTRY OF FOOD AND DRUG SAFETY

본 가이던스(해설서)는 완제의약품 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 가이던스는 현재의 완제의약품 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 가이던스(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 완제의약품 제조 및 품질관리기준 ····· **9**

1. 용어의 정의 ····· 9

1의2. 품질경영 ····· 21

2. 시설 및 환경의 관리 ····· 23

2.1 시설관리 ····· 23

2.2 자동화장치 등의 관리 ····· 39

2.3 환경관리 ····· 42

3. 조직 ····· 45

3.1 조직의 구성 ····· 45

3.2 제조부서 책임자 ····· 63

3.3 품질(보증)부서 책임자 ····· 75

3.4 위원회 ····· 125

4. 기준서 ····· 126

4.1 제품표준서 ····· 131

4.2 품질관리기준서 ····· 157

4.3 제조관리기준서 ····· 182

4.4 제조위생관리기준서 ····· 209

5. 문서 ····· 223
5.1 문서의 작성 ····· 223
5.2 문서의 관리 ····· 230
6. 밸리데이션 ····· 237
6.1 밸리데이션의 대상 ····· 277
6.2 공정 밸리데이션 ····· 244
6.3 시험방법 밸리데이션 ····· 260
6.4 세척 밸리데이션 ····· 262
6.5 제조지원설비 밸리데이션 ····· 275
6.6 컴퓨터시스템 밸리데이션 ····· 276
7. 품질관리 ····· 279
7.1 시험관리 ····· 279
7.2 안정성 시험 ····· 329
7.3 제품품질평가 ····· 349
8. 제조관리 ····· 360
8.1 제조공정관리 ····· 360
8.2 포장공정관리 ····· 393
9. 제조위생관리 ····· 434
9.1 작업원의 위생 ····· 434
9.2 작업소의 위생관리 ····· 441
9.3 제조설비의 세척 ····· 448
10. 원자재 및 제품의 관리 ····· 454
10.1 입고관리 ····· 454
10.2 보관관리 ····· 467

10.3 원생약의 보관관리 ····· 473
10.4 출고관리 ····· 476
11. 불만처리 및 회수 ····· 480
12. 변경관리 ····· 492
13. 자율점검 ····· 499
14. 교육 및 훈련 ····· 505
15. 실태조사 등 ····· 510
15.1 평가 ····· 510
15.2 판정 ····· 510
15.3 조사관 ····· 511
15.4 기타 ····· 511
[별첨 1] 의약품 제조소의 시설 ····· 513
1. 의약품 등의 제조업 및 수입자의 시설기준령 ····· 514
2. 의약품 등의 제조업 및 수입자의 시설기준령 시행규칙 ····· 537

1장 서 론

1. 구성원칙

식품의약품안천처(Minstry of Food and Drug Safety, MFDS)는 2014년 7월 1일 의약품실사상호협력기구(PIC/S)에 가입하였고, 2014년 8월 21일자로 「의약품 등의 안전에 관한 규칙(총리령 제1089호)」의 완제의약품 제조 및 품질관리기준을 개정하고 2015년 7월 1일부터 시행합니다.

이에 따라, 완제의약품 제조업자는 2015년 7월 1일부터는 개정된 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」[별표 1] 완제의약품 제조 및 품질관리기준에 적합하도록 하여야 합니다. 이 개정된 규칙에는 PIC/S GMP와 동등하게 품질경영, 시판 후 안정성시험(Ongoing Stability) 등의 내용을 담고 있습니다.

식품의약품안전처에서는 이와 같은 제도 변화에 맞춰 완제의약품 제조업체의 이해도를 높이고 제조업체의 원활한 GMP 적용을 위한 「완제의약품 제조 및 품질관리기준 가이던스」를 발간합니다. 금번 가이던스는 2011년 식약처에서 발간한 새 GMP 해설서(5개정)와 의약품 제조소 시설기준(구조·설비) 안내서를 통합한 것으로, 기존 해설서 중 근거가 확인되지 않는 내용은 최대한 삭제하고, 국내 규정과 해외 GMP 규정, 가이던스 등을 종합·검토하여 반영함으로써 GMP 가이던스의 객관성을 확보하기 위해 다양한 사례를 종합하는 방식으로 기술하였습니다.

이 가이던스는 위 [별표 1]과 함께 그 근간이 되는 PIC/S Part Ⅰ, PIC/S 부속서를 기반으로 만들었고, 특히, ICH, WHO를 비롯하여 미국, 캐나다, 일본 등 PIC/S 가입국가의 가이드, 가이던스의 다양한 사례를 반영하여 그 기준을 준수하였음을 인정할 수 있는 범위를 보다 확대함으로써 기준 적용의 유연성을 기하고자 노력하였습니다.

2. 구성방법

완제의약품 제조 및 품질관리기준 가이던스는 제1장 서론, 제2장 완제의약품 제조 및 품질관리기준, 별첨 1 의약품 제조소 시설기준으로 구성하였습니다. 제1장에서는 구성 원칙과 방법, 제2장에서는 [별표 1]을 기준으로 시설 및 환경의 관리, 문서, 밸리데이션, 위생관리 등 제조 및 품질관리를 위해 갖추어야 할 전반적인 사항들에 대해 기술하였으며, 별첨 1에는 의약품 등의 제조업 및 수입자의 시설기준령을 근간으로 의약품 제조업자가 갖추어야 할 시설의 기준에 대해 기술하였습니다.

동 가이던스에는 완제의약품 제조업체의 제조 및 품질관리기준 적용에 보다 도움이 될 수 있는 PIC/S 가입국가의 완제의약품 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 제약업계가 합리적으로 GMP를 운영할 수 있도록 하였습니다.

가이던스에 포함된 PIC/S 가입국가 등의 완제의약품 가이드(Guide), 가이던스(Guidance)는 다음과 같습니다.

국가	규정 또는 가이던스 명칭	본문 표시
PIC/S	PART I - Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products	PIC/S PART I
	Annex 1 ~ Annex 20	PIC/S Annex
ICH	Stability Q1A ~ Q1F	ICH
	Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients(Q7)	
	Pharmaceutical Quality System(Q10)	

WHO	WHO GMP for pharmaceutical products	WHO GMP Annex 3.
	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 (GUI- 0001)	캐나다 GUI-0001
일본	GMP Ministerial Ordinance (Ministerial Ordinance on Standards for Manufacturing Control and Quality Control for Drugs and Quasi-drugs)	일본 MHLW Ordinace No. 136
	GQP Ministerial Ordinance (Ministerial Ordinance on Standards for Quality Assurance for Drugs, Quasi-drugs, Cosmetics and Medical Devices)	일본 MHLW Ordinance No. 179

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

2장 완제의약품 제조 및 품질관리기준

1. 용어의 정의

기 준

이 기준에서 사용하는 용어의 뜻은 다음과 같다.

가. “관리번호”란 제조단위를 부여할 수 없는 자재 등을 관리하기 위하여 부여한 번호로서 숫자·문자 또는 이들을 조합한 것을 말한다.

나. “교정”이란 계측기, 시험기기 또는 기록계가 나타내는 값과 표준기기의 참값을 비교하여 오차가 허용범위 내에 있음을 확인하고, 허용오차범위를 벗어나는 경우 허용범위 내에 들도록 조정하는 것을 말한다.

다. “일탈”이란 제조 또는 품질관리 과정에서 미리 정하여진 기준을 벗어나 이루어진 행위를 말한다.

라. “기준일탈”이란 시험의 결과가 미리 정하여진 시험기준을 벗어난 경우를 말한다.

마. “무균구역”이란 무균작업을 위한 무균물질 또는 멸균처리된 용기가 노출되는 장소, 무균제제를 채워 넣거나 밀봉하는 작업을 하는 장소 및 무균시험 등의 무균조작을 하는 장소를 말한다.

바. “반제품”이란 제조공정 단계에 있는 것으로서 필요한 제조공정을 더 거쳐야 완제품이 되는 것을 말한다.

사. “밸리데이션”이란 특정한 공정, 방법, 기계설비 또는 시스템이 미리 설정되어 있는 판정기준에 맞는 결과를 일관되게 도출한다는 것을 검증하고 이를 문서화하는 것을 말한다.

아. “수율”이란 이론 생산량에 대한 실 생산량의 백분율을 말한다.

자. “수율관리기준”이란 제조공정이 정상적으로 진행되었을 경우 얻어지는 제품별 연간 평균생산수율 범위를 말한다.

차. “실 생산량”이란 제조공정에서 실제로 얻은 양을 말한다.

카. “완제의약품”이란 모든 제조공정이 완료되어 최종적으로 인체에 투여할 수 있도록 일정한 제형으로 제조된 의약품을 말한다.

타. “완제품”이란 의약품 제조에서 모든 제조공정이 완료된 원료의약품 또는 완제의약품을 말한다.

파. “원료약품”이란 완제품의 제조에 사용되는 물질(자재는 제외한다)을 말하며, 완제품에 남아 있지 아니한 물질을 포함한다.

하. “원료의약품”이란 합성, 발효, 추출 등 또는 이들의 조합에 의하여 제조

된 물질로서 완제의약품의 제조에 사용되는 것을 말한다.

거. “원생약”이란 동물, 식물 또는 광물에서 채취된 것으로서 한약원료로 사용하기 위한 세척·선별·절단 등 가공을 하지 아니한 상태의 것을 말한다.

너. “원자재”란 원료약품 및 자재를 말한다.

더. “이론 생산량”이란 원료약품의 투입량으로부터 이론적으로 계산된 반제품 또는 완제품의 양을 말한다.

러. “자재”란 포장과 표시작업에 사용되는 용기, 표시재료, 첨부문서, 포장재료 등을 말한다.

머. “재가공”이란 기준일탈한 제조공정 단계에 있는 반제품에 대하여 이미 설정되어 있는 생산공정의 일부 공정을 반복하는 행위를 말한다.

버. “적격성평가”란 기계·설비가 설계한 대로 제작, 설치되고 목적한 대로 작동하여 원하는 결과가 얻어진다는 것을 증명하고 이를 문서화하는 것을 말한다.

서. “제조”란 포장 및 표시작업을 포함하여 의약품을 생산하기 위하여 하는 모든 작업을 말한다.

어. “제조단위” 또는 “로트”란 동일한 제조공정으로 제조되어 균질성을 가지는 의약품의 일정한 분량을 말한다.

저. “제조번호” 또는 “로트번호”란 일정한 제조단위분에 대하여 제조관리 및 출하에 관한 모든 사항을 확인할 수 있도록 표시된 번호로서 숫자·문자 또는 이들을 조합한 것을 말한다.

처. “중요공정 또는 중요 기계·설비”란 제품의 품질에 영향을 미치는 공정 또는 기계·설비를 말한다.

커. “청정구역”이란 부유입자 및 미생물이 유입되거나 잔류하는 것을 통제하여 일정 수준 이하로 유지되도록 관리하는 구역을 말한다.

터. “청정등급”이란 청정구역의 관리수준을 정한 등급을 말한다.

퍼. “한약분말”이란 완제의약품을 제조하기 위하여 한약을 가루로 만든 상태를 말한다.

허. “한약엑스”란 완제의약품을 제조하기 위하여 한약을 엑스화한 상태를 말한다.

고. “한약원료”란 원생약, 한약, 한약분말, 한약엑스 등으로서 제제를 제조하기 위하여 사용하는 생약에서 유래한 모든 원료를 말한다.

노. “동물유래원료”란 동물의 장기 또는 조직을 추출, 여과, 농축, 건조 등의 방법으로 제조한 완제의약품의 원료를 말한다.

해 설

1. 기준 가. 저.

이 기준에서 정의하는 번호는 “관리번호”, “제조번호” 등이며 숫자·문자·기호 또는 이들을 조합한 것을 말한다. 이들 번호를 부여하는 목적은 품질의 균질성을 가진 집단을 일관되게 관리한다는 취지로서 이 번호로 추적관리가 가능하도록 하는 것이다. 번호를 부여하는 방법에는 일정한 체계가 있어야 하며 그 체계는 사내규정으로 정한다.

1) 제조번호 또는 로트번호 : 일정한 제조단위에 부여하는 번호인 제조단위는 동일한 제조공정으로 제조되어 균질성을 가지는 의약품의 일정한 분량이므로 하나의 제조번호(로트번호)가 주어진 분량은 “동일한 제조공정”을 거친 “균등한 품질”을 갖는다.

참고자료

PIC/S PART II
20. 용어의 정의 제조번호(또는 로트번호) 제조단위를 식별할 수 있고 제조 및 유통 이력을 확인할 수 있는 숫자 문자 및/또는 기호의 고유한 조합.
20. GLOSSARY Batch Number (or Lot Number) A unique combination of numbers, letters, and/or symbols that identifies a batch (or lot) and from which the production and distribution history can be determined.

미국 Title 21 CFR Part 210
Sec. 210.3 정의 (11) 로트번호, 관리번호 또는 제조번호는 문자, 숫자, 기호 또는 그들의 조합으로 이루어졌으며, 제조, 공정, 포장, 대기 및 유통 등 제품 또는 다른 원료의 이력을 할 수 있다.

Sec. 210.3 Definitions

(11) Lot number, control number, or batch number means any distinctive combination of letters, numbers, or symbols, or any combination of them, from which the complete history of the manufacture, processing, packing, holding, and distribution of a batch or lot of drug product or other material can be determined.

캐나다 GUI-0001

별첨 B

제조번호 : 제조단위를 식별할 수 있는 숫자, 문자의 고유한 조합. 제조번호는 제조기록서, CoA 등에 나타난다.

Appendix B

Batch Number : A distinctive combination of numbers and/or letters that specifically identifies a batch. The batch number appears on the batch records, certificates of analysis, etc.

2. 기준 다.

일탈(Deviation) : 규정된 제조 또는 품질관리활동 등의 기준을 벗어나 이루어진 행위이다.

참고자료

PIC/S PART II

20. 용어의 정의

일탈

승인된 지시서 또는 정해진 기준으로부터의 이탈

20. GLOSSARY

Deviation

Departure from an approved instruction or established standard

3. 기준 라.

기준일탈(Out of specification) : 어떤 원인에 의해서든 시험결과가 정한 기준값 범위를 벗어난 경우이다. 기준일탈은 엄격한 절차를 마련하여 이에 따라 조사하고 문서화하여야 한다.

4. 기준 바.

반제품이란 완제품이 완료되기 이전의 모든 상태의 것이다.
다만, 공정이 완료되기 이전의 제품에 대한 용어(예. 반제품, 벌크제품, 공정중 제품 등)에 대해 EU, 캐나다에서는 다음의 참고자료와 같이 제시하고 있다.

참고자료

유럽 GMP EudraLex Vol 4.

용어의 정의
벌크제품
포장을 제외한 모든 공정이 끝난 제품
반제품
벌크제품이 되기 전 일부 공정이 진행 된 제품

Glossary
BULK PRODUCT
Any product which has completed all processing stages up to, but not including, final packaging.
INTERMEDIATE PRODUCT
Partly processed material which must undergo further manufacturing steps before it becomes a bulk product

캐나다 GUI-0001

별첨 B
벌크 제품 : 아직 최종 포장이 되지 않은, 일반적으로 시제품보다 포장 단위가 큰 의약품

Appendix B Bulk Drug : A drug in dosage form that is not in its final packaging, usually in quantities larger than the largest commercially available package size.

5. 기준 사. 버.

적격성평가 및 밸리데이션의 세부사항은 “의약품등 밸리데이션 실시에 관한 규정”(식약처 고시)을 참조한다.

6. 기준 아. 자. 차.

수율은 다음의 계산식으로 나타낼 수 있다.

$$\text{수율}(\%) = \frac{\text{실생산량}}{\text{이론생산량}} \times 100$$

참고자료

미국 Title 21 CFR Part 210
Sec. 210.3 정의 (19) 수율은 이론 생산량(의약품의 특정한 제조공정 또는 포장의 단계에서)에 대한 실생산량(동일한 단계)의 백분율을 말한다.
Sec. 210.3 Definitions (19) Percentage of theoretical yield means the ratio of the actual yield (at any appropriate phase of manufacture, processing, or packing of a particular drug product) to the theoretical yield (at the same phase), stated as a percentage

7. 기준 카. 타.

1) 완제품 : “모든 제조공정이 완료된 것”은 생산단계별 제조의 개념으로서, 모든 제조공정이 끝난 완제의약품이나 원료의약품을 말한다.
2) 완제의약품 : 일정한 제형으로 제조된 의약품으로써, 최종적으로 인체에 투여할 수 있도록 제형의 제제학적 관점에서 “제조공정이 완료된 것”이다.

참고자료

PIC/S PART II
20. 용어의 정의 완제품 시판용으로 최종 직접 용기에 포장된 제품
20. GLOSSARY Drug (Medicinal) Product The dosage form in the final immediate packaging intended for marketing.

WHO GMP Annex 3.
용어의 정의 완제품 포장 작업을 포함한 모든 생산공정을 거쳐 최종 용기에 표시기재까지 완료되어 포장된 제품. 완제품은 1개 또는 그 이상의 주성분을 포함한다.
Glossary Finished pharmaceutical product (FPP) A product that has undergone all stages of production, including packaging in its final container and labelling. An FPP may contain one or more APIs.

미국 Title 21 CFR Part 210
Sec. 210.3 정의 (4) “완제품"이란 정제, 캡슐제, 액제 등과 같이 완성된 제형을 갖춘 것을 말하는 것으로써 약효가 없는 원료약품을 포함해서(반드시 그렇지 않을 수도 있다) 주성분을 함유한 것이다. 주성분을 함유하지 아니한 완성된 제형으로서 위약(placebo)으로 사용하는 것도 포함된다.
Sec. 210.3 Definitions (4) Drug product means a finished dosage form, for example, tablet,

capsule, solution, etc., that contains an active drug ingredient generally, but not necessarily, in association with inactive ingredients. The term also includes a finished dosage form that does not contain an active ingredient but is intended to be used as a placebo.

8. 기준 파.

“원료약품”에 대한 정의에 대해 PIC/S 가입국가 등에서는 다음의 참고자료와 같이 제시하고 있다.

참고자료

미국 Title 21 CFR Part 210
Sec. 210.3 정의 (3) 원료란 의약품 생산에 사용된 구성 성분이며, 최종 완제품에 확인되지 않는 것도 포함한다.
Sec. 210.3 Definitions (3) Component means any ingredient intended for use in the manufacture of a drug product, including those that may not appear in such drug product.

유럽 GMP EudraLex Vol 4.
용어의 정의 원료 의약품 생산에 사용되는 모든 물질, 그러나 포장재는 제외한다.
Glossary STARTING MATERIAL Any substance used in the production of a medicinal product, but excluding packaging materials.

캐나다 GUI-0001

별첨 B 원료 : 완제품의 제조에 사용되는 물질, 포장자재를 포함하며, 제조지시서에 기재되며 완제품에 남아 있지 않은 용매나 공정을 돕는 물질도 포함한다.
Appendix B Raw Material : Any substance, other than in-process drug or packaging material, intended to be used in the manufacture of drugs, including those that appear in the master formula but that do not appear in the drug such as solvents and processing aids.

9. 기준 러.

1) 자재는 의약품과 직접 접촉하는 일차포장자재와 직접 접촉하지는 않지만 해당 의약품에 대한 중요한 정보가 있는 이차포장자재로 분류된다.
2) 대한약전 통칙에 의하면 용기를 막는데 쓰이는 것들도 용기의 일부이기 때문에 고무마개, 캡 및 캡의 완충재 등도 용기이다.

참고자료

유럽 GMP EudraLex Vol 4.
용어의 정의 포장자재 보관 운송을 위한 자재를 제외한 의약품 포장에 사용된 모든 재료. 의약품과 접촉하는 단계에 따라 1차, 2차로 나뉜다.
Glossary PACKAGING MATERIAL Any material employed in the packaging of a medicinal product, excluding any outer packaging used for transportation or shipment. Packaging materials are referred to as primary or secondary according to whether or not they are intended to be in direct contact with the product.

캐나다 GUI-0001
별첨 B 포장자재 : 라벨, 인쇄물과 같이 제품에 직접 접촉하는 자재
Appendix B Packaging Material : Labels, printed packaging materials and those components in direct contact with the dosage

10. 기준 서.

"제조"에 대한 정의에 대해 PIC/S 가입국가 등에서는 다음의 참고자료와 같이 제시하고 있다.

참고자료

미국 Title 21 CFR Part 210
Sec. 210.3 정의 (12) 제조란 공정, 포장, 대기와 라벨링 작업, 시험, 품질관리를 모두 포함한다.
Sec. 210.3 Definitions (12) Manufacture, processing, packing, or holding of a drug product includes packaging and labeling operations, testing, and quality control of drug products.

유럽 GMP EudraLex Vol 4.
용어의 정의 제조 자재의 구매, 생산, 품질관리, 출하, 보관, 배송 등 의약품과 관련한 모든 관리를 포함한다.
Glossary MANUFACTURE All operations of purchase of materials and products, Production, Quality Control, release, storage, distribution of medicinal products

and the related controls.

11. 기준 어.

1) 제조단위{로트(Lot)와 배치(Batch)} : 로트 또는 배치(Batch)는 동일한 의미이다.
2) 제조단위는 다음과 같이 구성한다.
   가) 완제품, 원료약품, 자재 등 의약품 제조에 사용하는 경우, 동일 제조단위로 정하기 위해서는 균질성을 갖는 과학적 근거가 있어야 한다.
   나) 서브로트의 관리
   (1) 서브로트의 정의: 하나의 로트로 공정을 시작하였는데 타당한 사유로 다음 공정에서 여러 개의 로트로(예 : 중요 공정의 분리 또는 포장을 분할하거나 포장형태·재질을 나누는 경우 등) 나누어야 할 때 이를 서브로트라고 한다.
   (2) 서브로트의 표시: -1, -2 등 서브로트(또는 개별 로트)를 부여하는 등 적절한 표시를 하여 추적이 가능하도록 하여야 한다.

참고자료

PIC/S PART II

20. 용어의 정의

제조단위(또는 로트)

하나의 공정 또는 일련의 공정을 통해 생산되어 규정 범위 내에서 균질하다고 예상되는 특정 분량의 물질. 연속 생산의 경우 제조단위는 생산물의 특정 부분에 해당한다. 제조단위의 크기는 일정한 양 또는 일정한 시간 동안 생산된 양으로 규정할 수 있다.

20. GLOSSARY

Batch (or Lot)

A specific quantity of material produced in a process or series of processes so that it is expected to be homogeneous within specified limits. In the case of continuous production, a batch may correspond to a defined fraction of the production. The batch size can be defined either by a fixed quantity or by the amount produced in a fixed time

interval.

유럽 GMP EudraLex Vol 4.

용어의 정의

배치(로트)

하나의 공정 또는 연속된 공정을 통해 생산 된 출발 물질, 포장 자재 또는 제품의 정해진 수량으로써 균질한 특성이 기대된다. 참고 : 제조의 특정 단계를 완료하기 위해 필요시 배치를 분할 수 있다. 이 후 최종 균질한 배치 생산를 위해 통합된다. 연속 생산의 경우에는, 배치는 자체의 의도된 균질성에 부합한 특징을 지니도록 정의해야 한다.

Glossary

BATCH (OR LOT)

A defined quantity of starting material, packaging material or product processed in one process or series of processes so that it could be expected to be homogeneous. Note To complete certain stages of manufacture, it may be necessary to divide a batch into a number of sub batches, which are later brought together to form a final homogeneous batch. In the case of continuous manufacture, the batch must correspond to a defined fraction of the production, characterised by its intended homogeneity.

미국 Title 21 CFR Part 210

Sec. 210.3 정의

(2) 배치는 동일한 제조 공정 중에 균질한 특성과 품질을 가지고, 특정 기준 내에 적합하게 단일 과정으로 제조된 단위이다.

Sec. 210.3 Definitions

(2) Batch means a specific quantity of a drug or other material that is intended to have uniform character and quality, within specified limits, and is produced according to a single manufacturing order during the same cycle of manufacture.

일본 MHLW Ordinance No. 179

제1장 일반사항 (정의) 3. 하나의 생산 공정 및 특정 기간을 통해 제조된 균질한 품질을 지닌 단위
Chapter 1. General Provisions (Definitions) 3. “Lot” throughout this Ministerial Ordinance means a grouping of the products or raw materials (hereinafter referred to as “products, etc.”) that are manufactured so as to have a uniform quality in a series of the manufacturing process for a certain manufacturing period

1의2. 품질경영

기 준

의약품제조업자는 품질로 인해 안전성, 유효성의 문제가 없도록 의약품을 제조하여야 한다. 품질 목표 달성은 의약품 제조업의 경영진의 책임이며, 이러한 목표 달성을 위하여 의약품의 제조 및 품질관리에 관계된 의약품 제조업의 경영진과 작업원은 적절한 품질보증시스템을 마련하여야 한다. 품질보증시스템은 제조 및 품질관리, 품질관리, 품질평가, 품질위험관리 등을 포함하여 적절하게 시행하여야 한다.

가. 품질보증은 의약품의 품질을 확보하는 모든 활동을 포함한다.

나. 제조 및 품질관리는 의약품이 허가된 품질기준에 따라 일관성 있게 생산, 관리됨을 보장하는 체계이다.

다. 품질관리는 검체채취, 규격 및 시험, 그리고 조직, 문서화, 출하 절차와 관련된 체계이다.

라. 품질평가는 공정의 일관성 확인, 원료약품 및 완제품의 품질 경향 파악 및 규격의 적절성 확인, 제품 및 공정 개선이 필요한 부분을 파악하는 체계이다.

마. 품질위험관리는 품질에 대한 위험을 평가, 관리, 공유, 검토하는 체계이다.

해 설

1) 의약품제조업자는 용도에 적합하고 판매허가요건에 부합하며 부적절한 안전성, 품질 또는 효력으로 인해 환자가 위험에 처하는 일이 없도록 의약품을 제조하여야 한다.
2) 이러한 품질 목표 달성은 고위 경영진의 책임이며 회사 내 여러 부서 및 모든 방면 임직원, 납품업체 및 유통업자의 참여와 헌신을 필요로 한다.
3) 품질목표를 확실히 달성하기 위해서는 GMP, 품질관리 및 품질리스크 관리를 통합하는 품질보증시스템을 포괄적으로 설계하고 올바르게 시행하여야 한다. 이 시스템은 완전히 문서화하여야 하고 그 유효성을 모니터하여야 한다.
4) 품질보증시스템의 모든 부분에는 자격을 갖춘 직원과 적절하고 충분한 건물, 설비 및 시설과 같은 자원을 제공하여야 한다. 의약품 제조업 허가를 받은 자는 부가적인 법적 책임이 따른다.
5) 품질보증, GMP, 품질관리, 품질리스크관리의 기본적인 개념은 상호 연관되어 있다. 의약품 생산 및 관리에 있어 이들의 관계와 근본적인 중요성은 강조되어야 한다.

참고자료

PIC/S PART I

Chapter 1 Quality Management

PRINCIPLE

The holder of a manufacturing authorisation must manufacture medicinal products so as to ensure that they are fit for their intended use, comply with the requirements of the Marketing Authorisation and do not place patients at risk due to inadequate safety, quality or efficacy. The attainment of this quality objective is the responsibility of senior management and requires the participation and commitment by staff in many different departments and at all levels within the company, by the company's suppliers and by the distributors. To achieve the quality objective reliably there must be a comprehensively designed and correctly implemented system of Quality Assurance Incorporating Good Manufacturing Practice, and thus Quality Control and Quality Risk Management. It should be fully documented and its effectiveness

monitored. All parts of the Quality Assurance systems should be adequately resourced with competent personnel, and suitable and sufficient premises, equipment and facilities. There are additional legal responsibilities for the holder of the manufacturing authorisation and for the authorised person(s). The basic concepts of Quality Assurance, Good Manufacturing Practice, Quality Control and Quality Risk Management are inter-related. They are described here in order to emphasise their relationships and their fundamental importance to the production and control of medicinal product

2. 시설 및 환경의 관리

2.1 시설관리

기 준

의약품 제조소는 「의약품 등의 제조업 및 수입자의 시설기준령」에서 정한 시설기준에 맞도록 필요 시설을 갖추어야 하며, 다음 각 목에 따라 정기적으로 점검하여 의약품의 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 의약품의 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. 의약품의 제조 및 시험에 사용되는 중요 기계·설비에 대하여 교정 및 적격성 평가를 하여야 하고, 작동절차와 기준을 문서화할 것

자. 생약(한약)을 원료로 사용하는 의약품 제조소는 가목부터 아목까지

의 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, 반제품, 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

해 설

시설(Hardware)은 “의약품 등의 제조업 및 수입자 시설기준령”에 정하였고 “시설관리” 부분은 관리적인 측면(Software)만 정하고 있다. 상세한 사항은 부록 1의 의약품제조소 시설을 참고한다.

1. 기준 가

작업소의 기계·설비 배치도를 구비하고, 기계·설비는 제조공정의 흐름에 따라 논리적으로 배치함으로써 공정 중 교차오염과 혼동을 최소화 한다.

참고자료

PIC/S PART I

제3장 - 시설 및 설비

3.7 건물은 가급적 작업 순서와 필요한 청정도에 따른 논리적인 순서에 따라 연결된 구역에서 제조가 이루어질 수 있도록 배치하여야 한다.

3.8 작업공간과 공정 중 보관 공간은 각종 의약품 또는 원료 간 혼동 위

험을 최소화 하고 교차오염, 제조 혹은 관리 단계를 빼먹거나 잘못 적용할 위험을 최소화하도록 설비와 원자재를 질서정연하고 논리적으로 배치하기에 적절하여야 한다.

3.34 제조설비는 용도에 적합하게 설계, 설치 및 유지관리하여야 한다.

CHAPTER 3 - PREMISES AND EQUIPMENT

3.7. Premises should preferably be laid out in such a way as to allow the production to take place in areas connected in a logical order corresponding to the sequence of the operations and to the requisite cleanliness levels.

3.8. The adequacy of the working and in-process storage space should permit the orderly and logical positioning of equipment and materials so as to minimise the risk of confusion between different medicinal products or their components, to avoid cross-contamination and to minimise the risk of omission or wrong application of any of the manufacturing or control steps.

3.34. Manufacturing equipment should be designed, located and maintained to suit its intended purpose.

WHO GMP Annex 3.

12. 시설

12.2. 시설의 설계와 배치는 실수로 인한 위험을 최소화 하도록 해야 하며, 효과적인 세척과 교차오염, 먼지의 축적 등과 같은 의약품 품질에 악영향을 끼치는 일반적인 것들을 피할 수 있도록 유지되어야 한다.

12.4. 시설은 제조공정을 원료나 제품으로부터 발생할 수 있는 오염원을 최소화 하기 위한 환경에 위치 되어야 한다.

12.10. 시설은 원료나 작업원의 흐름에 맞게 배치되어야 한다.

12.25. 시설은 작업 절차와 요구되는 청정도 수준에 상응하고 논리적으로 질서정연한 작업이 이루어질 수 있도록 배치되어야 한다.

13. 설비

13.1. 설비의 설계와 배치는 실수로 인한 위험을 최소화 하도록 해야 하며, 효과적인 세척과 교차오염, 먼지의 축적 등과 같은 의약품 품질에 악영향을 끼치는 일반적인 것들을 피할 수 있도록 유지되어야 한다.

13.2. 설비는 오류나 위험을 최소화할 수 있도록 설치되어야 한다.

12. Premises

12.2 The layout and design of premises must aim to minimize the risk of errors and permit effective cleaning and maintenance in order to avoid cross-contamination, build-up of dust or dirt, and in general, any adverse effect on the quality of products.

12.4 Premises should be situated in an environment that, when considered together with measures to protect the manufacturing process, presents minimum risk of causing any contamination of materials or products.

12.10 Premises should be designed to ensure the logical flow of materials and personnel.

12.25 Premises should preferably be laid out in such a way as to allow the production to take place in areas connected in a logical order corresponding to the sequence of the operations and to the requisite cleanliness levels.

13. Equipment

13.1 Equipment must be located, designed, constructed, adapted and maintained to suit the operations to be carried out. The layout and design of equipment must aim to minimize the risk of errors and permit effective cleaning and maintenance in order to avoid cross-contamination, build-up of dust or dirt, and, in general, any adverse effect on the quality of products.

13.2 Equipment should be installed in such a way as to minimize any risk

미국 Title 21 CFR Part 210

Sec. 211.42 디자인 및 설계

(b) 건물 및 설비는 다른 원료, 의약품, 용기, 표시자재, 중간체 등간의 혼동(mix-ups)과 오염의 방지를 위해서 설비 및 원재료 등의 정열과 배치를 위한 적절한 공간을 가지고 있어야 한다. 건물 또는 설비 내의 원료, 의약품, 용기, 표시자재, 중간체 등의 동선은 혼동 및 오염의 방지하도록 설계되어야 한다.

Sec. 211.42 Design and construction features

(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

캐나다 GUI-0001

시설

사유

의약품 제조 시설은 오염을 방지하기 위하여 세척이 용이하고 정돈할 수 있도록 설계되고 건축 되어야 한다. 정기적은 유지가 필요하며, 궁극적 목적은 제품의 품질을 위함이다.

설비

사유

다른 제품, 먼지, 이물, 윤활제, 설비로부터의 이물 등으로부터의 오염을 막기 위해 설비에 대한 요건이 필요하다. 오염은 설비를 제대로 유지하지 못하는 경우, 설비의 오용, 허용치 이상의 과도한 사용, 낡은 설비의 사용등에 기인한다. 설비는 적절히 세척 될 수 있도록 배치되어야 하고, 다른 공정을 방해 하지 않도록 위치해야 한다. 또한 사람의 움직임을 최소화 하고, 원료의 흐름을 최적화 시키도록 한다. 균질한 제품의 품질을 유지하기 위하여 설비는 그 사용 목적에 적합하게 사용되어야 한다.

해석

1. 의약품이 생산되거나 포장되는 곳의 건물은 생산 공정에 있어 원료나 의약품의 오염을 최소화 하도록 위치되어야 한다.
2. 시설은 해충의 유입이나, 외부로부터의 이물질 유입을 막을 수 있도록 설계, 건축되고 유지 되어야 한다.

Premises

Rationale

The pharmaceutical establishment should be designed and constructed in a manner that permits cleanliness and orderliness while preventing contamination. Regular maintenance is required to prevent deterioration

of the premises. The ultimate objective of all endeavours is product quality.

Equipment

Rationale

The purpose of these requirements is to prevent the contamination of drugs by other drugs, by dust, and by foreign materials such as rust, lubricant and particles coming from the equipment. Contamination problems may arise from poor maintenance, the misuse of equipment, exceeding the capacity of the equipment and the use of worn-out equipment. Equipment arranged in an orderly manner permits cleaning of adjacent areas and does not interfere with other processing operations. It also minimizes the circulation of personnel and optimizes the flow of materials. The fabrication of drugs of consistent quality requires that equipment perform in accordance with its intended use.

Interpretation

1. Buildings in which drugs are fabricated or packaged are located in an environment that, when considered together with measures being taken to protect the manufacturing processes, presents a minimal risk of causing any contamination of materials or drugs.
2. The premises are designed, constructed, and maintained such that they prevent the entry of pests into the building and also prevent the migration of extraneous material from the outside into the building and from one area to another.

2. 기준 나.

1) 의약품 제조·품질에 사용되는 중요 기계·설비에 대하여는 사용하기 전 먼저 종합적인 관리를 할 수 있는 등록대장 및 관리대장을 작성한다.
2) 품질에 직접적인 영향을 미치는 공정 등에 사용되는 기계·설비는 가동일지 또는 사용기록 등의 적당한 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.

참고자료

캐나다 GUI-0001

설비

5.5. 중요 공정이나 시험에 사용되는 설비의 경우, 사용기록이 유지되어야 한다. 이러한 기록은 제품명, 사용일자, 중대한 고장이나 작동이상 등을 기록해야 한다. 이러한 정보는 수집되고 제품에 악영향을 끼치는지 검토 되어야 한다.

Equipment

5.5 For equipment used for significant processing or testing operations, usage logs are maintained. These logs should include identification of products, dates of operation, and downtime due to frequent or serious malfunctions or breakdowns. The information should be collected to facilitate the identification of negative performance trends.

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) 공정 중 사용하는 물(정제수, 주사용수 등)은 완제품에 잔류하지 않더라도 제조공정 중 의약품과 직접 접촉 또는 반응하여 제품의 품질에 영향 (예 : 원료약품의 용해 또는 잔류에 의한 영향)을 미칠 수 있기 때문에 완제품의 구성성분으로 존재하게 되는 원료약품과 동등하게 관리하여야 한다.

참고자료

PIC/S PART I

제3장 시설 및 설비

3.43. 증류수, 탈이온수, 해당하는 경우 기타 용수 배관은 미생물오염에 대한 행동기준과 취하여야할 조치를 상세히 기술한 절차문서에 따라 위생처리하여야 한다.

CHAPTER 3. PREMISES AND EQUIPMENT

3.43. Distilled, deionized and, where appropriate, other water pipes should be sanitised according to written procedures that detail the action limits for microbiological contamination and the measures to be taken.

WHO GMP Annex 3.

14. 재료

14.6. 제조용수는 사용하고자 하는 용도에 적합하여야 한다.

14. Materials

14.6 Water used in the manufacture of pharmaceutical products should be suitable for its intended use.

일본 MHLW Ordinance No. 2

건물 및 시설

제9조 제조소의 건물과 시설은 아래의 조건에 적합하여야 한다.

(6) 제조용수는 (설비와 시설의 세척, 용기의 세척을 포함) 용도에 적합한 양과 질이 확보되는 용수 공급을 갖추고 있어야 한다.

Buildings and Facilities

Article 9 The buildings and facilities of the manufacturing site of the products shall comply with the following requirements

(6) To be provided with the facilities for supplying water (including those for cleaning the facilities and equipment and for washing the containers) of the quality and quantity necessary for the manufacturing.

캐나다 GUI-0001

설비

3.7. 용수의 정제, 보관, 공급 설비는 적절한 화학적, 미생물적 순도를 가진 원수를 이용하여 공급될 수 있도록 한다.

Equipment

3.7 Water purification, storage, and distribution equipment is operated in a manner that will ensure a reliable source of water of the

appropriate chemical and microbial purity.

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 반제품이나 완제의약품의 오염 위험을 피할 수 있도록 두어야 한다.

참고자료

PIC/S PART I
제3장 - 시설 및 설비 3.42. 고정 배관에는 내용물 및 가능한 경우 흐름방향을 구분할 수 있도록 명확하게 표시하여야 한다.
CHAPTER 3 - PREMISES AND EQUIPMENT 3.42. Fixed pipework should be clearly labelled to indicate the contents and, where applicable, the direction of flow.

미국 Title 21 CFR Part 210
Sec. 214.48. 배관 (a) 상수는 제품의 오염방지를 위하여 지속적인 양압으로 공급되어야 한다. 상수는 “Environmental Protection Agency's Primary Drinking Water Regulations” 40 CFR par 141에 적합해야하며, 그렇지 않은 경우에는 사용해서는 안 된다.
Sec. 211.48 Plumbing (a) Potable water shall be supplied under continuous positive pressure in a plumbing system free of defects that could contribute contamination to any drug product. Potable water shall meet the standards prescribed in the Environmental Protection Agency's

Primary Drinking Water Regulations set forth in 40 CFR part 141. Water not meeting such standards shall not be permitted in the potable water system

캐나다 GUI-0001

설비

3.5. 고정 배관은 명확하게 그 내용물과 방향을 표시해야 한다.

Equipment

3.5 Fixed pipework is clearly labelled to indicate the contents and, where applicable, the direction of flow.

5. 기준 마.

1) 윤활유, 가열액 또는 냉각제와 같이 설비 운전과 관련된 모든 물질은 반제품 또는 API의 품질을 공식적 또는 기타 확립된 규격을 초과하여 변화시키지 않도록 반제품 또는 API와 접촉하지 않아야 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 I

제5장 공정 설비

5.14 윤활유, 가열액 또는 냉각제와 같이 설비 운전과 관련된 모든 물질은 반제품 또는 API의 품질을 공식적 또는 기타 확립된 규격을 초과하여 변화시키지 않도록 반제품 또는 API와 접촉하지 않아야 한다. 가능하면 식품 등급의 윤활유와 오일을 사용하여야 한다.

CHAPTER 5 PROCESS EQUIPMENT

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.

WHO GMP Annex 3.
14. 재료 14.3. 윤활제, 냉각제와 같이 설비 작업 관련 물질은 재품과 직접 접촉해서는 안 되며, 그러한 원료들은 가능하다면, 적절한 등급 (예 : 식용)을 사용하여 위험을 최소화해야 한다.
14. Materials 14.3 No materials used for operations such as cleaning, lubrication of equipment and pest control, should come into direct contact with the product. Where possible, such materials should be of a suitable grade (e.g. food grade) to minimize health risks.

미국 Title 21 CFR Part 210
Sec. 214.65. 설비 설치 (b) 윤활제, 냉각제와 같이 설비 작업 관련 물질은 공식적인 또는 별도로 설정된 기준을 벗어나 원료, 용기, 중간체등의 품질을 변화시키지 않도록 중간체 또는 주원료와 접촉해서는 안 된다.
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.

6. 기준 바.

1) 공정에 물을 사용하지 않거나 설비 상 하수구 설치가 필요하지 않는 한 하수구를 설치하지 않는 것이 일반적이다. 가능한 한 노출형 수관은 피하여야 하나 필요한 경우 청소와 소독이 용이하도록 얕아야 한다. 또한 역류하지 않도록 한다.

2) 무균제조에 사용되는 A 및 B등급 구역에 싱크대와 배수시설을 설치해서는 안 된다.

참고자료

PIC/S PART I

제3장 시설 및 설비

3.11. 배수구는 크기가 적절하여야 하고 방취판을 설치하여야 한다. 가능한 노출형 수관은 피하여야 하나 필요한 경우 청소와 소독이 용이하도록 얕아야 한다.

CHAPTER 3 PREMISES AND EQUIPMENT

3.11. Drains should be of adequate size, and have trapped gullies. Open channels should be avoided where possible, but if necessary, they should be allowed to facilitate cleaning and disinfection.

PIC/S GMP Annex 1

PREMISES

50. Sinks and drains should be prohibited in grade A/B areas used for aseptic manufacture.

미국 Title 21 CFR Part 210

Sec. 214.48. 배관

(b) 배수관은 적절한 크기와, 필요한 경우 역류(back-siphonage)를 방지할 수 있도록 공기차단(air break) 설비 또는 적절한 설비를 구비하여야 한다.

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

7. 기준 사.

1) 설비의 예방적 유지관리를 위한 일정 및 절차(업무 분장 포함)를 수립하

여야 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 I
제3장 시설 및 설비 3.44. 결함이 있는 설비는 가능하면 작업소 및 품질관리구역에서 치우거나 적어도 결함이 있음을 명확히 표시하여야 한다.
CHAPTER 3. PREMISES AND EQUIPMENT 3.44. Defective equipment should, if possible, be removed from production and quality control areas, or at least be clearly labelled as defective.

WHO GMP Annex 3.
13. 설비 13.10. 결함이 있는 설비는 생산 또는 QC 지역에서 치워져야 된다. 불가능한 경우 사용을 막기 위해 명확하게 표시해야 한다.
13. Equipment 13.10 Defective equipment should be removed from production and QC areas. If this is not possible, it should be clearly labelled as defective to prevent use.

캐나다 GUI-0001
설비 5.2 사용목적에 적합하지 않은 설비는 제조, 포장, 시험실에서 제거하고, 용이하지 않은 경우 명확하게 표시하여야 한다.
Equipment

5.2 Equipment that is unsuitable for its intended use is removed from fabrication, packaging/labelling, and testing areas. When removal is not feasible unsuitable equipment is clearly labelled as such.

8. 기준 아.

1) 반제품 또는 완제의약품의 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) 중요공정이나 시험에 사용되는 설비는 그 사용기록을 유지해야 한다. 그 기록에는 제품명, 사용일자, 중요한 고장이나 작동이상 등을 포함한다. 이러한 정보는 수집되고 제품의 악영향에 대해서 평가되어야 한다.
3) 중요 설비의 현 교정상태를 알 수 있고 확인할 수 있어야 한다.

참고자료

PIC/S PART I

제4장 문서

4.27 제조 및 시험 설비의 주요사항에 대한 명확한 절차문서가 있어야 한다.

4.28 모든 밸리데이션, 교정, 유지관리, 청소 또는 수리작업을 기록한 주요 또는 중요설비에 대해 일자 및 이러한 작업을 수행한 자의 신원을 포함한 일지가 있어야 한다.

CHAPTER 4. DOCUMENTATION

4.27. Clear operating procedures should be available for major items of manufacturing and test equipment.

4.28. Log books should be kept for major or critical equipment recording, as appropriate, any validations, calibrations, maintenance, cleaning or repair operations, including the dates and identity of people who carried these operations out.

일본 MHLW Ordinance No. 2

(건물 및 시설)

제10조 제조자는 공정 관리와 관련된 아래의 의무를 적절히 수행하기 위해 제조부서를 두어야 한다.

(8) 시설과 건물에 대한 정기적인 유지보수를 실시하고 교정과 측정 등을 실시하고 그 기록을 보관 하여야 한다.

(Buildings and Facilities)

Article 10 The manufacturer, etc. shall have the manufacturing department appropriately conduct the following duties concerned with manufacturing control in accordance with the documented procedure, etc.

(8) To conduct periodical maintenance of the buildings and facilities and to establish and maintain records of the maintenance, and to calibrate. appropriately the measuring equipment and to establish and maintain records of the calibration.

캐나다 GUI-0001

설비

5.3. 중요 공정, 포장, 실험등에 사용되는 설비, 자동화설비를 포함하여 IQ, OQ를 실시하여야 하고, 그 결과는 문서화하여야 한다. 이와 관련한 안내서는 Pharmaceutical Dosage Forms (GUI-0029) and PIC/S 부속서 11: Computerised Systems를 따른다.

5.4. 중요공정이나 시험에 사용되는 설비는 정해진 절차에 따라 교정되고 검정 되어야 한다. 그 결과는 기록되어야 한다.

5.5. 중요공정이나 시험에 사용되는 설비는 그 사용기록을 유지해야 한다. 그 기록에는 제품명, 사용일자, 중요한 고장이나 작동이상 등을 포함한다. 이러한 정보는 수집되고 제품의 악영향에 대해서 평가되어야 한다.

Equipment

5.3 Equipment used during the critical steps of fabrication, packaging/ labelling, and testing, including computerized systems, is subject to installation and operational qualification. Equipment qualification is documented. Further guidance is provided in Health Canada's document entitled Validation Guidelines for Pharmaceutical Dosage Forms (GUI-0029) and PIC/S Annex 11: Computerised Systems

(http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/docs/comput-inform_tc-tm-eng.php).

5.4 Equipment used for significant processing and testing operations is calibrated, inspected or checked in accordance with a written program. Records are kept.

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 갖출 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.

2.2 자동화장치 등의 관리

기 준

가. 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 기록할 것

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

다. 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) 자동화장치는 등은 설치 시 밸리데이션을 실시하고 정기적으로 관리한다. 밸리데이션 실시 전 자동화장치의 밸리데이션 계획은 품질(보증)부서에 의해 확인·승인되어야 한다.
   예를 들어, 의약품 제조업에서 사용하는 자동화장치는 시험실 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

PIC/S 부속서 11
시스템 8. 데이터는 권한 있는 자만이 입력하고 수정할 수 있다. 데이터의 무단 입력을 방지하기 위해 적합한 방법으로는 열쇠, 패스카드, 개인코드, 컴퓨터 단말기에의 접근제한 등을 들 수 있다. 개인의 비밀번호 변경을 포함하여, 데이터 입력 및 수정에 필요한 권한의 부여, 취소, 변경에 대한 명확한 절차가 있어야 한다. 권한 없는 자에 의한 접근시도를 기록할 수 있는 시스템의 구축을 검토하여야 한다. 10. 컴퓨터화 시스템은 중요 데이터를 입력하거나 확인한 작업원의 신원을 기록하여야 한다. 입력된 데이터의 수정 권한은 지정된 자만이 가지고 있어야 한다. 중요데이터의 입력에 대한 어떠한 변경도 승인을 받아야 하며 변경 사유를 기록하여야 한다. 모든 입력과 수정 사항에 대한 완전한 기록을 만드는 시스템(감사추적)의 구축을 검토하여야 한다.
SYSTEM 8. Data should only be entered or amended by persons authorised to do so. Suitable methods of deterring unauthorised entry of data include the use of keys, pass cards, personal codes and restricted access to computer terminals. There should be a defined procedure for the issue, cancellation, and alteration of authorisation to enter and amend data, including the changing of personal passwords. Consideration should be given to systems allowing for recording of attempts to access by unauthorised persons. 10. The system should record the identity of operators entering or confirming critical data. Authority to amend entered data should be restricted to nominated persons. Any alteration to an entry of critical data should be authorised and recorded with the reason for the change. Consideration should be given to the system creating a complete record of all entries and amendments (an "audit trail").

미국 Title 21 CFR Part 211
Sec. 211.68. 자동식, 기계식, 전자식 설비 (b) 컴퓨터 또는 관련 시스템을 적절하게 관리하여, 허가 받은 작업원만 마

스터 생산 및 관리 기록서 또는 기타 기록서를 변경할 수 있게 한다. 컴퓨터 또는 관련 시스템에 공식이나 기타 기록 또는 데이터를 입출력할 때는 정확성을 점검한다. 입출력 확인의 주기와 정도는 컴퓨터 또는 관련 시스템의 복잡성 및 신뢰성에 따라 결정한다. 컴퓨터 또는 관련 시스템에 입력된 데이터의 배업 파일을 유지하여야 하나, 시험분석과 관련하여 실시한 계산 같이 일부 데이터가 컴퓨터 처리 과정 또는 기타 자동처리 과정에서 없어지는 경우는 예외로 한다. 이와 같은 경우에는 적절한 밸리데이션 데이터와 함께 프로그램에 대한 기록 문서를 유지한다. 백업 데이터를 정확하고 완벽하게 유지하며 변형, 부주의에 의한 삭제 또는 손실로부터 보호하기 위하여, 복제본, 테이프 또는 마이크로필름 같은 대체 시스템이나 하드 카피를 유지하여야 한다.
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 elated 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.

2. 기준 나. 다.

1) 자동화장치 등의 기록은 조작 또는 변경되지 않도록 권한이 부여된 자만 접근이 가능하도록 제한규정을 정하는 등 해당 운영시스템에 적합한 보안조치가 있어야 한다.
2) 자동화장치 등의 자료의 기록·보관은 PIC/S GMP 가이드의 Annex 11

Computerised systems을 참고한다.

참고자료

PIC/S 부속서 11

시스템

13. 데이터는 고의적 또는 우발적인 훼손에 대비하여 물리적 또는 전자적인 수단으로 보호하여야 하며 이는 본 안내서의 4.9항을 준수하여야 한다. 저장된 데이터의 접근성, 내구성, 정확성을 확인하여야 한다. 컴퓨터 설비 또는 그 프로그램을 변경하고자 하는 경우 앞에 언급된 사항을 사용되고 있는 저장 장치에 적절한 주기로 실시하여야 한다.
14. 데이터는 주기적으로 백업하여야 한다. 백업 데이터는 별도의 안전한 장소에 필요한 기간 동안 보관하여야 한다.

System

13. Data should be secured by physical or electronic means against wilful or accidental damage, and this in accordance with item 4.9 of the Guide. Stored data should be checked for accessibility, durability and accuracy. If changes are proposed to the computer equipment or its programs, the above mentioned checks should be performed at a frequency appropriate to the storage medium being used.
14. Data should be protected by backing-up at regular intervals. Back-up data should be stored as long as necessary at a separate and secure location.

2.3 환경관리

기 준

의약품 제조소는 의약품 제조공정 중의 오염을 방지하기 위하여 다음 각 목에 따라 적절한 작업환경을 유지·관리하고 그 내용을 기록하여야 한다.

가. 의약품의 종류·제형·제조방법 및 제조시설 등에 따라 작업소의 청정구역과 청정등급을 설정하여야 하며, 그 청정등급이 유지되도록 정기적으로 점검하고 관리할 것

나. 공기조화장치의 성능을 정기적으로 점검하고 청정등급 및 작업실 간의 차압(差壓)이 유지되도록 할 것

다. 제조조건과 보관조건에 적절한 온도 및 습도가 유지되도록 정기적으로 점검할 것

해 설

1. 기준 가.

청정도 유지 : 청정등급을 설정한 구역(작업소, 시험실, 보관소 등)은 설정등급의 유지여부를 정기적으로 모니터링하여 설정등급을 벗어나지 않도록 관리한다. 부록 1의 의약품제조소 시설기준 (구조・설비)을 참고한다.

2. 기준 나.

1) 공기조화장치 : 공기조화장치는 청정등급유지에 필수적이고 중요하므로 그 성능이 유지되고 있는지 주기적으로 점검・기록하고 필요한 조치를 취한다.
2) 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.

참고자료

PIC/S PART I

제5장 생산

5.20 교차오염 방지 조치 및 그 효과는 정해진 절차에 따라 주기적으로 점검하여야 한다.

CHAPTER 5. PRODUCTION

5.20 Measures to prevent cross-contamination and their effectiveness should be checked periodically according to set procedures.

미국 Title 21 CFR Part 210
Sec. 211.46. 환기, 공기 여과, 난방 및 냉방 (a) 적절한 환기 시설을 구비해야 한다. (b) 의약품의 제조, 가공, 포장 또는 보관을 위해 적절한 경우, 공기 압력, 미생물, 먼지, 습도, 온도의 적절한 관리를 위한 설비를 구비해야 한다.
Sec.211.46 Ventilation, air filtration, air heating and cooling. (a) Adequate ventilation shall be provided. (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.

3. 기준 다.

작업실과 보관소는 취급하는 제품의 품질에 영향을 미치지 않는 알맞은 온도와 필요시 습도를 미리 결정하고 그에 따라 공기조화장치를 설치한다. 온·습도의 기준을 제품의 특성에 따라 설정하고 정기적으로 점검·기록한 다.

참고자료

PIC/S PART I
제3장 - 시설 및 설비 3.12 작업소는 작업소 내에서 취급하는 제품 및 시행되는 작업과 외부환경 모두에 적절한 공기조절장치(온도 및 필요한 경우 습도와 여과를 포함)를 사용하여 효과적으로 환기를 실시하여야 한다. 3.19 보관소는 우수한 보관조건을 확보할 수 있도록 설계하고 조정하여 야 한다. 특히 보관소는 깨끗하고 건조하여야 하며 적절한 온도 범위 내로 유지되어야 한다. 특별한 보관 조건(예를 들어 온도, 습도)이 요구되는 경우 이러한 조건을 제공하고 확인하고 모니터링 하여야 한다.
CHAPTER 3. PREMISES AND EQUIPMENT 3.12 Production areas should be effectively ventilated, with air control facilities (including temperature and, where necessary, humidity and filtration)appropriate both to the products handled, to the

operations undertaken within them and to the external environment.

3.19 Storage areas should be designed or adapted to ensure good storage conditions. In particular, they should be clean and dry and maintained within acceptable temperature limits. Where special storage conditions are required (e.g. temperature, humidity) these should be provided, checked and monitored.

3. 조직

3.1 조직의 구성

기 준

가. 제조소에 서로 독립된 제조부서와 품질(보증)부서를 두고 각각 책임자를 두어야 하며, 이 경우 겸직해서는 안 된다. 다만, 방사성의약품 제조업소, 의료용 고압가스 제조업소 또는 모든 품목을 위탁제조하거나 소분(小分)하는 업소의 경우에는 겸직할 수 있다.

나. 가목의 책임자는 법 제36조제3항에 따른 제조관리자로서 이 기준에 관한 충분한 지식을 가진 사람이어야 한다.

다. 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.

해 설

1. 기준 가.

1) 제조소의 운영조직중 제조부서와 품질(보증)부서는 독립적으로 운영될 수 있도록 책임과 권한을 분명히 구분한다.

2) 겸직 제한

가) 독립의 원칙에 따라 품질(보증)부서책임자와 제조부서책임자는 겸직할 수 없다. 다만, 방사성의약품 제조업소, 의료용고압가스 제조업소 또는 모든 품목을 위탁제조하거나 소분하는 업소의 경우에는 겸직할 수 있다.

나) 약사법 규정에 따라 품질(보증)부서책임자와 제조부서책임자는 당해

제조소의 제조관리업무 이외의 업무에 종사할 수 없다.

참고자료

PIC/S PART I
제2장 직원 주요 직원 2.3 주요직원에는 제조부서책임자, 품질관리부서 책임자가 포함되며 이 중 적어도 한 명이 제품 출하 인증을 담당하지 않는 경우 해당 업무를 담당하는 유권한자가 포함된다. 일반적으로 풀타임 근무 직원들이 핵심 직위를 갖게 된다. 제조 부서와 품질 관리부서의 책임자는 서로 독립되어 있어야 한다. 그것은 2.5, 2.6, 2.7에 열거되어 있는 기능들 중 일부를 위임하는데 있어서도 동일하게 적용된다. 제5장 제조 일반사항 5.1 제조는 자격을 갖춘 사람이 수행하고 감독하여야 한다. 제6장 품질관리 일반사항 6.1 각 제조허가소지자는 품질관리부서를 두어야 한다. 품질관리부서는 다른 부서와 독립되어 있어야 하고 적합한 자격과 경험을 갖춘 사람의 관리 하에 있어야 하며 이 관리자가 자유롭게 이용할 수 있는 하나 이상의 품질관리 시험실이 있어야 한다. 품질관리업무를 효율적이고 확실하게 수행할 수 있도록 하기 위해 적절한 자원을 사용할 수 있어야 한다.
Chapter 2. Personnel KEY PERSONNEL 2.3. Key Personnel includes the head of Production, the head of Quality Control, and if at least one of these persons is not responsible for the release of products the authorised person(s) designated for the purpose. Normally key posts should be occupied by full-time personnel. The heads of Production and Quality Control must be independent from each other. In large organisations, it may be necessary to delegate some of the

functions listed in 2.5., 2.6. and 2.7.

Chapter 5. Production

GENERAL

5.1. Production should be performed and supervised by competent people.

Chapter 6. QUALITY CONTROL

GENERAL

6.1. Each holder of a manufacturing authorisation should have a Quality Control Department. This department should be independent from other departments, and under the authority of a person with appropriate qualifications and experience, who has one or several control laboratories at his disposal. Adequate resources must be available to ensure that all the Quality Control arrangements are effectively and reliably carried out.

WHO GMP Annex 3.

9. 작업원

주요인물

9.6 주요 인물로는 생산 부서의 장, 품질 조직의 장, AP가 있다. 일반적으로 품질 조직은 QA와 QC를 포함한다. 한 부서에 이 두 기능이 통합된 경우도 있다. 또한 AP가 품질 조직의 업무가운데 하나 이상을 맡을 수 있다. 일반적으로 정규 직원이 주요 직책을 맡아야 한다. 생산 및 품질 조직의 장은 서로 독립되어 있어야 한다. 큰 조직에서도 업무의 일부를 위임할 필요가 았을 수 있으나, 책임이 위임되는 것은 아니다.

9. Personnel

Key personnel

9.6 Key personnel include the heads of production, the head(s) of quality unit(s) and the authorized person. The quality unit(s) typically comprise the quality assurance and quality control functions. In some cases, these could be combined in one department. The authorized person may also be responsible for one or more of these quality unit(s). Normally, key posts should be occupied by

full-time personnel. The heads of production and quality unit(s) should be independent of each other. In large organizations, it may be necessary to delegate some of the functions; however, the responsibility cannot be delegated.

일본 MHLW Ordinance No. 136

제2장 의약품 품질보증을 위한 기준

제4조

2. 의약품 판매권자는 품질 보증팀 임무를 감독하고 아래의 요구 조건들을 충족시키는 품질 보증 부서를 설립해야 한다.(지금부터 이번 챕터에서는 "품질 보증 부서"라고 기재될 것이다.)

(1) 총괄 시판 책임자에 의해서 감독을 받아야 한다.

(2) 품질 보증 부서에 할당된 임무를 적절하고 효율적으로 수행할 수 있는 능력을 가진 충분한 수의 작업원을 보유해야 한다.

(3) 의약품 판매 등에 연관되어 있거나 품질 보증 업무를 적절하고 효율적으로 수행하는데 영향을 끼칠 수 있는 어떠한 다른 부서와도 독립적인 지위를 가져야 한다.

Chapter 2. Standards for Quality Assurance for Drugs

Article 4

2. The Marketing authorization holder of drugs shall establish a quality assurance department that supervises the quality assurance duties and meets the following requirements (hereinafter reffered to as "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 affect proper and efficient conduct of the quality assurance duties

2. 기준 나.

제조 및 품질(보증)부서 책임자는 이 기준에 관한 충분한 교육을 받아야 한

다. 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

PIC/S PART I

제2장 직원

원칙

적절한 품질보증시스템의 확립 및 유지와 의약품의 올바른 제조는 사람에게 달려있다. 이러한 이유 때문에 제조업자의 책임인 모든 업무를 수행하기 위해서는 자격을 갖춘 작업원이 충분히 있어야 한다. 개개인의 책임 사항을 당사자가 충분히이해하고 있어야 하며 기록하여야 한다.

모든 직원은 자신에게 영향을 미치는 GMP 원칙을 이해하고 있어야 하며 위생관리를 포함하여 자신에게 필요한 교육을 입사 시는 물론 그 이후에도 지속적으로 받아야 한다.

일반사항

2.2 제조업자는 조직도를 갖추어야 한다. 책임 있는 지위에 있는 자는 직무기술서에 기록된 구체적인 업무 및 자신의 책임을 수행할 수 있는 적절한 권한을 가져야 한다. 이들의 업무는 충분한 자격 수준을 갖춘 대리인에게 위임될 수 있다. GMP 적용과 관련된 직원의 책임업무에 결함이나 설명되지 않는 중복이 있어서는 안 된다..

Chapter 2. Personnel

PRINCIPLE

The establishment and maintenance of a satisfactory system of quality assurance and the correct manufacture of medicinal products relies upon people. For this reason there must be sufficient qualified personnel to carry out all the tasks which are the responsibility of the manufacturer. Individual responsibilities should be clearly understood by the individuals and recorded.

All personnel should be aware of the principles of Good Manufacturing Practice that affect them and receive initial and continuing training, including hygiene instructions, relevant to their needs.

GENERAL

2.2. The manufacturer must have an organisation chart. People in responsible positions should have specific duties recorded in written job descriptions and adequate authority to carry out their responsibilities. Their duties may be delegated to designated deputies of a satisfactory qualification level. There should be no gaps or unexplained overlaps in the responsibilities of those personnel concerned with the application of Good Manufacturing Practice.

Chapter 6. QUALITY CONTROL

GENERAL

WHO GMP Annex 3.

9. 작업원

주요인물

9.7 의약품 생산 및 품질 조직을 감독할 책임이 있는 주요 인물은 각국 법률에서 요구하는 과학 교육과 실무 경험 등의 자격을 갖추어야 한 다. 다음 분야의 교육을 적절하게 받은 상태여야 한다.

(a) 화학(분석 화학 또는 유기 화학) 또는 생화학

(b) 화학공학

(C) 미생물학

(d) 제약 과학 및 기술

(e) 약리학 및 독성학

(f) 생리학

(g) 기타 관련 과학

이들은 또한 의약품의 제조와 품질 보증에 적절한 실무 경험이 있어야 한다. 이러한 경험을 얻기 위해서는 일정한 준비 기간이 필요할 수 있으며, 이 기간 중에 이들은 전문가의 지도를 받아 업무를 수행해야 한다. 과학적 원칙과 지식을 의약품의 제조 및 품질 관리과정에서 겪게 되는 실무적인 문제에 적용하여 독립적으로 전문적인 판단을 할 수 있도록 과학적 교육을 실시하고 실무를 경험하도록 해야 한다.

9. Personnel

Key personnel

9.7 Key personnel responsible for supervising the production and

quality unit(s) for pharmaceutical products should possess the qualifications of a scientific education and practical experience required by national legislation. Their education should include the study of an appropriate combination of:

(a) chemistry (analytical or organic) or biochemistry;

(b) chemical engineering;

(c) microbiology;

(d) pharmaceutical sciences and technology;

(e) pharmacology and toxicology;

(f) physiology; and

(g) other related sciences.

They should also have adequate practical experience in the manufacture and QA of pharmaceutical products. In order to gain such experience, a preparatory period may be required, during which they should exercise their duties under professional guidance. The scientifi c education and practical experience of experts should be such as to enable them to exercise independent professional judgement, based on the application of scientifi cprinciples and understanding to the practical problems encountered in the manufacture and QC of pharmaceutical products.

미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart B 조직 및 작업원

Sec. 211.25 작업원의 자격 조건

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

Subpart B Organization and Personnel

Sec. 211.25 Personnel qualifications.

(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.

캐나다 GUI-0001

5.0 규정

작업원

C.02.006

해석

1. 제조, 포장/라벨러 , 테스터, 수입 및 유통 업체의 품질관리부서책임자 제조 관리 부서 책임자

1.1 수행 중인 업무와 관련성 있는 전공에 대해서 캐나다 대학 학위 또는 캐나다 인증 기관에 의해 동등하게 인정된 학위 취득;

1.2 자신의 책임 영역에서 실질적인 경험 보유;

1.3 자신의 통제하에 진행되는 교대 작업에 대해서 직접 관리, 감독 수행

1.4. 관련 대학교, 대학 또는 기술 연구소에서 학위 과정을 완료하여 수여 받은 졸업장, 인증서, 그 밖에 공식적인 다른 증거를 보유한 관련 실무 경험 2년 이상의 사람에게 일부의 의무와 책임을 유지하면서 나머지 의무와 책임을 위임 할 수 있다.(예를 들면, 모든 변화에 대응하기 위해서)

5.0 Regulation

Personnel

C.02.006

Interpretation

1. The individual in charge of the quality control department of a fabricator, packager/labeller, tester, importer, and distributor; and the individual in charge of the manufacturing department of a fabricator or packager/labeller;

1.1 holds a Canadian university degree or a degree recognized as equivalent by a Canadian university or Canadian accreditation body in a science related to the work being carried out;

1.2 has practical experience in their responsibility area;

1.3 directly controls and personally supervises on site, each working shift during which activities under their control are being conducted; and

1.4 may delegate duties and responsibility (e.g., to cover all shifts) to a person in possession of a diploma, certificate or other evidence of formal qualifications awarded on completion of a course of study at a university, college or technical institute in a science related to the work being carried out combined with at least two years of relevant practical experience, while remaining accountable for those duties and responsibility.

일본 MHLW Ordinance No. 179

제2장 의약품 제조업자의 제조소 내 제조관리와 품질관리

제1절 일반규정

제6조

4. 제조업자 등은 제조와 품질 관리 업무를 제조 사이트의 조직, 규모, 업무의 타입 등에 따라서 적절하고 효율적으로 수행할 수 있는 능력을 가진 책임자를 적절하게 임명해야 한다.(지금부터 간단히 "책임자"라고 기재될 것이다)

Chapter 2. Manufacturing control and quality control in manufacturing sites of drug manufacturers, etc.

Section 1 General Rules

Article 6

4. The manufactrurer, etc. shall assign responsible presons who have competence for conducting the manufacturing and quality control duties properly and effciently (hereinafter simply referred to as "responsible persons") according to the organization, size, type of the duties, etc. of the manufacturing site.

일본 MHLW Ordinance No. 136

제2장 의약품 품질보증을 위한 기준

제4조

3. 의약품 판매권자는 아래의 요구 조건을 충족할 수 있눈 품질보증업

무를 담당하는 책임자를 임명해야만 한다.(지금부터 이번 챕터에서는 "품질 보증 매니저"라고 기재될 것이다.) (1) 품질 보증 부서의 업무를 맡고 있는 사람 (2) 품질 부증 부서의 업무 또는 그와 유사한 업무에 최소 3년 이상 종사한 사람 (3) 품질 보증 부서 업무를 적절하고 효율적으로 수행할 수 있는 능력을 가진 사람 (4) 의약품 판매와 관련있는 부서에 속해 있는 사람 또는 적절하고 효율적인 품질 보증 업무의 수행을 방해할 수 있는 사람은 임명될 수 없다.
Chapter 2 Standards for Quality Assurance for Drugs Article 4 3. The Marketing authorization holder of drugs shall assign a responsible person in charge of the quality assurance duties who meets the following requirements(hereinafter reffered 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.

3. 기준 다.

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

제1장 품질경영

의약품 GMP

1.2 GMP는 의약품이 용도에 적합한 품질기준과 판매허가 또는 제품 규격 요건에 따라 일관성 있게 생산, 관리됨을 보장하는 품질 보증의 일부이다.

GMP는 제조와 품질관리 모두와 관련 있다. GMP의 기본 요건은 다음과 같다.

i. 모든 제조공정은 명확하게 규정되고 경험에 비추어 체계적으로 검토되며 요구되는 품질을 갖추고 규격을 준수하는 의약품을 일관성 있게 제조할 수 있음을 보여준다.

ii. 제조 공정의 중요 단계 및 현저한 변화에 대해 밸리데이션을 실시한다.

iii. 다음을 포함한 GMP에 필요한 모든 시설을 갖춘다.

a. 적절한 자격을 갖추고 교육받은 직원

b. 적절한 건물 및 공간

c. 적합한 설비 및 부대설비

d. 올바른 원자재, 용기 및 표시재료

e. 승인된 절차 및 지시서

f. 적합한 보관소 및 수송기구

iv. 지시서와 절차는 명확하고 모호하지 않으며 해당 시설에 구체적으로 적용할 수 있는 어휘로 지시서 형식에 따라 작성한다.

v. 작업원은 절차를 올바르게 수행할 수 있도록 교육받는다.

vi. 정해진 절차와 지시서에 규정된 절차 및 지시가 요구하는 모든 단계가 실제로 이루어졌고 제품의 수량과 품질이 예상하는바와 같음을 증명하는 기록을 제조 중 수기 또는 기록장치로 작성한다. 모든 중대 일탈은 완벽히 기록하고 조사한다.

vii. 제조단위의 전체 이력을 추적할 수 있는, 유통을 포함한 제조 기록을 포괄적이고 접근가능한 형식으로 보관한다.

viii. 의약품 유통(도매) 과정에서 품질에 대한 위협을 최소화한다.

ix. 판매처 또는 공급처로부터 제품의 특정 제조단위를 회수하는 시스템이 있다.

x. 판매된 제품에 대한 불만을 검토하고 품질 결함의 원인을 조사하며 결함있는 제품과 재발방지와 관련된 적절한 조치를 취한다.

제2장 직원

일반사항

2.1 제조업자는 필요한 자격과 실무경험을 갖춘 충분한 수의 직원을 확보하고 있어야 한다. 각 개인에게 부여된 책임업무의 양은 품질에 위해를 가할 정도로 광범위해 서는 안 된다..

2.5 제조부서책임자는 일반적으로 다음 업무를 담당한다.

i. 요구되는 품질을 달성하기 위해 적절한 문서에 따라 제품을 제조하고 보관하도록 한다.

ii. 제조작업과 관련된 지시서를 승인하고 그 지시서가 철저하게 준수되도록 한다.

iii. 제조기록을 품질관리부서에 보내기 전에 유권한자가 평가하고 서명하도록 한다.

iv. 제조부서, 건물 및 설비의 유지보수를 점검한다.

v. 적절한 밸리데이션이 실시되도록 한다.

vi. 제조부서직원에 대해 필요한 최초 훈련 및 계속 훈련을 실시하고 필요에 따라 조정하도록 한다.

2.6 품질관리부서책임자는 일반적으로 다음 업무를 담당한다.

i. 출발물질, 포장자재와 반제품, 벌크제품, 완제품을 승인 또는 부적합 처리한다.

ii. 제조기록서를 평가한다.

iii. 모든 필요한 시험이 실시되도록 한다.

iv. 규격서, 검체채취 지시서, 시험방법 및 기타 품질관리 절차를 승인한다.

v. 모든 위탁시험자를 승인하고 모니터한다.

vi. 품질관리부서, 건물 및 설비의 유지보수를 점검한다.

vii. 적절한 밸리데이션이 실시되도록 한다.

viii. 품질관리부서직원에 대해 필요한 최초 훈련 및 계속 훈련을 실시하고 필요에 따라 조정하도록 한다.

교육

2.8 제조업자는 업무상 작업소 또는 품질관리 시험실에 출입하는 모든 직원(기술자, 유지관리작업원 및 청소인력 포함)과 제품품질에 영향을 미칠 수 있는 직원을 대상으로 교육을 실시하여야 한다.

2.9 GMP 이론과 실무에 대한 기초교육 이외에도 신입사원은 각자에게 부여된 업무 수행에 적절한 교육을 받아야 한다. 계속교육 또한 실시하여야 하며 교육의 실무적 효용성을 주기적으로 평가하여야 한다. 교육 프로그램이 준비되어 있어야 하며 사항에 따라 적절하게 제조부서책임자 또는 품질관리부서책임자의 승인을 받아야 한다. 교육 기록서를 보관하여야 한다.

개인위생

2.20 무균제제와 같이 특별한 종류의 제품 제조 시 적용되는 구체적인 기준은 보충지침서에서 다루고 있다.

제8장 불만 및 제품회수

불만

8.1 불만사항을 처리하고 이에 대한 조치사항을 결정하는 책임자가 지정되어야 하며 그를 보조하는 직원이 충분히 있어야 한다. 이 사람이 유권한자가 아닌 경우 유권한자는 모든 불만, 조사 또는 회수에 대해 알고 있어야 한다.

Chapter 1. QUALITY MANAGEMENT

GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS (GMP)

1.2 Good Manufacturing Practice is that part of Quality Assurance which ensures that Medicinal products are consistently produced and controlled to the quality standards appropriate to their intended use and as required by the marketing authorisation or product specification.

Good Manufacturing Practice is concerned with both production and quality control. The basic requirements of GMP are that:

i. all manufacturing processes are clearly defined, systematically reviewed in the light of experience and shown to be capable of consistently manufacturing medicinal products of the required quality and complying with their specifications;

ii. critical steps of manufacturing processes and significant changes to the process are validated;

iii. all necessary facilities for GMP are provided including:

a. appropriately qualified and trained personnel;

b. adequate premises and space;

c. suitable equipment and services;
d. correct materials, containers and labels;
e. approved procedures and instructions;
f. suitable storage and transport;

iv. instructions and procedures are written in an instructional form in clear and unambiguous language, specifically applicable to the facilities provided;

v. operators are trained to carry out procedures correctly;

vi. records are made, manually and/or by recording instruments, during manufacture which demonstrate that all the steps required by the defined procedures and instructions were in fact taken and that the quantity and quality of the product was as expected. Any significant deviations are fully recorded and investigated;

vii. records of manufacture including distribution which enable the complete history of a batch to be traced, are retained in a comprehensible and accessible form;

viii. the distribution (wholesaling) of the products minimises any risk to their quality;

ix. a system is available to recall any batch of product, from sale or supply;

x. complaints about marketed products are examined, the causes of quality defects investigated and appropriate measures taken in respect of the defective products and to prevent re-occurrence.

Chapter 2. Personnel

GENERAL

2.1. The manufacturer should have an adequate number of personnel with the necessary qualifications and practical experience. The responsibilities placed on any one individual should not be so extensive as to present any risk to quality.

2.5. The head of the Production Department generally has the following responsibilities:

i. to ensure that products are produced and stored according to the appropriate documentation in order to obtain the required quality;

ii. to approve the instructions relating to production operations and

to ensure their strict implementation;

iii. to ensure that the production records are evaluated and signed by an authorised person before they are sent to the Quality Control Department;

iv. to check the maintenance of his department, premises and equipment;

v. to ensure that the appropriate validations are done;

vi. to ensure that the required initial and continuing training of his department personnel is carried out and adapted according to need.

2.6. The head of the Quality Control Department generally has the following responsibilities:

i. to approve or reject, as he sees fit, starting materials, packaging materials, and intermediate, bulk and finished products;

ii. to evaluate batch records;

iii. to ensure that all necessary testing is carried out;

iv. to approve specifications, sampling instructions, test methods and other Quality Control procedures;

v. to approve and monitor any contract analysts;

vi. to check the maintenance of his department, premises and equipment;

vii. to ensure that the appropriate validations are done;

viii. to ensure that the required initial and continuing training of his department personnel is carried out and adapted according to need.

TRAINING

2.8. The manufacturer should provide training for all the personnel whose duties take them into production areas or into control laboratories (including the technical, maintenance and cleaning personnel), and for other personnel whose activities could affect the quality of the product.

2.9. Beside the basic training on the theory and practice of Good Manufacturing Practice, newly recruited personnel should receive training appropriate to the duties assigned to them. Continuing training should also be given, and its practical effectiveness should be periodically assessed. Training programmes should be

available, approved by either the head of Production or the head of Quality Control, as appropriate. Training records should be kept.

PERSONAL HYGIENE

2.20. Any specific requirements for the manufacture of special groups of products, for example sterile preparations, are covered in the Supplementary Guidelines.

Chapter 6. QUALITY CONTROL

GENERAL

Chapter 8. COMPLAINTS AND PRODUCT RECALL

COMPLAINTS

A person should be designated responsible for handling the complaints and deciding the measures to be taken together with sufficient supporting staff to assist him. If this person is not the authorised person, the latter should be made aware of any complaint, investigation or recall.

WHO GMP Annex 3.

9. 작업원

9.1 원칙. 적합한 QA 시스템의 확립/유지와 의약품 및 활성 성분의 정확한 제조 및 관리는 사람에게 달려있다. 이러한 이유 때문에 제조업체의 책임 업무 모두를 수행하기 위한 자격을 갖춘 작업원이 충분히 있어야 한다. 개개인의 책임 업무를 명확히 규정하고 이를 해당 작업원이 충분히 이해하고 있어야 하며, 그 내용을 문서화해 놓아야 한다.

일반사항

9.4 모든 작업원은 자신과 관련된 GMP 원칙을 인식하고 있어야 하며, 위생 관리를 포함하여 각자에게 필요한 교육 훈련을 입사 당시는 물론이고 이후에도 지속적으로 받아야 한다. 모든 작업원이 고품질의 표준을 확립하고 유지하도록 해야 한다.

9. Personnel

9.1 Principle. The establishment and maintenance of a satisfactory system of QA and the correct manufacture and control of pharmaceutical products and active ingredients rely upon people. For this reason there must be sufficient qualified personnel to carry out all the

tasks for which the manufacturer is responsible. Individual responsibilities should be clearly defined and understood by the persons concerned and recorded as written descriptions.

General

9.4 All personnel should be aware of the principles of GMP that affect them and receive initial and continuing training, including hygiene instructions, relevant to their needs. All personnel should be motivated to support the establishment and maintenance of high quality standards.

미국 Title 21 CFR Part 211

21 CFR Part 211

Subpart B 조직 및 작업원

Sec. 211.25 작업원의 자격 조건

(a) 의약품의 제조, 가공, 포장 또는 보관 작업에 관여하는 작업원은 부여된 업무를 수행하는데 필요한 교육, 훈련, 경험을 모두 갖추거나 이 세 요소를 복합적으로 갖추어야 한다. 작업원이 수행하는 특정업무에 대한 훈련이 있어야 하고, 또한 작업원의 업무와 관련된 CGMP(이 챕터의 CGMP 기준과 이 기준에 의거한 절차 문서 포함)에 대한 훈련이 있어야 한다. 작업원이 준수해야 할 CGMP 기준을 작업원이 항상 숙지할 수 있도록, 계속적이고 충분한 빈도로 자격을 갖춘 자가 CGMP 훈련을 실시해야 한다.

(c) 의약품 각각의 제조, 가공, 포장 또는 보관 업무를 수행하고 감독하는데 필요한 적정 수의 자격을 갖춘 작업원이 있어야 한다.

21 CFR Part 211

Subpart B Organization and Personnel

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 thereof, 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.

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

일본 MHLW Ordinance No. 136

제2장 의약품 품질보증을 위한 기준

제4조

의약품 판매권자는 적절하고 효율적으로 품질 보증 업무를 수행할 수 있는 능력을 가진 충분한 수의 인원을 확보해야만 한다.

제14조

1. 의약품 판매권자는 품질 보증 업무에 종사하는 지정된 작업원에 대해서 사전 교육 계획을 수립해야만 한다.
2. 의약품 판매권자는 품질 보증 업무 절차 문서와 위의 1번 문장에 있는 사전 교육 계획을 수립해서 사전에 지정된 작업원이 다음의 내용을 수행할 수 있게 해야 한다.
   (1) 품질 보증 업무에 종사하는 직원에 대한 품질 보증 업무와 관련 훈련 계획을 실행하고 교육 실행에 대한 기록을 작성한다.
   (2) 품질 보증 책임자에게 작업원들이 (1)에 나와 있는 내용을 수행한 경우에 훈련의 진행 상황을 서면으로 보고해야만 한다.

Chapter 2. Standards for Quality Assurance for Drugs

Article 4

The Marketing authorization holder of drugs shall have a sufficient number of personnel who have competence for conducting the quality assurance duties properly and efficiently.

Article 14

1. The Marketing authorization 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 authorization 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.

3.2 제조부서 책임자

기 준

제조부서 책임자는 제조공정관리, 제조위생관리 및 보관관리를 담당하는 부서의 책임자로서 다음 각 목의 사항을 이행하여야 한다.

가. 제조관리를 적절히 하기 위하여 제품표준서, 제조관리기준서 및 제조위생관리기준서에 성명을 적고 서명하여 승인을 받아 갖추어 두고 운영하여야 한다.

나. 제4.1호거목의 제조지시서에 의하여 작업을 지시하고 제조지시서에 따라 제조되는지를 점검·확인하여야 하며, 일탈이 있는 경우에는 이를 조사하고 기록하여야 한다.

다. 제조위생관리 및 보관관리가 규정대로 되고 있는지를 점검·확인하여야 한다.

라. 품질(보증)부서 주관하에 제조부서의 중요 기계·설비에 대한 적격성 평가 및 공정에 대한 밸리데이션을 실시하고 이를 확인하여야 한다.

해 설

1. 기준 가.

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

참고자료

PIC/S PART I

제2장 직원

주요 직원

2.5 제조부서책임자는 일반적으로 다음 업무를 담당한다.

i. 요구되는 품질을 달성하기 위해 적절한 문서에 따라 제품을 제조하고 보관하도록 한다.

ii. 제조작업과 관련된 지시서를 승인하고 그 지시서가 철저하게 준수되도록 한다.

iii. 제조기록을 품질관리부서에 보내기 전에 유권한자가 평가하고 서명하도록 한다.

iv. 제조부서, 건물 및 설비의 유지보수를 점검한다.

v. 적절한 밸리데이션이 실시되도록 한다.

vi. 제조부서직원에 대해 필요한 최초 훈련 및 계속 훈련을 실시하고 필요에 따라 조정하도록 한다.

Chapter 2. Personnel

KEY PERSONNEL

WHO GMP Annex 3.

9. 작업원

주요인물

9.9 제조부서책임자는 일반적으로 다음 업무를 담당한다.

(a) 요구되는 품질을 확보하기 위해 적절한 문서에 따라 제품을 제조하고 보관 하도록 한다.

(b) IPC를 포함하여 생산 작업과 관련된 지시 문서의 승인과 이 지시 문서를 철저하게 준수 추진.

(c) 제조기록서를 지정된 자가 평가하고 서명

(d) 부서, 시설, 설비의 유지 상태 점검

(e) 관리 설비의 적절한 교정 및 공정 밸리데이션 실시와 기록, 그리고 보고서 구비

(f) 생산 작업원의 최초 교육 훈련 및 계속 교육 훈련 실시, 필요에 따른 교육 훈련 내용 조정

15. 문서

일반사항

15.3 관련 책임자가 문서를 승인하고 서명과 일자를 기재한다. 어떠한 문서도 허가와 승인 없이 변경해서는 안 된다.

9. Personnel

Key personnel

9.9 The head of the production generally has the following responsibilities:

(a) to ensure that products are produced and stored according to the appropriate documentation in order to obtain the required quality;

(b) to approve the instructions relating to production operations, including the in-process controls, and to ensure their strict implementation;

(c) to ensure that the production records are evaluated and signed by a designated person;

(d) to check the maintenance of the department, premises and equipment;

(e) to ensure that the appropriate process validations and calibrations of control equipment are performed and recorded and the reports made available;

(f) to ensure that the required initial and continuing training of production personnel is carried out and adapted according to need.

15. Documentation

General

15.3 Documents should be approved, signed and dated by the appropriate responsible persons. No document should be changed without authorization and approval.

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 절차문서를 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

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.

일본 MHLW Ordinance No. 179

제2장 의약품 제조업자의 제조소 내 제조관리와 품질관리

제1절 일반규정

제7조

제조업자는 해당 개별 제조 사이트의 제품(현재의 항을 포함해서 반제품을 포함하는 개념으로 기재된다)에 대해서 그러한 제품의 생산과 관련하여 다음의 사항을 설명하는 제품표준서를 작성하고 유리 관리해야하고, QA 부서의 승인을 받아야 한다.

(1) 제품과 관련해서 의약품의 마케팅 승인에 관한 항목

(2) Law와 다른 Law의 article 42에 나와있는 1절의 규정, 약업 관련 조문 및 조례, 또는 의약품의 품질과 관련된 법과 조례에 근거한 공식적 행동이나 조문의 규정에 따라서 설정된 스탠다드의 항목

(3) 제조 공정(앞서 (1)번 항목에서 표시된 항목을 제외하고)

(5) 다른 필요한 항목

제8조

2. 제조업자는 제조 사이트의 각 항목에 관해서, 제품 등의 보관 방법,

제조 공정 그리고 다른 필요한 것들에 대한 관리에 관해서 기술된 품질 관리 스탠다드 코드를 설정하고 유지관리해야 한다.
Chapter 2. Manufacturing control and quality control in manufacturing sites of drug manufacturers, etc. Section 1 General Rules Article 7 The manufacturer, etc. shall, for each of the products (excluding the intermediate products, and hereinafter referred to as such in this Article), establish and maintain Seihin Hyojun Sho describing the following items in each of the manufacturing sites concerned with manufacturing of such products, and have Seihin Hyojun Sho approved by the quality department. (1) the items of the marketing approval of the drugs concerned with the products, (2) The items of the standards established in accordance with the provision of Paragraph 1 of Article 42 of Law and other laws, orders and ordinances related to pharmaceutical affairs or the orders of official actions based on the laws and ordinances which are relevant to the quality of the drugs. (3) The manufacturing procedure (excluding the items indicated in preceding Item(1)), (5) other necessary items Article 8 2. The Manufacturer, etc. shall, for each of the manufacturing sites, establish and maintain a manufacturing control standard code describing the storage of the products, etc., control of the manufacturing process and other necessary matters.

2. 기준 나.

1) “제4.1호거목의 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) 제조부서책임자는 공정의 중요단계마다 점검·확인하여야 하고, 발생한 일탈은 품질(보증)부서책임자와 함께 품질에 미치는 영향을 평가·조사·기록한다.

참고자료

PIC/S PART I

제5장 제조
일반사항
5.15 지시서 및 절차문서에서 벗어난 일탈은 가능한 한 피하여야 한다. 일탈이 발생한 경우 이는 권한 있는 사람의 서면 승인을 받아야 하며 품질관리부서가 적절히 관여하여야 한다.

Chapter 2 Personnel
KEY PERSONNEL
Chapter 5 PRODUCTION
GENERAL
5.15. Any deviation from instructions or procedures should be avoided as far as possible. If a deviation occur, it should be approved in writing by a competent person, with the involvement of the Quality Control Department when appropriate.

WHO GMP Annex 3.

9. Personnel
Key personnel

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 기록하고 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-0001

5.0 Regulation

제조 관리

C.02.011

5. 지침이나 절차에 규정 되어 있는 모든 일탈은 피할 수 있습니다. 일탈이 발생하는 경우, 자격을 갖춘 직원이 조사 하고, 편차 ,조사, 처분의 근거 및 필요한 후속 활동을 설명하는 보고서를 작성한다. 보고서는 품질 관리 부서에 의해서 승인되고 기록은 유지 보관된다.

5.0 Regulation

Manufacturing Control

C.02.011

5. Any deviation from instructions or procedures is avoided. If deviations occur, qualified personnel investigate, and write a report that describes the deviation, the investigation, the rationale for disposition, and any follow-up activities required. The report is approved by the quality control department and records maintained.

일본 MHLW Ordinance No. 179

제2장 의약품 제조업자의 제조소 내 제조관리와 품질관리

제1절 일반규정

제5조

1. 제조 매니저는 아래의 사항을 준수해야만 한다. (1) 제조 관리와 품질 관리의 임무에(지금부터는 "제오와 품질 관리 업무"라고 기재됨) 대해서 감독하고 제조와 품질 관리 업무가 적절하고 효율적으로 수행될 수 있도록 운영해야만 한다. (2) 현재의 제품에 품질의 영향을 끼칠 수 있는 품질 결함 또는 잠재적인 위험이 있는 경우, 지시를 내리고 그러한 조치의 진행 상황을 확인하고, 필요한 경우 개선과 같은 필요한 조치가 취해질 수 있도록 즉각적인 필요 조치가 이뤄질 수 있도록 보증해야 한다. 2. 제조업자 등은 제조 매니저가 간섭받지 않고 임무를 수행할 수 있도록 보장해야 한다.
Chapter 2. Manufacturing control and quality control in manufacturing sites of drug manufacturers, etc. Section 1 General Rules Article 5 1. The manufacturing manager shall conduct the following duties. (1) To supervise the duties of the manufacturing control and quality control(hereinafter reffered to as "manufacturing and qualtiy control duties"), and to manage the manufacturing and qualtiy control duties so that they are conducted properly and efficiently, and (2) To verify that necessary actions have been promptly taken to verify the progress of such actions, and to give instructions, where necessary, to take necessary actions such as improvements, in case where quality defects or a potential risk which could affect the quality of the products exists. 2. The manufacturer, etc. shall ensure that the manufacturing manager can conducts his/her duties without hindrance.

3. 기준 다.

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

참고자료

PIC/S PART I
제2장 직원 주요 직원 2.7 제조부서책임자와 품질관리부서책임자에게는 품질과 관련된 공유업무 또는 공동으로 시행하는 업무가 있다. 이러한 업무에는 국가법령에 따라 다음 사항이 포함될 수 있다. - 개정을 포함하여 절차문서 및 기타 문서 승인 - 제조 환경 모니터 및 관리 - 제조 위생 - 공정 밸리데이션 - 교육 - 원자재 공급자 승인 및 모니터링 - 수탁 제조업자 승인 및 모니터링 - 원자재 및 제품 보관 조건 지정 및 모니터링 - 기록 보관 - GMP 요건 준수여부 모니터링 - 제품품질에 영향을 미칠 수 있는 요소를 모니터하기 위한 실사, 조사 및 검체채취
Chapter 2. Personnel KEY PERSONNEL 2.7. The heads of Production and Quality Control generally have some shared, or jointly exercised, responsibilities relating to quality. These may include, subject to any national regulations: - the authorisation of written procedures and other documents, including amendments; - the monitoring and control of the manufacturing environment; - plant hygiene; - process validation; - training; - the approval and monitoring of suppliers of materials; - the approval and monitoring of contract manufacturers; - the designation and monitoring of storage conditions for materials and products;

- the retention of records;
- the monitoring of compliance with the requirements of GMP;
- the inspection, investigation, and taking of samples, in order to monitor factors which may affect product quality.

WHO GMP Annex 3.

9. 작업원

주요인물

9.8 생산 및 품질 조직의 장은 품질 관련 책임 업무를 일반적으로 일부 공유하거나 공동으로 수행한다. 각국의 규정에 따르지만 두 조직의 장이 일부 공유하거나 공동으로 수행하는 책임 업무는 다음을 포함한다.

(a) 절차 문서 및 기타 문서의 개정과 승인
(b) 제조 환경 모니터 및 관리
(c) 시설 위생
(d) 공정 밸리데이션 및 분석 장치의 '
(e) QA 원칙 및 적용을 포함한 교육 훈련
(f) 물품 공급업체의 승인 및 모니터
(g) 위수탁 제조업체의 승인 및 모니터
(h) 물품 및 제품 보관 조건의 지정 및 모니터
(i) IPC의 수행 및 평가
(j) 기록서 보관
(k) GMP 기준 준수 모니터
(l) 제품 품질에 영향을 줄 수 있는 요소의 모니터를 위한 검사, 조사, 검체 채취

9. Personnel

Key personnel

9.8 The heads of the production and the quality unit(s) generally have some shared, or jointly exercised, responsibilities relating to quality. These may include, depending on national regulations:

(a) authorization of written procedures and other documents, including amendments;
(b) monitoring and control of the manufacturing environment;
(c) plant hygiene;

(d) process validation and calibration of analytical apparatus;
(e) training, including the application and principles of QA;
(f) approval and monitoring of suppliers of materials;
(g) approval and monitoring of contract manufacturers;
(h) designation and monitoring of storage conditions for materials and products;
(i) performance and evaluation of in-process controls;
(j) retention of records;
(k) monitoring of compliance with GMP requirements;
(l) inspection, investigation and taking of samples in order to monitor factors that may affect product quality.

일본 MHLW Ordinance No. 179

제2장 의약품 제조업자의 제조소 내 제조관리와 품질관리
제1절 일반규정
제8조
1. 제조업자는 제조 사이트의 각각에 대해서, 건물과 설비 그리고 작업원과 다른 중요한 것들의 위생 관리를 설명하는 위생 관리 스탠다드 코드를 구비하고, 유지 관리해야만 한다.

Chapter 2. Manufacturing control and quality control in manufacturing sites of drug manufacturers, etc.
Section 1 General Rules
Article 8
1. The Manufacturer, etc. shall, for each of the manufacturing sites, establish and maintain a sanitation control standard code describing sanitation controld of the builidings and facilities and the personnel and other necessary matters.

일본 MHLW Ordinance No. 136

제2장 의약품 품질보증을 위한 기준
제6조
의약품 판매권자는 적절하고 효율적인 품질 보증 수행에 대한 다음과 같은 절차를 구비해야 한다(이 챕터에서는 앞으로 "품질 보증 업무 절

차 문서"라고 언급될 것이다) (1) 출하 통제에 대한 절차 (2) 적절한 제조관리와 품질 관리 보증에 대한 절차 (3) 품질과 품질 결함에 대한 정보의 처리에 대한 절차 (4) 리콜 취급에 대한 절차 (5) 자율 점검에 대한 절차 (6) 교육 및 훈련에 대한 절차 (7) 의약품의 보관 등의 관리에 대한 절차 (8) 문서와 기록의 관리에 대한 절차 (9) 안전 관리 운영 부분을 포함하는 품질 보증 업무와 관련된 부서 또는 작업원들 사이의 상호 협력에 대한 절차 (10) 적절하고 효율적인 품질 보증 업무 수행에 대한 다른 필요한 절차
Chapter 2. Standards for Quality Assurance for Drugs Article 6 The marketing authorization holer of drugs shall establish documents for the following procedures for proper and efficient conduct of the quality assurance duties(hereinafter reffered to as "quality assurance duty procedure documents" in this chapter). (1) The Procedure for controlling market release (2) The Procedure for ensuring the proper manufacturing control and quality control (3) The Procedure for handling the information on quality, etc, and quality defects, etc., (4) The Procedure for handling recall (5) The Procedure for the self-inspections (6) The Procedure for training (7) The Procedure for controlling the storage, etc of the drugs (8) The Procedure for controlling the documents and records (9) The Procedure for the mutual collaboration among the departments or responsible persons concerned with quality assurance duties including the safety control management department, and (10) Other necessary Procedures for proper and efficient conduct of the quality assurance duties

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

PIC/S PART I

Chapter 2 Personnel
KEY PERSONNEL

WHO GMP Annex 3.

9. Personnel
Key personnel

3.3 품질(보증)부서 책임자

기 준

품질(보증)부서 책임자는 원자재·반제품 및 완제품의 품질관리 및 품질보증을 담당하는 부서의 책임자로서 다음 각 목의 사항을 이행하여야 한다.

가. 품질관리를 적절히 하기 위하여 제품표준서 및 품질관리기준서에 성명을 적고 서명하여 승인을 받아 갖추어 두고 운영하여야 한다.

나. 제4.2호가목의 시험지시서에 의하여 시험을 지시하고 시험지시서에 따라 시험이 진행되는지를 점검·확인하여야 하며, 일탈 및 기준일탈이 있는 경우에는 이를 조사하고 기록하여야 한다.

다. 품질에 관련된 모든 문서와 절차를 검토하고 승인하여야 한다.

라. 제2.3호의 환경관리에 관한 사항을 승인하고 주관하여야 한다.

마. 제6호의 밸리데이션에 관한 사항을 승인하고 주관하여야 한다. 다만, 특별한 사유로 품질(보증)부서 책임자가 일부 밸리데이션 업무에 대하여 별도의 관리자를 지정하는 경우에는 그렇지 않다

바. 제7.2호의 안정성 시험을 하여야 한다.

사. 제7.3호의 제품품질평가를 하여야 한다.

아. 제7.1호가목 및 제8.1호가목의 시험성적서 및 제조단위별 제조기록서의 내용을 검토하고 제품의 출하를 승인하여야 한다.
자. 시험결과에 따라 원자재의 사용 여부, 제조공정의 진행 여부 또는 제품의 출하 여부를 결정하고 그 결과를 미리 정한 절차에 따라 관련 부서에 통지하여야 한다.
차. 부적합품이 규정된 절차대로 처리되고 있는지를 확인하여야 한다.
카. 제11호의 불만처리 및 제품회수에 관한 사항을 주관하여야 한다.
타. 제12호의 변경관리를 승인하여야 한다.
파. 제13호의 자율점검을 계획하고 추진하여야 한다.
하. 제조 또는 시험의 수탁자와 주요 원자재의 제조업자를 평가하여야 한다.
거. 원료약품, 자재 및 완제품의 보관관리 담당자를 지정하여야 한다.

해 설

품질관리는 검체채취, 규격 및 시험은 물론 조직, 문서 및 원자재 또는 제품의 품질이 만족스러운 것으로 판정되기 전까지 사용되거나 판매 또는 공급되지 않도록 하는 출하승인 절차와 관련되어 있다. 품질 관리는 시험실 작업에 한정되지 않고 제품의 품질과 관련될 수 있는 모든 결정을 포함된다. 품질관리를 제조에서 독립시키는 것은 만족스러운 품질관리 업무 수행의 기본으로 간주된다.

참고자료

PIC/S PART I

제6장 품질관리

일반사항

6.2 품질관리책임자의 주요 임무는 제2장에 요약되어 있다. 품질관리부서는 전체로서 모든 품질관리절차의 수립, 밸리데이션 및 이행, 원자재 및 제품의 표준검체 보관, 원자재 및 제품 용기 표시작업 확인, 제품의 안정성 모니터링, 제품품질과 관련된 불만 보사 참여 등의 다른 업무를 수행한다. 이러한 모든 작업은 절차문서에 따라 수행되어야 하면 필요한 경우 기록하여야 한다.

Chapter 6 QUALITY CONTROL

PRINCIPLE

Quality Control is concerned with sampling, specifications and testing as well as the organisation, documentation and release procedures which ensure that the necessary and relevant tests are carried out, and that materials are not released for use, nor products released for sale or supply, until their quality has been judged satisfactory. Quality Control is not confined to laboratory operations, but must be involved in all decisions which may concern the quality of the product. The independence of Quality Control from Production is considered fundamental to the satisfactory operation of Quality Control

GENERAL

6.2. The principal duties of the head of Quality Control are summarised in Chapter 2. The Quality Control Department as a whole will also have other duties, such as to establish, validate and implement all quality control procedures, keep the reference samples of materials and products, ensure the correct labelling of containers of materials and products, ensure the monitoring of the stability of the products, participate in the investigation of complaints related to the quality of the product, etc. All these operations should be carried out in accordance with written procedures and, where necessary, recorded.

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 I

제4장 문서

제품표준서 및 공정지시서

승인을 받은 서면으로 된 제품표준서와 공정지시서는 생산 되는 각 제품과 배치 사이즈에 따라 마련되어야 한다.

4.17 제품표준서는 다음 사항을 포함한다.

a) 제품명과 제품의 규격서에 대한 제품 참조 번호

b) 의약품 제형, 제품 함량, 배치 사이즈에 대한 설명

c) 사용하는 출발물질의 목록과 각 출발 물질의 함량. 공정 과정 중에 사라질 가능성이 있는 물질에 대해서도 모두 언급한다.

d) 최종 기대 수량에 대한 설명과 허용 한계, 해당되는 경우, 관련 중간 물질 수량에 대한 설명

Chapter 4. Documentation

MANUFACTURING FORMULA AND PROCESSING INSTRUCTIONS

Approved, written Manufacturing Formula and Processing Instructions should exist for each product and batch size to be manufactured.

4.17 The Manufacturing Formula should include:

a) The name of the product, with a product reference code relating to its specification;

b) A description of the pharmaceutical form, strength of the product and batch size;

c) A list of all starting materials to be used, with the amount of each, described; mention should be made of any substance that may disappear in the course of processing;

d) A statement of the expected final yield with the acceptable limits, and of relevant intermediate yields, where applicable.

WHO GMP Annex 3.

9. 작업원

주요 인물

9.10 품질 조직의 장은 일반적으로 다음 사항을 책임진다.

(a) 출발물질, 포장자재, 중간제품, 벌크제품, 및 최종 제품의 규격에 따라 승인 또는 부적합 판정

(b) 배치 기록서 평가

(c) 모든 필요한 시험의 실시 여부 확인

(d) 검체채취 지시 문서, 규격 문서, 시험 방법, 기타 QC 절차 문서 승인

(e) 계약에 의거하여 실시하는 분석 업무의 승인 및 모니터

(f) 부서, 시설, 설비의 유지 상태 점검

(g) 관리 설비의 교정 및 분석 절차 밸리데이션을 포함한 밸리데이션의 수행

(h) 품질 조직 작업원의 최초 교육 훈련 및 계속 교육 훈련 실시 및 필요에 맞춰 교육 훈련 내용 조정

(i) 품질 시스템의 확립, 구축, 유지

(j) 정기 내부 감사 또는 자체 실사의 감독

(k) 외부 감사(벤더 감사) 참여

(l) 밸리데이션 프로그램 참여

QC의 기타업무는 17.3과 17.4에 요약되어 있다.

9. Personnel

Key Personnel

9.10 The head(s) of the quality unit(s) generally have the following responsibilities:

(a) to approve or reject starting materials, packaging materials, and intermediate, bulk and finished products in relation with their specifications;

(b) to evaluate batch records;

(c) to ensure that all necessary testing is carried out;

(d) to approve sampling instructions, specifications, test methods and other QC procedures;

(e) to approve and monitor analyses carried out under contract;

(f) to check the maintenance of the department, premises and equipment;

(g) to ensure that the appropriate validations, including those of analytical procedures, and calibrations of control equipment are carried out;

(h) to ensure that the required initial and continuing training of quality unit personnel is carried out and adapted according to need.

(i) establishment, implementation and maintenance of the quality system;

(j) supervision of the regular internal audits or self-inspections;

(k) participation in external audit (vendor audit);

(l) participation in validation programmes.

Other duties of QC are summarized in sections 17.3 and 17.4.

미국 Title 21 CFR Part 211
Subpart J 기록서 및 보고서 sec. 211.186 마스터 생산 및 관리 기록서 (a) 배치간 균일성 유지를 위해 각각의 제조 단위를 포함하여 의약품별로 마스터 생산 및 관리 기록서를 작성하고 작성 일자를 기재하며 서명(수기로 기재한 완전한 서명)을 한 다음에, 다른 사람이 별도로 검토하고 검토일자를 기재하고 서명을 한다. 마스터 생산 및 관리 기록서의 작성 절차를 문서로 만들어야 하며 이를 준수해야 한다. (b) 마스터 생산 및 관리 기록서는 다음 사항을 포함해야 한다. (1) 제품명, 함량 및 제형에 대한 설명 (2) 의약품 복용량 단위 또는 중량이나 측정량 단위별 각 활성 성분의 명칭 및 중량 또는 측정량, 그리고 복용량 단위의 총 중량 또는 측정량에 대한 설명 (3) 특별한 품질 특성을 구체적으로 파악하기에 충분한 명칭 또는 코드별 전체 원료 목록 (4) 각 원료에 대하여 동일한 측정 시스템(미터 단위, 상형 단위 또는 약국 형량법)을 활용해 각 원료의 중량 또는 측정량에 대한 정확한 설명. 그러나 제품의 조제에 필요한 원료의 양을 표기하는데 있어서, 마스터 생산 및 관리 기록서에 그 타당성을 기술하고 있다면 합리적인 다른 방식의 표기도 가능하다. (5) 원료의 초과 투여량 계산에 대한 설명 (6) 적정 공정 단계별 이론 중량 또는 측정량에 대한 설명 (7) 이론 수율의 최대/최소 비율(이 범위를 벗어나면 211.192항에 따른 조사가 필요하다)을 포함한 이론 수율 계산서 (8) 각 라벨 견본 또는 사본 및 책임자가 서명하고 승인 일자를 기재한 기타 모든 표시자재를 포함하여 의약품 용기, 마개, 포장 자재에 대한 설명 (9) 완벽한 제조 및 관리 지시 사하, 검체 채취 및 시험 절차, 규격, 특별한 설명 및 주의 사항
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.

(b) Master production and control records shall include:

(1) The name and strength of the product and a description of the dosage form;

(2) The name and weight or measure of each active ingredient per dosage unit or per unit of weight or measure of the drug product, and a statement of the total weight or measure of any dosage unit;

(3) A complete list of components designated by names or codes sufficiently specific to indicate any special quality characteristic;

(4) An accurate statement of the weight or measure of each component, using the same weight system (metric, avoirdupois, or apothecary) for each component. Reasonable variations may be permitted, however, in the amount of components necessary for the preparation in the dosage form, provided they are justified in the master production and control records;

(5) A statement concerning any calculated excess of component;

(6) A statement of theoretical weight or measure at appropriate phases of processing;

(7) A statement of theoretical yield, including the maximum and minimum percentages of theoretical yield beyond which investigation according to 211.192 is required;

(8) A description of the drug product containers, closures, and packaging materials, including a specimen or copy of each label and all other labeling signed and dated by the person or persons responsible for approval of such labeling;

(9) Complete manufacturing and control instructions, sampling and testing procedures, specifications, special notations, and precautions to be followed.

일본 MHLW Ordinance No. 179
제2장 의약품 제조업자의 제조소 내 제조관리와 품질관리 제1절 일반규정 제8조 3. 제조업자는 제조 사이트의 각 항목에 관해서, 샘플 채취 방법, 시험 결과 그리고 다른 필요한 것들에 대한 판단 방법에 관해서 기술된 품질 관리 표준 코드를 설정하고 유지관리해야 한다.
Chapter 2 Manufacturing control and quality control in manufacturing sites of drug manufacturers, etc. Section 1 General Rules Article 8 3. The Manufacturer, etc. shall, for each of the manufacturing sites, establish and maintain a quality control standard code describing the methods of collecting samples, methods of judging the testing results and other necessary matters.

일본 MHLW Ordinance No. 136
제2장 의약품 품질보증을 위한 기준 제5조 의약품 판매권자는 의약품 각각에 대해서 제품의 판매 승인에 관한 사항과 기타 필요한 사항이 기재된 문서를 구비해야만 한다.(이제부터는 "품질 표준 코드"라고 기재될 것이다.)
Chapter 2 Standards for Quality Assurance for Drugs Article 5 The marketing authorization holder of drugs shall establish, for each of the drugs, documents which describe the items of the marketing approval of the drugs and other necessary items concerned with the quality of the drugs(hereinafter refered to as "quality standard code")

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 I

Chapter 2 Personnel

KEY PERSONNEL

WHO GMP Annex 3.

16. 우수 생산 절차

일반사항

16.2 접수 및 세척, 격리보관, 검체 채취, 보관, 라벨링, 소분, 가공처리, 포장 및 유통 등 물품과 제품의 모든 취급업무를 절차 문서나 지시 문서에 따라 실시하고, 필요한 경우에는 기록을 한다.

16.3 지시 문서나 절차 문서를 벗어나는 일탈은 가능하면 피한다. 일탈이 발생하면 승인된 절차에 따라 처리한다. 일탈 사항을 지정된 자가 문서로 승인해야 하며, 이때 적절한 경우에는 QC 부서가 관여해야 한다.

16. Good practices in production

General

16.2 All handling of materials and products, such as receipt and cleaning, quarantine, sampling, storage, labelling, dispensing, processing, packaging and distribution should be done in accordance with written procedures or instructions and, where necessary, recorded.

16.3 Any deviation from instructions or procedures should be avoided as far as possible. If deviations occur, they should be done in accordance with an approved procedure. The authorization of the deviation should be approved in writing by a designated person, with the involvement of the QC department, when appropriate.

미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart B 조직 및 작업원

sec. 211.22 품질관리조직의 책임

(a) 모든 원료, 의약품 용기, 마개, 공정 중 물품, 포장 자재, 라벨, 의약품의 적/부 판정 권한 및 책임과 제조 공정 중에 어떤 오류도 발생하지 않았거나 오류가 발생했더라도 이를 충분하게 조사했는지 확인하기 위해 생산 기록서의 검토 권한을 갖춘 품질관리조직(QCU)이 있어야 한다. 또한 품질관리조직(QCU)은 계약에 의거하여 다른 회사가 제조, 가공, 포장 또는 보관한 의약품의 적/부를 결정할 책임이 있다.

Subpart B Organization and Personnel

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.

일본 MHLW Ordinance No. 179

제2장 의약품 제조업자의 제조소 내 제조관리와 품질관리

제1절 일반규정

제15조

1. 제조업자 등은 제조 공정 중에 일탈이 발생하는 모든 경우에는, (지금부터는 "일탈"이라고 기재됩니다) 사전에 지정된 사람이 문서화된 절차에 따라서 아래의 업무를 수행하도록 해야만 한다.

(1) 일탈의 상세내용을 기록한다.

(2) 어떠한 심각한 일탈이 발생하는 경우에라도, 아래와 같은 업무를 수행해야 한다.

a. 일탈로 이한 제품 품질에 대한 영향을 평가하고, 필요한 조치를

취해야 한다.

b. 상기 a절에 기재되어 있는 평가와 조치의 결과를 기록을 작성하고 유지관리해야 하고, 품질 부서에 서면 보고해야 한다.

c. 상기 b 조항에 따라서 서면으로 보고된 평가와 조치의 결과는 품질 부서에 의해서 보증되어야 한다.

2. 제조업자 등은 상기 1항 (2)절 c의 조항에 기재되어 있는 보증의 기록을 품질 관리부서가 문서화된 절차에 따라 작성하고 유지관리하도록 하고 상기 1항 (2)절 b에 기재되어 있는 사항들에 대한 기록을 제조 매니저에게 서면으로 적절히 보고 하도록 해야만 한다.

Chapter 2 Manufacturing control and quality control in manufacturing sites of drug manufacturers, etc.

Section 1 General Rules

Article 15

1. The manufacturer, etc. shall, in case where any deviation from the manufacturing procedure, etc.(hereinafter simply referred to as "deviation") has occurred, have the person designated beforehand conduct the following duties in accordance with the documented procedure, etc.

(1) To record the details of the deviation, and

(2) To conduct the following duties in case where any serious deviation has occurred.

a. Evaluating effects on the quality of the products due to deviation, and taking necessary actions,

b. Establishing and maintaining records of the results of the evaluation and the actions specified in preceding a., and reporting them in writing to the quality department, and

c. Being verified by the quality department of the results of the evaluation and the actions which have been reported in accordance with the provision of preceding b.

2. The manufacturer, etc. shall have the quality department establish and maintain records of the verification specified in the provision of Item(2) c. of preceding Paragraph 1 in accordance with the documented procedure, etc., and report appropriately in writing the records together with those specified in Item (2) b. of

preceding Paragraph 1 to the manufacturing manager.

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 I
Chapter 2 Personnel KEY PERSONNEL Chapter 6 Quality Control GENERAL

WHO GMP Annex 3.
9. Personnel Key Personnel

미국 Title 21 CFR Part 211
Subpart B 조직 및 작업원 sec. 211.22 품질관리조직의 책임 (c) 품질관리조직(QCU)은 의약품의 확인, 함량, 품질, 순도에 영향을 주는 모든 절차와 규격을 승인 또는 기각할 책임이 있다.
Subpart B Organization and Personnel Sec 211.22 Personnel responsibilities (c) The quality control unit shall have the responsibility for approving or rejecting all procedures or specifications impacting on the identity, strength, quality, and purity of the drug product.

캐나다 GUI-0001

5.0 규정

품질 관리 부서

C.02.013

해석

3. 샘플링, 검사 그리고 원료, 포장 자재, 공정 중 제품, 벌크 제품 및 완제품에 대한 테스트에 대한 문서화된 절차가 승인되어 있어야 한다.

C.02.014

해석

1. 규정 C.02.014에 따르는 품질 관리 부서에서 내리는 모든 결정은 품질 관리 책임자가 C.02.006에 열거된 요구사항을 충족시키는 결정을 내림으로써 최종 승인된다.

5.0 Regulation

Quality Control Department

C.02.013

Interpretation

3. Approved written procedures are available for sampling, inspecting, and testing raw materials, packaging materials, in-process drugs, bulk drugs, and finished products.

C.02.014

Interpretation

1. All decisions made by the quality control department pursuant to Regulation C.02.014 are signed and dated by the person in charge of the quality control department or by a designated alternate meeting the requirements described under Section C.02.006.

일본 MHLW Ordinance No. 136

Chapter 2 Standards for Quality Assurance for Drugs

Article 6

4. 기준 라.

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 위탁관리한 내용에 대해 확인한 후 적절한 조치를 하여야 한다.

참고자료

미국 Title 21 CFR Part 211
Subpart C-건물 및 시설 Sec. 211.56 소독 (c) 적절한 살서제, 살충제, 곰팡이 제거제, 훈증 소독물질과 세척제, 소독제 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).

5. 기준 마.

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 I

Chapter 2 Personnel
GENERAL
KEY PERSONNEL

WHO GMP Annex 3.

9. Personnel
Key Personnel

일본 MHLW Ordinance No. 179

제2장 의약품 제조업자의 제조소 내 제조관리와 품질관리
제1절 일반규정
제13조
1. 제조업자 등은 문서화된 절차에 따라서 아래의 업무를 수행할 수 있는 사전에 지정된 작업원을 갖춰야만 한다.
(1) 다음의 경우에는 밸리데이션을 해야 한다.
a. 그러한 제조 사이트에서 해당 의약품이 최초로 생산되는 경우
b. 제조 공정 등에, 제품 품질에 심대한 영향을 끼치는 변경이 이뤄진 경우
c. 제품의 제조 관리와 품질 관리에 적절한 수행에 대해서 밸리데이션을 수행할 필요가 있는 것으로 간주되는 경우
(2) 품질 부서에 밸리데이션의 계획과 결과를 서면으로 작성해서 보고해야 한다.
2. 상기 1항 (1)절에 표기되어 있는 밸리데이션의 결과에 근거해서 제조 관리와 품질 관리에 개선이 필요한 경우에, 제조업자 등은 필요한 조치를 취하고 그러한 조치에 대한 기록을 작성하고 유지 관리

해야만 한다.
Chapter 2 Manufacturing control and quality control in manufacturing sites of drug manufacturers, etc. Section 1 General Rules Article 13 1. 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 and 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 improvement are necessary for the manufacturing control and quality control based on the results of the validation specified in Item (1) preceding Paragraph 1, take necessary actions, and establish and maintain records of such actions.

6. 기준 바.

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 모니터링하여 시험결과 제품의 품질에 영향을 미치는 경우 유효기간 또는 사용기간을 조정한다.

참고자료

PIC/S PART I
제6장 품질관리 일반사항 지속적 안정성 프로그램 6.23 판매 후에도 시판용 포장상태에서 조성과 관련된 안정성 문제(예를 들어 불순물 수준 또는 용출프로파일 변화) 파악을 위해 지속적이고 적절한 프로그램에 따라 의약품의 안정성을 모니터하여야 한다. 6.24 지속적 안정성 프로그램의 목적은 유효기간에 걸쳐 제품을 모니터하고 표시된 보관 조건 하에서 규격 수준을 유지할 수 있는지 평가하는 것이다.
Chapter 6 Quality Control GENERAL 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.

WHO GMP Annex 3.
17. 우수 품질 관리 절차 안정성 시험 17.22 QC는 최종 의약품의 품질과 안정성을 평가하여야 하며, 필요하면 출발물질과 중간 제품의 품질과 안정성도 평가해야 한다
17. Good Practice in Quality Control Stability studies 17.22 QC should evaluate the quality and stability of finished

pharmaceutical products and, when necessary, of starting materials and intermediate products.

미국 Title 21 CFR Part 211
Subpart F 생산 및 공정 관리 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 모니터하도록 상기 관리 절차를 확립해야 한다. 상기 관리 절차는 적절한 경우에 다음 사항을 포함하여 이에 국한하지 않는다. (1) 정제 또는 캡슐의 중량 편차 (2) 붕해 시간 (3) 균일성과 균질성 보증을 위한 혼합의 적절성 (4) 용출시간 및 용출용 (5) 투명도, 완전성 또는 용액의 PH (6) 바이오버든 시험
Subpart F Production and Process Controls 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.

캐나다 GUI-0001

5.0 규정
안정성
C.02.027
해석.
1. 의약품 안정성은 종래 마케팅 전에 약물의 수명에 영향을 줄 수 있는 제형의 중대한 변화, 제조과정이나 포장재료의 선택으로 결정된다. 이러한 결정은 안정성 샘플의 보관 조건을 고려하여 헬스 캐나다와 ICH 가이드라인에 따라 작성되어야 한다.

5.0 Regulation
Stability
C.02.027
Interpretation
1. The stability of the drug is determined prior to marketing and prior to adoption of significant changes in formulation, fabrication procedures, or packaging materials that may affect the shelf life of the drug. This determination is made in accordance with Health Canada and ICH guidelines, which include conditions for storage of stability samples.

7. 기준 사.

공정의 일관성 확인을 위하여 정기적으로 제품별 품질 등 관련사항을 검토한다. 이러한 제품품질평가에 대한 구체적인 사항은 동 가이던스 '7.3 제품품질평가' 항목을 참고한다.

참고자료

PIC/S PART I

제1장 품질경영

제품품질검토

1.4 모든 경향을 강조하고 제품 및 공정 개선을 확인하는 기존 공정의 일관성, 출발물질 및 완제품 현재 규격의 적절성 증명을 목적으로 수출전용 제품을 포함하여 모든 기허가 의약품에 대해 정기적 혹은 주기적 품질 검토를 실시하여야 한다.

이러한 검토는 이전 검토사항을 고려하여 일반적으로 매년 실시하고 문서화하여야 하며 적어도 다음 사항을 포함하여야 한다.

i. 특히 신규 공급처에서 납품받은 포장자재를 포함한 출발물질 검토

ii. 중요한 공정 관리 및 완제품 결과 검토

iii. 정해진 규격을 충족시키지 못한 모든 제조단위 및 그 조사에 대한 검토

iv. 모든 중대한 일탈 및 불일치, 이와 관련된 조사 및 이에 대해 결과적으로 취해진 시정조치와 예방 조치의 효과에 대한 검토

v. 공정 또는 분석 방법에 실시된 모든 변경사항 검토

vi. 제3국(수출전용)서류를 포함하여 신청/승인/거절된 판매허가 변경 검토

vii. 안정성 모니터링 프로그램의 결과 및 이상 경향 검토

viii. 모든 품질관련 반품, 불만, 회수 및 당시 실시된 조사내용 검토

ix. 이전 제품 공정 또는 설비 시정 조치의 적절성 검토

x. 신규 판매 허가 및 판매허가 변경의 경우 사후관리사항 검토

xi. 관련 설비 및 HVAC, 제조용수, 압축가스와 같은 지원설비의 적격성 평가 상태

xii. 최신상태인지 확인하기 위해 제7장에 규정된 모든 계약사항 검토

제조자와 판매허가소지자는 이러한 검토 결과를 평가하여야 하며 시정조치 및 예방조치 또는 재밸리데이션이 필요한지 여부를 파악하여야 한다. 시정조치의 사유를 기록하여야 한다. 합의된 시정조치 및 예방조치는 적시에 효과적인 방식으로 완료하여야 한다. 이들 조치에 대한 지속적인 관리 및 검토를 위한 관리 절차가 있어야 하며 자체 실사 과정에서 이 절차의 유효성을 확인하여야 한다. 과학적으로 타당성이 있는 경우 품질 검토를 고형제, 액제, 무균제품 등 제품 유형별로 묶어서 실시할 수 있다.

판매허가소지자가 제조업자가 아닌 경우, 품질 검토 실시와 관련하여 각 자의 책임을 규정하는 기술 계약이 다양한 당사자 간에 맺어져 있어야 한다. 최종 제조단위 인증을 담당하는 유권한자와 판매허가소지자는 함께 품질 검토가 적시에 정확하게 실시되도록 하여야 한다.

제6장 품질 관리

문서

6.9 일부 데이터(예를 들어 분석시험결과, 수율, 환경관리 등)에 대해서는 경향 평가를 할 수 있도록 기록서를 작성하는 것이 바람직하다.

CHAPTER 1

QUALITY MANAGEMENT

PRODUCT QUALITY REVIEW

1.4 Regular periodic or rolling quality reviews of all licensed medicinal products, including export only products, should be conducted with the objective of verifying the consistency of the existing process, the appropriateness of current specifications for both starting materials and finished product to highlight any trends and to identify product and process improvements. Such reviews should normally be conducted and documented annually, taking into account previous reviews, and should include at least:

i. A review of starting materials including packaging materials used in the product, especially those from new sources.

ii. A review of critical in-process controls and finished product results.

iii. A review of all batches that failed to meet established specification(s) and their investigation.

iv. A review of all significant deviations or non-conformances, their related investigations, and the effectiveness of resultant corrective and preventative actions taken.

v. A review of all changes carried out to the processes or analytical methods.

vi. A review of Marketing Authorisation variations submitted/granted/refused, including those for third country (export only) dossiers.

vii. A review of the results of the stability monitoring programme and any adverse trends.

viii. A review of all quality-related returns, complaints and recalls

and the investigations performed at the time.

ix. A review of adequacy of any other previous product process or equipment corrective actions.

x. For new marketing authorisations and variations to marketing authorisations, a review of post-marketing commitments.

xi. The qualification status of relevant equipment and utilities, e.g. HVAC, water, compressed gases, etc.

xii. A review of any contractual arrangements as defined in Chapter 7 to ensure that they are up to date.

The manufacturer and marketing authorisation holder should evaluate the results of this review and an assessment made of whether corrective and preventative action or any revalidation should be undertaken. Reasons for such corrective actions should be documented. Agreed corrective and preventative actions should be completed in a timely and effective manner. There should be management procedures for the ongoing management and review of these actions and the effectiveness of these procedures verified during self-inspection.

Quality reviews may be grouped by product type, e.g. solid dosage forms, liquid dosage forms, sterile products, etc. where scientifically justified.

Where the marketing authorisation holder is not the manufacturer, there should be a technical agreement in place between the various parties that defines their respective responsibilities in producing the quality review. The authorised person responsible for final batch certification together with the marketing authorisation holder should ensure that the quality review is performed in a timely manner and is accurate.

Chapter 6 Quality control

DOCUMENTATION

6.9. For some kinds of data (e.g. analytical tests results, yields, environmental controls, ...) it is recommended that records in a manner permitting trend evaluation be kept.

캐나다 GUI-0001

5.0 규정

제조관리

C.02.011

해석

제품품질평가

52. 품질 리뷰(예, 과학적으로 타당한 분류인 고형제, 액제, 멸균 제품 등) 제품 유형 별로 분류할 수 있다.

53. 수입 또는 유통 업체의 품질 관리 부서는 연간 제품 품질 리뷰는 적시에 수행되는 것을 확인해야 합니다.

55. 품질 관리 부서는 이 리뷰의 결과를 평가해야 하고, 시정 및 예방 조치를 해야 하는지, 혹은 재밸리데이션을 수행해야 하는지 여부도 분석해야 한다. 이러한 시정 조치에 대해서는 이유가 설명 되어야한다. 합의 된 시정 및 예방 조치는 시의 적절하고 효과적인 방식으로 완료되어야 한다. 지속적인 관리 및 검토 절차가 마련되어야 한다.

5.0 Regulation

Manufacturing Control

C.02.011

Interpretation

Annual Product Quality Review

52. Quality reviews may be grouped by product type (e.g., solid dosage forms, liquid dosage forms, sterile products, etc. where scientifically justified).

53. The quality control department of the importer or distributor should ensure that the annual product quality review is performed in a timely manner.

55. The quality control department should evaluate the results of this review and an assessment should be made whether corrective and preventative action or any revalidation should be undertaken. Reasons for such corrective actions should be documented. Agreed corrective and preventative actions should be completed in a timely and effective manner. There should be procedures for the ongoing management and review

8. 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)부서책임자는 출하를 승인하기 위해 제조단위별 제조기록서 및 시험성적서의 내용을 검토하고, 문서로 출하를 승인한다. 위탁제조·시험 제품의 경우에도 해당 기록서를 자사에서 정한 기준대로 검토한 후 출하를 승인한다.

참고자료

PIC/S PART I
제6장 품질 관리 일반사항 6.3 완제품평가에는 제조조건, 공정시험 결과, 제조(포장 포함) 문서 검토, 완제품 규격 준수 및 완제품 포장 검사를 포함한 모든 관련 요소가 포함되어야 한다. 제7장 위탁제조 및 시험 위탁자 7.5 위탁자는 수탁자로부터 납품받은 모든 제품과 원자재가 규격에 부합하도록 하거나 제품을 유권한자가 승인하도록 하여야 한다.
Chapter 6 Quality control GENERAL 6.3 as to establish, validate and implement all quality control procedures, keep the reference samples of materials and products, ensure the correct labelling of containers of materials and products, ensure the monitoring of the stability of the products, participate in the investigation of complaints related to the quality of the product, etc. All these operations should be carried out in accordance with written procedures and, where necessary, recorded. Chapter 7 CONTRACT MANUFACTURE AND ANALYSISl

THE CONTRACT GIVER

7.5 The Contract Giver should ensure that all processed products and materials delivered to him by the Contract Acceptor comply with their specifications or that the products have been released by an authorised person.

WHO GMP Annex 3.

9. 직원

9.11 AP는 최종 제품의 품질과 관련된 기술적 또는 법적 기준의 준수와 최종 제품의 출하 승인을 책임진다.

9.12 최종 제품 평가 시에는 생산 조건, IPT(in-process testing) 결과, 제조(포장 포함) 문서, 최종 제품의 규격 부합 여부, 최종 포장 검사를 포함하여 모든 관련 요소를 평가한다.

9.13 AP가 인증하기 전에 어떤 배치도 판매 또는 공급 용도로 출하해서는 안 된다. QC의 AP와 생산의 AP가 함께 배치의 출하 승인을 결정하도록 법률로 정해 놓은 국가도 있다.

9.14 배치의 출하 승인을 책임지는 AP는 다음 사항이 충족되었는지 확인해야 한다.

(a) 해당 배치가 제품 판매 허가 및 제조 허가 기준을 충족시키는지 여부.

(b) WHO 발행 가이드라인에 규정된 GMP 원칙과 가이드라인의 준수 여부.

(c) 주요 제조 및 시험 절차의 밸리데이션 실시 여부(다른 경우.)

(d) 모든 필수 점검 및 시험의 실시 여부와 생산 조건 및 제조 기록서의 검토.

(e) 제품 출하 승인에 앞서 지정된 보고 시스템에 따른, 제조 또는 품질 관리와 관련된 일탈 또는 예정 변경 사항 통지 여부, 변경 사항을 의약품 규제 당국에 통지하여 승인을 받아야 할 수도 있다.

(f) 예정 변경 및 일탈에 따라 추가적인 검체 채취, 검사, 시험, 점검의 실시 또는 개시 여부.

(g) 필요한 모든 생산 및 QC 문서를 작성하고 적정 분야의 교육 훈련을 받은 관리자에 의한 승인 여부

(h) 경험이 있고 교육 훈련을 받은 자가 적절하게 감사, 자체 심사, 현장 점검을 실시했는지 여부

(i) QC 부서장의 승인 여부

(j) 해당 배치와 직접적으로 관련되지 않은 것을 포함하여 모든 관련 요소의 검토 여부(예, 일반사항 투입의 결과로 얻은 여러 배치, 연속 생산 관련 요소)

9. Personnel

9.11 The authorized person is responsible for compliance with technical or regulatory requirements related to the quality of finished products and the approval of the release of the finished product for sale or supply.

9.12 Assessment of finished products should embrace all relevant factors, including the production conditions, the results of in-process testing, the manufacturing (including packaging) documentation, compliance with the specification for the finished product, and an examination of the finished pack.

9.13 No batch of product is to be released for sale or supply prior to certification by the authorized person(s). In certain countries, by law, the batch release is a task of the authorized person from production together with the authorized person from QC.

9.14 The authorized person responsible for approving a batch for release should always ensure that the following requirements have been met:

(a) the marketing authorization and the manufacturing authorization requirements for the product have been met for the batch concerned;

(b) the principles and guidelines of GMP, as laid down in the guidelines published by WHO, have been followed;

(c) the principal manufacturing and testing processes have been validated, if different;

(d) all the necessary checks and tests have been performed and account taken of the production conditions and manufacturing records;

(e) any planned changes or deviations in manufacturing or quality control have been notified in accordance with a well defined reporting system before any product is released. Such changes may need notification to, and approval by, the medicines

regulatory authority;

(f) any additional sampling, inspection, tests and checks have been carried out or initiated, as appropriate, to cover planned changes and deviations;

(g) all necessary production and QC documentation has been completed and endorsed by supervisors trained in appropriate disciplines;

(h) appropriate audits, self-inspections and spot-checks are carried out by experienced and trained staff;

(i) approval has been given by the head of QC; and

(j) all relevant factors have been considered, including any not specifically associated with the output batch directly under review (e.g. subdivision of output batches from a common input, factors associated with continuous production runs).

미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart J 기록서 및 보고서

sec. 211.192 생산 기록서 검토

배치의 출하 승인 또는 출하에 앞서 포장 및 라벨 작업 기록서를 포함하여 모든 의약품 생산 및 관리 기록서를 품질관리조직(QCU)이 검토하여 승인된 모든 절차 문서에 부합하는지 판단하고 승인해야 한다. 특정 배치의 출하 여부에 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 완전히 일치하지 않는 경우 등 모든 것을 완벽하게 조사해야 한다. 그와 같은 부적합 또는 차이와 연관이 있을 수 있는 동일 의약품이 다른 배치나 다른 의약품까지 확대하여 조사를 실시한다. 조사 결과를 문서로 기록해야 하며, 여기에는 조사 결론과 조치 사항이 포함되어야 한다.

21 CFR Part 211

Subpart B Organization and Personnel

Sec. 211.22 Responsibilities of quality control unit.

Subpart J Records and Reports

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.

캐나다 GUI-0001

4.2 품질 요소의 상호 관계

4.2.3 품질 관리

품질 관리의 기본 요구 사항은 다음과 같다.

1.4 기록은 재료 및 완제품에 대한 검사 및 사양에 대한 조사와 테스트 결과를 토대로 작성된다.

1.5 제품 출하의 절차는 제품에 관련 있는 문서와 명시된 절차의 일탈에 대한 평가와 검토를 포함해야 한다.

1.6 품질 관리 부서의 승인 없이는 모든 의약품은 판매 또는 공급해서는 안 된다.

5.0 규정

품질관리부서

C.02.014

해석

2. 완제품의 출하에 대한 평가는 모든 관련 요소(생산 조건, 공정 중 시험 결과, 포장 및 제조 관련 문서, 완제품 스펙 적합 여부, 완제품 시험 결과, 그리고 가능하다면 보관 및 운송 조건에 대한 리뷰)를 포함해서 진행되어야 한다.

4.2 Relationship among Quality Elements

4.2.3 Quality Control

The basic requirements of quality control are as follows:

1.4 Records are made of the results of the inspection and testing of materials and finished products against specifications;

1.5 The procedures for product release include a review and evaluation of relevant production documentation and an assessment of deviations from specified procedures;

1.6 No drug is released for sale or supply prior to approval by the quality control department;

5.0 Regulation

Quality Control Department

C.02.014

Interpretation

2. The assessment for the release of finished products embraces all relevant factors, including the production conditions, the results of in-process testing, the fabrication and packaging documentation, compliance with the finished product specifications, an examination of the finished package, and if applicable, a review of the storage and transportation conditions.

일본 MHLW Ordinance No. 136

제2장 의약품 품질보증을 위한 기준

제5조

1. 의약품 판매권자는 품질 보증 업무 절차 문서에 따라서, 제조관리와 품질관리의 결과가 적절하게 평가되고 제품 출하에 대한 결정이 적절하고 효율적으로 이뤄졌는지를 보증하고, 그 결정들이 적절하게 완료될 때까지 제품의 수송을 허용해서는 안 된다.
2. 의약품 판매권자는 품질 보증 업무 절차 문서에 따라서, 품질 보증 부서에서 사전에 지정된 사람 또는 의약품의 수탁업자가 제조 관리와 품질 관리의 결과를 적절하게 평가할 수 있도록 지시하고, 각각의 로트에 대한 출하에 대해서 결정해야 한다.(의약품이 모두 같은 로트로 구성되지 않은 경우, 각각의 로트에 대해서) 그리고 그 평가와 결정에 대한 결과의 기록과 수송 수탁인을 포함한 제품 출하와

관련된 기록을 남겨야 한다.
Chapter 2 Standards for Quality Assurance for Drugs Article 5 1. The marketing authorization 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 authorization holder of drugs shall, in accordance with the quality assurance duty procedure documents, etc., have the person designated beforehand in the quality assurance department of the manufacturers of the products properly evaluate the results of the manufacturing control and quality control, make decisions on market release fot each lot (for each manufacturing number, in case where the drugs do not constitute a lot, and hereinafter refered 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.

9. 기준 자.

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 갖추어져 있는 경우 반제품을 격리 상태에서 회사의 관리 하에 있는 다른 조직으로 이송할 수 있다.

참고자료

PIC/S PART I
제1장 품질경영 품질 보증 1.1 품질보증은 제품 품질에 개별적 혹은 집합적으로 영향을 미치는 모

든 사안을 포괄하는 광범위한 개념이다. 이는 의약품이 용도에 필요한 품질을 확보하는 목표를 가지고 만든 조직화된 제도의 총합이다. 따라서 품질보증은 GMP 외에 이 안내서의 범위 밖에 있는 다른 요소도 포괄한다. 의약품 제조에 적합한 품질보증시스템은 다음 사항을 보장하여야 한다.

i. 의약품은 GMP 요건을 고려하여 설계하고 개발한다.

ii. 제조 및 관리 작업을 명확히 규정하고 GMP를 채택한다.

iii. 관리 책임을 명확히 규정한다.

iv. 올바른 출발물질 및 포장자재의 제조, 공급 및 사용을 위한 장치를 마련한다.

v. 반제품에 대해 필요한 모든 관리와 기타 공정관리, 밸리데이션을 실시한다.

vi. 완제품은 규정된 절차에 따라 올바르게 가공하고 점검한다.

vii. 유권한자가 각 제조단위가 판매허가 요건 및 의약품 생산, 관리, 출하와 관련된 기타 규정에 따라 생산되고 관리되었음을 인증하기 전에 의약품을 판매하거나 공급하여서는 안 된다..

viii. 유효기간 동안 품질이 유지될 수 있도록 의약품을 보관, 유통시키고 차후 취급하도록 보장하는 충분한 장치가 있다.

ix. 품질보증시스템의 효과와 적절성을 주기적으로 평가하는 자체실사 및 품질 감사 절차가 있다.

제4장 문서

기타

4.24 원자재와 제품에 대한 적합, 부적합 판정, 특히 유권한자에 의한 완제품 판매 승인에 대한 절차문서가 있어야 한다.

Chapter 1 Quality Management

QUALITY ASSURANCE

1.1 Quality Assurance is a wide-ranging concept, which covers all matters, which individually or collectively influence the quality of a product. It is the sum total of the organised arrangements made with the objective of ensuring that medicinal products are of the quality required for their intended use. Quality Assurance therefore incorporates Good Manufacturing Practice plus other factors outside the scope of this Guide. The system of Quality Assurance appropriate for the manufacture of medicinal products

should ensure that:

i. medicinal products are designed and developed in a way that takes account of the requirements of Good Manufacturing Practice

ii. production and control operations are clearly specified and Good Manufacturing Practice adopted;

iii. managerial responsibilities are clearly specified;

iv. arrangements are made for the manufacture, supply and use of the correct starting and packaging materials;

v. all necessary controls on intermediate products, and any other inprocess controls and validations are carried out;

vi. the finished product is correctly processed and checked, according to the defined procedures;

vii. medicinal products are not sold or supplied before an authorised person has certified that each production batch has been produced and controlled in accordance with the requirements of the marketing authorisation and any other regulations relevant to the production, control and release of medicinal products;

viii. satisfactory arrangements exist to ensure, as far as possible, that the medicinal products are stored, distributed and subsequently handled so that quality is maintained throughout their shelf life;

ix. there is a procedure for self-inspection and/or quality audit, which regularly appraises the effectiveness and applicability of the quality assurance system.

Chapter 2 Personnel

KEY PERSONNEL

Chapter 4 Documents

GENERAL

4.24 Written release and rejection procedures should be available for materials and products, and in particular for the release for sale of the finished product by the authorised person(s) designated for the purpose.

WHO GMP Annex 3.
17. 우수 품질 관리 절차

시험 기준

출발 물질 및 포장 자재

17.13 출발 물질 또는 포장 자재의 사용을 승인하기 전에, QC 매니저는 해당 물품에 대해 확인, 함량, 순도, 기타 품질변수를 사용하였으며 그 결과가 규격에 부합하는지 확인해야 한다.

최종 제품

17.18 의약품 배치별로 출하 승인에 앞서 최종 제품 규격에 부합하는지 여부를 시험실에서 결정한다.

17. Good Practice in Quality Control

Test requirements

Starting and packaging materials

17.13 Before releasing a starting or packaging material for use, the QC manager should ensure that the materials have been tested for conformity with specifications for identity, strength, purity and other quality parameters.

Finished products

17.18 For each batch of medicines product, there should be an appropriate laboratory determination of satisfactory conformity to its finished product specification prior to release.

미국 Title 21 CFR Part 211

21 CFR Part 211

Subpart B Organization and Personnel

Sec. 211.22 Responsibilities of quality control unit.

캐나다 GUI-0001

5.0 규정

제조관리

C.02.011

해석

16. 레시피에 따라서 원료, 포장 자재, 공정 중 반제품, 벌크 원료는 수량이 확인되고 기록되며 라벨이 붙은 상태로 품질 관리 부서에 의해서 사용 및 출하 승인이 날 때까지 대기해야 한다.

5.0 Regulation
Manufacturing Control
C.02.011
Interpretation
16. Upon receipt, raw materials, packaging materials, in-process (intermediate) drugs, and bulk drugs, are accounted for, documented, labelled and held in quarantine until released by the quality control department.

일본 MHLW Ordinance No. 136

제2장 의약품 품질보증을 위한 기준
제6조
의약품 판매권자는 적절하고 효율적인 품질 보증 수행에 대한 다음과 같은 절차를 구비해야 한다(이 챕터에서는 앞으로 "품질 보증 업무 절차 문서"라고 언급될 것이다)
(1) 출하 통제에 대한 절차
(2) 적절한 제조관리와 품질 관리 보증에 대한 절차
(3) 품질과 품질 결함에 대한 정보의 처리에 대한 절차
(4) 리콜 취급에 대한 절차
(5) 자율 점검에 대한 절차
(6) 교육 및 훈련에 대한 절차
(7) 의약품의 보관 등의 관리에 대한 절차
(8) 문서와 기록의 관리에 대한 절차
(9) 안전 관리 운영 부분을 포함하는 품질 보증 업무와 관련된 부서 또는 작업원들 사이의 상호 협력에 대한 절차
(10) 적절하고 효율적인 품질 보증 업무 수행에 대한 다른 필요한 절차

Chapter 2 Standards for Quality Assurance for Drugs
Article 6

10. 기준 차.

부적합품이 부적절하게 처리되거나 사용되지 않도록 부적합품 처리 규정을 정하고 관리한다.

참고자료

PIC/S PART I

제5장 제조

부적합품, 회수품 및 반품

5.61 부적합 원자재와 제품은 명확히 부적합 표시하여 제한구역에 별도로 보관하여야 한다. 이들은 공급자에게 반품하거나 해당하는 경우 재가공 또는 폐기하여야 한다. 취해진 조치는 유권한자의 승인을 받아야 하며 기록하여야한다.

5.62 부적합품의 재가공은 예외적으로 실시하여야 한다. 재가공은 최종 제품의 품질이 영향을 받지 않고 규격을 충족하며 관련 위험 평가 후에 정해진 승인받은 절차에 따라 실시된 경우에만 용납할 수 있다. 재가공에 대한 기록은 보관하여야 한다.

Chapter 5 Production

REJECTED, RECOVERED AND RETURNED MATERIALS

5.61. Rejected materials and products should be clearly marked as such and stored separately in restricted areas. They should either be returned to the suppliers or, where appropriate, reprocessed or destroyed. Whatever action is taken should be approved and recorded by authorised personnel.

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

WHO GMP Annex 3.

14. 물품

반품, 회수품, 재가공품, 재작업품

14.28 부적합 물품과 제품은 그 상태를 명확하게 표시하고 접근 제한 지역에 별도로 보관한다. 공급업체에 반환하거나 적절한 경에는 적시에 재가공 또는 폐기한다. 어떤 조치를 취하건 AP의 승인을 받고 그 내용을 기재해야 한다.

14.29 부적합품의 재작업 또는 회수는 예외적으로만 실시한다. 최종 제품의 품질이 영향을 받지 않고, 규격에 부합하며, 그리고 관련 리스크에 대한 평가 이후 승인된 지정 절차에 따라 실시하는 경우에만 가능하다. 재작업 또는 회수에 대한 기록서를 유지한다. 재작업 배치에 새로운 배치 번호를 부여한다.

14. Materials

Rejected, recovered, reprocessed and reworked materials

14.28 Rejected materials and products should be clearly marked as such and stored separately in restricted areas. They should either be returned to the suppliers or, where appropriate, reprocessed or destroyed in a timely manner. Whatever action is taken should be approved by authorized personnel and recorded.

14.29 The reworking or recovery of rejected products should be exceptional. It is permitted only if the quality of the final product is not affected, if the specifications are met, and if it is done in accordance with a defined and authorized procedure after evaluation of the risks involved. A record should be kept of the reworking or recovery. A reworked batch should be given a new batch number.

캐나다 GUI-0001

5.0 규정

제조 관리

C.02.011

해석

15. 부적합한 재료 및 제품은 명확하게 표시되고, 제한 구역에서 구분 가능하도록 구분되어야 하며 그것들이 공급자에게 반품처리 되거나, 재가공 혹은 폐기되는 것을 보증하는 시스템에 의해서 컨트롤 되어야 한다. 모든 조치 사항은 기록되어야 한다.

5.0 Regulation

Manufacturing Control

C.02.011

Interpretation

15. Rejected materials and products are clearly marked as such and are either stored separately in restricted areas or controlled by a system that ensures that they are either returned to their vendors or, where appropriate, reprocessed or destroyed. Actions taken are recorded.

11. 기준 카.

품질(보증)부서 책임자는 사내규정으로 불만처리 및 제품회수에 관한 사항을 주관·승인한다.

참고자료

PIC/S PART I

제8장 불만 및 제품 회수

불만

8.1 불만사항을 처리하고 이에 대한 조치사항을 결정하는 책임자가 지정되어야 하며 그를 보조하는 직원이 충분히 있어야 한다. 이 사람이 유권한자가 아닌 경우 유권한자는 모든 불만, 조사 또는 회수에 대해 알고 있어야 한다.

8.2 제품결함가능성과 관련된 불만사항이 있는 경우 회수 고려 필요성을 포함한 취하여야 할 조치를 규정한 절차문서가 있어야 한다.

8.3 제품결함과 관련된 모든 불만은 모든 최초 세부사항과 함께 기록하고 철저히 조사하여야 한다. 일반적으로 품질관리 책임자는 이러한 문제 조사에 관여하여야 한다.

8.9 회수의 시행과 조정을 책임지는 자를 지정하여야 하며 긴급성에 적절하게 회수의 모든 측면을 처리하기에 충분한 직원이 있어야 한다. 이 책임자는 일반적으로 판매 및 마케팅 조직과 독립되어 있어야 한다. 이 사람이 유권한자가 아닌 경우 유권한자는 모든 회수에 대해 알고 있어야 한다.

Chapter 6 Quality Control

GENERAL

Chapter 8 COMPLAINTS AND PRODUCT RECALL

COMPLAINTS

8.1. A person should be designated responsible for handling the complaints and deciding the measures to be taken together with sufficient supporting staff to assist him. If this person is not the authorised person, the latter should be made aware of any complaint, investigation or recall.

8.2. There should be written procedures describing the action to be taken, including the need to consider a recall, in the case of a complaint concerning a possible product defect.

8.3. Any complaint concerning a product defect should be recorded with all the original details and thoroughly investigated. The person responsible for Quality Control should normally be involved in the study of such problems.

8.9 A person should be designated as responsible for execution and co-ordination of recalls and should be supported by sufficient staff to handle all the aspects of the recalls with the appropriate degree of urgency. This responsible person should normally be independent of the sales and marketing organisation. If this person is not the authorised person, the latter should be made aware of any recall operation.

WHO GMP Annex 3.

6. 제품 리콜

6.2 AP(Authorized Person)는 리콜의 실행과 조정을 책임진다. AP는 리콜 업무의 모든 부분을 적절한 정도로 긴급하게 처리할 수 있는 충분한 작업원을 갖추어야 한다.

6.3 모든 리콜 활동을 조직하기 위해 절차 문서를 확립하고, 이를 주기적으로 검토하고 업데이트한다. 리콜 작업을 유통체인의 필요 수준까지 즉시 개시할 수 있어야 한다.

6. Product recalls

6.2 The authorized person should be responsible for the execution and coordination of recalls. He/she should have sufficient staff to handle all aspects of the recalls with the appropriate degree of urgency.

6.3 There should be established written procedures, which are regularly

reviewed and updated, for the organization of any recall activity. Recall operations should be capable of being initiated promptly down to the required level in the distribution chain.

미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart J 기록서 및 보고서

sec. 211.198 불만 파일

(a) 의약품과 관련하여 모든 문서 및 구두로 접수된 불만 사항의 처리에 관한 절차 문서가 확립되어 있어야 하며 이를 준수해야 한다. 이 절차 문서에는 의약품의 규격 부적합 가능성과 관련된 모든 불만 사항을 품질관리조직(QCU)이 검토하고 그런 의약품에 대하여 211.192항에 따른 조사의 필요성과 관련된 결정에 대한 조항이 포함되어야 한다. 또한 상기 절차 문서는 불만 사항이 이 챕터 섹션 310.035 및 514.80에 의거하여 FDA에 보고해야 하는 심각하고 예상치 못한 부작용에 해당되는지 결정하는 검토 절차에 대한 사항도 포함해야 한다.

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.

캐나다 GUI-0001

5.0 규정

품질 관리 부서

C.02.013

해석

5. 모든 불만과 잠재적 결함이 있는 제품에 관한 다양한 정보는 문서화된 절차에 따라 검토해야 한다. 불만은 모두 원래의 세부 사항을 기록하고 철저히 조사해야 한다. 적절한 후속 조치는 불만의 조사 및 평가 후 실행된다. 불만의 결과로 이루어진 모든 의사 결정과 조치는 기록 되고 해당 배치 기록에 언급되어야 한다. 불만 관련 기록은 주의가 필요한 특정한 또는 반복되는 문제의 징후를 주기적으로 검토해야 한다.

5.0 Regulation

Quality Control Department

C.02.013

Interpretation

5. All complaints and other information concerning potentially defective products are reviewed according to written procedures. The complaint is recorded with all the original details and thoroughly investigated. Appropriate follow-up action is taken after investigation and evaluation of the complaint. All decisions and measures taken as a result of a complaint are recorded and referenced to the corresponding batch records. Complaint records are regularly reviewed for any indication of specific or recurring problems that require attention.

일본 MHLW Ordinance No. 136

제2장 의약품 품질보증을 위한 기준

제12조

1. 의약품 판매권자는 문서화된 품질 보증 업무 절차에 따라서 의약품의 리콜이 진행된 경우에는, QA 책임자가 다음의 사항을 수행하도록 해야만 한다.

(1) 리콜된 의약품을 분리시켜 구분하고, 일정 기간 동안 보관한 후에, 적절하게 폐기시켜야만 한다.

(2) 리콜의 상세 내용을 설명한 기록을 남겨야하며, 총괄 시판 책임자에게 그 내용을 기록문서 형태로 보고하여야만 한다.

Chapter 2 Standards for Quality Assurance for Drugs
Article 12
1. The Marketing authorization holder of drugs shall in case where he/she conducts recall of the drugs, have in accordance with the quality assurance duty procedure documents, etc, the quality assurance manager conduct the following duties.
(1) To segregate the drugs recalled, and to dispose of them properly after storing for a certain period, and
(2) To establish records describing the details of the recall and to report in writing them to the general marketing manager.

12. 기준 타.

품질(보증)부서 책임자는 사내규정으로 변경관리에 관한 사항을 주관·승인한다.

참고자료

PIC/S PART I

Chapter 2 Personnel
KEY PERSONNEL

캐나다 GUI-0001

5.0 Regulation
Quality Control Department
C.02.013

일본 MHLW Ordinance No. 179

제2장 의약품 제조업자의 제조소 내 제조관리와 품질관리
제1절 일반규정
제14조
제조업자 등은 제조 공정에서 제품의 품질에 영향을 끼칠 수 있는 어떠한 변경이 있는 경우에는 사전에 지정된 사람이 문서화된 절차에

따라서 다음과 같은 업무를 수행하도록 해야만 한다. (1) 그러한 변화에 의한 제품의 품질에 대한 영향을 평가하고, 평가 결과를 기반으로 이루어진 변경에 대해서 품질 부서에 의해서 승인되어야 하고, 평가와 승인에 대한 기록을 작성하고 유지해야만 한다. (2) 상단 (1)항의 조항에 기재되어 있는 품질 부서에 의해서 어떠한 변경이 승인되었을 때에는, 작업원들을 교육시키고 다른 필요한 조치를 취하기 위해서 관련 문서를 개정해야만 한다.	Chapter 2 Manufacturing control and quality control in manufacturing sites of drug manufacturers, etc. 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 affects 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 revised relavant 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 preceeding Item(1).

13. 기준 파.

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) 자율점검은 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 I
제9장 자율 점검 원칙 GMP 원칙 시행 및 준수 여부를 모니터하고 필요한 시정 조치를 제안하기 위하여 자율점검을 실시하여야 한다. 9.1 의약품과 관련된 직원문제, 건물, 설비, 문서, 제조, 품질관리, 유통, 불만 및 회수 처리절차, 그리고 자체실사는 품질 보증 원칙에 부합하는지 확인하기 위해 미리 설정된 프로그램에 따라 주기적으로 점검하여야 한다. 9.2 자율점검은 지정받은 자격있는 회사내부 인물이 독립적이고 상세한 방법으로 실시하여야 한다. 외부전문가에 의한 독립 감사 역시 유용할 수 있다. 9.3 모든 자체실사는 기록하여야 한다. 보고서에는 실사 중 밝혀진 모든 관찰사항과 해당하는 경우 수정조치에 대한 제안을 포함하여야 한다. 차후 취해진 조치에 대한 설명 역시 기록하여야 한다.
Chapter 9 Self Inspection PRINCIPLE Self inspections should be conducted in order to monitor the implementation and compliance wit Good Manufacturing Practice principles and to propose necessary corrective measures. 9.1. Personnel matters, premises, equipment, documentation, production, quality control, distribution of the medicinal products, arrangements for dealing with complaints and recalls, and self inspection, should be examined at intervals following a pre-arranged programme in order to verify their conformity with the principles of Quality Assurance. 9.2. Self inspections should be conducted in an independent and detailed way by designated competent person(s) from the company. Independent audits by external experts may also be useful.

9.3. All self inspections should be recorded. Reports should contain all the observations made during the inspections and, where applicable, proposals for corrective measures. Statements on the actions subsequently taken should also be recorded.

WHO GMP Annex 3.

8. 자체 실사, 품질 감사, 공급업체 감사 및 승인

8.1 원칙. 자체 실사의 목적은 생산과 QC의 모든 측면에서 제조업체가 GMP를 준수하고 있는지 평가하는 것이다. GMP의 구축에서 부족한 부분을 찾아내고 필요한 시정 조치를 권고할 수 있도록 자체 실사 프로그램을 설계한다. 자체 실사를 정기적으로 실시하며, 이외에도 특별한 경우(예, 제품 리콜이나 반복적인 부적합 발생 또는 보건 당국의 실사 통지가 접수된 경우)에도 실시할 수 있다. 자체 실사를 책임지는 팀은 GMP구축 상태를 객관적으로 평가할 수 있는 자로 구성한다. 모든 시정 권고 사항을 이행한다. 자체 실사 절차를 문서화하여 효과적인 사후 관리 프로그램이 있어야 한다.

8. Self-inspection, quality audits and supplier's audits and approval

8.1 Principle. The purpose of self-inspection is to evaluate the manufacturer's compliance with GMP in all aspects of production and QC. The self-inspection programme should be designed to detect any shortcomings in the implementation of GMP and to recommend the necessary corrective actions. Self-inspections should be performed routinely, and may be, in addition, performed on special occasions, e.g. in the case of product recalls or repeated rejections, or when an inspection by the health authorities is announced. The team responsible for self-inspection should consist of personnel who can evaluate the implementation of GMP objectively. All recommendations for corrective action should be implemented. The procedure for self-inspection should be documented, and there should be an effective follow-up programme.

캐나다 GUI-0001

5.0 Regulation

Quality Control Department
C.02.013

일본 MHLW Ordinance No. 136

제2장 의약품 품질보증을 위한 기준

제13조

1. 의약품 판매권자는 문서화된 품질 보증 업무 절차에 따라 사전에 지정된 작업원이 아래의 사항을 수행하도록 해야만 한다.
   (1) 품질 보증 업무에 따라 정기적으로 자율 점검을 실행하고 그 결과에 대한 기록을 작성한다.
   (2) 품질 보증 책임자에게 작업원들이 (1)에 나와 있는 내용을 수행한 경우에 훈련의 진행 상황을 서면으로 보고해야만 한다.
2. 자율 점검 결과에 근거해서 개선이 필요한 겨우에는, 의약품 판매 책임자는 QA 책임자 필요한 행동을 취하고,, 행동의 결과를 기록하며 마케팅 매니저에게 실행의 결과를 서면으로 보고할 수 있도록 해야만 한다.

Chapter 2 Standards for Quality Assurance for Drugs

Article 13

1. The Marketing authorization 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 shelf-inspections periodically on the quality assurance duties and to establish records of the results, 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.
2. The marketing authorization holder of drugs, in case where improvements are necessary based on the results of the self- inspections, shall have the quality assurance manager take necessary actions, establish records of the actions and report in writing the results of the action to the general marketing manager.

14. 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 완제의약품의 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 가이던스 12. 변경관리를 참고한다.

참고자료

PIC/S PART I

제5장 제조

5.25 출발물질 구매는 공급자에 대해 상세하고 충분한 지식을 보유한 직원이 관여하여야 하는 중요한 작업이다.

5.26 출발물질은 관련 규격 문서에 등재되어 있는 승인받은 공급자로부터 구매하여야 하며 가능한 경우 제조업체로부터 직접 구매하여야 한다. 출발물질에 대해 제조업자가 수립한 규격을 공급업자와 논의하는 것이 바람직하다. 취급, 표시, 포장 요건을 포함하여 의문이 드는 출발물질의 모든 제조 및 관리 측면은 물론 불만 및 부적합처리 절차를 제조업자 및 공급업자와 논의하는 것이 유익하다.

제7장 위탁제조 및 시험

위탁자

7.3 위탁자는 수탁자가 요구되는 업무를 성공적으로 수행할 능력이 있는지 및 계약을 통해 수탁자가 GMP 원칙 및 지침을 이 안내서에 제시된 대로 따르도록 평가할 책임을 진다.

계약

7.11 계약에는 제조단위에 대해 판매출하승인을 하는 자가 각 제조단위가 판매허가요건을 준수하여 제조되고 점검되는지 확인할 수 있는 방법이 상세히 규정되어 있어야 한다.

7.12 계약에는 원자재 구입, 원자재 시험 및 사용승인, 공정관리를 포함한 제조 및 품질관리 수행에 대한 책임자와 검체채취 및 시험에 대한 책임자가 누구인지 명확히 규정되어 있어야 한다. 위탁 시험

의 경우 계약에는 수탁자가 제조자의 건물에서 검체를 채취하여야 하는지 여부가 명기되어 있어야 한다.

7.14 위탁자가 수탁자의 시설을 방문할 수 있도록 계약서에 규정하여야 한다.

Chapter 1 QUALITY MANAGEMENT

QUALITY ASSURANCE

Chapter 2 Personnel

KEY PERSONNEL

CHAPTER 5 PRODUCTION

STARTING MATERIALS

5.25. The purchase of starting materials is an important operation which should involve staff who have a particular and thorough knowledge of the suppliers.

5.26. Starting materials should only be purchased from approved suppliers named in the relevant specification and, where possible, directly from the producer. It is recommended that the specifications established by the manufacturer for the starting materials be discussed with the suppliers. It is of benefit that all aspects of the production and control of the starting material in question, including handling, labelling and packaging requirements, as well as complaints and rejection procedures are discussed with the manufacturer and the supplier.

Chapter 7 Contract manufacture and analysis

THE CONTRACT GIVER

7.3. The Contract Giver is responsible for assessing the competence of the Contract Acceptor to carry out successfully the work required and for ensuring by means of the contract that the principles and Guidelines of GMP as interpreted in this Guide are followed.

THE CONTRACT

7.11. The contract should specify the way in which the authorised person releasing the batch for sale ensures that each batch has been manufactured and checked for compliance with the requirements of Marketing Authorisation.

7.12. The contract should describe clearly who is responsible for

purchasing materials, testing and releasing materials, undertaking production and quality controls, including in-process controls, and who has responsibility for sampling and analysis. In the case of contract analysis, the contract should state whether or not the Contract Acceptor should take samples at the premises of the manufacturer.

7.14. The contract should permit the Contract Giver to visit the facilities of the Contract Acceptor.

WHO GMP Annex 3.

7. 위수탁 생산 및 분석

일반사항

7.3 위탁업체가 수탁업체의 시설을 감사할 수 있는 조항이 계약서에 있어야 한다.

8. 자체 실사, 품질 감사, 공급업체 감사 및 승인

공급업체 감사 및 승인

8.8 QC를 책임지는 자는 다른 관련 부서와 함께, 설정 규격에 부합하는 출발물질과 포장자재를 신뢰성 있게 공급할 수 있는 공급업체를 승인할 책임이 있다.

8.9 공급업체를 승인하고 승인 공급업체 리스트 또는 규격에 포함시키기 전에, 공급업체를 평가해야 한다. 평가 시에는 공급업체의 이력과 공급 대상 물품의 특성을 고려한다. 감사가 필요한 경우에는 공급업체의 GMP 기준 준수 역량을 파악한다.

7. Contract and analysis

General

7.3 The contract should permit the contract giver to audit the facilities of the contract acceptor.

8. Self Inspection, Quality audit and supplier's audits and approval

Suppliers' audits and approval

8.8 The person responsible for QC should have responsibility together with other relevant departments for approving suppliers who can reliably supply starting and packaging materials that meet established specifications.

8.9 Before suppliers are approved and included in the approved supplier's list or specifications, they should be evaluated. The evaluation should take into account a supplier's history and the nature of the materials to be supplied. If an audit is required, it should determine the supplier's ability to conform with GMP standards.

캐나다 GUI-0001

5.0 Regulation
Quality Control Department
C.02.013

일본 MHLW Ordinance No. 136

제2장 의약품 품질보증을 위한 기준
제7조
의약품 판매권자는 수탁업자가 제조관리와 품질관리가 적절하고 효율적으로 진행하는 것을 보증하기 위해서, 수탁업자 등과 계약을 맺을 때 아래에 열거된 사항을 포함시켜야만 하고, 품질 보증 업무의 문서에 상세한 합의사항을 기재해야만 한다.

(1) 수탁업자 등에 의해서 수행되는 제조 활동과 관련된 제제와 다른 업무 등에 관한 범위(이제부터는 "제조 업무"라고 할 것 입니다.)와 제조 관리, 품질 관리 그리고 제조 업무와 관련된 선적에 대한 절차
(2) 제조 과정, 시험 과정 등에 대한 기술적인 요구사항
(3) 적절하고 효율적인 제조 관리와 품질 관리의 제조 업무의 정기 검증의 성격과 범위
(4) 제품의 운송과 이송 중의 품질 관리에 대한 절차
(5) 어떠한 변경이 제품의 품질에 영향을 미칠 수 있는 경우, 사전에 제조 과정과 시험 과정 등에 있어서의 그러한 변경 사항 등을 의약품 제조업자에게 보고하는 절차와 책임자
(6) 수탁업자 등에게 수합된 아래와 같은 정보를 즉각적으로 의약품 제조업자에게 보고할 절차와 책임자

a. 제품의 제조, 수입, 출하의 중단 또는 리콜, 폐기, 또는 공중 보건과

위생에 대한 위험을 방지하기 위해서 행해진 다른 조치에 관한 정보 b. 제품의 품질 등에 관한 정보 (7) 다른 필요한 사항들
Chapter 2 Standards for Quality Assurance for Drugs Article 7 The marketing authorization holder of drugs shall conclude a contract for the following items with the manufactures, 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 refereed 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 authorization holder, of the 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 promptly communicate the following information on the products obtained by each of the manufacturers, etc. to the marketing authorization 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

15. 기준 거.

권한이 없는 작업원의 출입제한, 의약품의 격리보관, 선입·선출, 보관조건을

준수함으로써 해당 제조소에 보관 중인 의약품 품질의 보증을 위해 보관담당자를 지정한다.

참고자료

PIC/S PART I
제3장 건물 및 설비 보관소 3.21 별도의 구역에 저장함으로써 격리상태를 확보하는 경우 이러한 구역은 명확하게 표시되어야 하고 유권한자만 이 구역에 출입할 수 있어야 한다. 물리적인 격리를 대체하는 모든 시스템은 동등한 보안성을 제공하여야 한다.
Chapter 3 PREMISES AND EQUIPMENT Storage Areas 3.21. Where quarantine status is ensured by storage in separate areas, these areas must be clearly marked and their access restricted to authorised personnel. Any system replacing the physical quarantine should give equivalent security.

캐나다 GUI-0001
5.0 Regulation Quality Control Department C.02.013

3.4 위원회

기 준
3.4 위원회 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

의약품의 품질을 보증하기 위하여 위원회를 구성한다. 위원장은 대표자 또는 제조소를 총괄하는 권한이 있는 사람으로 한다. 그 구성원은 제조소(공장) 조직의 업무분장과 관련이 있는 업무를 맡아야 한다.

4. 기준서

기 준

의약품의 제조관리와 품질관리를 적절히 이행하기 위하여 제4.1호부터 제4.4호까지의 규정에 따른 제품표준서, 품질관리기준서, 제조관리기준서 및 제조위생관리기준서를 작성하여 갖추어 두어야 한다.

해 설

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

참고자료

PIC/S Part I

제4장 문서화
원칙
우수한 문서는 품질 보증 시스템의 필수 구성 요소이며, GMP 요건에 따라 시스템을 운용하기 위한 열쇠이기도 하다. 시스템 상에서 사용되는 다양한 문서와 매체에 관한 모든 정보는 제조업자의 품질 관리 시스템 내에 규정되어 있어야 하며, 문서는 종이, 전자, 사진 등의 다양한

형태로 작성 가능하다. 문서 시스템의 주요 목적은 의약품의 품질에 직·간접적으로 영향을 미치는 모든 활동을 정립, 관리, 모니터, 기록하는 데에 있다. 품질 관리 시스템은 모든 관찰에 대한 다양한 공정과 평가에 대한 자료를 제공하며, 이와 더불어 요건에 대한 일반적인 이해를 실질적으로 활용할 수 있게 도와주는 상세한 설명을 제공함으로써 해당 요건의 현재 응용 상황이 입증될 수 있다.

GMP 준수 관리와 기록에 사용하는 문서 유형은 주로 지시서(지시사항, 요건)와 기록서/보고서 두 가지라 할 수 있다. 문서 작업을 우수하고 적절하게 실행하기 위해서는 그에 맞는 문서의 형식을 사용해야 한다.

문서의 정확성, 통일성, 유효성, 적법성이 보장될 수 있도록 문서를 관리한다. 지시 문서에는 오류가 없어야 하며 서면으로 작성할 수도 있다. '문서로 된'이라는 말은 매체에 기록되었거나, 문서화되었으며, 읽을 수 있는 형태로 만들어진 데이터를 의미한다.

CHAPTER 4 DOCUMENTATION

PRINCIPLE

Good documentation constitutes an essential part of the quality assurance system and is key to operating in compliance with GMP requirements. The various types of documents and media used should be fully defined in the manufacturer's Quality Management System. Documentation may exist in a variety of forms, including paper-based, electronic or photographic media. The main objective of the system of documentation utilised must be to establish, control, monitor and record all activities which directly or indirectly impact on all aspects of the quality of medicinal products. The Quality Management System should include sufficient instructional detail to facilitate a common understanding of the requirements, in addition to providing for sufficient recording of the various processes and evaluation of any observations, so that ongoing application of the requirements may be demonstrated.

WHO GMP Annex 3.

15.1 원칙

우수한 문서는 품질보증system의 기본요강이며, 따라서 GMP의 모든 면에 관계하고 있다. 그 목적은 모든 원료의 규격, 제조 및 품질관리의 방법

을 규정하고 제조에 관한 모든 종업원에게 언제 무엇을 해야 할 것인지를 확실하게 알리고, 출하책임자가 의약품의 어느batch를 판매하기 위하여 출하승인을 하여야 할 것인지를 결정하는 데에 필요한 모든 정보를 확실히 얻을 수 있도록 하여 불량품의 의문이 되는 batch의 이력의 조사를 가능하게 하는 감시방법을 제공하는 데에 있다. 문서류의 체제 및 운용방법은 제조업자의 재량에 따른다. 다음에 기술하는 문서의 일부 또는 전부를 모아서 만들 경우도 있겠으나 통상은 별개의 것으로 돼 있다.

일반사항

15.2 문서는 주의하여 설계하고 작성, 검토, 배포하여야 한다. 문서는 제조, 판매, 승인 및 인가의 차례에 따라 정리돼 있어야 한다.

15.3 문서는 적절한 책임자가 승인하고, 서명, 날짜를 기재해야 할 것. 어떠한 문서도 승인을 받지 않고 변경하지 말 것.

15.4 문서내용에는 불명확한 점이 있어서는 안 된다. 표제, 범위(위치) 및 목적을 명확히 기재할 것. 이들 순서를 잘 배치하고 점검하기 쉽도록 돼 있을 것. 복사된 문서는 명확하게 읽기 쉽게 돼 있을 것. 기본문서로 부터 작업용 문서를 복사할 경우에는 그 과정에서 잘못을 일으키지 않도록 돼 있어야 한다.

15.5 문서는 정기적으로 조사하고 최신의 것으로 되도록 할 것. 어느 문서가 개정됐을 때에는 무효로 된 문서가 잘못하여 사용되지 못하도록 방지system이 돼 있을 것.

15.6 문서에 data의 기입을 필요로 하는 경우 이들의 기입은 명확하게 읽기 쉽고 지워지는 일이 없도록 돼 있을 것. Data를 기입하기 위한 충분한 공간을 취하여 둘 것.

15.7 문서의 기재사항의 변경에는 모든 서명과 변경한 날짜의 기재가 필요하다. 변경이 돼 있어도 원래의 내용을 읽을 수 있도록 해두어야 한다. 필요할 경우 변경의 이유를 기재할 것.

필요한 문서

표시재료

15.10 용기, 기계 및 설비에 사용하는 label는 명료(明瞭)하여 불분명 점이 없으며 기업이 승인한 양식일 것. Label는 문자 외에 색채로 공정이나 제품상태(예를 들면 보관구분, 적합, 부적합, 청소후 등)를 표시하는 것이 이점이 많다.

15.11 최종제품은 모든 법률의 규정에 따라 label를 표시하고 있어야 하며, 그 표시에는 적어도 다음의 정보를 포함하고 있어야 한다.

a) 의약품명
b) 유효성분(되도록 국제 일반명으로 표시한다)에 대하여 그 함유량을 표시하는 list와 정확한 함유량, 예를 들면 투여단위 수 및 중량, 용량의 기재
c) 제조업자에 의하여 정하여진 batch번호
d) 유효기한, 다만 code화하지 안는 형태로 표시한 것
e) 특별한 보관조건 또는 필요하다고 생각하는 취급상의 주의
f) 사용법 및 필요하다고 생각되는 경고 및 주의
g) 제조업자 또는 기업 또는 의약품판매업자의 명칭(성명) 및 주소

15.12 표준품에 대해서는 농도, 제조일, 유효기한, 개봉일 및 필요에 따라 label에 표시하거나 이것을 기재한 문서를 첨부할 것.

15.1 Principle.

Good documentation is an essential part of the quality assurance system and, as such, should exist for all aspects of GMP. Its aims are to define the specifications and procedures for all materials and methods of manufacture and control; to ensure that all personnel concerned with manufacture know what to do and when to do it; to ensure that authorized persons have all the information necessary to decide whether or not to release a batch of a medicine for sale, to ensure the existence of documented evidence, traceability, and to provide records and an audit trail that will permit investigation. It ensures the availability of the data needed for validation, review and statistical analysis. The design and use of documents depend upon the manufacturer. In some cases some or all of the documents described below may be brought together, but they will usually be separate.

General

15.2 Documents should be designed, prepared, reviewed and distributed with care. They should comply with the relevant parts of the manufacturing and marketing authorizations.

15.3 Documents should be approved, signed and dated by the appropriate responsible persons. No document should be changed without authorization and approval.

15.4 Documents should have unambiguous contents: the title, nature and

purpose should be clearly stated. They should be laid out in an orderly fashion and be easy to check. Reproduced documents should be clear and legible. The reproduction of working documents from master documents must not allow any error to be introduced through the reproduction process.

15.5 Documents should be regularly reviewed and kept up to date. When a document has been revised, a system should exist to prevent inadvertent use of the superseded version. Superseded documents should be retained for a specific period of time.

15.6 Where documents require the entry of data, these entries should be clear, legible and indelible. Sufficient space should be provided for such entries.

15.7 Any 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 alteration should be recorded.

Documents required

Labels

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

15.11 All finished medicines products should be identified by labelling, as required by the national legislation, bearing at least the following information:

a) the name of the medicines product;

b) a list of the active ingredients (if applicable, with the INNs), showing the amount of each present and a statement of the net contents (e.g. number of dosage units, weight, volume);

c) the batch number assigned by the manufacturer;

d) the expiry date in an uncoded form;

e) any special storage conditions or handling precautions that may be necessary;

f) directions for use, and warnings and precautions that may be necessary;

g) the name and address of the manufacturer or the company or the

person responsible for placing the product on the market.

15.12 For reference standards, the label and/or accompanying document should indicate potency or concentration, date of manufacture, expiry date, date the closure is first opened, storage conditions and control number, as appropriate.

4.1 제품표준서

기 준

제품표준서는 품목마다 작성하며, 다음 각 목의 사항이 포함되어야 한다.

가. 제품명, 제형 및 성상

나. 허가(신고) 연월일 및 허가(신고)사항 변경 연월일

다. 효능·효과, 용법·용량 및 사용상의 주의사항

라. 허가받은 원료약품 및 그 분량과 제조단위당 기준량, 필요한 경우 기준량 조정에 관한 사항

마. 제조공정 흐름도 및 상세한 공정별 제조방법과 공정검사방법(위탁하여 제조하는 경우에는 위탁하는 공정의 범위)

바. 공정별 이론 생산량 및 수율관리기준

사. 작업 중 주의할 사항

아. 원자재·반제품·완제품의 기준 및 시험방법(이물·곤충이 섞이거나 미생물에 오염되는 등의 우려가 있는 원자재는 별도의 기준 및 시험방법을 설정한다)

자. 한약원료 등에 관한 사항

1) 원생약 및 한약

가) 기원(사용 부위 및 성상)

나) 분말 또는 엑스의 제조를 위한 규격 및 분량[포제(炮製: 한약의 치료효능을 높이고 독성과 부작용을 없애며 조제나 제제하는 데 편리하게 하기 위하여 약제에 따라 적절히 하는 전체 가공과정)한약을 사용할 경우 포제규격 및 포제방법]

다) 절단한 원생약을 구입하는 경우 시험성적서 또는 품질 확인방법

2) 한약분말

가) 원생약의 품질 확인방법

나) 분말의 규격 및 시험방법

다) 제조방법(분쇄) 및 수율
라) 분말의 보관 방법·조건
마) 작업공정별 유의할 사항
3) 한약엑스
가) 제조방법(추출, 여과, 농축, 건조 등의 조건을 포함한다) 및 수율
나) 엑스의 규격 및 시험방법
다) 엑스의 보관 방법·조건
라) 작업공정별 유의할 사항
차. 제조관리 및 품질관리에 필요한 시설 및 기기
카. 보관조건
타. 유효기간 또는 사용기간
파. 이력관리
하. 작성 연월일
거. 다음 사항이 포함된 제조지시서
1) 제품표준서의 번호
2) 제품명, 제형 및 성질·상태
3) 제조번호, 제조 연월일 및 유효기한 또는 사용기한
4) 제조단위
5) 사용된 원료약품의 시험번호, 허가받은 원료약품의 분량 및 제조단위당 기준량
6) 상세한 제조방법, 포장공정 및 작업 중 주의할 사항
7) 공정별 수율관리기준
8) 제조지시자 및 지시 연월일
너. 그 밖에 필요한 사항

해 설

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 I
제품표준서 및 공정지시 승인, 기록 제조 공식 및 처리 지침을 제조 할 수 있는 각 제품 및 배치 크기에 있어야 합니다.
MANUFACTURING FORMULA AND PROCESSING INSTRUCTIONS Approved, written Manufacturing Formula and Processing Instructions should exist for each product and batch size to be manufactured

WHO GMP Annex 3.
15.22 제조되는 제품과 batch size의 모든 것에 대하여 정식으로 승인된 제품표준서가 비치돼 있을 것.
15.22 A formally authorized master formula should exist for each product and batch size to be manufactured.

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 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. 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

(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.

일본 MHLW Ordinance No. 179

제7조

제조업자 등은 제품마다 (반제품 제외, 이하 이 장에서 한하여) 제품의 제조와 관련된 각 제조소에서 다음사항을 포함하는 제품표준서를 유지해야 하며, 품질부서에서 승인한 제품표준서를 갖추어야 한다.

(1) 의약품의 판매 승인 제품,

(2) 의약품 품질에 관련이 있는 법령 들을 기준으로 하는 제도 또는 공식적 활동 또는 약사법에 관련된 제 42 조 제1항, 기타 법률 및 명령에 의해 갖추어야 하는 항목들

(3) 제조 공정 ((1) 항목 앞에 표시된 항목 제외)

Article 7

The manufacturer, etc. shall, for each of the products(excluding the intermediate products, and hereinafter referred to as such in this article), establish and maintain Seihin Hyojun Sho describing the following items in each of the manufacturing sites concerned with the manufacturing of such products, and have Seihin Hyojun Sho

approved by the quality department. (1) The items of the marketing approval of the drugs concerned with the products, (2) The items of the standards established in accordance with the provision of Paragraph 1 of Article 42 of Law and other laws, orders and ordinances

1. 기준 가.

제품표준서의 제품명 관련하여 PIC/S, WHO, 미국, 캐나다, 일본에서는 다음의 참고자료와 같이 제시하고 있다.

참고자료

PIC/S Part I
제품표준서 및 공정지시 a) 그 사양에 관한 제품의 참조 코드와 상품의 이름;
MANUFACTURING FORMULA AND PROCESSING INSTRUCTIONS a) The name of the product, with a product reference code relating to its specification;

WHO GMP Annex 3.
a) 제품명 및 그 규격에 관련한 제품참조 코드
a) the name of the product, with a product reference code relating to its specification;

미국 Title 21 CFR 211
CFR 211.186 (b) 마스터 생산 및 관리 기록서는 다음 내용을 포함해야 한다. (1) 제품명, 함량 및 제형에 대한 설명 (2) 의약품 복용량 단위 또는 중량이나 측정량 단위별 각 활성 성분의 명칭 및 중량 또는 측정량, 그리고 복용량 단위의 총 중량 또는 측

정량에 대한 설명

(3) 특별한 품질 규격을 구체적으로 파악하기 위한 각 원료들의 정확하고 규명된 명칭이나 코드 목록

(4) 각 원료에 대하여 동일한 측정 시스템(미터, 상형[파운드 법에 따른 무게 단위], 약국사용단위)을 활용해 각 원료의 중량 도는 측정량에 대한 정확한 성명. 그러나 제품의 조제에 필요한 원료의 양을 표기하는데 있어서 마스터 생산 및 관리 기록서에 그 타당성을 기술하고 있다면 합리적인 다른 방식의 표기도 가능하다.

(5) 초과 투여된 원료에 대한 계산값 설명

(6) 공정 단계별 이론 중량 또는 측정량에 대한 설명

(7) 최대와 최소 비율이 포함된 이론수율에 대한 설명, 이 범위를 벗어나면 211.192항에 따라 조사가 필요하다.

(8) 의약품 용기, 마개, 포장 자재, 견본 또는 각 라벨 사본, 기타 모든 자재(책임자 및 권한이 있는 자들에 의해 서명되고 승인일이 기재된 것) 에 대한 설명

(9) 완벽한 제조 및 지시사항, 샘플링과 시험 절차, 규격, 특이사항, 주의 사항이 기술되어야 한다.

CFR 211.186

(b) Master production and control records shall include:

(1) The name and strength of the product and a description of the dosage form;

(2) The name and weight or measure of each active ingredient per dosage unit or per unit of weight or measure of the drug product, and a statement of the total weight or measure of any dosage unit;

(3) A complete list of components designated by names or codes sufficiently specific to indicate any special quality characteristic;

(4) An accurate statement of the weight or measure of each component, using the same weight system (metric, avoirdupois, or apothecary) for each component. Reasonable variations may be permitted, however, in the amount of components necessary for the preparation in the dosage form, provided they are justified in the master production and control records;

(5) A statement concerning any calculated excess of component;

(6) A statement of theoretical weight or measure at appropriate phases of processing;
(7) A statement of theoretical yield, including the maximum and minimum percentages of theoretical yield beyond which investigation according to 211.192 is required;
(8) A description of the drug product containers, closures, and packaging materials, including a specimen or copy of each label and all other labeling signed and dated by the person or persons responsible for approval of such labeling;
(9) Complete manufacturing and control instructions, sampling and testing procedures, specifications, special notations, and precautions to be followed.

캐나다 GUI-0104

C.02.011 - 제조 관리
44. 마스터 제조기록서는 다음의 사항을 포함해야한다:
API 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 나. 다. 라.

제품표준서의 허가사항, 원료약품 및 그 분량 관련하여 PIC/S, WHO, 미국, 캐나다에서는 다음의 참고자료와 같이 제시하고 있다.

참고자료

PIC/S Part I

제품표준서 및 제조지시
4.17 제품표준서는 다음 사항을 포함한다.
a) 제품명과 제품의 규격서에 대한 제품 참조 번호

b) 의약품 제형, 제품 함량, 배치 사이즈에 대한 설명
c) 사용하는 출발물질의 목록과 각 출발 물질의 함량. 공정 과정 중에 사라질 가능성이 있는 물질에 대해서도 모두 언급한다.
d) 최종 기대 수량에 대한 설명과 허용 한계, 해당되는 경우, 관련 중간 물질 수량에 대한 설명

MANUFACTURING FORMULA AND PROCESSING INSTRUCTIONS

4.17 The Manufacturing Formula should include:

a) The name of the product, with a product reference code relating to its specification;
b) A description of the pharmaceutical form, strength of the product and batch size;
c) A list of all starting materials to be used, with the amount of each, described; mention should be made of any substance that may disappear in the course of processing;
d) A statement of the expected final yield with the acceptable limits, and of relevant intermediate yields, where applicable.

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 생산비율이 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;

3. 기준 마.

제품표준서의 제조공정 흐름도 관련하여 PIC/S, WHO, 미국, 캐나다, 일본에서는 다음의 참고자료와 같이 제시하고 있다.

참고자료

PIC/S Part I
생산 작업원에 의해 생산 구역에서 만들어진 것들을 포함한 모든 공정검사는 품질관리부서에서 승인한 방법에 따라 실시하여야 하며, 그 결과는 기록되어야 한다.
All the in-process controls, including those made in the production area by production personnel, should be performed according to methods approved by Quality Control and the results recorded.

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, 공정중물품 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 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.

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.

캐나다 GUI-0104

C.02.011 - 제조 관리

12. 채취된 샘플 및 다른 API의 교차오염을 방지하는 절차에 맞는 공정중 검체재취를 수행해야 한다. 수집 후 샘플의 상태를 보증하는 절차가 수립되어야 한다.
14. 허용기준과 시험의 유형 및 범위는 API의 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.

C.02.011 - Manufacturing Control

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).

일본 MHLW Ordinance No. 179
제7조 제품표준서 (3) 제조공정 절차 ((1)항 제외)
Article 7. Product Master Formula (3) Manufacturing procedures (excluding the terms set forth in (1));

4. 기준 바.

제품표준서의 제조방법 관련하여 미국, 캐나다에서는 다음의 참고자료와 같이 제시하고 있다.

참고자료

미국 Title 21 CFR Part 211
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 자동

화 설비가 수율을 계산한다면 한 사람이 독립적으로 확인한다.
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 일탈에 대해 조사하여 공정상 영향을 확인 혹은 해당로트의 품질의 영향을 파악한다. 44. 마스터 제조기록서는 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. 44. Master production documents should include: Detailed production instructions, including the:expected yield ranges at appropriate phases of processing or time;

5. 기준 사.

제품표준서의 작업 중 주의사항 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;

6. 기준 아.

제품표준서의 기준 및 시험방법 관련하여 미국에서는 다음의 참고자료와 같이 제시하고 있다.

참고자료

미국 Title 21 CFR Part 211
Subpart I-시험 관리 Sec. 211.160-일반사항 (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. (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 부

합하도록 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 부합하

지 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.

(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.

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.

7. 기준 자.

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 경우 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.

8. 기준 카.

제품표준서의 보관조건 관련하여 미국에서는 다음의 참고자료와 같이 제시하고 있다.

참고자료

미국 21 CFR Part 211.
§211.142 의약품 보관 관리 방법을 기술한 절차문서가 확립되어 있어야 하며, 이를 준수해야 한다. 이 절차 문서는 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.
§211.142 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.

9. 기준 카.

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

참고자료

PIC/S Part I

제품표준서 및 공정지시서

승인을 받은 서면으로 된 제품표준서와 공정지시서는 생산 되는 각 제품과 배치 사이즈에 따라 마련되어야 한다.

4.18 공정 지시서는 다음 사항을 포함한다.

a) 공정 위치 및 사용되는 주요 설비에 대한 설명

b) 중요 설비(세척, 조립, 교정, 멸균) 준비 방법 혹은 방법에 대해 참조

c) 설비와 작업 공간에 계획한 공정에 필요하지 않은 이전 사용 제품이나 문서 혹은 물질이 남아있지 않은지 점검하고, 설비가 깨끗하며 사용 목적에 적합한지를 점검한다.

d) 순차적 공정 상세 지시 사항 (예: 물질 점검, 사전처리, 물질 첨가 순서, 중요 공정 변수(시간, 온도 등))

e) 공정 관리에 대한 지시사항과 한계

f) 필요한 경우, 제품의 벌크 보관에 관한 요건. 용기, 라벨링, 특별한 보관 조건을 해당하는 경우에 따라 포함한다.

g) 준수해야 할 특별 예방조치

포장 지시 사항

4.19 각 제품, 포장 규격, 종류에 대한 승인을 받은 포장 지시사항이 있어야 하며, 다음의 내용을 포함하거나 해당 내용에 대한 참조가 있어야 한다.

a) 제품명. 벌크 및 최종 제품에 대한 배치 번호를 포함한다.

b) 의약 제형 및 해당하는 경우, 함량에 대한 설명

c) 최종 용기 내의 제품의 수, 무게, 부피 등에 관하여 표시된 포장 규격

d) 각 포장 재질에 대한 규격서에 관한 기호나 참조 번호뿐만 아니라, 양, 규격, 종류에 대한 정보를 포함하여 필요한 모든 포장 자재에 대한 최종 목록

e) 적합한 경우, 인쇄된 포장 자재의 예시 혹은 포장 자재 재생산과 제조 번호 참조와 제품의 유효기간을 적용할 수 있는 경우를 나타내는 견본

f) 설비와 작업 공간에 계획한 공정(라인 청소)에 필요하지 않은 이전 사용제품이나 문서 혹은 물질이 남아있지 않은지 점검하고, 설비가 깨끗하며 사용 목적에 적합한지를 점검한다.

g) 준수해야 할 특별한 예방조치. 작업을 시작하기에 앞서 라인 청소 여부를 확인하기 위하여 해당 구역과 설비에 실시하는 면밀한 시험을 포함한다.

h) 포장 작업에 대한 설명. 중요 보조 작업 일체와 사용 설비에 대한 내용을 포함한다.

i) 검체 채취와 허용 한계에 대한 지시사항이 포함된 공정 관리 상세사항

4.20 각 제조단위별 생산 기록은 각각의 제조단위별로 보관해야 한다. 그것은 현재 승인된 제조 공식 및 처리 지침의 관련 부분에 근거해야 하며, 다음과 같은 정보를 포함해야 한다 :

a) 제품명과 배치번호;

b) 중요한 중간 단계의 생산의 완료의 날짜와 시작의 시대;

c) 식별 프로세스의 각 중요한 단계를 수행 운영자 (들) 및, 적절한 경우, 이들 동작을 확인하는 사람의 이름 (이니셜);

d) 배치 번호 및 / 또는 분석 관리 번호뿐만 아니라 실제로 추가된 복구 또는 재처리 물질의 배치 번호 및 금액 등의 무게를 각각 출발 물질의 양;

e) 모든 관련 처리 작업 또는 이벤트와 사용되는 주요 설비;

f) 공정 관리 및 이를 수행하는 사람(들)과 얻어진 결과의 이니셜의 기록;

g) 제조의 여러 경우의 적절한 단계에서 얻어진 제품 수율;

h) 제조 공식 및 처리 명령의 편차에 대한 서명 권한을 가진 세부 사항을 포함하여 특별한 문제에 주의;

i) 처리 동작 책임자의 승인.

MANUFACTURING FORMULA AND PROCESSING INSTRUCTIONS

Approved, written Manufacturing Formula and Processing Instructions should exist for each product and batch size to be manufactured.

4.18 The Processing Instructions should include:

a) A statement of the processing location and the principal equipment to be used;

b) The methods, or reference to the methods, to be used for preparing the critical equipment (e.g. cleaning, assembling, calibrating, sterilising);

c) Checks that the equipment and work station are clear of previous products, documents or materials not required for the planned process, and that equipment is clean and suitable for use;

d) Detailed stepwise processing instructions [e.g. checks on materials, pretreatments, sequence for adding materials, critical process parameters (time, temp etc)];

e) The instructions for any in-process controls with their limits;

f) Where necessary, the requirements for bulk storage of the products; including the container, labeling and special storage conditions where applicable;

g) Any special precautions to be observed.

Packaging Instructions

4.19 Approved Packaging Instructions for each product, pack size and type should exist. These should include, or have a reference to, the following:

a) Name of the product; including the batch number of bulk and finished product;

b) Description of its pharmaceutical form, and strength where applicable;

c) The pack size expressed in terms of the number, weight or volume of the product in the final container;

d) A complete list of all the packaging materials required, including quantities, sizes and types, with the code or reference number relating to the specifications of each packaging material;

e) Where appropriate, an example or reproduction of the relevant printed packaging materials, and specimens indicating where to apply batch number references, and shelf life of the product;

f) Checks that the equipment and work station are clear of previous products, documents or materials not required for the planned packaging operations (line clearance), and that equipment is clean and suitable for use;

g) Special precautions to be observed, including a careful examination of the area and equipment in order to ascertain the line clearance before operations begin;

h) A description of the packaging operation, including any significant subsidiary operations, and equipment to be used;

i) Details of in-process controls with instructions for sampling and acceptance limits.

4.20 A Batch Processing Record should be kept for each batch processed. It should be based on the relevant parts of the currently approved Manufacturing Formula and Processing Instructions, and should contain the following information:

a) The name and batch number of the product;

b) Dates and times of commencement, of significant intermediate stages and of completion of production;

c) Identification (initials) of the operator(s) who performed each significant step of the process and, where appropriate, the name of any person who checked these operations;

d) The batch number and/or analytical control number as well as the quantities of each starting material actually weighed (including the batch number and amount of any recovered or reprocessed material added);

e) Any relevant processing operation or event and major equipment used;

f) A record of the in-process controls and the initials of the person(s) carrying them out, and the results obtained;

g) The product yield obtained at different and pertinent stages of manufacture;

h) Notes on special problems including details, with signed authorisation for any deviation from the Manufacturing Formula and Processing Instructions;

i) Approval by the person responsible for the processing operations.

미국 Title 21 CFR Part 211

sec. 211.188 배치 생산 및 관리 기록서

의약품 배치별로 배치 생산 및 관리 기록서를 작성해야 하며, 여기에는

각 배치의 생산 및 관리에 관련된 일체의 정보가 포함되어야 한다.

(a) 적절한 마스터 생산 또는 관리 기록서의 정확한 복제 및 정확성에 대한 점검과 점검일자 및 확인 서명

(b) 각 배치의 제조, 공정, 포장 또는 보관의 주요 공정별 문서는 다음을 포함한다.

(1) 날짜

(2) 사용된 주요 설비와 라인

(3) 사용된 원료 또는 각 배치의 공정물에 대한 규격

(4) 공정 중에 사용된 공정물의 중량 및 측정량

(5) 공정관리 및 시험결과

(6) 작업 전/후 포장과 라벨 작업 지역의 점검

(7) 적정 공정 단계별 실제 수율과 이론 수율 대비 백분율

(8) 사용한 모든 라벨 견본 또는 사본을 포함한 라벨 작업의 완벽한 기록

(9) 의약품의 용기와 마개에 대한 정보

(10) 검체 채취에 관한 사항

(11) 개개 주요 작업 단계를 수행한 작업원과 직접 감독 또는 점검한 자에 대한 사항 또는 섹션.211.68에 따른 자동화장치가 주요 작업 단계를 수행하는 경우 자동화장치 수행에 따른 주요 단계를 점검하는 자에 대한 사항

(12) 211.192에 따른 조사 사항

(13) 211.134.에 따른 시험 결과

Sec. 211.188 Batch production and control records.

Batch production and control records shall be prepared for each batch of drug product produced and shall include complete information relating to the production and control of each batch. These records shall include:

(a) An accurate reproduction of the appropriate master production or control record, checked for accuracy, dated, and signed;

(b) Documentation that each significant step in the manufacture, processing, packing, or holding of the batch was accomplished, including:

(1) Dates;

(2) Identity of individual major equipment and lines used;

(3) Specific identification of each batch of component or in-process

material used;

(4) Weights and measures of components used in the course of processing;

(5) In-process and laboratory control results;

(6) Inspection of the packaging and labeling area before and after use;

(7) A statement of the actual yield and a statement of the percentage of theoretical yield at appropriate phases of processing;

(8) Complete labeling control records, including specimens or copies of all labeling used;

(9) Description of drug product containers and closures;

(10) Any sampling performed;

(11) Identification of the persons performing and directly supervising or checking each significant step in the operation, or if a significant step in the operation is performed by automated equipment under 211.68, the identification of the person checking the significant step performed by the automated equipment.

(12) Any investigation made according to 211.192.

(13) Results of examinations made in accordance with 211.134.

미국 21 CFR Subpart J

완제의약품 제조업체 실사 가이드

2. 배치 생산 및 관리 기록서(Batch Production and Control Records [21 CFR 211.188])

배치 생산 및 관리 기록서에는 특정 의약품 배치의 제조, 라벨 작업, 포장 및 관리에 있어서 각 중요 단계가 문서화되어 있어야 한다. 21 CFR 211.188은 배치 기록서에 포함되어야 하는 기본 정보 사항을 제시하고 있다. 완벽한 생산 및 관리 기록서는 실사자가 용이하게 입수할 수 있는 여러 개의 별도 기록서로 구성될 수 있다.

마스터 처방 기록서와 비교하여 배치 기록서의 계산 사항을 점검한다. 불만이 발생했던 제품에는 특히 주의한다.

마스터 처방 기록서에서 배치 기록서로 전환되는 과정에서 오류가 발생하는지 주의하여 살펴본다. 여러 가지 심볼, 약어 및 소수점 등의 해

석 오류를 유발시킬 수 있는 복사 또는 전사 과정의 오류에 주의한다. 배치 생산 기록서는 설비(v-blender vs. Ribbon blender) 및 공정 시간(혼합 시간 및 속도) 등이 구체적으로 작성되어야 한다. 설비마다 고유 확인 번호가 부여되어야 한다. 제품 제조 공정이 표준화되어야 하며 관리되어야 하고 밸리데이션되어야 한다.
2. Batch Production and Control Records [21 CFR 211.188] The batch production and control records must document each significant step in the manufacture, labeling, packaging, and control of specific batches of drugs. 21 CFR 211.188 provides the basic information the batch records must provide. A complete production and control record may consist of several separate records which should be readily available to the investigator. Routinely check the batch record calculations against the master formula record. Give special attention to those products on which there have been complaints. Be alert for transcription errors from the master formula record to the batch record. Be alert for transcription or photocopying errors involving misinterpretation of symbols, abbreviations, and decimal points, etc. It is important that batch production records be specific in terms of equipment (v-blender vs. ribbon blender) and processing times (mixing time and speed). The equipment should have its own unique identification number. The manufacturing process for these products must be standardized, controlled, and validated.

10. 기준 너.

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

4.2 품질관리기준서

기 준

품질관리기준서에는 다음 각 목의 사항이 포함되어야 한다.

가. 다음 사항이 포함된 시험지시서

(1) 품명, 제조번호 또는 관리번호, 제조연월일

(2) 시험지시번호, 지시자 및 지시연월일

(3) 시험항목 및 시험기준

나. 검체의 채취자, 채취량, 채취장소, 채취방법 및 채취 시 주의사항(무균여부 등)과 채취 시의 오염방지대책

다. 시험결과를 관련부서에 통지하는 방법

라. 시험시설 및 시험기구의 점검

마. 안정성시험

바. 주성분 및 완제품 등 보관용 검체의 관리

사. 표준품 및 시약의 관리

아 한약원료의 표본·보관에 관한 사항

자. 위탁시험 또는 위탁제조하는 경우 검체의 송부방법 및 시험결과의 판정방법

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

해 설

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

참고자료

PIC/S Part I

4.30 제조 및 시험 설비에 사용되는 주요 아이템에 대한 명확한 작업 절차를 마련한다.

4.31 주요 혹은 중요 분석 시험, 생산 설비, 제품의 공정 작업 구역에 대한

일지 logbooks를 보관한다. 보관된 일지는 해당 작업 담당자의 신원과 작업 실행 날짜를 포함하여, 사용된 작업 구역, 설비/방법, 교정, 유지보수, 세척 및 수리 작업을 발생 순서에 따라 기록하는 데 사용된다.
4.30 Clear operating procedures should be available for major items of manufacturing and test equipment. 4.31 Logbooks should be kept for major or critical analytical testing, production equipment, and areas where product has been processed. They should be used to record in chronological order, as appropriate, any use of the area, equipment/method, calibrations, maintenance, cleaning or repair operations, including the dates and identity of people who carried these operations out.

일본 MHLW Ordinance No. 179
제11조 품질관리 제조사는 품질관리부서를 두어야 하며 작업절차 등에 부합하도록 품질관리에 대한 의무사항들을 체계적이고 적절하게 준수해야 한다.
Article 11. (Quality Control) A Manufacturer, Etc. shall have the Quality Control Department perform systematically and appropriately the following duties related to the quality control in accordance with the Operating Procedures, Etc..

일본 MHLW Ordinance No. 179
문서화된 절차 등 3. 제조업자 등은 제조소마다 검체의 채취 방법, 시험 검사 결과의 판정 방법 기타 필요한 사항을 기재 한 품질 관리 기준서를 작성하고 이를 보관하여야한다.
Documented Procedure, etc. 3. The manufacturer, etc. shall, for each of the manufacturing sites, establish and maintain a quality control standard code describing the methods of collecting samples, methods of judging the testing results and other necessary matters.

1. 기준 가.

품질관리기준서의 시험지시서와 관련하여 PIC/S, 캐나다, 일본에서는 다음의 참고자료와 같이 제시하고 있다.

참고자료

PIC/S Part I

절차 및 기록서

입고

4.22 각 출발 물질(벌크, 반제품 혹은 최종 제품을 포함), 일차 포장 자재, 이차 포장 자재, 인쇄된 포장 자재에 대하여 각 배달 건 당 수령에 대해 서면으로 작성된 절차 및 기록서가 있어야 한다.

4.23 수령 기록서는 다음과 같은 사항을 포함한다.

a) 배달 인수증 및 용기 상에 재료 이름을 기입

b) “업계 용어로 사용되는” 이름 및/혹은 제품 코드 (만일 지정된 이름과 다른 경우)

c) 수령 날짜

d) 공급자 이름 및 제조업자 이름

e) 제조업자의 배치 혹은 참조 번호

f) 수령한 용기의 전체 수량 및 숫자

g) 수령 후 할당된 배치 숫자

h) 기타 관련 사항

4.24 출발 물질, 포장 자재 및 기타 재료 등의 초기 라벨링, 검역, 보관에 대한 서면으로 된 절차를 마련한다.

문서

6.7 시험실 문서는 제4장에 기술된 원칙에 따라야 한다. 이러한 문서의 중요 부분은 품질관리를 다루고 있으며 다음 세부사항은 품질관리부서에서 항상 사용할 수 있어야 한다.

➢ 규격문서

➢ 검체채취절차

➢ 시험절차 및 기록(분석 워크 시트 및/또는 시험실 노트 포함)

➢ 분석 보고서 및/또는 인증서

➢ 필요한 경우 환경모니터링 데이터

➢ 해당하는 경우 시험 방법 밸리데이션 기록

➢ 기구 교정 및 설비 유지관리 절차 및 기록

6.8 제조기록서와 관련된 모든 품질관리 문서는 해당 제조단위 유효기간 경과 후 1년간 보관하여야 한다.

6.9 일부 데이터(예를 들어 분석시험결과, 수율, 환경관리 등)에 대해서는 경향 평가를 할 수 있도록 기록서를 작성하는 것이 바람직하다.

6.10 제조기록서의 일부인 정보 이외에 시험실 노트 및/또는 기록과 같은 기타 원본데이터를 보관하여야 하고 쉽게 사용할 수 있어야 한다

PROCEDURES AND RECORDS

Receipt

4.22 There should be written procedures and records for the receipt of each delivery of each starting material, (including bulk, intermediate or finished goods), primary, secondary and printed packaging materials.

4.23 The records of the receipts should include:

a) The name of the material on the delivery note and the containers;

b) The "in-house" name and/or code of material (if different from a);

c) Date of receipt;

d) Supplier's name and manufacturer's name;

e) Manufacturer's batch or reference number;

f) Total quantity and number of containers received;

g) The batch number assigned after receipt;

h) Any relevant comment.

4.24 There should be written procedures for the internal labeling, quarantine and storage of starting materials, packaging materials and other materials, as appropriate.

DOCUMENTATION

6.7. Laboratory documentation should follow the principles given in Chapter 4. An important part of this documentation deals with Quality Control and the following details should be readily available to the Quality Control Department:

- specifications;
- sampling procedures;
- testing procedures and records (including analytical worksheets

and/or laboratory notebooks);

- analytical reports and/or certificates;
- data from environmental monitoring, where required;
- validation records of test methods, where applicable;
- procedures for and records of the calibration of instruments and maintenance of equipment.

6.8. Any Quality Control documentation relating to a batch record should be retained for one year after the expiry date of the batch.

6.9. For some kinds of data (e.g. analytical tests results, yields, environmental controls) it is recommended that records in a manner permitting trend evaluation be kept.

6.10. In addition to the information which is part of the batch record, other original data such as laboratory notebooks and/or records should be retained and readily available.

미국 Title 21 CFR Part 211

미국연방규정집 21

sec211.165 시험 및 출하 승인

(c) 시험대상 배치별로 검체 채취 방법과 검체량을 포함하여 검체 채취와 시험 계획에 관한 사항을 기술한 절차 문서가 있어야 하며 이를 준수해야 한다.

sec211.165 Testing and release for distribution

(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.

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 수

량 및 시험을 위해 채취한 날짜를 포함한 시험으로부터 얻어진 검체에 대한 설명

11.7 각 시험을 수행한 시험원의 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.

일본 MHLW Ordinance No. 179

제11조 품질관리

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

2. 기준 나.

품질관리기준서의 검체 채취와 관련하여 PIC/S, 미국, 캐나다에서는 다음의 참고자료와 같이 제시하고 있다.

참고자료

PIC/S Part I

검체채취

4.25 검체 채취에 관한 서면으로 된 절차를 마련한다. 절차에는 검체 채취에 사용되는 방법 및 장비, 검체 채취의 양, 재료 오염 및 품질 저하를 피하기 위하여 준수해야 할 예방 조치 등이 포함되어야 한다.

Sampling

4.25 There should be written procedures for sampling, which include the methods and equipment to be used, the amounts to be taken and any precautions to be observed to avoid contamination of the material or any deterioration in its quality.

미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart E-원료 의약품 용기 및 마개의 관리

Sec. 211.80 - 일반사항

(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.

Subpart I-시험 관리

Sec. 211.160 - 일반사항

(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 용

기, 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) 공정중물품에 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.
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. Subpart I-Laboratory Controls Sec. 211.160 - General requirements (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

캐나다 GUI-0104

C.02.011 - 제조 관리

17. 문서화된 절차는 공정중 자재, 반제품, API의 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.

3. 기준 다.

원자재, 반제품, 그리고 특히 최종 제품에 대한 제조관리자들의 출하 승인에 대하여 문서화된 출하 및 부적합 판정 절차가 마련되어 있어야 한다. 제조관리자는 모든 기록에 대한 접근이 가능해야 한다. 중요 데이터에 발생한 변경 및 특별 관찰 사항을 나타낼 수 있는 시스템도 마련해야 한다.

참고자료

PIC/S Part I
시험 4.26 제조의 각 단계에서 시험하는 재료 및 제품에 대한 서면으로 된 절차를 마련하여, 사용되는 방법과 설비에 대하여 설명한다. 실행되는 시험은 기록한다. 기타 4.27 재료와 제품, 그리고 특히 최종 제품에 대한 제조관리자들의 판매 승인에 대하여 문서화된 출하 및 부적합 판정 절차가 마련되어 있어야 한다. 제조관리자는 모든 기록에 대한 접근이 가능해야 한다. 중요 데이터에 발생한 변경 및 특별 관찰 사항을 나타낼 수 있는 시스템도 마련해야 한다.
Testing 4.26 There should be written procedures for testing materials and products at different stages of manufacture, describing the methods and equipment to be used. The tests performed should be recorded. Other 4.27 Written release and rejection procedures should be available for materials and products, and in particular for the certification for sale of the finished product by the Authorised Person(s). All records should be available to the Authorised Person. A system should be in place to indicate special observations and any changes to critical data.

4. 기준 라.

시험시설 및 기구의 점검

1) 시험에 사용하는 각종 계측기, 계량기, 시험기기 및 기록장치 등 점검 대상 선정의 기준을 마련하고 목록을 작성하여 정기적으로 점검·수리한다.
2) 품질관리에 필요한 시설 및 기기에 대하여 관리번호, 제조원, 실제 사용되는 모델명, 설치장소 및 적격성평가 실시 여부 등에 대한 내용을 작성하여야 한다.
3) 계획에 따라 정기적으로 교정(calibration) 및 적격성평가를 실시하고 그 기록을 보존하고 다음 사항을 적은 라벨을 계측기마다 붙이는 것이 바람직하다.

가) 기기명 및 관리번호

나) 교정 합격여부
다) 교정일자 및 다음 교정연월일
라) 교정한 사람 또는 교정기관

4) 공간이 협소하거나 사용 위치상의 문제로 라벨을 붙일 수 없다면 최소한 계측기 관리번호를 적어서 그 번호로 교정기록을 추적할 수 있도록 하여야 한다.

참고자료

미국 Title 21 CFR Part 211

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 GMP요구사항에 부합해야 한다.

13.1 실험시설을 지정하고 설비를 설치하며 필요한 시험을 수행하기위

한 유지관리가 되어야 한다. 13.1.1 미생물실험실에서 환경모니터링은 정기적으로 수행되어야 한다. 미생물 배양과 샘플 시험은 오염이 최소화된 환경에서 진행하여야 한다. 13.1.2 무균공정 시설의 미생물한도기준을 만족하는 Grade B 내 Grade A 혹은 Grade A의 isolator에서 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 바.

보관용 검체는 식품의약품안전처장이 허가한 보관조건에서 보관하여야 하고, 포장이 완료된 시판되는 완제품과 보관검체의 최종포장은 동일하여야 한다.

참고자료

PIC/S GMP Annex 19
2. 원칙 완제품은 대부분의 경우 참조검체와 보관검체의 외형이, 즉 최종포장이 완료된 제품으로서 동일하다. 5. 보관조건 보관 조건은 판매 허가 요건에 따라야 한다.(예를 들어 해당하는 경우 냉장보관)
2. PRINCIPLE For finished products, in many instances the reference and retention samples will be presented identically, i.e. as fully packaged units. 5. STORAGE CONDITIONS 5.2 Storage conditions should be in accordance with the marketing authorisation (e.g. refrigerated storage where relevant).

미국 Title 21 CFR Part 211
sec211.170 보존품 (a) 각 활성 성분 입고분별로 각 로트의 대표 검체를 채취하고 적절하게 표기하여 보존품으로 보관해야 한다. 보존품은 무균시험 및 발열성 물질 시험을 제외하고 활성 성분이 설정된 규격에 적합한지 판단하기 위한 모든 시험을 수행하는데 필요한 양의 적어도 두배여야 한다. 보관 기간은 다음과 같다. (1) 이 항의 (a) (2) 및 (3)에 기술된 것 이외의 의약품 활성 성분의 경우에 해당 활성 성분 (2) 비방사성 시약 키트를 제외한 방사성 의약품 활성 성분의 경우에는 보존품을 다음과 같이 보관한다. (i) 의약품 유효기간이 30일 이하인 경우에는 해당 활성 성분을 함유한 의약품 마지막 로트의 유효기간 만료 이후 3개월. 또는 (ii) 의약품 유효기간이 30일 이상인 경우에는 해당 활성 성분을 함유한 의약품 마지막 로트의 유효기간 만료 이후 6개월. (3) 211.137항에 의거하여 유효기간 표기가 면제된 OTC 의약품 활성 성분의 경우에는 해당 활성 성분을 함유한 의약품 마지막 로트 출하 이후 3년간 보존품을 보관한다. (b) 의약품 각 로트 또는 배치를 대표하는 보존품을 적절하게 표시하여

라벨 상의 조건에서 유지 보관해야 한다. 보존품은 시판되는 의약품과 동일한 직접의 용기-마개 시스템 또는 기본적으로 동일한 특성을 갖춘 시스템에서 보관해야 한다. 보존품 수량은 무균 시험과 발열성 물질 시험을 제외하고 모든 필요한 시험을 수행하는데 필요한 양의 적어도 두 배여야 한다. 이 항의 (b) (2)에 기재된 의약품을 제외하고, 적합한 통계적 방법에 의하여 선정된 대표 로트 또는 배치의 보존품에 대하여 적어도 1년에 한번은 육안으로 검사하여 변질 여부에 대해 확인해야 한다. 다만 육안 검사가 보존품의 상태에 영향을 주어서는 안된다. 보존품의 변질 징후가 있으면 211.192 항에 따라 조사해야 한다. 검사 결과를 기록하고 해당 의약품의 다른 안정성 자료와 함께 보관해야 한다. 의료용 압축 가스는 보존품을 보관할 필요가 없다. 보존품 보관 기간은 다음과 같다.

(1) 이 항의 (b) (2) 및 (3)에 기술된 것 이외의 의약품의 경우에 의약품의 유효기간 만료 이후 1년 동안 보존품을 보관한다.

(2) 비방사성 시약 키트를 제외한 방사성 의약품의 경우에는 보존품을 다음과 같이 보관한다.

(i) 의약품 유효기간이 30일 이하인 경우에는 의약품의 유효기간 만료 이후 3개월. 또는

(ii) 의약품 유효기간이 30일 이상인 경우에는 의약품의 유효기간 만료 이후 6개월.

(3) 211.137항에 의거하여 유효기간 표기가 면제된 OTC 의약품의 경우에는 의약품 로트 또는 배치의 출하 이후 3년간 보존품을 보관한다.

Sec. 211.170 Reserve samples.

(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 nonradioactive 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.

캐나다 GUI-0104

C.02.025 - 검체

(1) Paragraph C.01A.003(b)에 명시된 모든 유통자와 의약품의 제형별 수입업자는 허가증에 특정기간이 명시되지 않는 한 각각의 포장/라벨링 된 의약품의 로트 혹은 배치의 검체를 사용기한 후 1년간 캐나다에서 보유해야 한다.

(2) (4)의 부분항목에 대해, 제형별 의약품의 제조자는 사용된 원료 로트 혹은 배치

(3) (4)의 부분항목에 대해, 활성성분 제조자는 허가증에 특정 기간이 명시되지 않는 한 아래의 기간으로 각각의 로트 혹은 배치의 샘플을 보유한다.

(a) 재시험 대상인 활성성분의 경우, 로트 혹은 배치의 유통후 3년;

(b) 그 밖의 경우, 로트 혹은 배치의 사용기한 후 1년;

(4) 제조자가 (2),(3)항과 같은 활성성분으로 샘플을 관리하는 경우, 가능한 가장 긴 관리 기간을 설정해야 한다.

C.02.025 - Samples

(1) Every distributor referred to in paragraph C.01A.003(b) and importer of a drug in dosage form shall retain in Canada a sample of each lot or batch of the packaged/labelled drug for one year after the expiration date of the drug unless their establishment licence specifies some other period.

(2) Subject to subsection (4), the fabricator of a drug in dosage form

shall retain a sample of each lot or batch of raw materials used in the fabrication for two years after the materials were last used in the fabrication unless their establishment licence specifies some other period.

(3) Subject to subsection (4), the fabricator of an active ingredient shall retain a sample of each lot or batch of it for the following period, unless their establishment licence specifies some other period:

(a) in the case of an active ingredient that has a retest date, three years after the lot or batch has been completely distributed; or

(b) in any other case, one year after the expiration date of the lot or batch.

(4) If a fabricator is required to maintain samples in respect of the same active ingredient under subsections (2) and (3), they shall maintain them for the longest period that is applicable.

일본 MHLW Ordinance No. 179

제11조 품질관리

(3) 각각의 제품 로트(Article 9, Paragraph 2의 시행 명령에 표시된 의약품, 의약외품, 화장품 그리고 의료기기(일본 식약처 시행 명령 No.136, 2004)에 대한 출하결정을 위해 ; Article 28, Paragraph 1과 같음) 에 대해 적절한 조건에서의 검체 보관 시 필요한 시험 및 점검에서 요구되는 2배의 양, 제조일로부터의 기간이 사용기간(이하 Expiry Date)에 1년(방사성의약품의 경우 1개월)을 더한 기간을 로트를 구성하지 않는 제품에는 적용하지 않는 가정 하에 고려한다.

Article 11. Quality Control

(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 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.

6. 기준 사.

가. 다음 사항을 포함하는 표준품관리규정을 정한다.

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, 취급 시 주의사항, 보관위치, 사용일자, 사용용도, 사용량 및 잔량 등) 작성에 관한 사항 등
5) 완제의약품 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.
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. 시험 관리

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.

11. LABORATORY CONTROLS

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

12. 시약 및 표준 용액은 다음의 기록된 절차에 따라 마련, 라벨링 되어야 한다. 분석 시약 혹은 표준용액은 적절한 "사용기간"을 적용하여야하고, 이러한 사용기한 혹은 재시험 날짜는 데이터로 남겨야 한다.

14. API의 제조에 대해 적절한 1차 표준품(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 시험없이 사용가능하다.

15. 1차 표준품에서 공식적인 근거를 사용할 수 없다면, 자가 기준이 설정되어야 한다. 1차 표준품의 확인 및 완정성이 확실히 설정되어 적절한 시험이 수행되어야 한다. 이러한 시험에 대한 기록유지가 적절히 이루어져야 한다.

16. 2차 표준품은 적절하게 작성, 확인, 시험, 승인 및 보관되어야 한다. 각 배치의 2차 표준품의 적합성이 1차 표준품과 비교하여 첫번째 사용에서 결정되어야 한다. 2차 표준품의 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 자.

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 안 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 안 된다..

참고자료

PIC/S Part I

원칙

불만족스러운 품질의 제품 또는 작업을 유발할 수 있는 오해를 피하기 위해 위탁 제조 및 시험을 정확히 규정하고 합의하고 관리하여야 한다. 위탁자와 수탁자는 양자의 임무를 명확히 규정한 서면 계약을 맺어야 한다. 계약에는 제품의 각 제조단위에 대해 판매 승인하는 유권한자가 자신의 전체 책임을 수행하는 방식이 명확히 규정되어 있어야 한다.

주: 이 장은 판매 및 제조허가 부여와 관련하여 회원국의 관계당국에 대한 제조업자의 책임을 다루고 있다. 위탁자와 수탁자가 각각 소비자에 대해 지는 책임에 영향을 미치고자 의도는 없다.

일반사항

7.1 계약에 의거한 제조 및/또는 시험과 이와 관련된 모든 기술적 합의사항을 규정한 서면계약서가 있어야 한다.

7.2 기술적 또는 기타 합의사항의 변경사항을 포함한 위탁제조 및 시험에 대한 모든 합의사항은 해당 제품의 판매 허가에 따라야 한다.

위탁자

7.3 위탁자는 수탁자가 요구되는 업무를 성공적으로 수행할 능력이 있는지 및 계약을 통해 수탁자가 GMP 원칙 및 지침을 이 안내서에 제시된 대로 따르도록 평가할 책임을 진다.

7.4 위탁자는 수탁자가 위탁된 작업을 판매허가 및 기타 법정 요건에 따라 정확히 수행하는데 필요한 모든 정보를 제공하여야 한다. 위탁자는 수탁자가 자신의 건물, 설비, 직원, 기타 원자재 또는 기타 제품에 위해를

가할 수 있는 제품 또는 작업과 관련된 모든 문제점을 완전히 인지하고 있도록 하여야 한다.

7.5 위탁자는 수탁자로부터 납품받은 모든 제품과 원자재가 규격에 부합하도록 하거나 제품을 유권한자가 승인하도록 하여야 한다.

수탁자

7.6 수탁자는 위탁자가 주문한 작업을 만족스럽게 수행하기에 적절한 건물 및 설비, 지식 및 경험, 그리고 자격있는 직원을 갖추고 있어야 한다. 위탁제조는 제조허가를 소지하고 있는 제조자만 할 수 있다.

7.7 수탁자는 납품받은 모든 제품 또는 원자재가 용도에 적합한지 확인하여야 한다.

7.8 수탁자는 위탁자의 사전 평가 및 승인 없이 계약에 따라 자신에게 위탁된 업무의 어떤 부분도 제3자에게 넘겨서는 안 된다. 제조정보 및 시험정보는 수탁자와 모든 제3자 간에도 원위탁자와 수탁자 간에 맺어진 것과 동일하게 이용할 수 있어야 한다.

7.9 수탁자는 위탁자를 위해 제조 및/또는 시험하는 제품의 품질에 부정적 영향을 미칠 수 있는 어떠한 행위도 하여서는 안 된다..

계약

7.10 위탁자와 수탁자는 제품의 제조 및 품질관리와 관련된 각자의 책임을 상세하게 규정한 계약을 맺어야 한다. 계약의 기술적인 부분은 제약기술, 시험, GMP에 대해 적절한 지식을 보유한 자가 작성하여야 한다. 제조 및 시험에 대한 모든 업무는 판매허가사항을 준수하여야 하며 양자의 합의가 있어야 한다.

7.11 계약에는 제조단위에 대해 판매출하승인을 하는 자가 각 제조단위가 판매허가요건을 준수하여 제조되고 점검되는지 확인할 수 있는 방법이 상세히 규정되어 있어야 한다.

7.12 계약에는 원자재 구입, 원자재 시험 및 사용승인, 공정관리를 포함한 제조 및 품질관리 수행에 대한 책임자와 검체채취 및 시험에 대한 책임자가 누구인지 명확히 규정되어 있어야 한다. 위탁 시험의 경우 계약에는 수탁자가 제조자의 건물에서 검체를 채취하여야 하는지 여부가 명기되어 있어야 한다.

7.13 제조, 시험, 및 유통기록서와 표준검체는 위탁자가 보관하거나 사용할 수 있어야 한다. 불만이 접수되거나 결함이 의심되는 경우 제품 품질 평가와 관련된 모든 기록을 볼 수 있어야 하며 위탁자의 결함/회수 절차에 규정되어 있어야 한다.

7.14 위탁자가 수탁자의 시설을 방문할 수 있도록 계약서에 규정하여야 한다.
7.15 위탁 시험의 경우 수탁자는 자신이 관계당국의 실사 대상이 된다는 사실을 알고 있어야 한다.

PRINCIPLE

Contract manufacture and analysis must be correctly defined, agreed and controlled in order to avoid misunderstandings which could result in a product or work of unsatisfactory quality. There must be a written contract between the Contract Giver and the Contract Acceptor which clearly establishes the duties of each party. The contract must clearly state the way in which the authorised person releasing each batch of product for sale exercises his full responsibility.

Note: This Chapter deals with the responsibilities of manufacturers towards the Component Authorities of the Participating Authorities with respect to the granting of marketing and manufacturing authorisations. It is not intended in any way to affect the respective liability of contract acceptors and contract givers to consumers.

GENERAL

7.1. There should be a written contract covering the manufacture and/or analysis arranged under contract and any technical arrangements made in connection with it.

7.2. All arrangements for contract manufacture and analysis including any proposed changes in technical or other arrangements should be in accordance with the marketing authorisation for the product concerned.

THE CONTRACT GIVER

7.3. The Contract Giver is responsible for assessing the competence of the Contract Acceptor to carry out successfully the work required and for ensuring by means of the contract that the principles and Guidelines of GMP as interpreted in this Guide are followed.

7.4. The Contract Giver should provide the Contract Acceptor with all the information necessary to carry out the contracted operations correctly in accordance with the marketing authorisation and any other legal requirements. The Contract Giver should ensure that the Contract Acceptor is fully aware of any problems associated

with the product or the work which might pose a hazard to his premises, equipment, personnel, other materials or other products.

7.5. The Contract Giver should ensure that all processed products and materials delivered to him by the Contract Acceptor comply with their specifications or that the products have been released by an authorised person.

THE CONTRACT ACCEPTOR

7.6. The Contract Acceptor must have adequate premises and equipment, knowledge and experience, and competent personnel to carry out satisfactorily the work ordered by the Contract Giver. Contract manufacture may be undertaken only by a manufacturer who is the holder of a manufacturing authorisation.

7.7. The Contract Acceptor should ensure that all products or materials delivered to him are suitable for their intended purpose.

7.8. 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. Arrangements made between the Contract Acceptor and any third party should ensure that the manufacturing and analytical information is made available in the same way as between the original Contract Giver and Contract Acceptor.

7.9. The Contract Acceptor should refrain from any activity which may adversely affect the quality of the product manufactured and/or analysed for the Contract Giver.

THE CONTRACT

7.10. A contract should be drawn up between the Contract Giver and the Contract Acceptor which specifies their respective responsibilities relating to the manufacture and control of the product. Technical aspects of the contract should be drawn up by competent persons suitably knowledgeable in pharmaceutical technology, analysis and Good Manufacturing Practice. All arrangements for manufacture and analysis must be in accordance with the marketing authorisation and agreed by both parties.

7.11. The contract should specify the way in which the authorised

person releasing the batch for sale ensures that each batch has been manufactured and checked for compliance with the requirements of Marketing Authorisation.

7.12. The contract should describe clearly who is responsible for purchasing materials, testing and releasing materials, undertaking production and quality controls, including in-process controls, and who has responsibility for sampling and analysis. In the case of contract analysis, the contract should state whether or not the Contract Acceptor should take samples at the premises of the manufacturer.

7.13. Manufacturing, analytical and distribution records, and reference samples should be kept by, or be available to, the Contract Giver. Any records relevant to assessing the quality of a product in the event of complaints or a suspected defect must be accessible and specified in the defect/recall procedures of the Contract Giver.

7.14. The contract should permit the Contract Giver to visit the facilities of the Contract Acceptor.

7.15. In case of contract analysis, the Contract Acceptor should understand that he is subject to inspection by the competent Authorities.

4.3 제조관리기준서

기 준
제조관리기준서에는 다음 각 목의 사항이 포함되어야 한다. 가. 제조공정관리에 관한 사항 (1) 작업소의 출입제한 (2) 공정검사의 방법과 칭량, 원료투입, 멸균작업 등 중요공정의 이중 점검방법 (3) 사용하려는 원료약품의 적합판정 여부를 확인하는 방법 (4) 재가공방법 (5) 원생약의 전처리에 관한 사항 (6) 한약분말 또는 한약엑스를 제조하는 경우 분말의 입도 또는 추출과정의 추출용매, 시간, 온도 및 농축에 관한 사항

나. 시설 및 기기 관리에 관한 사항

(1) 정기적인 점검방법

(2) 작업 중인 시설 및 기기의 표시방법

(3) 고장 등 사고발생 시에 취할 조치

(4) 계측기의 규격설정 및 교정방법

(5) 무균제제가 아닌 것으로서 주성분 모두가 생약(한약) 또는 이를 단순 추출형태로 함유한 의약품 및 임상시험에 사용되는 의약품을 제외한 의약품인 경우에는 중요 기계·설비의 적격성평가 방법

다. 원료약품 관리에 관한 사항

(1) 입하 시 품명, 규격, 수량 및 포장용기의 훼손 여부에 대한 확인방법과 훼손되었을 경우 그 처리방법

(2) 보관장소 및 보관방법

(3) 시험결과 부적합품에 대한 처리방법

(4) 취급 시의 혼동 및 오염 방지대책

(5) 출고 시 선입선출 및 칭량된 용기의 표시사항

(6) 재고관리

(7) 원생약의 경우에는 다음 사항이 포함되어야 한다.

(가) 원생약의 기원, 원산지, 재배 및 수집, 살충제 등의 관리사항

(나) 원생약의 관리단위에 관한 기준

(다) 토사 등의 이물, 곰팡이 등의 미생물 오염을 방지하기 위하여 적절한 시설, 방법 및 조건하에서의 저장에 대한 사항

(라) 충해를 방지하기 위하여 훈증제를 사용하는 경우 훈증제의 독성에 관한 사항과 훈증기록 보존에 관한 사항

(8) 필요한 경우 자가 사용기준(품질보증방법을 포함한다)과 장기보관 시 외부에 노출되는 등 품질 이상의 우려가 있는 경우 재시험방법

라. 자재 관리에 관한 사항

(1) 입하 시 품명, 규격, 수량 및 포장의 훼손 여부에 대한 확인방법과 훼손되었을 경우 그 처리방법

(2) 보관장소 및 보관방법

(3) 시험결과 부적합품에 대한 처리방법

(4) 불출방법과 사용하고 남아서 반납된 표시재료의 수량 확인방법

(5) 표시기재사항의 변경 시 취할 조치

(6) 취급 시의 혼동 및 오염 방지대책

(7) 재고관리

(8) 필요한 경우 자가 사용기준(품질보증방법을 포함한다)과 장기보관 시 외부에 노출되는 등 품질 이상의 우려가 있는 경우 재시험방법

마. 완제품 관리에 관한 사항

(1) 입·출하 시 승인판정의 확인방법

(2) 보관장소 및 보관방법

(3) 출하 시의 선입선출방법

바. 위탁제조에 관한 사항

(1) 원자재의 공급, 반제품 또는 완제품의 운송 및 보관 방법

(2) 수탁자 제조기록의 평가방법

사. 그 밖에 제3.2호의 제조부서 책임자의 의무 이행에 관련된 세부기준 등 필요한 사항

해 설

제조관리기준서는 제조관리에 관한 사항 외에도 기계 및 생산지원 또는 부속시설의 관리와 원자재, 반제품 및 완제품의 보관에 관한 사항 등을 포함하는 제조 전반에 관한 관리기준서이다.

참고자료

PIC/S Part I

4.30 제조 및 시험 설비에 사용되는 주요 아이템에 대한 명확한 작업 절차를 마련한다.

4.31 주요 혹은 중요 분석 시험, 생산 설비, 제품의 공정 작업 구역에 대한 일지를 보관한다. 보관된 일지는 해당 작업 담당자의 신원과 작업 실행 날짜를 포함하여, 사용된 작업 구역, 설비/방법, 교정, 유지보수, 세척 및 수리 작업을 발생 순서에 따라 기록하는 데 사용된다

4.30 Clear operating procedures should be available for major items of manufacturing and test equipment.

4.31 Logbooks should be kept for major or critical analytical testing, production equipment, and areas where product has been processed. They should be used to record in chronological order, as appropriate,

any use of the area, equipment/method, calibrations, maintenance, cleaning or repair operations, including the dates and identity of people who carried these operations out.

WHO GMP Annex 3.

제조단위 공정 기록서

15.25 배치제조기록은 각 batch마다 보관할 것. 이것은 현행승인을 받고 있는 제품표준서의 관련된 부분에 준해야 한다. 이 기록의 작성에 있어서는 전사(轉寫)의 잘못이 없도록 주의할 것.

Batch processing records

15.25 A batch processing record should be kept for each batch processed. It should be based on the relevant parts of the currently approved specifications on the record. The method of preparation of such records should be designed to avoid errors. (Copying or validated computer programmes are recommended. Transcribing from approved documents should be avoided

일본 MHLW Ordinance No. 179

제8조 문서화된 절차 등

2. 제조업자 등은 제조소마다 제품 등의 보관, 제조 공정 관리 기타 필요한 사항을 기재 한 제조관리 기준서를 작성하고 이를 보관하여야 한다.

Article 8 Documented Procedure, etc.

2. The manufacturer, etc. shall, for each of the manufacturing sites, establish and maintain a manufacturing control standard code describing the storage of the products, etc., control of the manufacturing process and other necessary matters

1. 기준 가.

제조관리기준서의 제조공정관리와 관련하여 미국, 일본에서는 다음의 참고자료와 같이 제시하고 있다.

참고자료

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 투입될각 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 여부칭량, 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 시간 제한을 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

inprocess 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 두어야한다.

(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, 위생에 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 나.

가. 설비의 예방적 유지관리를 위한 일정 및 절차(업무분장 포함)를 수립하여야 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, 고

유 확인 번호 또는 코드 대신에 설비 명칭을 사용할 수도 있다.

참고자료

WHO GMP Annex 3.

15.26 제조 작업을 시작하기 전에 기계설비 및 작업장으로 부터 예정돼 있는 작업의 필요없는 앞 작업의 제조에서의 사용됐던 제품, 문서 및 원료 등이 완전히 제거돼 있어야 한다. 또 기계설비가 청정하여 사용에 적합하다는 것을 점검하여 점검 결과일을 기록해 둘 것.

15.27 제조 작업하는 동안에 각 작업에 대하여 다음과 같은 사항을 기록하여 모든 작업이 끝났을 때, 그 기록에 제조작업 책임자에 의한 날자의 기록과 서명을 해 둘 것.

a) 제품명
b) 제조된 batch의 번호
c) 제조개시, 중요한 중간단계 및 제조완료 날자와 시간
d) 제조 각 단계의 책임자
e) 제조에 있어 개개의 중요한step의 작업원의 initial 및 필요한 이들 작업(예를 들면 칭량) 의 각각을 점검한 사람의 initial
f) 제조번호 및 또는 시험관리 번호와 실제 칭량한 각 원료의 중량(회수원료 및 재처리 원료를 가했을 경우에는 그 batch의 번호와 량도 포함)
g) 관련된 제조작업이나 특기사항 및 사용한 중요한 기계설비
h) 공정관리를 실시한 사람의 initial 및 얻어진 결과
i) 각각의 제조단계에서 얻어진 제조량(수득량) 및 기대 수득량으로부터 현저한 차이를 일으켰을 경우의 해설 및 설명
j) 특기사항 및 자세한 기록을 한 주석(註釋). 또 제품표준서와 차이가 생겼을 경우, 모든 관련자로 부터의 서명을 얻어 승인을 얻어 둘 것.

15.26 Before any processing begins, a check should be made that the equipment and work station are clear of previous products, documents, or materials not required for the planned process, and that the equipment is clean and suitable for use. This check should be recorded.

15.27 During processing, the following information should be recorded

at the time each action is taken, and after completion the record should be dated and signed by the person responsible for the processing operations:

a) the name of the product;
b) the number of the batch being manufactured;
c) dates and times of commencement, of significant intermediate stages, and of completion of production;
d) the name of the person responsible for each stage of production;
e) the initials of the operator(s) of different significant steps of production and, where appropriate, of the person(s) who checked each of these operations (e.g. weighing);
f) the batch number and/or analytical control number and the quantity of each starting material actually weighed (including the batch number and amount of any recovered or reprocessed material added);
g) any relevant processing operation or event and the major equipment used;
h) the in-process controls performed, the initials of the person(s) carrying them out, and the results obtained;
i) the amount of product obtained at different and pertinent stages of manufacture (yield), together with comments or explanations for significant deviations from the expected yield;
j) notes on special problems including details, with signed authorization for any deviation from the master formula.

미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart F- 생산 및 공정 관리

Sec. 211.105 - 설비 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.

(b) 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.

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) 작업장 내, 작업실은 잘 구성이 되어야 하며 제조시설의 기능면에서 오염방지 효과를 얻을 수 없다면 이에 대한 시설이 있어야 한다.

(4) 작업장 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 사용되어야 하고 독립적인 공조시스템을 설치해야 한다.

(6) 제품 제조 시 품질과 필요량을 공급하는 용수 공급 시설(세척 시설,

설비, 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. 라.

가. 각 원료약품, 일차포장자재 및 인쇄포장자재 입고에 대한 절차문서와

기록서가 있어야 한다.

나. 입고기록서에는 다음이 포함되어 있어야 한다.

1) 납품서 및 용기 상의 원자재명
2) 원자재의 사내명칭 또는 코드 [1)와 다른 경우]
3) 입고일
4) 공급자명 및 가능한 경우 제조자명
5) 제조자의 제조번호 또는 참조번호
6) 총수량 및 입고용기수량
7) 입고 후 부여된 제조번호
8) 모든 관련 의견

다. 출발물질, 포장자재 및 기타 자재의 내부표시, 격리, 보관에 대한 절차문서가 있어야 한다.

참고자료

PIC/S Part I

4.22 각 출발물질, 일차포장자재 및 인쇄포장자재 입고에 대한 절차문서와 기록서가 있어야 한다.

4.23 입고기록서에는 다음이 포함되어 있어야 한다.

a) 납품서 및 용기 상의 원자재명
b) 원자재의 사내명칭 및/또는 코드 (a와 다른 경우)
c) 입고일
d) 공급자명 및 가능한 경우 제조자명
e) 제조자의 제조번호 또는 참조번호
f) 총수량 및 입고용기수량
g) 입고 후 부여된 제조번호
h) 모든 관련 의견

4.24 출발물질, 포장자재 및 기타 자재의 내부표시, 격리, 보관에 대한 절차문서가 있어야 한다.

4.22 There should be written procedures and records for the receipt of each delivery of each starting material, (including bulk, intermediate or finished goods), primary, secondary and printed packaging material.

4.23 The records of the receipts should include:

a) the name of the material on the delivery note and the containers;
b) the "in-house" name and/or code of material (if different from a);
c) date of receipt;
d) supplier's name and, if possible, manufacturer's name;
e) manufacturer's batch or reference number;
f) total quantity, and number of containers received;
g) the batch number assigned after receipt;
h) any relevant comment

4.24 There should be written procedures for the internal labelling, quarantine and storage of starting materials, packaging materials and other materials, as appropriate.

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, 로

트번호, 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 대치할 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 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 실시해야한다.

(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 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 포장자재는 폐기해야 한다.

(f) 각기 다른 의약품 또는 동일 의약품이라도 함량 또는 순내용량이 서로 다른 의약품의 라벨 작업에서, 갱인쇄 시트의 라벨이 크기, 형태, 또는 색상에 의해 적절하게 구분되어 있지 않다면 갱인쇄 라벨을 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 라인상의 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 생산기록서 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 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 and contamination of other components, drug product containers, or closures. 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 micrpica

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 re-examined, 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.

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 electro-mechanical 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.

5. 기준 마.

가. 제조단위를 출하 또는 유통 전에 완제품이 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 서술

된 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. 기준일탈결과 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

Sec 211.142 보관 절차

의약품 보관 관리 방법을 기술한 절차 문서가 확립되어 있어야 하며 이를 준수해야 한다. 이 절차 문서는 다음 사항을 포함해야 한다.

(a) 품질관리조직에 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.

Sec 211.150 유통 절차

의약품 유통과 관련된 절차 문서를 확립하고 이를 준수해야 한다. 이 절차 문서는 다음 사항을 포함해야 한다.

(a) 가장 오래된 의약품 재고를 가장 먼저 유통시키는 절차. 이 기준을 준수하지 못하는 일탈 상황은 일시적인 것이며 적절한 경우에 한하여 허용된다.

(b) 필요한 경우에 리콜을 용이하게 할 수 있도록 각 의약품 로트의 출하처를 쉽게 확인할 수 있는 시스템.

Sec 211.165 시험 및 출하 승인

(a) 의약품 배치별로 제품 출하 승인에 앞서 각 활성 성분의 확인과 함량 시험을 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.

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.

Sec 211.150 distribution procedures

Written procedures shall be established, and followed, descibing 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.

(b) A system by which the distribution of each lot of drug product can be readily determined to facilitate its recall if necessary.

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 batched may be released prior to completion of sterility and/or pyrogen testing, provided such testing is completed as soon as possible.

6. 기준 바.

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 제3자에게 위탁하여서는 안 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 안 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 추적 가능성을 유지관리하기 위하여 특별한 주의를 기울여야 한다. 16.11 위탁업체는 수탁제조업자(시험실 포함)가 수탁 제조소에서 실시하는 특정 작업이 의약품 제조 및 품질관리 기준을 준수하는지 보증하기 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 안 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 안 된다.
16. CONTRACT MANUFACTURER

일본 MHLW Ordinance No. 136
제7조 제조업자 등의 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 “manufacturing duties”) 그리고 제조관리를 위한 절차와 품질보증 및 의무사항에 따르는 배송 (2) 제조 절차, 시험 절차 등에 대한 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
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.

4.4 제조위생관리기준서

기 준
제조위생관리기준서에는 다음 각 목의 사항이 포함되어야 한다. 가. 작업원의 건강관리 및 건강상태의 파악·조치방법 나. 작업원의 수세, 소독방법 등 위생에 관한 사항 다. 작업복장의 규격, 세탁방법 및 착용규정 라. 작업실 등의 청소(필요한 경우 소독을 포함한다. 이하 같다) 방법 및 청소주기 마. 작업실 등의 청소에 사용하는 약품 및 기구 바. 청소상태의 평가방법 사. 작업소의 청정도관리에 관한 사항 아. 제조시설의 세척 및 평가 (1) 책임자 지정 (2) 세척 및 소독 계획 (3) 세척방법과 세척에 사용되는 약품 및 기구 (4) 제조시설의 분해 및 조립 방법 (5) 이전 작업 표시 제거방법 (6) 청소상태 유지방법 (7) 작업 전 청소상태 확인방법 자. 해충이나 쥐를 막는 방법 및 점검주기 차. 그 밖에 제3.2호의 제조부서 책임자의 의무 이행에 관련된 세부기준 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

미국 Title 21 CFR Part 211
Sec 211.56 위생 (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.
Sec 211.56 Sanitation (b) There shall be written procedure 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.

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 가.

가. 전직원은 입사 시 건강검진을 받아야 한다. 제조업자는 제품의 품질과 관련된 건강상태에 대해 제조업자가 보고받을 수 있는 지침을 마련할

책임을 진다. 최초 건강검진 이후에도 업무와 개인 건강에 필요한 경우 검진을 실시하여야 한다.

나. 전염병에 걸린 자 또는 신체의 노출부위에 개방상처가 있는 자가 의약품 제조에 관여하지 않도록 하는 조치를 최대한 취하여야 한다.

참고자료

PIC/S Part I

PERSONAL HYGIENE

2.14 All personnel should receive medical examination upon recruitment. It must be the manufacturer's responsibility that there are instructions ensuring that health conditions that can be of relevance to the quality of products come to the manufacturer's knowledge. After the first medical examination, examinations should be carried out when necessary for the work and personal health.

2.15 Steps should be taken to ensure as far as is practicable that no person affected by an infectious disease or having open lesions on the exposed surface of the body is engaged in the manufacture of medicinal products.

캐나다 GUI-0104

Section
C.02.008

(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 부위중 상처가 있는 경우

Section
C.02.008

(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.

일본 MHLW Ordinance No. 179
Article 27 Manufacturing Control (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 나.

가. 구체적인 위생프로그램을 확립하고 제조소 내 다양한 필요에 따라 적용하여야 한다. 위생 프로그램에는 건강, 위생실습, 및 작업원 복장과 관련된 절차가 포함되어야 한다. 작업소 및 관리구역에 출입하는 모든 자는 이러한 절차를 이해하고 철저하게 준수하여야 한다. 경영진은 위생프로그램 준수를 촉진하여야 하며 교육 과정 중에 위생프로그램을 광범위하게 다루어야 한다.

나. 작업소 및 보관소에서 음식 섭취, 껌을 씹는 행위, 흡연, 음식물, 담배 및 개인의약품 보관은 금지되어야 한다. 일반적으로 제조소 또는 제품이 부정적 영향을 받을 수 있는 모든 기타 구역에서 모든 비위생적인 행위를 금지하여야 한다.

다. 직원은 수세 시설을 사용하도록 지도받아야 한다.

라. 무균제제와 같이 특별한 종류의 제품 제조 시 적용되는 구체적인 기준은 PIC/S GMP 가이드 Annex 1을 참고한다.

참고자료

PIC/S Part I
PERSONAL HYGIENE 2.13 Detailed hygiene programmes should be established and adapted to the different needs within the factory. They should include

procedures relating to the health, hygiene practices and clothing of personnel. These procedures should be understood and followed in a very strict way by every person whose duties take him into the production and control areas. Hygiene programmes should be promoted by management and widely discussed during training sessions.

2.17 Eating, drinking, chewing or smoking, or the storage of food, drink, smoking materials or personal medication in the production and storage areas should be prohibited. In general, any unhygienic practice within the manufacturing areas or in any other area where the product might be adversely affected, should be forbidden.

2.19 Personnel should be instructed to use the hand-washing facilities.

3. 기준 다.

가. 작업원은 종사하는 제조 행위에 적합한 청결한 작업복을 착용하여야 하며 적절한 경우, 작업복을 교체하여야 한다. 필요한 경우 반제품 및 완제의약품이 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 특성별로 분류한 후 세탁하여 사용하여야 한다.(예시 : 페니실린계 계열 작업복, 세팔로스포린계열 작업복, 생물학적제제 작업복, 일반제제 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 중간체

와 원료의약품이 오염되지 않도록 머리, 얼굴, 손 및 팔 덮개와 같은 추가적인 보호 장비를 착용하여야 한다.
3. PERSONNEL

캐나다 GUI-0104
C.02.008 - 위생 3. 작업원은 제조와 연관된 작업에 적합한 청결한 복장을 해야 하고 적절한 시기에 환복해야 한다. API의 오염방지를 위해 필요시 머리, 얼굴, 손, 팔을 감싸는 추가적인 보호장구를 착용해야 한다. 3.1 더러워진 보호장구는 재사용가능하다면 세척 시까지 그리고 절차에 맞게 소독 혹은 멸균 시까지 분리된 용기에 보관해야 한다. 가정환경의 세척은 수용 불가능하다.
C.02.008 - Sanitation 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.

일본 MHLW Ordinance No. 179
제27조 제조관리 (6) A. 제조공정에 관여하는 작업원들은 멸균된 작업복, 작업화, 캡, 마스크를 착용해야 한다.
Article 27. Manufacturing Control (6) A. To have personnel engaged in manufacturing wear work clothes, shoes, caps and masks that have been disinfected;

4. 기준 라.

가. 완제의약품 제조에 사용하는 건물은 적절히 유지관리하고 보수하며 청결한 상태로 유지하여야 한다.

나. 위생 업무에 대해 책임자를 지정하고 청소 일정, 방법, 장비, 건물, 설비 청소에 사용되는 물품을 기술한 문서화된 절차를 수립하여야 한다.

다. 필요한 경우 설비, 원료약품, 포장 및 표시재료, 완제의약품의 오염을 방지하기 위해 적절한 살서제, 살충제, 항진균제, 훈증제, 세척제 및 소독제의 사용에 대한 문서화된 절차도 수립하여야 한다.

참고자료

PIC/S Part Ⅱ

4. 건물 및 시설

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

4.71 위생 업무에 대해 책임자를 지정하고 청소 일정, 방법, 장비, 건물, 설비 청소에 사용되는 물품을 기술한 문서화된 절차를 수립하여야 한다.

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.

4. BUILDINGS AND FACILITIES

미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart C-건물 및 시설

Sec. 211.56-위생

(a) 의약품의 제조, 가공, 포장 또는 보관에 사용되는 모든 건물은 깨끗하고 위생적인 상태로 유지되어야 한다. 그러한 모든 건물은 (실험동물 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
C.02.007-Sanitation

5. 기준 마.

필요한 경우 설비, 원료약품, 포장 및 표시재료, 완제의약품의 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, 반제품 등이 오염되지 않아야 한다.

참고자료

PIC/S Part Ⅱ
4. 건물 및 시설 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

6. 기준 바.

청소 상태의 평가 방법을 문서화하고, 그 상태를 확인할 수 있어야 한다.

7. 기준 사.

작업소는 작업소 내에서 취급하는 제품 및 시행되는 작업과 외부환경 모두에 적절한 공기조절장치(온도 및 필요한 경우 습도와 여과를 포함)를 사용하여 효과적으로 환기를 실시하여야 한다.

참고자료

PIC/S Part I

3. BUILDINGS AND FACILITIES

3.12 Production areas should be effectively ventilated, with air control facilities (including temperature and, where necessary, humidity and filtration) appropriate both to the products handled, to the operations undertaken within them and to the external environment.

8. 기준 아.

가. 설비 세척 및 세척 이후 완제의약품 제조 목적의 사용을 위한 출고에 대해 문서화된 절차를 수립하여야 한다. 세척 절차에는 작업원이 재현성이 있고 효과적인 방법으로 각 종류의 설비를 청소할 수 있도록 충분한 세부사항이 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
7) 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.

바. 설비를 하나의 완제의약품 제조 전용으로 사용하는 경우 완제의약품 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. 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. 전용 설비를 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 문서화된 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

C.02.007-Sanitation

9. 기준 자.

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 완제의약품을 생산하는 제조소 내 시설 및 설비를 통해 이루어져서는 안 된다. 이러한 매우 유독한 비의약품 자재들은 보관 및 취급 시 완제의약품과 분리되어야 한다.

참고자료

미국 Title 21 CFR Part 211

sec211.56 위생
(a) 의약품의 제조, 가공, 포장 또는 보관에 사용되는 모든 건물은 깨끗하고 위생적인 상태로 유지되어야 한다. 그러한 모든 건물은 (실험 동물 이외의) 설치류, 조규, 곤충류 및 기타 해충이 침입하지 않도록 되어야 한다. 쓰레기 및 유기 폐기물은 적시에 위생적인 방식으로 보관하고 폐기해야 한다.

sec211.56 Sanitation
(a) Any building used in the manufacture, processing, packing, of 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.

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 차.

건물 및 인접 주변 지역에서 발생하는 하수, 폐기물 및 기타 쓰레기(예 : 제조 과정에서 발생한 고체, 액체 또는 가스성 부산물)는 안전하고 위생적인 방법으로 적시에 처리한다. 폐기물 용기 및 배관은 명확하게 표시되어 있어야 한다.

참고자료

미국 Title 21 CFR Part 211
sec211.50 오수 및 폐기물 건물 및 인접 구역에서 발생되는 오구, 쓰레기 및 기타 폐기물은 안전하고 위생적인 방식으로 처리해야 한다.
sec211.50 Sewage and refuse Sewage, trash, and other refuse in and from the builiding and immediate premises shall be disposed of in a safe and sanitary manner.

5. 문서

5.1 문서의 작성

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 작

성하여야 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.

해 설

모든 문서는 한글로 표기하며 필요시 외국어를 병기한다.

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 보관기간 동안 적절한 관리 대책을 구비하여야 한다.
4) 품질경영시스템(Quality Management System) 내의 문서재고는 모두 보관해야 한다.

참고자료

PIC/S Part I

4. 문서

4.1 모든 종류의 문서가 정의되어야 하고 이를 준수해야 하며, 문서화된 매체의 모든 형식에 동일한 요건을 적용한다. 복잡한 시스템은 잘 이해하여 문서화하고, 밸리데이션하며, 적절한 관리방안도 마련해야

한다. 문서(지시서 및/혹은 기록서)는 복합적인 형식으로 저장 가능하다. 즉, 요소에 따라서 전자형식이 될 수도 있고 종이형식이 될 수도 있다. 기본 문서 원본 문서(Master documents), 공식 사본, 데이터 처리, 기록서에 대한 관계 및 관리 방법은 복합 및 단일 시스템 두 가지 버전으로 작성할 필요가 있다. 전자 문서는 템플릿, 양식, 기본 문서 등의 형식으로 적합하게 관리한다. 기록 보관기간 동안에는 해당 기록이 일관성을 유지할 수 있도록 관리해야 한다.

4.2 문서를 고안, 준비, 검토, 배포할 때에는 주의를 기울인다. 각 문서는 제품 사양서, 제조 및 판매허가 문서의 관련 사항을 준수해야 한다. 마스터 문서(원본 문서)를 복제하여 작업용 문서(배포용 문서)를 만들 때, 복제 과정에서 어떤 오류도 일어나서는 안 된다.

4. Documentation

4.1 All types of document should be defined and adhered to. The requirements apply equally to all forms of document media types. Complex systems need to be understood, well documented, validated, and adequate controls should be in place. Many documents (instructions and/or records) may exist in hybrid forms, i.e. some elements as electronic and others as paper based. Relationships and control measures for master documents, official copies, data handling and records need to be stated for both hybrid and homogeneous systems. Appropriate controls for electronic documents such as templates, forms, and master documents should be implemented. Appropriate controls should be in place to ensure the integrity of the record throughout the retention period.

4.2 Documents should be designed, prepared, reviewed, and distributed with care. They should comply with the relevant parts of Product Specification Files, Manufacturing and Marketing Authorisation dossiers, as appropriate. The reproduction of working documents from master documents should not allow any error to be introduced through the reproduction process.

4.32 An inventory of documents within the Quality Management system should be maintained.

WHO GMP Annex 3.

15. 문서 15.2 문서는 신중하게 설계, 작성, 검토, 배포해야한다. 문서는 제조 및 판매허가 서류의 관련 부분과 부합해야 한다.
15. Documentation 15.2 Documents should be designed, prepared, reviewed and distributed with care. They should comply with the relevant parts of the manufacturing and marketing authorization.

2. 기준 나.

1) 문서 내에 지시사항이 있다면 승인된 작업원에게 승인을 받고, 날짜와 서명도 받는다. 문서의 내용은 명확해야 하며 어떤 문서인지 확실히 식별할 수 있어야 한다. 또한 유효 날짜에 대한 정보도 명시되어 있어야 한다.
2) 문서 내에 지시사항은 시간 순서대로 정리해야 하며, 점검이 용이해야 한다. 문서스타일과 언어는 문서 사용자의 목적에 맞게 설정한다. 표준작업절차(SOP), 작업지시서, 방법 등은 법으로 정해진 규정에 따라 작성해야 한다.

참고자료

PIC/S Part I
4. 문서 4.6 문서는 손으로 작성하지 않는다. 문서에 데이터를 입력해야 하는 경우, 입력할 수 있는 충분한 공간이 마련되어 있어야 한다.
4. Documentation 4.3 Documents containing instructions should be approved, signed and dated by appropriate and authorised persons. Documents should have unambiguous contents and be uniquely identifiable. The effective date should be defined. 4.4 Documents containing instructions should be laid out in an orderly fashion and be easy to check. The style and language of documents should fit with their intended use. Standard Operating Procedures, Work Instructions and Methods should be written in an

imperative mandatory style. 4.6 Documents should not be hand-written; although, where documents require the entry of data, sufficient space should be provided for such entries.

WHO GMP Annex 3.
15. 문서 15.3 관련 책임자가 문서를 승인하고 서명과 일자를 기재한다. 어떠한 문서도 허가와 승인 없이는 변경해서는 안 된다. 15.4 문서는 모호하지 않게 작성해야 한다. 제목, 특성, 목적이 명확하게 제시되어야한다. 일정한 순서와 형식에 따라 문서를 구성해야 하며 점검하기 용이해야 한다. 복제된 문서는 명확하고 판독성이 있어야 한다. 마스터 문서를 복제하여 작업용 문서를 만들 때 복제 과정에서 어떤 오류도 일어나서는 안 된다.
15. Documentation 15.3 Documents should be approved, signed and dated by the appropriate responsible persons. No document should be changed without authorization. 15.4 Documents should have unambiguous contents: the title, nature and purpose should be clearly stated. They should be laid out in an orderly fashion and be easy to check. Reproduced documents should be clear and legible. The reproduction of working documents from master documents must not allow any error to be introduced through the reproduction process.

3. 기준 다.

서명등록 : 문서를 검토하고 승인하는 사람의 서명(예 : 약식 서명과 정식 서명)은 등록한 것이어야 한다.

4. 기준 라.

1) 수기로 문서를 입력할 때에는 깔끔하고, 읽기 쉬우며, 지워지지 않도록 한다.
2) 기록은 각 작업과 동시에 작성 및 완료하여야 하고, 기록을 통하여 의약품

제조와 관련된 모든 중요한 사항은 추적할 수 있도록 작성하여야 한다.

3) 문서 내용 변경 시, 서명을 받고 날짜를 기입하며, 변경 전에 기입되어 있던 기존 정보를 읽을 수 있도록 한다. 필요한 경우, 변경의 원인에 대해서도 기록한다.

참고자료

PIC/S Part I

4. Documentation

4.7 Handwritten entries should be made in clear, legible, indelible way.

4.8 Records should be made or completed at the time each action is taken and in such a way that all significant activities concerning the manufacture of medicinal products are traceable.

4.9 Any alteration made to the entry on a document should be signed and dated; the alteration should permit the reading of the original information. Where appropriate, the reason for the alteration should be recorded.

WHO GMP Annex 3.

15. 문서

15.6 문서에 데이터를 기재할 필요가 있는 경우, 기재 사항은 명확하고 읽을 수 있으며 지워지지 않아야 한다. 이와 같은 데이터 기재를 위한 공간이 충분해야 한다.

15.7 문서에 입력한 내용을 변경하는 경우에는 서명을 하고 일자를 기재해야 한다. 이러한 변경을 하여도 원래의 정보 사항을 읽을 수 있어야 한다. 가능하면 변경의 사유도 기록해야 한다.

15.8 기록서는 각 업무를 한 시점에서 작성하거나 완성해야하며, 의약품의 제조와 관련된 중요한 행위를 모두 추적할 수 있는 방식으로 작성되어야 한다. 기록서는 최종 제품의 유효기간 만료 이후 최소 1년간은 보관해야 한다.

15. Documentation

15.6 Where documents require the entry of data, these entries should

be clear, legible and indelible. Sufficient space should be provided for such entries.

15.7 Any 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 alteration should be recorded.

15.8 Records should be made or completed when any action is taken and in such a way that all significant activities concerning the manufacture of pharmaceutical products are traceable. Record should be retained for at least one year after the expiry date of the finished product.

5. 기준 마.

1) 모든 기준서는 개정이력을 기록하여야 하며 개정번호마다 개정사유 또는 개정 중요항목을 적는다.
2) 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

PIC/S Part I

4 문서

4.5 품질 경영 시스템 내의 문서를 정기적으로 검토하고 업데이트해야 한다. 문서가 수정되는 경우, 수정 전의 문서를 사용하지 않도록 운영되어야 한다.

4. Documentation

4.5 Documents within the Quality Management System should be regularly reviewed and kept up-to-date. When a document has been revised, systems should be operated to prevent inadvertent use of superseded documents.

WHO GMP Annex 3.
15. Documentation 15.5 Documents should be regularly reviewed and kept up to date. When a documents has been revised, a system should exist to prevent inadvertent use of superseded version. Superseded documents should be retained for a specific period time.

5.2 문서의 관리

기 준
가. 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. 나. 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

1. 기준 가.

1) 기록문서 보존 : 당해 제품의 유효기한 또는 사용기한 경과 후 최소 1년간 보존하여야 한다.
2) 각 제조 활동과 관련한 기록서는 무엇이며, 각 기록서의 보관 장소가 어느 위치인지를 명확히 한다. 보관과 밸리데이션의 전체 기간 동안 기록서의 완전성 이 유지될 수 있도록 반드시 보안 관리를 철저히 한다.
3) 기록서는 원본 또는 복사본, 마이크로 필름, 마이크로피시(Microfiche) 또는 기타 원본 기록서의 정확한 복제물 등으로 보관될 수 있다. 축소 기법(예, 마이크로필름)을 활용하는 경우에는 적합한 판독 장치 및 복사 장치를 용이하게 활용할 수 있어야 한다.

참고자료

PIC/S Part I
4. 문서 4.11 배치 문서에는 특정 요건을 적용한다. 배치 문서의 보관 기간은 해당 배치의 유효기간이 종료 후부터 1년, 혹은 제조 관리자가 배치를 승인한 후부터 최소 5년 둘 중 더 긴 기간을 택하여, 해당 기간 동안에는 반드시 보관한다. 임상시험용 의약품의 경우, 배치 문서는 해당 배치가 사용된 임상시험의 마지막 시험을 완료한 시점, 혹은 마지막 시험을 공식적으로 중단한 시점으로부터 최소 5년 동안은 반드시 보관해야 한다. 문서 보관과 관련한 기타 요건은 특정 제품 유형(예) 어드벤스드 테라피 의약품) 관련 법령에 명시되어 있으며, 특정 문서의 경우에는 보관 기간이 더 길게 적용된다는 내용 또한 명시되어 있을 것이다. 4.12 그 외 다른 유형의 문서의 경우, 보관 기관은 문서가 뒷받침해주는 기업 활동에 따라 다르다. (예를 들어 밸리데이션이나 안전성과 관련된) 기초자료(raw data)를 포함한 모든 중요 문서는 판매 허가 내의 정보를 뒷받침해주며, 해당 문서는 승인이 유효한 기간동안 보관되어야 한다. 특정 문서(예를 들어 밸리데이션이나 안정성 보고서에 대한근거 자료)가 완전히 새로운 자료로 교체되는 경우에는 해당 문서를 제외해도 된다. 이러한 경우에 대한 근거를 마련하여 문서화하고 배치 문서 보관에 관한 요건을 고려해야 한다. 가령, 공정 밸리데이션 자료의 경우, 관련 기초 자료는 최소한 모든 배치에 대한 기록서 보관 기간 동안은 보관되어야 한다. 다음 절은 일부 필수 문서에 관한 예시이다. 제품 품질과 환자의 안전을 위하여 품질관리 시스템에는 필요한 서류가 모두 명시되어 있어야 한다.
4 Documentation 4.10 It should be clearly defined which record is related to each manufacturing activity and where this record is located. Secure controls must be in place to ensure the integrity of the record throughout the retention period and validated where appropriate. 4.11 Specific requirements apply to batch documentation which must be kept for one year after expiry of the batch to which it relates or at least five years after certification of the batch by the

Authorized Person, whichever is the longer. For investigational medicinal products, the batch documentation must be kept for at least five years after the completion or formal discontinuation of the last clinical trial in which the batch was used. Other requirements for retention of documentation may be described in legislation in relation to specific types of product (e.g. Advanced Therapy Medicinal Products) and specify that longer retention periods be applied to certain documents.

4.12 For other types of documentation, the retention period will depend on the business activity which the documentation supports. Critical documentation, including raw data (for example relating to validation or stability), which supports information in the Marketing Authorization should be retained whilst the authorization remains in force. It may be considered acceptable to retire certain documentation (e.g. raw data supporting validation reports or stability reports) where the data has been superseded by a full set of new data. Justification for this should be documented and should take into account the requirements for retention of batch documentation; for example, in the case of process validation data, the accompanying raw data should be retained for a period at least as long as the records for all batches whose release has been supported on the basis of that validation exercise. The following section gives some examples of required documents. The quality management system should describe all documents required to ensure product quality and patient safety.

미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart J- 기록서 및 보고서

211.180 일반사항

(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 후 적어도 1년 동안 또는 211.137항의 면제 규정에 따라 유효기간이 표시되지 않는 일부 OTC 의약품일 경우에는 해당 원료, 용기, 마개 또는 라벨을 사용하여 제조된 의약품의 마지막 로트가 출하된 이후 3년 동안 보관해야 한다.

(c) 이 파트에 의거하여 요구되는 모든 기록서 또는 기록서 사본은 기록서에 기술된 업무 행위가 발생한 시설에서 보관 기간 동안에 법적으로 허가된 실사를 위해 용이하게 활용할 수 있어야 한다. 기록서 또는 기록서 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, 마이크로필름, 마이크로피시 또는 기타 원본 기록서의 정확한 복제물 등으로 보관될 수 있다, 축소 기법(예, 마이크로필름)을 활용하는 경우에는 적합한 판독 장치 및 복사 장치를 용이하게 활용할 수 있어야 한다.

(e) 의약품 규격 또는 제조 방법 또는 관리 절차의 변경이 필요한지 여부를 결정하기 위하여 적어도 1년에 한번씩 실시하는 의약품별 품질 기준 평가에 활용할 수 있도록 이 파트에 의거하여 요구되는 기록서를 보관해야 한다. 상기의 평가를 위한 절차 문서를 확립하고 이를 준수하여야 하며, 다음 사항을 포함해야 한다.

(1) 적/부 판정에 관계없이 대표적인 수의 배치를 검토하고, 그 배치와 관련된 기록서를 검토한다.

(2) 불만, 리콜, 반품 또는 재활용 의약품과 의약품 별로 211.192항에 의거하여 실시한 조사 결과에 대해 검토한다.

Subpart J- Records and report

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.

(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.

(e) Written records required by this part shall be maintained so that data therein can be used for evaluating, at least annually, the quality standards of each drug product to determine the need for changes in drug product specifications or manufacturing or control procedures. Written procedures shall be established and followed for such evaluations and shall include provisions for:

(1) A review of a representative number of batches, whether approved or rejected, and, where applicable, records associated with the batch.

(2) A review of complaints, recalls, returned or salvaged drug products, and investigations conducted under §211.192 for each drug product.

일본 MHLW Ordinance No. 179

제2장 의약품 제조업자의 제조소 내 제조관리와 품질관리

제8조 제조업자는 본 Ministerial Ordinance에 명시된 문서, 기록에 대하여

문서화된 절차에 따라 다음의 역할을 수행할 지정 인원이 있어야 할 것이다. (1) 문서화된 절차에 따라 제정 또는 개정시 문서의 승인, 배포, 유지관리 (2) 문서화된 절차의 제, 개정 일자를 기입하고, 제, 개정 시 이전 버전들의 이력 기록을 유지 (3) 본 Ministerial Ordinance에 규정된 문서 또는 기록은 제정일로부터 5년 동안 유지 관리
Chapter 2 Manufacturing control and Quality control in Manufacturing sites of Drug Manufacturer etc. Article 8 The manufacturer, etc. shall, for the documents and records specified in this Ministerial Ordinance, have the person designated beforehand conduct the following duties in accordance with the documented procedure, etc. (1) To approve, distribute, maintain, etc. the documents in case where they are established or revised in accordance with the documented procedure, etc., (2) To put the date of the establishment or the revision of the documented procedures, etc. on them, and to maintain records of the history of previous revisions in case where they are established or revised, and (3) To maintain the documents and records specified in this Ministerial Ordinance for 5 years (1 year plus the shelf life, for the products concerned with such records, etc. (excluding those of the training) of which shelf life plus 1 year exceeds 5 years) from the date of the establishment (from the date when they fell into disuse, for the documented procedure, etc.).

2. 기준 나.

1) 전자문서 관리 : 전자문서 시스템에 의하여 문서를 관리한다는 것은 전자서명한 전자문서를 문서의 원본으로 간주한다는 것을 말한다. 이 전자문서시스템에서는 출력물을 따로 비치할 필요는 없으나 이 경우 그 문서가 원본으로서 임의적인 변경이 없는 원본임을 확인할 수 있어야 한다. 단, 컴퓨터를 이용하여 문서를 작성하고 이것을 프린트하여 수기로 서명한 것만을 원본으로 간주하는 경우는 전자문서관리 시스템이라 하지

않는다.

2) 데이터(및 보관용 기록서)는 전자식 데이터 처리 시스템, 사진 또는 기타 신뢰성 있는 수단으로 기록할 수 있는 수단으로 기록할 수 있다. 사용중인 시스템에 관련된 상세한 표준 작업 절차와 마스터 처방이 있어야 하며, 기록서의 정확성을 점검해야 한다. 문서를 전자식 데이터 처리 방법으로 취급하는 경우, 허가 받은 사람만이 컴퓨터에 데이터를 입력하거나 이를 변형할 수 있어야 하며, 변경과 삭제의 기록이 남아야 한다. 암호나 기타 수단을 사용하여 접근을 제한해야 하며 중요한 데이터의 입력 결과를 별도로 점검해야 한다. 전자적으로 저장된 배치 기록서는 마그네틱 테이프, 마이크로필름, 종이 인쇄물, 기타 매체로 백업을 만들어 보호해야 한다. 특히, 데이터를 보관 기간 동안 쉽게 활용할 수 있는 것이 중요하다.

참고자료

WHO GMP Annex 3.

15. Documentation

15.9 Data (and records for storage) may be recorded by electronic data - progressing systems or by photographic or other reliable means. Master formulae and detailed standard operating procedures relating to the system in use should be available and the accuracy of the records should be checked. If documentation is handled by electronic data - processing methods, only authorized person should be able to enter or modify data in the computer, and there should a record of changes and deletion; access should be restricted by passwords or other means and the entry of critical data should be independently checked. Bach records stored electronically should be protected by back-up transfer on magnetic tape, microfilm, paper print-outs or other means. It is particularly important that, during the period of retention, the data are readily available.

6. 밸리데이션

6.1 밸리데이션의 실시 대상

기 준

가. 다음의 어느 하나에 해당하는 경우에는 미리 수립된 밸리데이션 계획서에 따라 밸리데이션을 실시하여야 한다.
 1) 새로운 품목의 의약품 제조를 처음 하는 경우
 2) 의약품의 품질에 영향을 미치는 기계·설비를 설치하는 경우
 3) 의약품의 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

1. 기준 가.

가. 밸리데이션을 실시할 때 의약품등 밸리데이션 실시에 관한 규정(식약처 고시)을 따라야 한다.

나. 밸리데이션 연구는 GMP를 강화하여야 하고 규정된 절차에 따라 실시되어야 한다. 결과와 결론은 기록하여야 한다.

다. 새로운 제조방식 또는 조제방법을 채택하는 경우 정규 공정으로 적합한지 증명하는 단계를 거쳐야 한다. 지정 원자재와 설비를 사용하여 규정된 공정에서 요구되는 품질의 제품이 일관되게 제조된다는 것을 증명하여야 한다.

라. 설비 또는 원자재 변경을 포함하여 제품의 품질 및 공정재현성에 영향을 미칠 수 있는 제조공정에 중대한 변경이 있는 경우 밸리데이션을 실시하여야 한다.

마. 공정과 절차가 의도하는 결과를 계속 달성할 수 있는지 확인하기 위해 주기적으로 중요 재밸리데이션을 실시하여야 한다.

바. 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 I

VALIDATION

5.21. Validation studies should reinforce Good Manufacturing Practice and be conducted in accordance with defined procedures. Results and conclusions should be recorded.

5.22. When any new manufacturing formula or method of preparation is adopted, steps should be taken to demonstrate its suitability for routine processing. The defined process, using the materials and equipment specified, should be shown to yield a product consistently of the required quality.

5.23. Significant amendments to the manufacturing process, including any change in equipment or materials, which may affect product quality and/or the reproducibility of the process should be validated.

5.24. Processes and procedures should undergo periodic critical revalidation to ensure that they remain capable of achieving the intended results.

WHO GMP Annex 3.

4.1 GMP에 준하여, 각 제약 회사는 적격성과 밸리데이션 작업이 무엇인지 확인해야 한다. 그리고 적격성과 밸리데이션 작업이 특정작업의 중요한 측면에서 제어되도록 해야 한다.

4.2 회사의 적격성 및 밸리데이션 프로그램의 핵심 요소는 밸리데이션 마스터 플랜에 명확하게 정의되고 문서화되어야 한다.

4.1 In accordance with GMP, each pharmaceutical company should identify what qualification and validation work is required to prove

that the critical aspects of their particular operation are controlled.

4.2 The key elements of a qualification and validation programme of a company should be clearly defined and documented in a validation master plan.

WHO GMP Annex 4.

5.2.5 밸리데이션을 수행해야 한다.

- 새로운 건물, 설비, 유틸리티 및 시스템, 프로세스 및 절차에 대한;
- 정기적 주기; 그리고 - 주요 변경 사항이 되었을 때.

(정기적 재밸리데이션 또는 정기적 재적격성평가가 요구되는지 여부를 설정하는 데이터 및 정보의 주기적인 평가가, 적절한 경우, 대체 될 수 있다.)

5.2.6 밸리데이션은 실시계획서에 따라 수행되어야 한다. 밸리데이션의 결과에 대한 서면 보고서가 생성되어야한다.

5.2.7 밸리데이션, 예를 들어 일정 기간에 걸쳐 수행되어야 적어도 세 개의 연속 배치 (전체 생산 규모)는 일관성을 보여주기 위해 검증되어야 한다. 최악의 상황을 고려하여야한다.

5.2.8 공정 중 시험은 개발단계 중 제안된 규격 및 방법에 따라 각 배치의 제조 중에 수행된다. 이들의 목적은 연속적으로 공정을 모니터링하는 것이다.

5.2.9 새로운 제조 조성이나 방법을 채용하는 경우, 단계들은 일반적인 공정에 대한 적합성을 입증되었다는 것을 설명해야 한다. 원료들과 설비의 사용이 지정된 공정은 요구되어진 제품의 품질의 수율이 일관된 결과나 나온다는 것을 보여줘야 한다.

5.2.10 제조업체는 작업의 중요한 측면이 적절하게 제어된다는 것을 증명하기 위하여 어떤 밸리데이션 작업이 필요한가를 확인하여야 한다. 제품의 품질에 영향을 미칠 수 있는 시설이나 설비 및 공정에 상당한 변화가 검증되어야 한다. 위험평가 방법이 필요한 유효성의 범위 및 정도를 결정하기 위해 사용되어야 한다.

5.2.5 Validation should be performed:

- for new premises, equipment, utilities and systems, and processes and procedures;
- at periodic intervals; and – when major changes have been made.

(Periodic revalidation or periodic requalification may be substituted, where appropriate, with periodic evaluation of data and information to establish whether requalification or revalidation is required.)

5.2.6 Validation should be performed in accordance with written protocols. A written report on the outcome of the validation should be produced.

5.2.7 Validation should be done over a period of time, e.g. at least three consecutive batches (full production scale) should be validated, to demonstrate consistency. Worst case situations should be considered.

5.2.8 There should be a clear distinction between in-process controls and validation. In-process tests are performed during the manufacture of each batch according to specifications and methods devised during the development phase. Their objective is to monitor the process continuously.

5.2.9 When a new manufacturing formula or method is adopted, steps should be taken to demonstrate its suitability for routine processing. The defined process, using the materials and equipment specified, should be shown to result in the consistent yield of a product of the required quality.

5.2.10 Manufacturers should identify what validation work is needed to prove that critical aspects of their operations are appropriately controlled. Significant changes to the facilities or the equipment, and processes that may affect the quality of the product should be validated. A risk assessment approach should be used to determine the scope and extent of validation required.

2. 기준 나.

가. 특정 공정에 대한 밸리데이션이 어떻게 실시되는지 자세히 기술한 밸리데이션 계획서를 작성하여야 한다. 밸리데이션 계획서는 품질부서 및 기타 지정 부서에서 검토하고 승인하여야 한다.

나. 밸리데이션 계획서에는 실시할 밸리데이션의 종류(예를 들어 회고적, 예측적, 동시적)와 공정 가동 횟수 및 주요 공정 단계와 허용기준을 구체적으로 기술하여야한다.

다. 각 밸리데이션 계획서에 대해서 실시결과 요약하고 모든 일탈 사항에 대한 의견을 제시하며 적절한 결론 도출하고 결함 수정을 위한 변경 사

항을 권고하는 밸리데이션 보고서를 작성하여야 한다.

라. 밸리데이션 계획서에서 정한 계획에 변경을 가하는 경우 타당한 이유와 함께 문서화하여야 한다.

참고자료

PIC/S Part I

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.

PIC/S GMP Guide Annex 15

문서

6. 적격성평가와 밸리데이션이 어떻게 실시될지 구체적으로 명시한 문서화된 계획서를 마련하여야 한다. 계획서는 검토 및 승인되어야 한다. 계획서에 중요 단계와 허용 기준을 명시하여야 한다.
7. 적격성평가 및 밸리데이션 또는 각각의 계획서를 참조하여 작성하는 보고서는 얻어진 결과의 요약, 관찰된 모든 일탈에 대한 언급, 필요한 결과 도출, 보완사항 시정에 필요한 변경에 대한 권고를 포함하여 마련되어야 한다. 계획서에서 정해진 계획에 변경이 있는 경우에는 적절한 타당성 입증과 함께 문서화하여야 한다.

8. 적격성평가가 적합하게 완료된 후, 적격성평가와 밸리데이션의 다음 단계로 진행하기 위한 공식적인 승인은 문서로 이루어져야 한다.

DOCUMENTATION

6. A written protocol should be established that specifies how qualification and validation will be conducted. The protocol should be reviewed and approved. The protocol should specify critical steps and acceptance criteria.
7. A report that cross-references the qualification and/or validation protocol should be prepared, summarising the results obtained, commenting on any deviations observed, and drawing the necessary conclusions, including recommending changes necessary to correct deficiencies. Any changes to the plan as defined in the protocol should be documented with appropriate justification.
8. After completion of a satisfactory qualification, a formal release for the next step in qualification and validation should be made as a written authorisation.

미국 Title 21 CFR Part 11

5.2 밸리데이션 활동의 문서화

성공적인 밸리데이션 활동을 위해서는 철저한 문서화가 매우 중요하다. 밸리데이션 문서로는 밸리데이션 계획서, 밸리데이션 절차 문서, 밸리데이션 보고서가 있으며, 이들 계획서, 절차 문서, 보고서의 승인 책임이 있는 관리자를 명시해야 한다.

5.2.1 밸리데이션 계획서

밸리데이션 계획서는 해야 할 일, 적용 범위, 밸리데이션 일정, 수행 예정 과제를 명시한 전략적인 문서이다. 또한 각 밸리데이션 활동의 수행 책임을 맡은 사람도 명시해야 한다. 밸리데이션 계획서를 지정 관리자가 검토하고 승인한다.

5.2.2 밸리데이션 절차 문서

밸리데이션 절차 문서는 밸리데이션 수행 방법을 단계별로 상세하게 기술한 것이다. 컴퓨터 시스템 구성과 테스트 방법, 객관적인 허용 기준(예상 결과 포함)을 기술해야 한다. 절차문서를 지정 관리자가 검토하고 승인한다.

5.2.3 밸리데이션 보고서 밸리데이션 보고서는 테스트 결과를 포함하여 밸리데이션 활동 결과를 상세히 정리한 것이다. 가능하면 테스트 결과를 "적/부"보다는 정량적 표현으로 기술한다. 보고서를 지정 관리자가 검토하고 승인한다.
5.2 Documentation of Validation Activity We consider thorough documentation to be extremely important to the success of your validation efforts. Validation documentation should include a validation plan, validation procedures, and a validation report, and should identify who in management is responsible for approval of the plan, the procedures and the report. 5.2.1 Validation Plan The validation plan is a strategic document that should state what is to be done, the scope of approach, the schedule of validation activities, and tasks to be performed. The plan should also state who is responsible for performing each validation activity. The plan should be reviewed and approved by designated management. 5.2.2 Validation Procedures The validation procedures should include detailed steps for how to conduct the validation. It should describe the computer system configuration, as well as test methods and objective acceptance criteria, including expected outcomes. The procedures should be reviewed and approved by designated management. 5.2.3 Validation Report The validation report should document detailed results of the validation effort, including test results. Whenever possible, test results should be expressed in quantified terms rather than stated as “pass/fail”. The report should be reviewed and approved by designated management.

3. 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 품목

을 선정하여 밸리데이션을 실시한 경우 그 이외의 품목
2) 밸리데이션을 실시한 품목과 제형 및 기계, 설비가 동일하고 주성분의 함량이 적은 품목

6.2 공정 밸리데이션

기 준

가. 의약품 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) 의약품을 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 의약품을 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 의약품에 대하여 실시하는 밸리데이션으로서 과거의 제

조 및 품질관리 기록, 안정성 데이터 등 기존에 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, 의약품등의 품질에 큰 영향을 미치는 원자재, 제조방법, 제조공정 및 구조·설비 등을 변경한 경우에 실시한다.

해 설

공정 밸리데이션은 설정된 범위 내에서 작동하는 공정이 사전에 설정된 규격과 품질 속성에 부합하는 완제의약품을 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

WHO GMP Annex 3.

5.0 밸리데이션의 단계

공정 밸리데이션 :

그것은 일반적으로 공정 검증 판매 (예측적 밸리데이션)를 대상으로 최종 제품의 유통 이전에 완료 될 것으로 예상된다. 이것이 가능하지 않은

경우, 일상적인 생산 (동시적 밸리데이션) 동안 프로세스를 검증 할 필요가 있다. 어떤 중요한 변경사항 없이 특정시간 동안 사용된 공정의 경우에도 승인된 계획서에 따라 밸리데이션(회고적 밸리데이션) 되어야 한다.

5.0 Phases of Validation

Process Validation:

It would normally be expected that process validation be completed prior to the distribution of a finished product that is intended for sale (Prospective Validation). Where this is not possible, it may be necessary to validate processes during routine production (Concurrent Validation). Processes which have been in use for some time without any significant changes may also be validated according to an approved protocol (Retrospective Validation).

미국 Title 21 CFR Part 211

II. 배경 B. 공정 밸리데이션 전략

공정 밸리데이션이라 함은 공정 디자인 단계부터 상업적 생산 과정까지, 특정 공정이 고품질의 제품을 일관되게 생산할 수 있다는 과학적 증거를 확립하는, 데이터의 수집과 평가를 의미한다. 공정 밸리데이션은 제품 및 공정 라이프사이클 전체에 걸쳐 실시되는 일련의 활동이다.

Ⅶ. 사전검토사항

공정 밸리데이션을 설계하고 수행할 때는 제품 품질에 영향을 수는 모든 요소를 평가해야 한다. 이러한 요소는 제품 종류 및 제조 기술에 따라 상당히 다양할 수 있으며, 예를들어 원자재 규격, 공기 및 용수처리 시스템, 환경 관리, 설비 기능, 및 공정 관리 작업 등이 포함될 수 있다. 공정 밸리데이션을 실시하는데 있어서 모든 경우에 적용할 수 있는 적절하고 완벽한 한 가지 방법은 없다. 그러나 대부분의 경우에 다음의 품질 활동을 실시해야 한다.

II. BACKGROUND B. Approach to process Validation

process validation is defined as the collection and evaluation of data, from the process design stage through commercial production, which establishes scientific evidence that a process is capable of consistently delivering quality product. Process validation involves a series of activities taking place over the lifecycle of the product and process.

Ⅶ. PRELIMINARY CONSIDERATIONS

A manufacturer should evaluate all factors that affect product quality when designing and undertaking a process validation study. These factors may vary considerably among different products and manufacturing technologies and could include, for example, component pecifications, air and water handling systems, environmental controls, equipment functions, and process control operations. No single approach to process validation will be appropriate and complete in all cases; however, the following quality activities should be undertaken in most situations.

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 조작이 필요한 제제(최종 멸균을 하지 않는 제제) 및 생물학적제제등은 제외한다.
6)「국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙」제13조제4항제7호에 따라 보건복지부장관이 지정한 의약품 등 기타 식품의약품안전처장이 인정하는 경우

참고자료

미국 Title 21 CFR Part 211

VIII. 공정 밸리데이션 요소 A. 예측적 밸리데이션

3. 문서

밸리데이션 프로그램을 문서화하고 이 문서를 적절하게 유지하는 것이

중요하다. 제조 공정에 대한 승인은 모든 밸리데이션 문서에 대한 검토 결과에 의해 이루어져야 하는데, 여기에는 설비 적격성평가, 공정 성능 적격성평가 및 제품/포장 재료가 해당 공정과 조화를 이루는지 확인하는 시험을 통해 얻은 데이터가 포함된다. 실제 생산 업무 중에는 공정 세부사항(시간, 온도, 사용 설비 등)을 적절히 기록하고 발생한 모든 변경 사항을 기록하는 것이 중요하다. 특정 제조 로트와 관련된 문제점을 조사할 때, 유지관리 일지가 유용할 수 있다. 밸리데이션 데이터(특정 시험 데이터와 함께)를 통해 제품 또는 설비 특성에 있어서 예상 가능한 변화를 파악할 수 있다.
VIII. Elements of Process Validation A. Prospective Validation 3. Documentation It is essential that the validation program is documented and that the documentation is properly maintained. Approval and release of the process for use in routine manufacturing should be based upon a review of all the validation documentation, including data from the equipment qualification, process performance qualification, and product/ package testing to ensure compatibility with the process. For routine production, it is important to adequately record process details (e.g., time, temperature, equipment used) and to record any changes which have occurred. A maintenance log can be useful in performing failure investigations concerning a specific manufacturing lot. Validation data (along with specific test data) may also determine expected variance in product or equipment characteristics.

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 완제의약품의 품질에 중요하다고 결정된 모든 공정에 대해 적용해야 한다. 완제의약품 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]

제 형 / 품질특성		무 균 성	함량균일성	용 출 성
무균제제	최종멸균제제	멸 균 공 정	용 해 공 정 혼합·용해공정 충 전 공 정	-
	무균조작제제	무균조작공정 여 과 공 정 무균충전공정 동결건조공정	용 해 공 정 혼합·용해공정 충 전 공 정	-
비무균제제	고 형 제 제	-	혼 합 공 정 과 립 공 정 타 정 공 정 충 전 공 정	타 정 공 정 과 립 공 정 코 팅 공 정
	액 제	-	용 해 공 정 혼합·용해공정 충 전 공 정	-
	연고제, 크림제, 좌제 등	-	연 합 공 정 충 전 공 정	-
기타제제	카타플라스마제	-	연 합 공 정 전 연 공 정	-
	에어로솔제 등	-	충 전 공 정	-

3) 무균제품의 공정 밸리데이션은 품목별로 실시하는 것이 원칙이다. 다만, 제형, 제조공정, 제조시설이 동일한 품목들은 멸균공정, 무균조작공정, 여과공정, 동결건조공정 등 공정별로 무균성에 대한 공정 밸리데이션을 실시할 수 있다.

참고자료

미국 Title 21 CFR Part 211

V. 완제품 CGMP 기준

공정 밸리데이션 기준은 Sec.211.100 (절차문서: 일탈)에 일반적인 수준에서 다음과 같이 제시되어 있다. "의약품이 목표로 하거나 보유하는 것으로 표시한 확인, 함량, 품질 및 순도를 확보하도록 생산 및 공정 관리

에 대한 절차 문서를 구비해야한다." Ⅳ. 기본개념 핵심 공정 변수를 모티터하여 문서화해야 한다. 모니터를 통해 획득한 데이터를 분석하여 매 운전 상황 마다 공정 변수의 편차를 파악하고, 또한 설비 및 공정 관리가 규격에 적합한 제품 생산에 적절한지도 밝혀야 한다.
V. CGMP REGULATIONS FOR FINISHED PHARMACEUTICALS A requirement for process validation is set forth in general terms in Section 211.100 - Written procedures; deviations - which states, in part: "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." Ⅳ. GENERAL CONCEPTS Key process variables should be monitored and documented. Analysis of the data collected from monitoring will establish the variability of process parameters for individual runs and will establish whether or not the equipment and process controls are adequate to assure that product specifications are met.

4. 기준 라.

가. 예측적 밸리데이션(Prospective Validation)

1) 각 공정의 잠재적 위험요인을 조사·분석하여 그 확률과 정도를 검토해서 실시계획을 세운다.

2) 예측적 밸리데이션은 최소한 다음사항을 포함하여야 한다.

가) 공정에 대한 간단한 설명

나) 밸리데이션을 실시할 중요 공정단계에 대한 요약 설명

다) 사용되는 설비, 시설의 목록(측정, 모니터링, 기록장치 포함)과 교정상태

라) 완제품 출하 규격

마) 적절한 경우 시험방법 목록

바) 계획된 공정 중 관리 및 그 허용기준

사) 적절한 경우 실시 예정인 추가 시험 항목과 허용기준 및 시험방법 밸리데이션

아) 검체채취 계획
자) 결과의 기록 및 평가 방법
차) 임무와 책임
카) 일정표

3) 정해진 공정(지정된 원자재를 포함)을 사용하여 일련의 완제품 제조단위를 일상적인 조건하에서 생산할 수 있다. 이론적으로, 공정 실시 횟수와 관찰결과가 충분하여 정상적인 편차의 정도와 경향을 수립할 수 있어야 하고 평가를 위한 충분한 자료를 제공할 수 있어야 한다. 최종적으로 정해진 변수 범위 내에서 연속 제조한 3개 제조단위에 대하여 공정 밸리데이션을 실시하는 것이 일반적으로 인정될 수 있다.
4) 공정 밸리데이션용 제조단위는 시판용 제조단위와 크기가 동일하여야 한다.
5) 밸리데이션에 사용된 제조단위를 판매하거나 공급하고자 할 경우, 이러한 제조단위가 제조된 조건은 밸리데이션의 적합한 결과를 포함하는 의약품 제조 및 품질관리 기준과 해당되는 경우 의약품품목허가(신고) 사항을 충분히 준수하여야 한다.

나. 동시적 밸리데이션(Concurrent Validation)

1) 예외적인 경우 실생산을 시작하기 전까지 밸리데이션 프로그램이 완료되지 않을 수도 있다.
2) 동시적 밸리데이션의 실시 결정에 대하여 타당성을 반드시 입증하고 문서화하여야 하며 권한 있는 작업원의 승인을 받아야 한다.
3) 동시적 밸리데이션에 대한 문서 요건은 예측적 밸리데이션의 경우와 동일하다.

다. 회고적 밸리데이션(Retrospective validation)

1) 회고적 밸리데이션은 확립된 공정에 대해서만 허용되며 최근 제품의 조성, 공정 절차 또는 설비의 변경이 있는 경우에는 적절하지 않다.
2) 이러한 공정에 대한 밸리데이션은 축적된 자료를 기반으로 실시한다. 이는 구체적인 계획서를 작성하고 자료 검토 결과를 보고하여 결론과 권고사항으로 이어지는 단계로 이루어진다.
3) 회고적 밸리데이션에 필요한 자료의 출처는 제조기록서 및 포장기록서, 공정관리차트, 유지관리기록서, 작업원 변경 기록, 공정 능력 자료, 경향 자료와 보관 안정성 시험 자료를 포함한 완제품 자료가 포함되나 이에 국한되지 않는다.

4) 회고적 밸리데이션 대상으로 선정된 제조단위는 기준일탈한 제조단위를 포함하여 검토기간 중에 제조된 모든 제조단위를 대표하여야 하며, 제조단위의 수는 공정 일관성을 입증하기에 충분하여야 한다. 회고적 공정 밸리데이션을 실시하기 위한 필요한 양 또는 유형의 자료를 얻기 위하여 보관된 검체에 대한 추가적인 시험이 필요할 수 있다.

5) 회고적 밸리데이션의 경우 공정 일관성을 평가하기 위하여 일반적으로 연속 제조된 10개부터 30개까지의 제조단위에서 얻은 자료를 검토하여야 하며, 다만 타당성을 입증할 수 있는 경우 더 적은 수의 제조단위를 검토할 수도 있다.

라. 재밸리데이션(Revalidation)

공정이나 공정의 환경 등을 변경했을 경우 그 변경이 의도적인가 아닌가를 불문하고 제품품질에 나쁜 영향을 주지 않는다는 것을 확인하기 위하여 실시한다. 재밸리데이션은 제품 품질에 영향을 주는 원료약품, 자재, 제조 공정, 작업실 또는 제조지원시스템 등에 대해 어떤 변경이 발생되었을 경우와 이미 밸리데이션된 원료약품, 자재, 제조공정, 작업실 또는 제조지원시스템 등에 대한 유효성을 확인하기 위해 정기적으로 실시하는 경우로 나눌 수 있다.

1) 변경시 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·설비의 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 설비에 대한 계획되지 않은 변경이나 유지관리

세척을 포함한 시설, 시스템, 설비 및 공정이 유효한 상태를 유지하고 있는지 확인하기 위하여 주기적으로 평가하여야 한다. 검증된 상태에 대하여 중대한 변경(significant changes)이 없었던 경우, 시설, 시스템, 설비 및 공정이 규정된 요건에 부합한다는 증거에 대한 검토로 재밸리데이션을 갈음한다.

참고자료

PIC/S GMP Annex 15.

Prospective validation 24. ~ 27.
Concurrent validation 28. ~ 30.
Retrospective validation 31. ~ 35.
Revalidation 45.

캐나다 GMP GUI-0029

a) 예측적 밸리데이션

예측적 밸리데이션에서, 밸리데이션 프로토콜은 프로세스가 상업적으로 사용되기 전에 수행되어야 한다. 제품 개발 단계 동안 제조 공정은 개별 단계로 세분화 되어야 한다.

각 단계는 제품의 품질에 영향을 미치는 주요 파라미터를 결정하도록 경험 또는 이론적으로 고려되어 평가 되어야 한다. 이러한 요소들의 주요성을 결정하도록 일련의 실험이 설계되어야 한다. 프로토콜에서 각 실험은 계획되고 문서화 되어야 한다.

사용되는 모든 설비, 제조 환경 및 분석 시험 방법은 충분히 검증 된 것이어야 한다. 제조기록서(Master Batch Document)는 주요 파라미터들이

확인되고 기기가 세팅 되고 구성 요소 사양 및 환경 조건이 결정 된 후에 작성 되어야 한다.

결정된 프로세스를 통해 배치 시리즈가 제조 되어야 한다. 이론적으로, 프로세스의 수 및 수행된 조사는 평가를 위한 자료를 위해 설정된 편차 및 경향의 정상 범위를 허용하기에 충분해야 된다. 일반적으로 적합한 품질을 갖는 제품을 생산하는 최종 선정된 파라미터로 연속 세 배치를 밸리데이션 하는 것이 고려된다. 실제로, 이러한 데이터를 축적하는데 시간이 걸릴 수 있다.

PV 전략을 선택할 때 몇 가지 고려사항이 수행된다. 재 적격성평가 및 재 밸리데이션의 경우 다른 Lot의 API, 주요 부형제, 다른 기기 및 시설, 주요 공정 범위, 공정 데이터 분석들이 사용 된다.

밸리데이션 배치의 프로세싱 동안, 광범위한 샘플링 및 시험은 다양한 단계에서 수행되어야 하고 문서화 되어야 한다. 완제품에서는 보다 상세하게 시험이 수행 되어야 한다.

검토가 완료되면, 모니터링과 일반적인 생산 공정 관리에 대한 권고사항이 있어야 한다. 이러한 사항들은 제조 및 포장 기록서나 적절한 SOP에 기술 되어야 한다. 한도를 초과하는 것에 대한 제한, 빈도수가 지정 되어야 한다.

b) 동시적 밸리데이션

이 접근법의 무조건적인 사용을 권장하지 않으며 "정상"인 것으로 허용하지 않는다. 일정기간에 걸쳐 프로세스 파라미터 또는 사양을 수정하기 위해서 이 접근법을 사용하는 것은 위험하다. 이러한 상황은 이미 출하되었지만 이후 품질 부적합 된 제품의 폐기와 관련하여 질문을 남긴다.

동시적 밸리데이션은 다음과 같은 상황에서 부분적으로 적용된다.

- 이미 밸리데이션된 공정을 타 제조업자 또는 타 제조업체로 이전하는 경우
- 이미 밸리데이션 된 동일 API의 제품이 다른 약효를 갖는 경우
- 회고적 밸리데이션으로 평가된 배치 수가 공정이 관리하에 있음을 증명하기에 충분하지 않을 경우
- 제조된 배치 수에 제이 있을 될 경우 (예 희귀약물)

이러한 경우 사용하는 시스템 및 설비를 사전에 완전히 밸리데이션하는 것은 중요하다. 동시적밸리데이션을 수행하는 목적은 문서화 되어야 하고 프로토콜은 밸리데이션 팀에 의해 승인 되어야 한다. 보고서는 각 배치가 판매되기 이전에 작성되고 승인 되어야 하며 결과 보고서는 모든

동시적 밸리데이션 배치가 완료 된 후에 작성되고 승인되어야 한다. 일반적으로 적합한 품질을 생산해 내는 최종 결정된 파라미터로 제조된 연속 세 배치로 적절한 밸리데이션을 구성한다.

c) 회고적 밸리데이션

많은 시설에서 안정적이고 일상적으로 사용되는 공정이 공식적으로 문서화된 밸리데이션을 거치지 않은 경우가 종종 있다. 기록물은 해당 공정이 밸리데이션 되었음을 증명하는데 필요한 문서로서 이용 된다.

이 밸리데이션에 포함된 단계는 여전히 프로토콜 및 결론 및 권고사항 등의 검토 결과 보고서의 작성을 요구한다.

회고적 밸리데이션은 각 중요 단계에 대한 작동 한계가 포함 된 오직 잘 설계되고 상세한 공정에만 허용되며 최근 제품, 공정 절차, 기기 및 시설에 변화가 있는 경우에는 부적합하다.

회고적 밸리데이션 자료의 출처로는 다른 배치 문서, 공정 관리 차트, 연간품질평가, 기기 유지 관리 로그북, 공정 능력 분석, 완제품 시험결과, 경향 분석, 안정성 시험결과 등이 있다.

회고적 밸리데이션의 목적을 위해, 최소 연속된 10 배치에 대한 데이터가 허용된다. 10 배치 이하의 데이터가 이용되는 경우 그 데이터는 해당 공정이 완전히 관리하에 있음을 입증하기에 충분하지 않다. 이러한 경우에는 동시적 또는 예측적 밸리데이션 자료로서 보완 되어야 한다.

회고적 밸리데이션을 위한 필요 요소는 다음과 같다.

· 정의 된 기간 동안의 배치 (최소 연속 10배치)
· 연간 출하된 배치 수
· 배치사이즈/약효/제조업체/해당년도/기간
· 제조기록서/포장기록서
· 주성분 및 완제품의 최근 규격
· 일탈, CAPA 리스트
· 여러 배치에 대한 안정성 시험 자료
· 불만과 관련된 품질을 포함한 경향 분석

a) Prospective Validation:

In Prospective Validation, the validation protocol is executed before the process is put into commercial use. During the product development phase the production process should be broken down into individual steps.

Each step should be evaluated on the basis of experience or

theoretical considerations to determine the critical parameters that may affect the quality of the finished product. A series of experiments should be designed to determine the criticality of these factors. Each experiment should be planned and documented fully in an authorised protocol.

All equipment, production environment and the analytical testing methods to be used should have been fully validated. Master batch documents can be prepared only after the critical parameters of the process have been identified and machine settings, component specifications and environmental conditions have been determined.

Using this defined process a series of batches should be produced. In theory, the number of process runs carried out and observations made should be sufficient to allow the normal extent of variation and trends to be established to provide sufficient data for evaluation. It is generally considered acceptable that three consecutive batches/runs within the finally agreed parameters, giving product of the desired quality would constitute a proper validation of the process. In practice, it may take some considerable time to accumulate these data.

Some considerations should be exercised when selecting the process validation strategy. Amongst these should be the use of different lots of active raw materials and major excipients, batches produced on different shifts, the use of different equipment and facilities dedicated for commercial production, operating range of the critical processes, and a thorough analysis of the process data in case of Requalification and Revalidation.

During the processing of the validation batches, extensive sampling and testing should be performed on the product at various stages, and should be documented comprehensively. Detailed testing should also be done on the final product in its package.

Upon completion of the review, recommendations should be made on the extent of monitoring and the inprocess controls necessary for routine production. These should be incorporated into the Batch manufacturing and packaging record or into appropriate standard operating procedures. Limits, frequencies and actions to be taken in

the event of the limits being exceeded should be specified.

b) Concurrent Validation:

Unconditional use of this approach is not encouraged by the Inspectorate and is not acceptable as being the "norm". In using this approach there is always the risk of having to modify process parameters or specifications over a period of time. This situation often leads to questions regarding disposition of the batches that had already been released for sale, subsequently known to have undesired quality characteristics.

Concurrent validation may be the practical approach under certain circumstances. Examples of these may be:

- when a previously validated process is being transferred to a third party contract manufacturer or to another manufacturing site
- where the product is a different strength of a previously validated product with the same ratio of active / inactive ingredients
- when the number of lots evaluated under the Retrospective Validation were not sufficient to obtain a high degree of assurance demonstrating that the process is fully under control
- when the number of batches produced are limited (e.g. orphan drugs).

It is important in these cases however, that the systems and equipment to be used have been fully validated previously. The justification for conducting concurrent validation must be documented and the protocol must be approved by the Validation Team. A report should be prepared and approved prior to the sale of each batch and a final report should be prepared and approved after the completion of all concurrent batches. It is generally considered acceptable that a minimum of three consecutive batches within the finally agreed parameters, giving the product the desired quality would constitute a proper validation of the process.

c) Retrospective Validation:

In many establishments, processes that are stable and in routine use have not undergone a formally documented validation process. Historical data may be utilized to provide necessary documentary evidence that the processes are validated.

The steps involved in this type of validation still require the preparation

of a protocol, the reporting of the results of the data review, leading to a conclusion and recommendation.

Retrospective validation is only acceptable for well established detailed processes that include operational limits for each critical step of the process and will be inappropriate where there have been recent changes in the formulation of the product, operating procedures, equipment and facility.

The source of data for retrospective validation should include amongst others, batch documents, process control charts, annual product quality review reports, maintenance log books, process capability studies, finished product test results, including trend analyses, and stability results.

For the purpose of retrospective validation studies, it is considered acceptable that data from a minimum of ten consecutive batches produced be utilized. When less than ten batches are available, it is considered that the data are not sufficient to demonstrate retrospectively that the process is fully under control. In such cases the study should be supplemented with data generated with concurrent or prospective validation.

Some of the essential elements for Retrospective Validation are:

· Batches manufactured for a defined period (minimum of 10 last consecutive batches)
· Number of lots released per year
· Batch size/strength/manufacturer/year/period
· Master manufacturing/packaging documents
· Current specifications for active materials/finished products
· List of process deviations, corrective actions and changes to manufacturing documents
· Data for stability testing for several batches
· Trend analyses including those for quality related complaints

캐나다 GMP GUI-0029

예측적 밸리데이션 접근법 Matrix 또는 Family

이는 프로세스의 각 제품을 위한 다른 계획보다는 과학적으로 밸리데이션 계획을 개발하기 위한 것이며 여러 관련 제품을 위한 동일 프로세스

를 사용하는 특정 상황에서 가능하고 허용될 수 있다. 매트릭스 접근법은 일반적으로 동일 제품의 다른 전략으로 PV를 수행하는 계획을 의미한다.

그러나, 다른 설비, 기기, 다른 투여량에 따른 공정 환경을 포함한 압축, 코팅과 같은 제조 단계 분리의 경우에는 일반적으로 매트릭스 접근법을 사용 할 수 없다. 매트릭스 접근법은 유동특성, 입도분포, 균일성 등 물리적 특성에 따라 제한되어 있음을 기억해야 한다.

Family 접근법은 PV를 같은 공정, 같은 기기로 다른 제품을 생산하는 경우를 의미한다.

이 접근법을 사용하는 밸리데이션은 반드시 다른 활성이나 다른 제품을 제조하는 경우이어야 하고 최악 조건을 선택하여 프로세스가 일정하게 모든 활성 및 제품에 포함됨을 입증해야 한다.

Matrix or “Family” approaches to prospective process validation:

It may be possible and acceptable in particular circumstances for a manufacturer that uses the same process for several related products to develop a scientifically sound validation plan for that process rather than different plans for each product manufactured by that process. The matrix approach generally means a plan to conduct process validation on different strengths of the same product. However, discrete manufacturing steps such as compression, and coating that involve different tools, equipment, and process conditions for the different dosage strengths can not be generally validated using the matrix approach. It should be recognized that the matrix approach has limitations when there are concerns with respect to physical characteristics such as flow properties, particle size distribution, homogeneity.

The “family” approach means a plan to conduct process validation on different products manufactured with the same processes using the same equipment.

The validation process using these approaches must include batches of different strengths or products which should be selected to represent the worst case conditions or scenarios to demonstrate that the process is consistent for all strengths or products involved.

6.3. 시험방법 밸리데이션

기 준
의약품등의 품질관리를 위한 시험방법의 타당성을 미리 검증하고 문서화하는 밸리데이션으로서 품목별로 실시하여야 한다.

해 설

시험방법 밸리데이션 실시방법은 대한민국약전 일반정보 10. 의약품 등 시험방법 밸리데이션에 대한 가이드라인 및 의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인 적용을 위한 해설서(식약처, '12.9월)를 참고한다.

참고자료

PIC/S Part I
시험방법 밸리데이션을 실시하여야 한다. 판매허가서에 기술된 모든 시험작업은 승인된 방법에 따라 실시하여야 한다.
Analytical methods should be validated. All testing operations described in the marketing authorisation should be carried out according to the approved methods.

미국 Guideline
15. 시험 방법 밸리데이션 시험 방법 밸리데이션과 관련된 정보를 완결성, 정확성, 신뢰성 측면에서 주의 깊게 평가해야 한다. 특히 공정서 수재 방법이 있음에도 다른 방법을 선택하는 경우에는 두 방법을 비교하여 회사 자체의 방법이 공정서 수재 방법에 비해 동등 이상임을 증명해야 한다. 공정서 수재 방법인 경우에는 그 방법이 실제 시험 조건에서 효과적으로 적용될 수 있음을 증명해야 한다. 시험 방법은 다양한 방식으로 밸리데이션될 수 있다. USP의 시험방법은 밸리데이션된 것으로 간주되며, 승인된 ANDA에 기술된 방법도 그렇게 간주된다. 또한 제조업체는 자신만의 방법으로 밸리데이션을 실시할 수

있다. 시스템 적합성 데이터만으로는 시험 방법 밸리데이션을 했다고 하기에 부족하며 시험 방법 밸리데이션을 구성하지 않는다.
시험 방법 밸리데이션 데이터의 반복 시험 데이터는 일관성을 보이고 다양한 농도의 시험 용액을 시험했을 때는 직선성이 있어야 한다. 요즘에는 대부분 HPLC를 이용하여 함량 시험과 불순물 시험을 하고 있으므로, 이들 분석 방법의 정밀도는 시스템 적합성 시험의 RSD 이하여야 한다. USP XXII <1225> 공정서 수재 시험 방법 밸리데이션에 제시된 분석 성능 변수는 해당 시험 방법을 밸리데이션 하는데 필요한 분석 변수(정확도, 정밀성, 직선성, 완건성 등) 결정의 가이드로 활용할 수 있다.

15. METHODS VALIDATION

Information regarding the validation of methods should be carefully evaluated for completeness, accuracy and reliability. In particular, if a compendial method exists, but the firm chooses to use an alternate method instead, they must compare the two and demonstrate that the in-house method is equivalent or superior to the official procedure. For compendial methods firms must demonstrate that the method works under the actual conditions of use.

Methods can be validated in a number of ways. Methods appearing in the USP are considered validated and they are considered validated if part of an approved ANDA. Also a company can conduct a validation study on their method. System suitability data alone is insufficient for and does not constitute method validation.

In the review of method validation data, it is expected that data for repetitive testing be consistent and that the varying concentrations of test solutions provide linear results. Many assay and impurity tests are now HPLC, and it is expected that the precision of these assays be equal or less than the RSD's for system suitability testing. The analytical performance parameters listed in the USP XXII, <1225>, under the heading of Validation of Compendial Methods, can be used as a guide for determining the analytical parameters (e.g., accuracy, precision, linearity, ruggedness, etc.) needed to validate the method.

미국 GMP "Guide to Inspections of Pharmaceutical Quality Control Laboratories"

6.4. 세척 밸리데이션

기 준

기계·설비 등의 잔류물(전 작업 의약품, 세척제 등)이 적절하게 세척되었는지를 검증하고 문서화하는 밸리데이션으로서 품목별로 실시하여야 한다.

해 설

가. 세척 절차의 효과성을 확인하기 위하여 세척 밸리데이션을 수행하여야 한다. 제품 잔류물, 세척제 및 미생물 오염의 전이(carry-over) 한계기준에 대한 설정 근거는 관련된 물질에 논리적으로 기반을 두고 있어야 한다. 한계기준은 달성가능하고 입증할 수 있어야 한다.

나. 잔류물 또는 오염물질을 검출할 수 있을 정도의 민감도를 지닌 검증된 시험방법을 사용하여야 한다. 각 시험방법에 대한 검출 한계기준은 설정된 허용 수준의 잔류물 또는 오염물질을 검출하기에 충분히 민감하여야 한다.

다. 일반적으로는 제품과 접촉하는 설비의 표면에 대한 세척 절차에 대해서만 검증할 필요가 있다. 접촉하지 않는 부분도 고려하여야 한다. 사용과 세척 간의 간격 및 세척과 재사용 간의 간격은 검증되어야 한다. 세척 간격과 방법을 결정하여야 한다.

라. 유사한 제품 및 공정에 대한 세척 절차의 경우 유사 제품 및 공정의 대표 범위를 선정하는 것을 허용할 수 있다. 중요한 사항을 고려하여 “최악조건” 접근법을 사용한 단일 밸리데이션 시험을 수행할 수 있다.

마. 일반적으로 세척 방법이 검증되었음을 증명하기 위하여 세척 절차를 연속 제조한 3개 제조단위에 대해 수행하고 성공하였음을 보여야 한다.

바. “깨끗할 때까지 시험 실시”는 세척 밸리데이션의 대체방법으로 적절하지 않다.

사. 제거대상 성분이 독성이 있거나 위해한 경우, 예외적으로 그 성분의 물리화학적 특성을 보유한 모의 제품을 대신 사용할 수 있다.

아. 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.

자. 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.

차. 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 헹굼(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 설비 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.

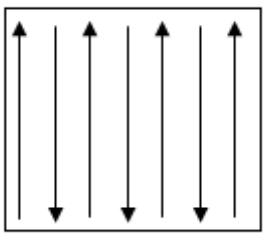


그림. Swabbing methods

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 설비가 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 헹굼(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.

카. 세척 밸리데이션의 문서 작업

1) 세척 밸리데이션 실시계획서 : 세척 밸리데이션의 목적은 사용된 세척 물질, 세척방법, 사용된 설비의 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 설비는 최소한 3번의 연속적인 시도가 성공적으로 완료되어야 한다. 모든 실시계획서는 실시에 앞서, 검토· 승인되어야 한다. 실시계획서의 주요내용은 승인 페이지, 목차, 목적, 적용 범위, 설비나 시스템의 설명 또는 흐름도, 배경, 책임, 설비 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 조사

의 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.

타. 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 I

CLEANING VALIDATION

36. Cleaning validation should be performed in order to confirm the effectiveness of a cleaning procedure. The rationale for selecting limits of carry over of product residues, cleaning agents and microbial contamination should be logically based on the materials involved. The limits should be achievable and verifiable.
37. 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.
38. Normally only cleaning procedures for product contact surfaces of the equipment need to be validated. Consideration should be given to non-contact parts. The intervals between use and cleaning as well as cleaning and reuse should be validated. Cleaning intervals

and methods should be determined.

39. For cleaning procedures for products and processes which are similar, it is considered acceptable to select a representative range of similar products and processes. A single validation study utilising a “worst case” approach can be carried out which takes account of the critical issues.
40. Typically three consecutive applications of the cleaning procedure should be performed and shown to be successful in order to prove that the method is validated.
41. "Test until clean" is not considered an appropriate alternative to cleaning validation.
42. Products which simulate the physicochemical properties of the substances to be removed may exceptionally be used instead of the substances themselves, where such substances are either toxic or hazardous.

PIC/S PI 006-3

7. 세척밸리데이션

7.1 원칙

7.1.1 의약품 및 유효약리성분(API)는 다른 의약품 또는 API, 세척제, 미생물, 또는 기타 물질(예를 들어 부유입자, 먼지, 윤활제, 원료약품, 중간체, 보조물)에 의해 오염될 수 있다. 많은 경우 다른 제품을 처리하는데 동일한 설비를 사용할 수 있다. 이후 제조하는 의약품이 오염되는 것을 방지하기 위하여 적절한 세척 절차가 필수적이다.

7.1.2 세척 시에는 신중하게 수립하고 밸리데이션을 거친 실행 방법을 엄격하게 지켜야 한다. 이는 의약품 제조와 유효약리성분(API) 제조에 동일하게 적용된다. 어떤 경우라도 제조 공정은 오염을 수용가능한 수준까지 감소시키는 방식으로 설계하고 수행하여야 한다.

7.1.3 세척 밸리데이션은 승인된 세척 절차가 의약품 또는 유효약리성분(API) 공정에 적합한 설비를 제공한다는 문서화된 증거이다.

7.1.4 세척 밸리데이션의 목적은 신뢰할 수 있는 세척 절차를 확인하여 평상 시 분석모니터링을 생략하거나 최소한의 수준으로 감소시키

는 것이다.

7.3 일반사항

7.3.1 일반적으로 설비 중 제품과 접촉하는 면에 대한 세척 절차만 밸리데이션의 대상이 된다. 제품이 확산될 수 있는 비접촉면, 예를 들어 밀봉부위, 플랜지, 교반회전축, 오븐팬, 발열체에 대해 밸리데이션을 고려하여야 한다.

7.3.2 시판 제품의 경우 제품 전환을 위한 세척 절차에 대해 완전히 밸리데이션을 실시하여야 한다.

7.3.3 일반적으로 동일 제품의 제조단위를 이어서 제조하는 경우 각 제조단위마다 세척할 필요는 없다. 그러나 세척 간격 및 방법을 결정하여야 한다.

7.3.4 세척 공정을 평가할 때에는 다음과 같은 몇 가지 질문을 다루어야 한다.

- ➢ 어느 시점에서 설비 또는 시스템을 세척하는가?
- ➢ 육안 상으로 청결하다는 것의 의미는 무엇인가?
- ➢ 단순히 용매로만 세척하기보다 손으로 문질러서 세척함으로서 달성할 수 있는 것은 무엇인가?
- ➢ 제조단위만 바뀔 때와 제품이 바뀔 때 수동 세척 공정은 어떻게 다른가?
- ➢ 최적 용매 또는 세척제는 무엇인가?
- ➢ 설비와 접촉하는 제품이 다르면 다른 세척 공정이 필요한가?
- ➢ 각 설비의 절적한 세척을 보증하기 위해 세척 공정을 몇 회 적용하여야 하는가?

7.3.5 매우 유사한 제품 및 공정에 대한 세척 절차는 개별적으로 밸리데이션할 필요 없다. 해당 유사한 제품 및 공정 중 대표 범위를 선택하고 선택된 제품 및 공정과 관련된 중요한 쟁점을 포함하는 밸리데이션 프로그램의 정당성을 증명하는 것이 허용된다. 이후 관련 기준을 참작한 최악조건을 고려하여 단일 밸리데이션을 실시할 수 있다. 이렇게 실시하는 것을 일괄처리(Bracketing)라고 한다.

7.3.6 해당 방법이 유효함을 증명하기 위해서는 최소한 연속해서 세 번 세척 절차를 적용하고 모두 성공적임을 증명하여야 한다.

7.3.7 서로 다른 공급업자에게 공급받은 원료약품은 서로 다른 물리적 특성 및 불순물 프로파일을 가지고 있을 수 있다. 각 물질이 서로 다르게 반응할 수 있으므로 세척 절차를 설계할 때 이러한 차이를

고려하여야 한다.

7.3.8 밸리데이션된 세척 절차의 변경을 관리할 필요가 있다. 다음과 같은 상황에서는 재밸리데이션을 고려하여야 한다.

(a) 설비, 제품 또는 공정에 변경이 있는 경우 재밸리데이션

(b) 정해진 주기에 따라 실시하는 정기 재밸리데이션

7.3.9 정치 세척(CIP) 시스템에 비해 수동 방법은 더 자주 재평가하여야 한다.

7.3.10 기준에 적합한 결과가 나올 때까지 계속 시험하는 것은 일반적으로 허용되지 않는다. 이 개념은 허용가능 잔류물 한도에 달성할 때까지 계속해서 세척, 검체채취,시험실시하는 것이다. 밸리데이션된 세척 공정이 있는 시스템 또는 설비에 대해서는 이 방법이 필요하지 않다. 기준에 적합한 결과가 나올 때까지 계속 시험하는 것으로 세척 절차 밸리데이션 필요성을 대체할 수 없다.

7.3.11 제거대상 성분이 독성물질이거나 위해한 경우 그 물질의 이화학적 성질을 시뮬레이션한 제품을 해당 성분 자체 대신 사용할 수 있다.

7.8 검체채취

7.8.1 검체채취는 세척 밸리데이션 계획서에 따라 실시하여야 한다.

7.8.2 허용가능한 검체채취방법은 표면에서 직접 검체를 채취하는 방법(스왑 방법)과 간접적인 검체채취방법(린스액 사용) 두 가지가 있다. 두 가지 방법을 함께 사용하는 것이 일반적으로 가장 바람직하며 특히 설비 부품에 접근하기 어려워 표면에서 직접 검체를 채취하기 어려운 경우 더욱 그렇다.

A. 표면에서 직접 검체 채취

(i) 검체채취에 사용하는 물질과 검체채취 매체의 적합성을 확인하여야 한다. 검체를 정확하게 회수하는 능력은 검체채취 물질 선택에 의해 영향을 받을수 있다. 검체채취 매체 및 용매가 충분하고 즉시 사용할 수 있도록 보증하는 것이 중요하다.

B. 린스 검체

(i) 린스 검체는 넓은 표면적의 검체채취를 가능하게 한다. 또한 일상적으로 분해할 수 없는 설비의 접근하기 어려운 부분도 평가할 수 있다. 그러나 오염물질의 용해도를 고려하여야 한다.

(ii) 세척 공정 밸리데이션에 린스 검체를 사용하는 경우 관련 용액 속의 제품 잔류물 또는 오염물질을 직접 측정하여야 한다.

7.9 세제

7.9.1 세제 잔류물 제거에 대한 세척 절차의 효율성을 평가하여야 한다. 세척 이후 세제 수준에 대한 허용 한도를 규정하여야 한다. 이상적으로는 검출되는 잔류물이 없어야 한다. 세척 절차를 밸리데이션할 때 세제의 분석 가능성을 고려하여야 한다.

7.9.2 세제의 구성을 제조업자가 알고 있어야 한다. 이러한 정보를 알 수 없을 때에는 구성성분을 규정할 수 있는 대체 세제를 선택하여야 한다. 지침으로 음식 규정을 참고할 수 있을 것이다. 제조업자는 세제 조성에 중대한 변경이 있는 경우 세제공급업자가 제조업자에게 이를 고지하도록 하여야 한다.

7.10 시험 방법

7.10.1 세척 밸리데이션을 실시하기 이전에 시험 방법 밸리데이션을 실시하여야 한다.

7.10.2 잔류물 또는 오염물질 검출에 사용되는 시험방법은 정량분석 대상 물질에 대해 특정되어 있어야 하며 회사가 허용 가능하다고 정해 놓은 청결도를 반영하는 민감도를 갖추고 있어야 한다.

7.10.3 오염물질이 설비 표면에서 회수될 수 있음을 밝히고 회수의 일관성뿐만 아니라 회수의 수준도 증명하기 위하여 사용하는 검체채취 방법과 함께 시험 방법의 적합성을 검토하여야 한다. 이는 검체 결과에 기초하여 어떤 결론을 내리기 전에 실시하여야 한다. 음성인 결과는 검체채취 기술 부족으로 인한 결과일 수도 있다.

7.11 한계 설정

7.11.1 제품 잔류물 한계 설정에 대한 제약회사의 이론적 이유는 관련 물질과 그 투여량에 대한 고려에 논리적으로 근거하고 있어야 한다. 한계는 실질적이고 달성가능하여야 하며 증명할 수 있어야 한다.

7.11.2 한계 설정에 대해 다음과 같이 접근할 수 있다.

- ➢ 모든 제품에 대해 제품 특유의 세척 밸리데이션
- ➢ 제품군으로 묶어 최악 조건 제품 선택
- ➢ 위험군으로 묶기(예를 들어 매우 잘 녹는 제품, 유사한 역가, 고독성 제품, 검출하기 어려운 제품)

7.11.3 제품 잔류물의 이월은 예를 들어 다음 세 기준 중 가장 엄격한 기준과 같이 규정 된 기준에 부합하여야 한다.

(a) 어떤 제품이든 다음 제품의 최대 일일 복용량 내에서 일반 복용량의 0.1% 이상 검출되어서는 안 된다.

(b) 어떤 제품이든 다른 제품에서 10ppm 이상 검출되어서는 아니 된다.

(c) 세척 절차를 시행한 후 설비에서 잔류물이 보여서는 아니 된다. Spiking studies를 통해 가장 많은 활성 성분이 보이는 농도를 확인하여야 한다.

(d) 특정 알레르기성 성분, 페니실린, 세팔로스포린 또는 강한 스테로이드 및 세포독성물질의 경우 한계는 사용가능한 가장 우수한 시험방법으로 검출할 수 있는 한계 이하여야 한다. 실제로 이는 이러한 제품에 대해 전용 시설을 사용한다는 의미일 수 있다.

7.11.4 오염물질이 시스템 전체에 균일하게 분포되어 있다고 확신할 수 없다. 잔류 오염 물질이 설비 표면에서 균일하게 떨어져 나올 것이라든가 오염이 제조 초기에만 일어날 수 있다는 가정은 실효성이 없는 결론이다.

7.11.5 화학적 변형물질은(활성 분해 물질) 제거하기 더 어려울 수 있으므로 잔류물 한계를 설정할 때 주요 반응물질에만 초점을 맞추는 것은 부적절할 수 있다.

7. CLEANING VALIDATION

7.1 Principle

7.1.1 Pharmaceutical products and active pharmaceutical ingredients (APIs) can be contaminated by other pharmaceutical products or APIs, by cleaning agents, by micro-organisms or by other material (e.g. air-borne particles, dust, lubricants, raw materials, intermediates, auxiliaries). In many cases, the same equipment may be used for processing different products. To avoid contamination of the following pharmaceutical product, adequate cleaning procedures are essential.

7.1.2 Cleaning procedures must strictly follow carefully established and validated methods of execution. This applies equally to the manufacture of pharmaceutical products and active pharmaceutical ingredients (APIs). In any case, manufacturing processes have to be designed and carried out in a way that contamination is reduced to an acceptable level.

7.1.3 Cleaning Validation is documented evidence that an approved cleaning procedure will provide equipment which is suitable for

processing of pharmaceutical products or active pharmaceutical ingredients (APIs).

7.1.4 Objective of the Cleaning Validation is the confirmation of a reliable cleaning procedure so that the analytical monitoring may be omitted or reduced to a minimum in the routine phase.

7.3 General

7.3.1 Normally only cleaning procedures for product contact surfaces of the equipment need to be validated. Consideration should be given to non-contact parts into which product may migrate. For example, seals, flanges, mixing shaft, fans of ovens, heating elements etc.

7.3.2 Cleaning procedures for product changeover in the case of marketed products should be fully validated.

7.3.3 Generally in case of batch-to-batch production it is not necessary to clean after each batch. However, cleaning intervals and methods should be determined.

7.3.4 Several questions should be addressed when evaluating the cleaning process.

For example:

At what point does a piece of equipment or system become clean?

What does visually clean mean?

Does the equipment need to be scrubbed by hand?

What is accomplished by hand scrubbing rather than just a solvent wash?

How variable are manual cleaning processes from batch to batch and product to product?

What is the most appropriate solvent or detergent?

Are different cleaning processes required for different products in contact with a piece of equipment?

How many times need a cleaning process be applied to ensure adequate cleaning of each piece of equipment?

7.3.5 Cleaning procedures for products and processes which are very similar, do not need to be individually validated. It is considered acceptable to select a representative range of similar products

and processes concerned and to justify a validation programme which addresses the critical issues relating to the selected products and processes. A single validation study under consideration of the “worst case” can then be carried out which takes account of the relevant criteria. This practice is termed "Bracketing".

7.3.6 At least three consecutive applications of the cleaning procedure should be performed and shown to be successful in order to prove that the method is validated.

7.3.7 Raw materials sourced from different suppliers may have different physical properties and impurity profiles. Such differences should be considered when designing cleaning procedures, as the materials may behave differently.

7.3.8 Control of change to validated cleaning procedures is required. Re-validation should be considered under the following circumstances:

(a) Re-validation in cases of changes to equipment, products or processes,

(b) Periodic Re-validation at defined intervals.

7.3.9 Manual methods should be reassessed at more frequent intervals than clean-in-place(CIP) systems.

7.3.10 It is usually not considered acceptable to “test until clean”. This concept involves cleaning, sampling and testing, with repetition of this sequence until an acceptable residue limit is attained. For the system or equipment with a validated cleaning process, this practice of "test until clean" should not be required. The practice of "test until clean" is not considered to replace the need to validate cleaning procedures.

7.3.11 Products which simulate the physicochemical properties of the substance to be removed may be used instead of the substances themselves, where such substances are either toxic or hazardous.

7.8 Sampling

7.8.1 Samples should be drawn according to the Cleaning Validation Protocol.

7.8.2 There are two methods of sampling that are considered to be acceptable, direct surface sampling (swab method) and indirect sampling (use of rinse solutions). A combination of the two methods

is generally the most desirable, particularly in circumstances where accessibility of equipment parts can mitigate against direct surface sampling.

A. Direct Surface Sampling

(i) The suitability of the material to be used for sampling and of the sampling medium should be determined. The ability to recover samples accurately may be affected by the choice of sampling material. It is important to ensure that the sampling medium and solvent are satisfactory and can be readily used.

B. Rinse Samples

(i) Rinse samples allow sampling of a large surface area. In addition, inaccessible areas of equipment that cannot be routinely disassembled can be evaluated. However, consideration should be given to the solubility of the contaminant.

(ii) A direct measurement of the product residue or contaminant in the relevant solvent should be made when rinse samples are used to validate the cleaning process.

7.9 Detergents

7.9.1 The efficiency of cleaning procedures for the removal of detergent residues should be evaluated. Acceptable limits should be defined for levels of detergent after cleaning. Ideally, there should be no residues detected. The possibility of detergent breakdown should be considered when validating cleaning procedures.

7.9.2 The composition of detergents should be known to the manufacturer. If such information is not available, alternative detergents should be selected whose composition can be defined. As a guide, food regulations may be consulted. The manufacturer should ensure that he is notified by the detergent supplier of any critical changes in the formulation of the detergent.

7.10 Analytical Methods

7.10.1 The analytical methods should be validated before the Cleaning Validation Study is carried out.

7.10.2 The analytical methods used to detect residuals or contaminants should be specific for the substance to be assayed and provide

a sensitivity that reflects the level of cleanliness determined to be acceptable by the company.

7.10.3 The analytical methods should be challenged in combination with the sampling methods used, to show that the contaminants can be recovered from the equipment surface and to show the level of recovery as well as the consistency of recovery. This is necessary before any conclusions can be made based on the sample results. A negative result may also be the result of poor sampling techniques.

7.11 Establishment of Limits

7.11.1 The pharmaceutical company's rationale for selecting limits for product residues should be logically based on a consideration of the materials involved and their therapeutic dose. The limits should be practical, achievable and verifiable.

7.11.2 The approach for setting limits can be: product specific Cleaning Validation for all products, grouping into product families and choosing a "worst case" product, grouping into groups of risk (e.g. very soluble products, similar potency, highly toxic products, difficult to detect).

7.11.3 Carry-over of product residues should meet defined criteria, for example the most stringent of the following three criteria:

(a) No more than 0.1% of the normal therapeutic dose of any product will appear in the maximum daily dose of the following product,

(b) No more than 10 ppm of any product will appear in another product,

(c) No quantity of residue should be visible on the equipment after cleaning procedures are performed. Spiking studies should determine the concentration at which most active ingredients are visible,

(d) For certain allergenic ingredients, penicillins, cephalosporins or potent steroids and cytotoxics, the limit should be below the limit of detection by best available analytical methods. In practice this may mean that dedicated plants are used for these products.

7.11.4 One cannot ensure that the contaminate will be uniformly distributed throughout the system. It is also an invalid conclusion to make the assumption that a residual contaminant would be

worn off the equipment surface uniformly or that the contamination might only occur at the beginning of the batch.

7.11.5 In establishing residual limits, it may not be adequate to focus only on the principal reactant since chemical variations (active decomposition materials) may be more difficult to remove.

PIC/S PI 006-3 VALIDATION MASTER PLAN INSTALLATION AND OPERATIONAL QUALIFICATION NON-STERILE PROCESS VALIDATION CLEANING VALIDATION

가이드라인 Link

1. PIC/S PI 006-3 VALIDATION MASTER PLAN INSTALLATION AND OPERATIONAL QUALIFICATION NON-STERILE PROCESS VALIDATION CLEANING VALIDATION
2. WHO supplementary guidelines on good manufacturing practices: validation
3. 미국 Guide To Inspections of Validation of Cleaning Processes

6.5. 제조지원설비 밸리데이션

기 준

제조용수공급시스템 및 공기조화장치시스템 등 의약품 제조를 지원하는 시스템에 대하여 검증하고 문서화하는 밸리데이션으로서 기계·설비별로 실시하여야 한다.

해 설

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.

완제의약품 제조에 사용되는 제조용수는 그 용도에 대한 적합성이 증명되어야 한다. 정해진 품질을 달성하기 위해 제조업자가 공정에 사용되는 제조

용수를 처리하는 경우 처리 공정은 검증되어야 하며 적절한 조치 기준에 따라 점검되어야 한다.

6.6. 컴퓨터시스템 밸리데이션

기 준

컴퓨터시스템의 자료를 정확하게 분석・관리・기록하고 미리 정해진 기준에 맞게 자료를 처리한다는 것을 고도의 보증수준으로 검증하고 문서화하는 밸리데이션으로서 기계・설비・시스템별로 실시하여야 한다.

해 설

컴퓨터 시스템이란 정보의 입력, 전자 정보처리, 출력을 위해 사용되는 시스템이다. 여기에는 설비-하드웨어, 소프트웨어와 설비의 취급 및 사용자가 포함된다. 컴퓨터 시스템은 광범위한 설비와 시스템으로 구성된다. 공장실행시스템(MES), 재고시스템, 시험실 시스템(LIMS, GC, HPLC 등), 통계분석 보고서 및 문서작성시스템, 저장 시스템(예를 들면 데이터베이스, 관리프로그램 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. 그리고, 자동화장치 등의 자료의 기록・보관은 PIC/S GMP 가이드의 Annex 11 Computerised systems을 참고한다.

참고자료

PIC/S GMP Annex 11.

프로젝트 단계

4. 밸리데이션

4.1. 밸리데이션 문서와 보고서는 전주기의 관련 단계에 적용되어야 한다. 제조업자는 해당 단계에 대한 위험 평가를 기반으로 하여 기준,

프로토콜, 허용 기준, 절차 및 기록을 뒷받침 할 수 있어야 한다.

4.2 밸리데이션 문서는 해당되는 경우 변경 관리 기록과 밸리데이션 공정 중 인지한 모든 일탈에 대한 보고서를 포함한다.

4.3 모든 관련 시스템과 해당 시스템의 의약품 제조 및 품질관리 기준과 관련된 기능에 대한 최신 목록이 구비되어 있어야 한다. 중요 시스템의 경우, 물리적, 논리적 배치, 기타 시스템 혹은 공정과의 데이터 흐름 및 인터페이스, 하드웨어 및 소프트웨어 전제 조건, 보안 절차 등에 대한 상세 사항이 기재되어 있는 최신 시스템 설명서가 있어야 한다.

4.4 사용자 요구사항 규격서에는 컴퓨터화 시스템에서 필요한 기능이 설명되어 있어야 하며, 문서화된 위험 평가와 의약품 제조 및 품질관리 기준에 미치는 영향을 기반으로 작성되어야 한다. 사용자 요구사항은 전주기 동안 추적가능 해야 한다.

4.5 지정된 사용자는 해당 시스템이 적절한 품질관리 시스템에 따라 개발되었는지를 확인하기 위하여 필요한 모든 단계의 조치를 취하여야 한다. 공급업체에 대한 적절한 평가도 실시하여야 한다.

4.6 맞춤 또는 주문 제작된 컴퓨터화 시스템 밸리데이션의 경우, 해당 시스템의 전주기 단계의 품질 및 성능 측정에 대한 보고와 공식적인 평가를 할 수 있는 절차를 마련하여야 한다.

4.7 시험 방법 및 시험 계획은 적절하게 증명되어야 한다. 특히, 시스템(공정)변수 한계기준, 데이터 한계기준, 오류 처리에 대해 고려하여야 한다. 자동화된 시험방법 및 시험 환경에 대한 적절성을 평가하고 이를 문서화하여야 한다.

4.8 데이터를 다른 데이터 형식이나 시스템으로 전송할 때 그 과정에서 데이터 및 의미 또는 각각이 변경되지 않았는지에 대한 확인 과정이 밸리데이션에 포함되어야 한다.

PROJECT PHASE

4. Validation

4.1 The validation documentation and reports should cover the relevant steps of the life cycle. Manufacturers should be able to justify their standards, protocols, acceptance criteria, procedures and records based on their risk assessment.

4.2 Validation documentation should include change control records (if applicable) and reports on any deviations observed during the

validation process.

4.3 An up to date listing of all relevant systems and their GMP functionality (inventory) should be available. For critical systems an up-to-date system description detailing the physical and logical arrangements, data flows and interfaces with other systems or processes, any hardware and software pre-requisites, and security measures should be available.

4.4 User Requirements Specifications should describe the required functions of the computerised system and be based on documented risk assessment and GMP impact. User requirements should be traceable throughout the life-cycle.

4.5 The regulated user should take all reasonable steps to ensure that the system has been developed in accordance with an appropriate quality management system. The supplier should be assessed appropriately.

4.6 For the validation of bespoke or customised computerised systems there should be a process in place that ensures the formal assessment and reporting of quality and performance measures for all the life-cycle stages of the system.

4.7 Evidence of appropriate test methods and test scenarios should be demonstrated. Particularly, system (process) parameter limits, data limits and error handling should be considered. Automated testing tools and test environments should have documented assessments for their adequacy.

4.8 If data are transferred to another data format or system, validation should include checks that data are not altered in value and/or meaning during this migration process.

가이드라인 Link

1. WHO Appendix 5 Validation of computerized systems
2. 미국 General Principles of Software Validation; Final Guidance for Industry and FDA Staff
3. 미국 Guide To Inspections of Computerized Systems in Drug Processing

4. 일본 Guideline on Management of Compurized Systems for Marking Authorization Holders and Manufactures of Drugs and Quasi-drugs(Effective on October 21. 2010)

7. 품질관리

7.1 시험관리

기 준

가. 의뢰한 시험별로 다음 사항이 포함된 시험성적서를 작성하여야 한다. 시험성적서는 시험의뢰서와 시험지시서를 통합하여 작성하거나 관리할 수 있다.
  (1) 품명, 제조번호 또는 관리번호, 제조연월일
  (2) 시험번호
  (3) 접수, 시험 및 판정연월일
  (4) 시험항목, 시험기준, 시험결과 및 항목별 적격·부적격 결과
  (5) 판정결과
  (6) 시험자의 성명, 판정자의 서명 및 중간검토자의 서명

나. 원자재, 반제품 및 완제품은 적합판정이 된 것만을 사용하거나 출하하여야 하며, 일탈, 기준일탈 또는 편향이 있는 경우에는 그 사유를 조사한 후 처리하여야 한다. 다만, 반제품의 경우에는 밸리데이션, 안정성시험, 제품품질평가 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 반제품 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 채취하여야 하고, 채취과

정에서 원자재 및 반제품이 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. 주성분 및 완제품의 보관용 검체는 제조단위 또는 관리번호별로 채취하고, 보관용 검체 중 주성분은 투입된 완제품의 마지막 제조단위, 완제품은 해당 제조단위의 유효기한 또는 사용기한 경과 후 1년간 보관하여야 한다.

차. 주성분 및 완제품의 보관용 검체와 시판용 제품의 포장형태는 동일하거나 동등 이상이어야 하고 완제품의 보관용 검체와 시판용 제품의 포장형태는 동일하여야 하며, 규정된 시험항목(무균시험, 발열성물질시험은 제외할 수 있다)을 2회 이상 시험할 수 있는 양을 규정된 보관조건에서 보관하여야 한다. 다만, 시판용 제품이 대형포장인 경우에는 대형포장에 소량 검체를 보관하거나 대형포장과 동일한 재질의 소형 포장에 보관할 수 있다.

카. 표준품, 배지, 검체, 중요 시약, 부피측정용 유리기구 등에 대한 관리상황을 기록하여야 한다.

타. 표시재료는 기재사항이 변경될 때마다 규정에 맞는지를 확인하고 변경된 표시재료를 보관하여야 한다.

파. 의약품과 접촉하는 포장재료는 의약품을 변질시키거나 인체에 유해한 재료가 아닌지를 확인한 후 사용하여야 한다.

하. 제조용수는 정기적으로 사용점 등에서 제조용수를 채취하여 규정된 시험방법에 따라 시험하고 평가하여야 한다.

거. 경시변화(經時變化: 시간의 흐름에 따라 물리·화학적 성질 등이 변화하는 것을 말한다)가 우려되는 원료약품을 장기보관하는 경우 재시험하여 사용하여야 한다.

너. 시험용 동물은 적절하게 관리하여야 하며, 각각 구분하여 그 사용내역을 기록하여야 한다.

더. 실제 제조·사용된 검체를 대상으로 시험 시마다 시험자·시험기기 오차 등을 확인하는 적합성 시험을 하여야 한다.

러. 원생약은 형태학적·이화학적 품종관리와 표본관리를 하여야 하며 동일한 생약이면서 표본과 다른 경우 품종에 따른 성분의 차이, 재배 시의 유해물질 사용 여부 등 재배지 정보수집 등을 통하여 품질관리를 철

저히 하여야 한다.

머. 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

1. 기준 가.

7.1 시험관리 기준 가항 이외에도 해당하는 경우 제형, 제조자 또는 공급자가 포함되어야 한다.

참고자료

PIC/S Part I

6. 품질관리

6.27 실시한 시험은 기록하여야 하고 기록서에는 최소한 다음 데이터가 포함되어야 한다.

a) 원자재 또는 제품명, 해당하는 경우 제형

b) 제조번호, 적절한 경우 제조자 및/또는 공급자

c) 관련 규격서 및 시험 절차 문서에 대한 참조

d) 관찰사항 및 계산을 포함한 시험결과, 시험성적서에 대한 참조

e) 시험일자

f) 시험자의 이니셜

g) 시험 및 계산 확인자의 이니셜

h) 적합 또는 부적합(또는 기타 상태 결정)에 대한 명확한 서술 및 지정된 책임자의 서명과 일자

6. Quality control

6.17. The tests performed should be recorded and the records should include at least the following data:

a) name of the material or product and, where applicable, dosage form;

b) batch number and, where appropriate, the manufacturer and/or supplier;

c) references to the relevant specifications and testing procedures;

d) test results, including observations and calculations, and reference to any certificates of analysis;

e) dates of testing;

f) initials of the persons who performed the testing;

g) initials of the persons who verified the testing and the calculations, where appropriate;

h) a clear statement of release or rejection (or other status decision) and the dated signature of the designated responsible person.

미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart J- 기록서 및 보고서

211.194 시험기록서

(a) 시험 기록서는 검사와 분석을 포함하여 설정된 규격과 기준에 부합하는지 확인하기 위해 필요한 모든 시험 자료를 완벽하게 포함해야 한다.

(1) 출처(즉 검체 채취 장소), 수량, 로트 번호 또는 기타 고유 코드, 검체 채취 일자 및 검체 접수 일자를 포함한 시험용 검체에 대한 설명.

(2) 검체 시험에 이용되는 각각의 시험 방법에 대한 설명. 여기에는 검체 시험에 사용된 시험 방법이 대상 제품에 적용했을 때 적절한 정확성 및 신뢰성 기준이 충족된다는 점을 증명하는 자료의 위치가 포함되어야 한다. (사용된 시험법이 미국약전, AOAC, BOM 최신판 또는 기타 공식적으로 인정되는 참고 문헌에 수재되어 있거나 승인된 허가서류에 자세히 기술되어 있으며 이들 문서에서 참고한 시험법을 변경하지 않았다면, 그 방법과 참고 문헌을 기재하는 정도로 충분하다.) 사용된 모든 시험법의 적합성을 실제 시험조건에서 확인해야 한다.

(3) 적절한 경우에는 각 시험에 사용된 검체의 중량 또는 측정량에 대한 설명.

(4) 시험 장치에서 얻은 모든 스펙트럼, 차트, 그래프를 포함하여 시험 과정에서 확보한 모든 데이터에 대한 완벽한 기록이 있어야 하며, 이때 시험을 실시한 해당 원료, 의약품 용기, 마개, 공정 중 물품, 또는 의약품 및 해당 로트를 확인할 수 있어야 한다.

(5) 측정단위, 전환율 및 등위율을 포함하여 시험과 관련되어 실시한 모든 계산에 대한 기록.

(6) 시험 결과 및 그 결과를 각 원료, 의약품 용기, 마개, 공정 중 물품 또는 의약품별로 설정된 확인, 함량, 품질 및 순도 기준과 어떻게 비교했는지에 대한 설명

(7) 각 시험자의 서명 또는 이니셜 및 시험 실시 일자

(8) 설정된 기준에의 부합, 정확성 및 완벽성에 대하여 오리지널 기록서를 검토한 검토자의 서명 또는 이니셜.

Subpart J- Records and report

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 follow:

(1) A description of the sample received for testing with identification of source (that is, location from where sample was obtained), quantity, lot number or other distinctive code, date sample was taken, and date sample was received for testing.

(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 Pharmacopoeia, National Formulary, AOAC international, Book of Methods 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.

(3) A statement of the weight or measure of sample used for each test, where appropriate.
(4) A complete record of all data secured in the course of each test, including all graphs, charts, and spectra form laboratory instrumentation, properly identified to show the specific component, drug product container, closure, in-process material, or drug product, and lot tested.
(5) A record of all calculations performed in connection with the test, including units of measure, conversion factors, and equivalency factors.
(6) A statement of the results of test and how the results compare with established standards of identity, strength, quality, and purity for the component, drug product container, closure, in-process material, or drug product tested.
(7) The initials or signature of the person who performs each test and the date(s) the tests were performed.
(8) The initials or signature of a second person showing that the original records have been reviewed for accuracy, completeness, and compliance with established standards.

캐나다 GUI-0001

Appendix A1

MRA 범위내 수출 의약품에 대한 공급자/제조자 배치 성적서 내용

1. 품명 : 소유권, 브랜드 또는 수입국에 사용하는 제품명
2. 수입국
3. 허가번호 : 수입국에서 허가번호는 제공되어야 한다.
4. 역가/함량 : 모든 주성분의 확인 및 dose 단위당 함량
5. 복용 형태 (제약 형태)
6. 포장 사이즈 (용기당 수량) 및 타입(예, 바이알, 병, 블리스터)
7. 제조번호
   - 제품과 관련하여
8. 공급일/제조일
   - 국내 요건에 따라
9. 사용기한
10. 공급자/제조자 이름 및 주소 - 제조 허가 빌딩
    - 포장, 품질관리가 포함된 배지의 제조 허가받은 건물은 목록화되어

야 한다. 이름과 주소는 제조 허가/설립 증에 제공된 정보와 일치해야 한다.

11. 공급자/제조자의 제조 허가/면허 번호 또는 GMP 인증서
 - 10번과 같이 목록화된 각 허가받은 건물마다 번호가 있어야 한다.
12. 분석 결과
 - 승인된 기준, 모든 결과의 표현, 분석방법 언급(날짜 및 서명하여 첨부한 별도 성적서에 언급할 수 있음)
13. 비고
 - 수입자 및/또는 배치 승인을 검증하는 검사관의 필요에 따른 추가 정보(예, 저장조건 및 운송조건)
14. 인증 문구
 - 포장, 품질관리가 포함된 공급자/제조자가 포함되어야 한다. 다음의 문구가 사용되어야 한다. “이로써 상기 정보는 사실임을 보증한다. 이 제품의 배치는 수입국의 허가 기준 및 국내 규제당국에서 요구하는 GMP를 만족하여 상기 허가받은 건물에서 포장 및 품질관리를 포함하여 공급/제조되었다. 배치 제조, 포장, 분석결과는 GMP에 따라 검토되었다.”
15. 배치 출하를 승인한 사람의 직책 및 이름
 - 승인자의 회사/허가받은 건물 이름 및 주소가 포함되어야 한다.(만약 10번에 언급된 회사 이외의 경우)
16. 배치 출하 승인자의 서명
17. 서명 일자

Appendix A1

Content of the Fabricator’s/Manufacturer’s Batch Certificate for Drug/Medicinal Products Exported to Countries under the Scope of a Mutual Recognition Agreement (MRA)

1. Name of product.
 - Proprietary, brand, or trade name in the importing country.
2. Importing country.
3. Marketing authorization number.
 - The marketing authorization number of the product in the importing country should be provided.
4. Strength/Potency.
 - Identity (name) and amount per unit dose are required for all active

ingredients/constituents.

5. Dosage form (pharmaceutical form).
6. Package size (contents of container) and type (e.g., vials, bottles, blisters).
7. Lot/batch number.
   - As related to the product.
8. Date of fabrication/manufacture.
   - In accordance with national (local) requirements.
9. Expiry date.
10. Name and address of fabricator(s)/manufacturer(s)
   - manufacturing recognized building(s).
   - All recognized buildings involved in the manufacture of the batch including packaging and quality control of the batch, should be listed. The name(s) and address(es) given must correspond to the information provided on the manufacturing authorization / establishment licence.
11. Number(s) of manufacturing authorization(s)/licence(s) or certificate(s) of GMP compliance held by fabricator(s)/manufacturer(s).
   - A number should be given for each recognized building listed under Item 10.
12. Results of analysis.
   - Should include the approved specifications, describe all results obtained, and refer to the analytical methods used (May refer to a separate certificate of analysis, which must be dated, signed, and attached).
13. Comments/remarks.
   - Any additional information that might be of value to the importer and/or inspector who must verify the compliance of the batch certificate (e.g., specific storage or transportation conditions).
14. Certification statement.
   - Should cover the fabrication/manufacturing, including packaging and quality control. The following text should be used: "I hereby certify that the above information is authentic and accurate. This batch of product has been fabricated/manufactured, including

packaging and quality control, at the above-mentioned recognized building(s) in full compliance with the GMP requirements of the local regulatory authority and with the specifications in the marketing authorization of the importing country. The batch processing, packaging, and analysis records were reviewed and found to be in compliance with GMP".

15. Name and position/title of person approving the batch release.
- Must include the person's company/recognized building name and address, if more than one company is mentioned under Item 10.

16. Signature of person approving the batch release.
17. Date of signature.

2. 기준 나.

1) 원자재, 완제품 및 시험이 필요한 반제품은 검체를 채취하여 검사 또는 시험하고 적합으로 판정된 것만을 사용 또는 출하하여야 하며, 적·부판정시까지 격리 보관한다. 또한 부적합 판정을 받은 원자재, 완제품 및 반제품은 부적합 표시를 하고, 별도 구획 보관하여야 한다.
2) 일탈, 기준일탈이나 편향이 있는 경우 그 사유를 조사하여야 하는데 이 절차 에는 자료의 분석, 중요한 문제의 평가, 시정조치 및 결론이 포함되어야 한다. 기준일탈된 검체의 재채취나 재시험은 문서에 의해 정해진 절차에 따라서 실시하여야 한다.

참고자료

PIC/S Part I

1. 품질경영

1.3 품질관리는 필요하고 관련 있는 시험이 실제로 실시되고 원자재 또는 제품의 품질이 만족스럽다고 판정되기 이전에 제조에 사용되거나 판매 또는 공급용으로 출하되지 않도록 보장하는 검체채취, 규격 및 시험, 그리고 조직, 문서화, 출하 절차와 관련된 GMP의 일부이다.

품질 관리의 기본 요건은 다음과 같다.

iv. 모든 필요한 검체채취, 검사 및 시험 절차가 실제로 이루어졌음을

증명하는 기록을 제조 중 수기 또는 기록장치로 작성한다. 모든 중대 일탈은 완벽히 기록하고 조사한다.

vi. 기록은 검사결과로 이루어져 있고 원자재, 반제품, 벌크제품, 완제품에 대한 시험은 규격과 대비하여 공식적으로 평가받는다. 제품평가는 관련 제조 문서 검토 및 평가와 특정 절차에서 벗어난 일탈 평가를 포함한다.

vii. 제품이 관련 허가 요건을 준수하고 있다는 사실을 유권한자가 인증하기 전에는 어떠한 제품단위도 판매 또는 공급 목적으로 출하되지 않는다.

5. 제조

5.4 용기 파손 및 원자재 품질에 부정적 영향을 미칠 수 있는 기타 문제에 대해 조사하고 기록하며 품질관리부서에 보고하여야 한다.

5.55 비정상적인 상황에 관련되었던 제품은 특별 검사, 조사 및 유권한자의 승인을 거친 후에만 공정에 재투입되어야 한다. 이러한 작업의 세부사항 기록을 보관하여야 한다.

1. Quality Management

1.3 Quality Control is that part of Good Manufacturing Practice which is concerned with sampling, specifications and testing, and with the organization, documentation and release procedures which ensure that the necessary and relevant tests are actually carried out and that materials are not released for use, nor products released for sale or supply, until their quality has been judged to be satisfactory.

The basic requirements of Quality Control are that:

iv. records are made, manually and/or by recording instruments, which demonstrate that all the required sampling, inspecting and testing procedures were actually carried out. Any deviations are fully recorded and investigated;

vi. records are made of the results of inspection and that testing of materials, intermediate, bulk, and finished products is formally assessed against specification. Product assessment includes a review and evaluation of relevant production documentation and an assessment of deviations from specified procedures;

vii. no batch of product is released for sale or supply prior to

certification by an authorized person that it is in accordance with the requirements of the relevant authorizations;

5. Production

5.4 Damage to containers and any other problem which might adversely affect the quality of a material should be investigated, recorded and reported to the Quality Control Department.

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

미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart I- 시험관리

211.165 시험 및 출하승인

(a) 의약품 배치별로 제품 출하 승인에 앞서 각 활성 성분의 확인과 함량 시험을 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.

(f) 확립된 표준 또는 규격 및 기타 관련 품질 관리 기준에 부합하지 못한 의약품은 부적합 처리해야 한다. 재가공을 실시할 수 도 있다. 이들 재가공품은 수용하고 활용하기에 앞서 적절한 표준, 규격 및 기타 관련 기준을 충족시켜야 한다.

Subpart I- Laboratory control

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, provide such testing is

completed as soon as possible.

(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-0001

C.02.013

근거

품질관리는 샘플링, 기준, 시험, 조지, 문서 및 출하절차에 관련한 GMP 부분이다. 이 규정은 필요하거나 연관된 시험이 실제로 수행되었고 그들의 품질관리가 만족함을 판정하기 전까지 원료 및 포장자재는 사용을 위해 출하되지 않으며, 제품은 판매를 위해 출하되지 않음을 보증한다. 품질관리는 실험실 절차에 환정되지 않고 제품 품질과 관련한 모든 활동과 결정에 책임이 있어야 한다.

비록 제조 및 품질관리 직원이 높은 품질의 의약품 생산의 보증을 일반사항 목표로 세우더라도 회사의 결과물에 영향을 미칠 수 있는 결정에 대해 단기적 관점에서 그들의 관심사는 때때로 갈등을 초래할 수 있다. 제조로부터의 품질관리 독립은 근본적으로 고려되어 진다. 품질관리부서가 자격있는 직원에 의해 관리 감독되어지기 위해 필요한 근거는 Regulation C.02.006에 있다.

C.02.013

Rationale

Quality control is the part of GMP concerned with sampling, specifications, and testing and with the organization, documentation, and release procedures. This Regulation ensures that the necessary and relevant tests are actually carried out and that raw materials and packaging materials are not released for use, nor products released for sale, until their quality has been judged to be satisfactory. Quality control is not confined to laboratory operations but must be incorporated into all activities and decisions concerning the quality of the product.

Although manufacturing and quality control personnel share the common goal of assuring that high-quality drugs are fabricated, their interests may sometimes conflict in the short run as decisions are made that will affect a company's output. For this reason, an objective and accountable quality control process can be achieved most effectively by establishing an independent quality control department. The independence of quality control from manufacturing is considered fundamental. The rationale for the requirement that the quality control department be supervised by qualified personnel is outlined under Regulation C.02.006.

3. 기준 다.

1) 원자재의 경우 성상 및 확인시험(Identity test)을 실시하여야 하며, 일정한 주기 또는 로트 간격으로 모든 항목을 시험하여 공급자의 시험결과를 적절하게 검증함으로써 공급자의 시험에 대한 신뢰성을 확인하여야 한다.
2) 원자재는 품질(보증)부서가 승인한 제조(공급)업자로부터 구입하여야 한다. 공급업자의 승인은 그 제조업자가 규격에 적합한 원자재를 일관되게 공급할 수 있는 충분한 근거(예를 들면 과거의 품질이력 등)가 있는지를 포함하여야 한다.
3) 전항목 시험은 제조공정의 중요 변경 후와 공급처로부터 수령한 원료의 첫 3개 배치에서 수행한다. 공급처로부터 수령한 원료의 전항목 시험은 최소한 1년에 1회 시행한다.

참고자료

WHO GMP Annex 3.

17. 우수품질관리절차

17.15 인쇄 포장 자재 각 배치(로트)를 접수 이후에 검사한다.

17.16 제조업체가 시험하는 대신에 공급업체의 COA로 대체할 수 있다. 다만 제조업체는 공급업체의 시험결과를 적절한 주기로 밸리데이션(8.8, 8.9 참조)하고 공급업체 감사를 통해 공급업체의 역량을 평가해 공급업체 분석 결과의 신뢰성을 확립해야 한다. (이 사항은

17.15의 기준에 영향을 미치지 않는다.), 성적서는 원본이어야 하며(복사본은 안됨) 아니면 신빙성이 보증되어야 한다. 성적서는 최소한 다음 정보를 포함해야 한다.

a) 발행 공급업체의 기본 정보(명칭 및 주소)
b) 해당 책임자의 서명 및 그의 자격에 대한 정보
c) 시험 물품의 명칭
d) 시험 물품의 배치 번호
e) 규격 및 시험방법
f) 시험결과
g) 시험일자

8. 자체 실사, 품질 감사, 공급업체 감사 및 승인

공급업체 감사 및 승인

8.8 QC를 책임지는 자는 다른 관련 부서와 함께, 설정 규격에 부합하는 출발물질과 포장자래를 신뢰성 있게 공급할 수 있는 공급업체를 승인할 책임이 있다.

8.9 공급업체를 승인하고 승인 공급업체 리스트 또는 규격에 포함시키기 전에, 공급업체를 평가해야 한다. 평가 시에는 공급업체의 이력과 공급 대상 물품의 특성을 고려한다. 감사가 필요한 경우에는 공급업체의 GMP 기준 준수 역량을 파악한다.

17. Good practice in QC

17.15 Each batch(lot) of printed packaging materials must be examined following receipt

17.16 In lieu of full testing by the manufacturer, a certificate of analysis may be accepted from the supplier, provided that the manufacturer establishes the reliability of the supplier's analysis through appropriate periodic validation of the supplier's test results (see sections 8.8 and 8.9) and through on-site audits of the supplier's capabilities. (This does not affect section 17.15.) Certificates must be originals (not photocopies) or otherwise have their authenticity assured. Certificates must contain at least the following information (7):

(a) identification (name and address) of the issuing supplier;
(b) signature of the competent official, and statement of his or her qualifications;

(c) the name of the material tested;
(d) the batch number of the material tested;
(e) the specifications and methods used;
(f) the test results obtained;
(g) the date of testing.

8. Self-inspection, quality audits and supplier's audit and approval
Suppliers' audits and approval

미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart E- 원료, 의약품 용기 및 마개의 관리

211.84 원료, 의약품 용기와 포장재의 시험검사와 승인 또는 거부

(d) 시료는 다음과 같이 검사되고 시험되어야 한다.

(1) 최소 한 번의 시험검사가 행해져 의약품의 각각의 원료에 대한 동질성이 확인되어야 한다. 만일 있다면 특정 동질성 시험법이 사용되어져야 한다.

(2) 각 원료는 모든 적절히 기록된 내역에 따라 순도, 효력, 품질의 적합성을 시험하여야 한다. 이러한 원료에 대한 최소 한번의 명백한 동질성 시험이 제조자에 의해 행해지고, 적절한 간격으로 제공자의 실험결과를 적절하게 확인함으로 제조자가 제공자의 분석을 신뢰할 수 있다면, 제조자에 의한 이러한 시험대신에 원료의 제공자로부터 분석보고서를 받을 수도 있다.

(3) 용기와 포장재는 모든 적절히 기록된 과정에 따라 적합성을 시험하여야 한다. 제조자에 의한 이러한 시험대신에 최소한 한번의 제조자에 의한 이들 용기/포장재의 육안확인이 행해지고 적절한 간격으로 제공자의 실험결과를 적절하게 확인함으로 제조자가 제공자의 시험결과를 신뢰할 수 있다면, 제조자에 의한 이러한 시험대신에 시험에 대한 인증서를 원료의 제공자로부터 받을 수도 있다.

Subpart E- Control of components and DP container and closure

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

(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.

캐나다 GUI-0001

C.02.010

설명

1. 확인시험 이외의 시험:

1.3 전 항목 시험은 제조공정의 중요 변경 후와 공급처로부터 수령한 원료의 첫 3개 배치에서 수행한다. 잔류 용매 프로파일의 사본 및 성분에 대해, 불순물 프로파일의 복사본도 수령한다.

1.4 공급처의 재시험실패방법의 확인과 차후 재적격성이 다루어져야 한다.

1.5 축소 시험 프로그램을 위한 원료 목록이 있어야 한다. (예, 재가공 로트)

1.6 공급처로부터 수령한 원료의 전항목 시험은 최소한 1년에 1회 시행한다.

1.6.1 동일한 곱급처로부터 여러 원료가 수령될 때 전항목 시험은 5년마다 적어도 1회 시행한다.

1.7 공급처가 인증 기준을 만족하는지 확인한 각 공급업체 평가문서를 발행한다. 이 문서는 QC에 의해 승인되어야 하고 적당한 주기로 업데이트 한다.

1.8 일반적으로 공정 특성상, 원료의 브로커 또는 도매업자는 직접적으로 인증 할 수 없다. 그러나 브로커나 도매업자가 라벨, 포장, 성적서, 일반정보를 변경하지 않고 오리지널 공급업체로부터 원료를 수령할 때는 오리지널 소스의 증명서는 허용된다.

C.02.010

Interpretation

1. Testing other than identity testing:

1.3 Complete confirmatory testing is performed on the first three lots of any each raw material received from a vendor and after significant change to the manufacturing process. A copy of the residual solvent profile is obtained. Additionally, for medicinal ingredients, a copy of the impurity profile is also obtained

1.4 Identification of how re-testing failures and any subsequent re-qualification of the vendor are to be addressed.

1.5 The list of raw materials not subject to the reduced testing program (e.g., reprocessed lots).

1.6 Complete confirmatory testing is conducted on a minimum of one lot per year of a raw material received from each vendor, with the raw material being selected on a rotational basis.

1.6.1 In addition, where multiple raw materials are received from the same vendor, confirmatory testing is carried out for each raw material at least once every five years.

1.7 A document is issued for each vendor verifying that the vendor meets the criteria for certification. The document is approved by the quality control department and is updated at an appropriate frequency.

1.8 Generally, due to the nature of its operations, a broker or wholesaler of raw materials cannot be directly certified. However, when a broker or wholesaler supplies materials received from the original vendor without changing the existing labels, packaging, certificate of analysis, and general information, then certification of the original source is still acceptable.

4. 기준 라.

시험자와는 별도로 중간 검토자를 두어야 하고, 시험결과는 기록하고 서로 일치하는지 확인하여야 한다. 모든 계산은 철저히 점검하여야 한다.

참고자료

PIC/S Part I

6. Quality control

6.16. The results obtained should be recorded and checked to make sure that they are consistent with each other. Any calculations should be critically examined.

WHO GMP Annex 3.

15. 문서

15.43 분석기록서는 최소한 다음 데이터를 포함해야 한다.

(a) 물품 또는 제품의 명칭 및 해당되는 경우 제형
(b) 배치번호 및 제조업체 및/또는 납품업체
(c) 관련 규격과 시험절차에 대한 언급
(d) 관찰 사항과 계산을 포함한 시험 결과와 기타 규격(기준)에 대한 언급
(e) 시험 일자 및 참조 번호
(f) 시험 작업원의 이니셜
(g) 시험과 계산 등을 확인한 자의 이니셜과 일자
(h) 적/부에 대한 명확한 표기(또는 기타 결정 사항) 및 지정 책임자의 서명과 일자

15. Documentation

15.43 Analysis records should include at least the following data:

(a) the name of the material or product and, where applicable, dosage form;
(b) the batch number and, where appropriate, the manufacture and/or supplier;
(c) reference to the relevant specifications and testing procedures;;
(d) test results, including observations and calculations, and reference

to any specification(limits);
(e) date(s) and reference number(s) of testing;
(f) the initials of the persons who performed the testing;
(g) the date and initials of the persons who verified the testing and the calculations, where appropriate;
(h) a clear statement of release or rejection(or other status decision) and the dated signature of the designated responsible person

미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart J- 기록서 및 보고서
211.194 시험기록서
(a) 시험 기록서는 검사와 분석을 포함하여 설정된 규격과 기준에 부합하는지 확인하기 위해 필요한 모든 시험 자료를 완벽하게 포함해야 한다.
(8) 설정된 기준에의 부합, 정확성 및 완벽성에 대하여 오리지널 기록서를 검토한 검토자의 서명 또는 이니셜.

Subpart J- Records and report
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 follow:

5. 기준 마.

완제품평가에는 제조조건, 공정시험 결과, 제조(포장 포함) 문서 검토, 완제품 규격 준수 및 완제품 포장 검사를 포함한 모든 관련 요소가 포함되어야 한다.

참고자료

PIC/S Part I

6. Quality control
6.3. Finished product assessment should embrace all relevant factors,

including production conditions, results of in-process testing, a review of manufacturing(including packaging) documentation, compliance with Finished Product Specification and examination of the final finished pack.

WHO GMP Annex 3.

9. 작업원

9.14 배치의 출하승인을 책임지는 자는 다음 사항이 충족되는지 확인해야 한다.

(a) 해당 배치가 제품 판매 허가 및 제조허가기준을 만족하는지 여부

(b) WHO 발행 가이드라인에 규정된 GMP원칙과 가이드라인의 준수여부

(c) 주요 제조 및 시험절차의 밸리데이션 실시여부

(d) 모든 필수 점검 및 시험실시여부와 생산조건 및 제조기록서의 검토

(e) 제품출하승인에 앞서 지정된 보고시스템에 따라 제조 또는 품질관리와 관련된 일탈 또는 예정된 변경사항의 통지여부. 변경사항은 의약품 규제당국에 통지하여 승인을 받을 필요도 있다.

(f) 예정된 변경 및 일탈에 따라 추가적인 검체채취, 검사, 시험, 점검의 실시 또는 진행여부

(g) 필요한 모든 생산 및 품질관리문서의 완비와 적정 분야의 훈련을 받은 중간관리자에 의한 승인 여부

(h) 경험이 있고 훈련받은 자에 의한 감사, 자체실사, 현장점검의 적절한 수행여부

(i) 품질관리부서장의 승인여부

(j) 해당 배치와 직접적으로 관련되지 않은 것을 포함하여 모든 관련 요소의 검토여부(예, 공동 투입의 결과로 얻은 여러 배치, 연속 생산관련요소)

9. Personnel

9.14 The person responsible for approving a batch for release should always ensure that the following requirements have been met:

(a) the marketing authorization and the manufacturing authorization requirements for the product have been met for the batch concerned;

(b) the principles and guidelines of GMP, as laid down in the guidelines published by WHO, have been followed;
(c) the principal manufacturing and testing processes have been validated, if different;
(d) all the necessary checks and tests have been performed and account taken of the production conditions and manufacturing records;
(e) any planned changes or deviations in manufacturing or quality control have been notified in accordance with a well defined reporting system before any product is released. Such changes may need notification to, and approval by, the drug regulatory authority;
(f) any additional sampling, inspection, tests and checks have been carried out or initiated, as appropriate, to cover planned changes and deviations;
(g) all necessary production and quality control documentation has been completed and endorsed by supervisors trained in appropriate disciplines;
(h) appropriate audits, self-inspections and spot-checks are carried out by experienced and trained staff;
(i) approval has been given by the head of quality control;
(j) all relevant factors have been considered, including any not specifically associated with the output batch directly under review (e.g. subdivision of output batches from a common input, factors associated with continuous production runs).

캐나다 GUI-0001

4.2.3 품질 관리

품질관리는 샘플링, 규격, 시험, 문서 그리고 출하절차와 관련된 GMP의 부분이다. 품질관리는 필요하고 적절한 시험이 수행되었고 원료, 포장재, 제품을 사용하거나 판매하기 위해 승인되었음을 보증한다. 품질관리는 실험실의 작업에만 국한되지 않았고 제품의 품질과 관련된 모든 활동과 결정들이 병합되어야 한다.

품질관리의 기초적 요소들은 다음에 따른다.

1. 적절한 설비, 교육된 인원 그리고 승인된 절차가 샘플링, 감시

그리고 원료, 포장재, 반제품 그리고 완제품, GMP 목적의 환경 조건이 적절하게 모니터링 되고 있는지에 관한 시험에 이용되어야 한다.

1.5 제품출하 절차는 적절한 제조문서의 평가와 검토 그리고 규정된 절차의 일탈에 대한 평가를 포함해야 한다.

1.6 품질관리부서의 승인에 앞서서 판매나 공급을 위해 어떠한 의약품도 승인되어서는 안 된다.

4.2.3 Quality Control

Quality control is the part of GMP that is concerned with sampling, specifications, testing, documentation, and release procedures. Quality control ensures that the necessary and relevant tests are carried out and that raw materials, packaging materials, and products are released for use or sale, only if their quality is satisfactory. Quality control is not confined to laboratory operations but must be incorporated into all activities and decisions concerning the quality of the product.

The basic requirements of quality control are as follows:

1. Adequate facilities, trained personnel, and approved procedures are available for sampling, inspecting and testing of raw materials, packaging materials, intermediate bulk and finished products, and, where appropriate monitoring environmental conditions for GMP purposes;

1.5 The procedures for product release include a review and evaluation of relevant production documentation and an assessment of deviations from specified procedures;

1.6 No drug is released for sale or supply prior to approval by the quality control department;

6. 기준 바.

실시한 시험은 기록하여야 하고 기록서에는 최소한 다음 데이터가 포함되어야 한다.

1) 원자재 또는 제품명, 해당하는 경우 제형
2) 제조번호, 적절한 경우 제조자 및 공급자
3) 관련 규격서 및 시험 절차 문서에 대한 참조

4) 관찰사항 및 계산을 포함한 시험결과, 시험성적서에 대한 참조
5) 시험일자
6) 시험자의 이니셜
7) 시험 및 계산 확인자의 이니셜
8) 적합 또는 부적합(또는 기타 상태 결정)에 대한 명확한 서술 및 지정된 책임자의 서명과 일자

참고자료

PIC/S Part I
6. 품질관리 6.8 제조기록서와 관련된 모든 품질관리 문서는 해당 제조단위 유효기간 경과 후 1년간 보관하여야 한다. 6.10 제조기록서의 일부인 정보 이외에 시험실 노트 및/또는 기록과 같은 기타 원본데이터를 보관하여야 하고 쉽게 사용할 수 있어야 한다.
6. Quality control 6.8. Any Quality Control documentation relating to a batch record should be retained for one year after the expiry date of the batch. 6.10. In addition to the information which is part of the batch record, other original data such as laboratory notebooks and/or records should be retained and readily available. 6.17. The tests performed should be recorded and the records should include at least the following data: a) name of the material or product and, where applicable, dosage form; b) batch number and, where appropriate, the manufacturer and/or supplier; c) references to the relevant specifications and testing procedures; d) test results, including observations and calculations, and reference to any certificates of analysis; e) dates of testing; f) initials of the persons who performed the testing; g) initials of the persons who verified the testing and the calculations, where appropriate; h) a clear statement of release or rejection (or other status decision) and

the dated signature of the designated responsible person.

WHO GMP Annex 3.
15. 문서 15.8 기록서는 각 업무를 한 시점에 작성하거나 완성해야 하며, 의약품의 제조와 관련된 중요한 행위를 모두 추적할 수 있는 방식으로 작성되어야 한다. 기록서는 최종 제품의 유효기간 만료 이후 최소 1년간 보관해야 한다. 15.43 분석 기록서는 최소한 다음 데이터를 포함해야 한다. (a) 물품 또는 제품의 명칭 및 해당되는 경우 제형 (b) 배치번호 및 제조업체 및 납품업체 (c) 관련 규격과 시험절차에 대한 언급 (d) 관찰 사항과 계산을 포함한 시험결과와 기타 기준에 대한 언급 (e) 시험일자 및 참조 번호 (f) 시험 작업원의 이니셜 (g) 시험과 계산 등을 확인한 자의 이니셜과 일자 (h) 적/부에 대한 명확한 표기 및 지정 책임자의 서명과 일자
15. Documentation, 15.8, 15.43

일본 MHLW Ordinance No. 179
제2장 의약품 제조업자의 제조소 내 제조관리와 품질관리 제11조 (2) 각 로트 및 관리 단위에서 채취된 검체는 시험을 실행하여 시험에 관한 기록을 유지 관리 한다. (시험은 검증된 설비와 신뢰성 있으며, 시험의 적합성을 보증하는 제조사에서 채취된 샘플로 시험된다.)
Chapter 2 Manufacturing Control and Quality Control in Manufacturing Sites of Drug Manufacturers, etc. Article 11 (2) To conduct the testing (including those conducted on the manufacturer's, etc. own responsibilities using their testing facilities or other testing institutions and such conduct is verified to present no hindrance to the proper testing, and hereinafter referred to as such) of the collected samples for each lot or for each controlled

unit, and to establish and maintain records of the testing,

7. 기준 사.

1) 검체채취는 다음 사항을 기술한 승인된 절차문서에 따라 실시하여야 한다.
   - 검체채취방법
   - 사용 설비
   - 검체 채취량
   - 모든 필요한 검체 소분에 대한 설명
   - 사용되는 검체 용기 종류 및 조건
   - 검체 채취한 용기의 표시
   - 특히 무균물질 또는 유해 물질과 관련하여 검체 채취 시 준수하여야할 모든 특별 주의사항.
   - 보관조건
   - 검체채취 설비의 세척 및 보관에 대한 설명
2) 검체 용기에는 내용물, 제조번호, 검체채취일 및 검체채취용기를 표시하는 라벨을 붙여야 한다.
3) 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.

참고자료

PIC/S Part I
6. 품질관리 6.12 표준검체는 채취하는 원자재 또는 제품의 제조단위를 대표하여야 한다. 공정의 가장 중요한 부분(예를 들어 공정의 초기 또는 말기)을 모니터하기 위해 기타 검체도 채취할 수 있다.
6. Quality control 6.11. The sample taking should be done in accordance with approved written procedures that describe: - the method of sampling;

- the equipment to be used;
- the amount of the sample to be taken
- instructions for any required sub-division of the sample;
- the type and condition of the sample container to be used;
- the identification of containers sampled;
- any special precautions to be observed, especially with regard to the sampling of sterile or noxious materials;
- the storage conditions;
- instructions for the cleaning and storage of sampling equipment.

6.12. Reference samples should be representative of the batch of materials or products from which they are taken. Other samples may also be taken to monitor the most stressed part of a process (e.g. beginning or end of a process).

6.13. Sample containers should bear a label indicating the contents, with the batch number, the date of sampling and the containers from which samples have been drawn.

WHO GMP Annex 3.

12. 시설

12.22 원료의 검체 채취를 위한 별도의 지역이 있어야 한다.(보관 지역에서 검체를 취하는 경우에는 오염이나 교차오염을 방지할 수 있는 방식으로 검체를 채취해야한다.)

17. 우수품질관리절차

17.9 검체 채취는 오염이나 기타 품질에 부정적인 영향을 미치지 않도록 실시해야 한다. 검체를 채취한 용기에는 그에 따라 표기를 하고 검체를 채취한 다음에 신중하게 재 밀봉해야 한다.

17.10 검체 채취 과정에서 오염이나 채취되는 물품의 혼입 또는 그에 의한 혼입을 방지하기 위해 주의해야 한다. 물품과 접촉하는 모든 검체 채취 설비는 깨끗해야 한다. 일부 특별히 위험하거나 고활성 물품의 경우에는 특별한 주의가 필요할 수 있다.

17.11 검체 채취용 설비는 깨끗해야 하며, 필요하면 사용 전/후에 멸균하고 기타 시험 설비와 별도로 보관해야 한다.

17.12 각 검체 용기에 다음 사항이 기재된 라벨을 부탁한다.

(a) 검체명

(b) 배치 번호 또는 로트 번호
(c) 검체를 채취한 용기의 번호
(d) 검체의 수
(e) 검체채취자 서명
(f) 검체채취 일자

12. Premises
12.22 There should normally be a separate sampling area for starting materials.(If sampling is performed in the storage area, it should be conducted in such a way as to prevent contamination or cross-contamination)
17. Good practices in quality control
17.9 Sampling should be carried out so as to avoid contamination or other adverse effects on quality. The containers that have been sampled should be marked accordingly and carefully resealed after sampling.
17.10 Care should be taken during sampling to guard against contamination or mix-up of, or by, the material being sampled. All sampling equipment that comes into contact with the material should be clean. Some particularly hazardous or potent materials may require special precautions.
17.11 Sampling equipment should be cleaned and, if necessary, sterilized before and after each use and stored separately from other laboratory equipment.
17.12 Each sample container should bear a label indicating:
(a) the name of the sampled material;
(b) the batch or lot number;
(c) the number of the container from which the sample has been taken;
(d) the number of the sample;
(e) the signature of the person who has taken the sample;
(f) the date of sampling.

캐나다 GUI-0001

C.02.004 시설

6.4 원료는 분리된 검체 채취 구역에서 이뤄진다. 저장소에서의 검체 채취를 한다면, 오염 및 교차 오염을 방지하는 방법으로 실행된다.
C.02.004 Premises 6.4 A separate sampling area is provided for raw materials. If sampling is performed in the storage area, it is conducted in such a way as to prevent contamination or cross-contamination.

일본 MHLW Ordinance No. 179
제2장 의약품 제조업자의 제조소 내 제조관리와 품질관리 제11조 (1) 로트 단위의 제품 및 포장 그리고 라벨 단위의 제품으로부터 시험에 필요한 검체를 채취해야 하며, 이에 따른 검체 채취 기록을 유지 관리한다.
Chapter 2 Manufacturing Control and Quality Control in Manufacturing Sites of Drug Manufacturers, etc. Article 11 (1) To collect samples necessary for testing from each lot of the products, etc. and from each controlled unit of the packaging and labelling materials, and to establish and maintain records of the collection,

8. 기준 아.

1) 시험기기, 시험장치, 계측기 및 기록계는 주기적으로 실시한 교정성적서를 확인 및 보관하고, 또한 최신의 교정 상태를 알 수 있고 입증할 수 있어야 한다.
2) 외부 교정성적서는 성적서 내용을 확인하고 승인하여야 한다.

참고자료

PIC/S Part I
3. 건물 및 설비

3.41 측정, 칭량, 기록 및 관리 설비는 일정한 주기로 정해진 방법을 사용하여 교정하고 점검하여야 한다. 이러한 시험에 대한 적절한 기록서를 유지하여야 한다.

3. Premises and equipment

3.41. Measuring, weighing, recording and control equipment should be calibrated and checked at defined intervals by appropriate methods. Adequate records of such tests should be maintained.

WHO GMP Annex 3.

13. 설비

13.5 적절한 범위와 정밀도를 갖춘 저울과 기타 측정설비를 생산 및 관리 작업에 활용해야 하며, 일정한 주기로 교정해야 한다.

13. Equipment

13.5 Balances and other measuring equipment of an appropriate range and precision should be available for production and control operations and should be calibrated on a scheduled basis.

캐나다 GUI-0001

C.02.005 설비

5.1 계측기는 적절한 범위와 정밀성 및 정확성을 갖춰야 한다. 이러한 설비는 일정한 스케줄에 따라 검교정되어야 하며, 기록하고 보관한다.

C.02.015 품질관리 부서

7.4 시험 설비 및 기기들은 해당 시험 절차에 적합해야 한다. 설비 그리고 기록은 C.02.005규정에 따라 유지 관리된다.

C.02.005 Equipment

5.1 Measuring devices are of an appropriate range, precision and accuracy. Such equipment is calibrated on a scheduled basis, and corresponding records are kept.

C.02.015 Quality Control Department

7.4 Laboratory control equipment and instruments are suited to the testing procedures undertaken. Equipment and records are

maintained as per the interpretations under C.02.005.

일본 MHLW Ordinance No. 179

제2장 의약품 제조업자의 제조소 내 제조관리와 품질관리

제11조

(4) 시험 설비 및 기기의 정기적 검교정 및 유지보수를 해야 하고 이에 실행된 기록를 검증하고 보관한다.

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

Article 11

(4) To conduct periodical maintenance of the facilities and equipment for the testing and to establish and maintain records of the maintenance, and to calibrate appropriately the measuring equipment and to establish and maintain records of the calibration,

9. 기준 자.

각 주성분은 입고물량마다(제조단위 또는 관리번호별) 각 로트를 대표하는 보관용 검체를 취한 다음 적절한 식별표시를 하여 보관하여야 한다. 주성분은, 투입된 완제품 마지막 제조단위의 유효기한 또는 사용기한 경과 후 1년간 보관하여야 한다. 완제품의 경우에도 제조단위 별로 검체를 채취하고 당해 제조단위의 유효기한 또는 사용기한 경과 후 1년 이상 보관토록 한다.

참고자료

PIC/S Part I

6. 품질관리

6.14 완제품 각 제조단위에서 채취한 보존검체는 유효기한 경과 후 1년간 보관하여야 한다. 완제품은 일반적으로 최종 포장용기에 포장된 상태로 바람직한 조건 하에 보관하여야 한다. 출발물질(용매, 가스, 제조용수 제외)의 검체는 안정성이 허락하는 한 제품 출하 후 최소 2년간 보관하여야 한다. 이 기간은 관련 규격서에 언급된 안정성이 더 짧은 경우 단축될 수 있다. 원자재와 제품의 보존검체는 최소한

전체 재검사를 한번 실시하기에 충분한 양이어야 한다.
6. Quality control 6.14. Reference samples from each batch of finished products should be retained till one year after the expiry date. Finished products should usually be kept in their final packaging and stored under the recommended conditions. Samples of starting materials (other than solvents, gases and water) should be retained for at least two years after the release of the product if their stability allows. This period may be shortened if their stability, as mentioned in the relevant specification, is shorter. Reference samples of materials and products should be of a size sufficient to permit at least a full re-examination.

WHO GMP Annex 3.
17. 우수품질관리절차 17.22 최종 제품 각 배치에서 보관검체를 취하여 유효기간 만료 이후 적어도 1년간 보관한다. 최종 제품은 보통 최종 포장 상태로 권장 조건에서 보관한다. 예외적으로 큰 포장 형태의 제품인 경우에는, 보다 작은 크기의 검체를 적절한 용기에 담아 보관할 수 있다. 활성출발물질(주성분) 검체는 해당 최종 제품의 유효기간 만료 이후 적어도 1년간 보관한다. 기타 출발물잘(용매, 가스, 용수 이외의)은 안정성이 허용하는 범위 이내에서 최소한 2년간 보관한다. 물품 및 제품 보관검체의 양은 적어도 2번 전체 항목을 시험 할 수 있을 정도로 충분해야 한다.
17. Good practice in QC 17.22 Retention samples from each batch of finished product should be kept for at least one year after the expiry date. Finished products should usually be kept in their final packaging and stored under the recommended conditions. If exceptionally large packages are produced, smaller samples might be stored in appropriate containers. Samples of active starting materials should be retained for at least one year beyond the expiry date of the corresponding finished product. Other starting materials

(other than solvents, gases and water) should be retained for a minimum of two years if their stability allows. retention samples of materials and products should be of a size sufficient to permit at least two full re-examinations.

미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart I- 시험관리

211.170 보존품

(a) 각 활성성분의 입고부별 각 로트를 대표하는 보관검체를 채취하고 적절하게 표시하여 보관한다. 보관품 수량은 무균시험과 발열성 물질 시험을 제외하고 활성 성분이 설정 규격에 부합하는지 평가하기 위한 모든 시험을 실시하는데 필요한 양의 적어도 두배여야 한다. 보관기간은 다음과 같다.

(1) 이 섹션의 (a) (2) 와 (3)항에 언급된 이외의 의약품 활성성분인 경우, 해당 활성 성분(주성분)을 함유한 의약품 마지막 로트의 유효기간 만료이후 1년 동안 보관품을 보관한다.

(2) 비방사성 시약 kit 을 제외한 방사성 의약품의 활성성분인 경우, 보관품을 다음과 같이 보관한다.

(i) 의약품 유효기간 30 일 이하인 경우에는 해당 활성성분을 함유한 의약품의 마지막 lot의 유효기간 만료 이후 3 개월, 또는

(ii) 의약품 유효기간 기간이 30 일을 초과하는 경우에는 해당 활성성분을 함유한 의약품의 마지막 lot의 유효기간 만료 이후 6개월

(3) Sec. 211.137 에 의거하여 유효기간 표기가 면제된 OTC의약품의 활성 성분인 경우에는, 해당 활성 성분을 함유한 의약품 마지막 로트의 유통 이후 3년간 보관품을 보관한다.

Subpart I- Laboratory control

211.170 Reserve samples

(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 radio active 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 Sec. 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.

캐나다 GUI-0001

C.02.025 Samples

(1) 모든 paragraph C.01A.003(b)에서 언급한 유통업자 및 수입자는 모든 제품 배치의 샘플을 레벨에 표시된 사용기한 후 적어도 1년동안 샘플을 보관해야 한다. 유통업자 또는 수입자의 라이센스에 기재되어 있지 않다면.

(2) 제조자는 약의 제조에 마지막으로 사용한 후 적어도 2년동안 약의 제조에 사용한 원료의 각 배치의 샘플을 보관해야 한다. 제조자의 특정 규정이 없다면.

C.02.025 Samples

(1) Every distributor referred to in paragraph C.01A.003(b) and importer of a drug shall retain in Canada a sample of each lot or batch of the packaged/labelled drug for a period of at least one year after the expiration date on the label of the drug, unless otherwise specified in the distributors or importers establishment licence.

(2) The fabricator shall retain a sample of each lot or batch of raw materials used in the fabrication of a drug for a period of at least two years after the materials were last used in the fabrication of the drug, unless otherwise specified in the fabricator's establishment licence.

10. 기준 차.

1) 보관용 검체의 포장과 보관은 완제의약품 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 시간이 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 철저하게 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's 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 comfirming 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#

3) 보관품의 보관조건은 따로 규정된 것을 제외하고는 제품 유통시의 허가기준에 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

WHO GMP Annex 3.

17. 우수품질관리절차

17.22 최종 제품 각 배치에서 보관 검체를 취하여 유효기간 만료 이후 적어도 1년간 보관한다. 최종 제품은 보통 최종 포장 상태로 권장 조건에서 보관한다. 예외적으로 큰 포장 형태의 제품인 경우에는, 보다 작은 크기의 검체를 적절한 용기에 담아 보관할 수 있다. 활성출발물질(주성분) 검체는 해당 최종 제품의 유효기간 만료 이후 적어도 1년간 보관한다. 기타 출발물잘(용매, 가스, 용수 이외의)은 안정성이 허용하는 범위 이내에서 최소한 2년간 보관한다. 물품 및 제품 보관 검체의 양은 적어도 2번 전체 항목을 시험 할 수 있을 정도로 충분해야 한다.

미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart I- 시험관리

211.170 보존품

(a) 각 활성성분의 입고부별 각 로트를 대표하는 보관검체를 채취하고 적절하게 표시하여 보관한다. 보관품 수량은 무균시험과 발열성 물질 시험을 제외하고 활성 성분이 설정 규격에 부합하는지 평가하기

위한 모든 시험을 실시하는데 필요한 양의 적어도 두 배 여야 한다. 보관기간은 다음과 같다.

(1) 이 섹션의 (a) (2) 와 (3)항에 언급된 이외의 의약품 활성성분인 경우, 해당 활성 성분을 함유한 의약품 마지막 로트의 유효기간 만료 이후 1년 동안 보관품을 보관하다.

(2) 비방사성 시약 kit 을 제외한 방사성 의약품품의 활성성분인 경우, 보관품을 다음과 같이 보관한다.

(i) 의약품 유효기간 30 일 이하인 경우에는 해당 활성성분을 함유한 의약품의 마지막 lot의 유효기간 만료 이후 3 개월, 또는

(ii) 의약품 유효기간 기간이 30 일을 초과하는 경우에는 해당 활성성분을 함유한 의약품의 마지막 lot의 유효기간 만료 이후 6개월

(3) Sec. 211.137 에 의거하여 유효기간 표기가 면제된 OTC의약품의 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 도일한 직접 용기-마개 시스템 또는 기본적으로 동일한 특성을 갖춘 시스템에서 보관해야 한다. 보관품 수량은 무균시험과 발열성 시험을 제외하고 모든 시험을 하는데 필요한 양의 적어도 두배여야 한다. 이 섹션의 (b)(2)에 규정된 의약품을 제외하고, 육안검사가 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, Sec. 211.192. 에 따라 조사한다. 검사결과를 기록하고 해당 의약품의 다른 안전성 데이터와 함께 관리한다. 의료용 압축가스는 보관품을 보관할 필요가 없다. 보관품 보관 기간은 다음과 같다.

(1) 이 섹션의 (b)(2) 및 (3)에 가술된 것 이외의 의약품인 경우, 해당 의약품의 유효기간 만료 이후 1 년간 유지한다.

(2) 비방사성 시약 kit 를 제외하고 방사성 의약품인 경우, 보관품을 다음과 같이 보관한다.

(i) 의약품 유효기간이 30 일 이하인 경우에는 의약품의 유효기간 만료 이후 3개월

(ii) 의약품의 유효기간이 30 일 초과하는 경우에는 의약품의 유효기간 만료 이후 6개월

(3) Sec. 211.137. 에 따른 유효기간 표기가 면제된 OTC 의약품인 경우에는 해당 의약품 로트 또는 배치의 유통이후 3년간 보관품을 보관한다.

Subpart I- Laboratory control

211.170 Reserve samples

(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 Sec. 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 Sec. 211.137, the reserve sample must be retained for 3 years after the lot or batch of drug product is distributed.

캐나다 GUI-0001

C.02.026

section C02.025에서 언급한 샘플은 제품 또는 원료의 기준에 적합한지를 시험하기 위한 충분한 양이어야 한다.

1. paragraph C.01A.003(b)에서 언급한 유통업자와 수입자에 의해 완제품의 각 배치의 샘플은 보관된다.
   1.1 보관샘플은 안정성을 기대할 수 있는 동등한 용기에 시판용 포장상태로 보관해야한다. 제품이 대용량인 경우 소량의 대표 샘플을 보관한다. 다만, 무균제제는 제외한다.
   1.2 보관샘플은 라벨에 기재된 조건에 보관한다.
   1.3 보관샘플은 절차에 따라 관리한다.
   1.4 보관 샘플은 각각의 책임을 기술한 계약서에 따라 다른 캐나다의 공장에 저장할 수 있다.
2. 원료의 각 배치의 샘플은 제조업자에 의해 보관된다.
   2.1 샘플은 원료가 보관된 동일한 패키징 시스템 또는 원료 공급업체의 패키징 시스템과 동등하거나 그 이상의 조건으로 보관해야 한다.
   2.2 샘플은 공급처에 의해 고려된 조건하에서 보관한다.
   2.3 보관샘플은 규정된 절차에 따라 보관한다.
3. 보관샘플의 사이즈는, 제품 또는 원료의 기준에 적합한지를 결정하는데 필요한 시험을 수행하기 위한 충분한 양이어야 한다. 제조자, 유통업자, 수입자는 불만에 대해 조사하기 위한 시험이 필요할 수 있다. 샘플은 적어도 필요한 모든 테스트를 완료하는 데 필요한 양을 두 배로 해야 한다.
4. 일반적으로 무균 및 발열성시험에 필요한 양, 또는 물, 용매, 가스에는 적용하지 않는다.
5. 제품별 요청 할 경우 sub-section C.02.025(1)에 언급 된 건강 캐나다, 의약품, 방사성 의약품, 생물 및 동물 용 의약품의 유통 업체 및 수입 업체 캐나다 이외의 다른 샘플 보존 사이트를 고려할 것입니다. 자세한 지침은 Alternate Sample Retention Site Guidelines (GUI-0014)라는 제목의 안내 문서에서 사용할 수 있다.

C.02.026

The samples referred to in section C.02.025 shall be in an amount that is sufficient to determine whether the drug or raw material complies with the specifications for that drug or raw material.

1. A sample of each lot or batch of a finished product is retained in Canada by the distributor referred to in paragraph C.01A.003(b) and by the importer of the drug.

1.1 Retention samples are kept in their trade package, or in a container that is equivalent with respect to stability. In the case of large containers of finished products, a smaller representative sample may be retained, as supported by stability data. This allowance does not apply to sterile products.

1.2 Retention samples are stored under the conditions indicated on the label.

1.3 Retention samples are maintained in accordance with a written procedure.

1.4 Retention samples may be stored at another Canadian site pursuant to a written agreement clearly describing the respective responsibilities of each party.

2. A sample of each lot or batch of a raw material (including both active and inactive ingredients), is retained by the fabricator of the drug.

2.1 The sample is stored in the same packaging system in which the raw material is stored or in one that is equivalent to or more protective than the vendor's packaging system of the raw material.

2.2 The sample is stored under the conditions recommended by the vendor.

2.3 Retention samples are maintained in accordance with a written procedure.

3. In determining the size of sample to be maintained, it is to be kept in mind that Health Canada needs at least enough of the material to carry out tests to determine whether the drug or the raw material complies with its specifications. The fabricator, distributor, or importer may also wish to test the material in the event of a

complaint; the sample should therefore be at least double the amount needed to complete all required tests.

4. This requirement is not considered to be applicable to the number of units normally required for sterility and pyrogen testing, or to water, solvents, and medical gases.
5. Health Canada will consider alternate sample retention sites outside of Canada for distributors and importers of pharmaceutical, radio-pharmaceutical, biological, and veterinary drugs, as referred to in sub-section C.02.025(1) if a product specific request is submitted. Further guidance is available in the guidance document entitled Alternate Sample Retention Site Guidelines (GUI-0014).

11. 기준 카.

1) 시약, 부피측정용 유리기구 및 용량분석용 용액, 표준품 및 배지의 품질에 특별한 주의를 기울여야 한다. 이들은 문서화된 절차에 따라 준비하여야 한다.
2) 장기간 사용하는 시험실 시약에는 조제일자 및 조제자의 서명을 표기하여야 한다. 불안정한 시약 및 배지의 유효일자 및 구체적인 보관조건을 라벨에 표기하여야 한다. 또한 용량분석용 표준용액의 경우 마지막 표정일자 및 마지막에 얻은 유효한 교정계수를 표시하여야 한다.
3) 필요하면 실험 조작에 사용되는 물질(시약과 표준품 등)은 받은 날짜를 용기에 표기해야 한다.

참고자료

PIC/S Part I

6. Quality Control

6.19. Special attention should be given to the quality of laboratory reagents, volumetric glassware and solutions, reference standards and culture media. They should be prepared in accordance with written procedures.

6.20. Laboratory reagents intended for prolonged use should be marked with the preparation date and the signature of the person who prepared them. The expiry date of unstable reagents and culture

media should be indicated on the label, together with specific storage conditions. In addition, for volumetric solutions, the last date of standardisation and the last current factor should be indicated.

6.21 Where necessary, the date of receipt of any substance used for testing operations (e.g. reagents and reference standards) should be indicated on the container.

캐나다 GUI-0001

C.02.015

7. 시험은 적절한 GMP 요구사항을 만족하는 시험실에서 수행되어야 한다.

7.2.2 배지의 유효기간은 배지성능시험으로 확인되어어야 하는데 배지성능시험은 배지의 성능이 유효기간까지 적합함을 보여주어야 한다.

C.02.015

7. The tests are performed by a laboratory that meets all relevant GMP requirements.

7.2.2 The expiration date of media is supported by growth-promotion testing results that show the performance of the media still meets acceptance criteria up to the expiration date.

12. 기준 타.

표시재료는 기재사항이 변경될 때마다 규정에 맞는지를 확인하고, 변경된 표시재료를 보관하여야 한다.

참고자료

PIC/S Part I

4. 건물 및 설비

4.11 출발물질, 일차포장 또는 인쇄포장자재에 대한 규격서에는 해당되는 경우 다음 사항이 포함되어야 한다.

a) 물질에 대한 다음 사항을 포함한 설명

- 지정된 이름 및 내부 참조코드

- 약전 모노그래프 참조 - 인증된 공급자 및 가능한 경우 그 제품의 원제조업체 - 인쇄자재 견본
4. Premises and equipment 4.11. Specifications for starting and primary or printed packaging materials should include, if applicable: a) a description of the materials, including: - the designated name and the internal code reference; the reference, - if any, to a pharmacopoeia monograph; - the approved suppliers and, if possible, the original producer of the products; - a specimen of printed materials;

미국 Title 21 CFR Part 211
Subpart G - 포장 및 라벨작업 관리 211.122 자재검사 및 사용기준 (e) 구형 및 오래된 라벨, 표시자재 및 기타 포장 자재는 폐기해야 한다.
Subpart G - Packaging and labelling control 211.122 Materials examination and usage criteria (e) Obsolete and outdated labels, labeling, and other packaging materials shall be destroyed.

13. 기준 파.

의약품과 직접 접촉하는 자재 [예시 : 용기, 마개, 건조제, 완충재, 포장용 비닐, 은박포장의 알루미늄, PTP 포장의 합성수지필름, 프탈레이트류 포장 등]는 의약품 품질에 영향을 주지 않도록 공정서 등 관련 규격에 적합하여야 한다. 또한 해당 자재에 대한 유해성 정보 및 관련 근거를 확보하고 필요 시 이에 대한 검증을 실시할 수 있다.

프탈레이트류 포장재료를 사용하는 경우에는 '의약품등 제조 및 품질관리기준(GMP) 중 '포장재료' 사용·관리 요령 알림[의약품품질과-971호(2013.3.18.)]'에 따라 관리하여야 한다.

참고자료

PIC/S Part I

5. 제조

5.48 충전용 용기는 충전하기 전에 세척하여야 한다. 유리조각 및 금속 파편과 같은 오염원을 피하고 제거하도록 주의를 기울여야 한다.

5. Production

5.48 Containers for filling should be clean before filling. Attention should be given to avoiding and removing any contaminants such as glass fragments and metal particles.:

WHO GMP Annex 3.

17. 우수품질관리절차

17.14 출발물질 또는 포장자재의 사용을 승인하기 전에 품질관리 매니저는 해당 물품에 대해 확인, 함량, 순도, 기타 품질변수를 시험하였으며 그 결과가 규격에 부합하는지 확인해야 한다.

17. Good practice in QC

17.14 Before releasing a starting or packaging material for use, the QC manager should ensure that the materials have been tested for conformity with specifications for identity, strength, purity and other quality parameters.

미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart E- 원료 의약품 용기 및 마개의 관리

211.94 의약품 용기와 포장재

(a) 의약품 용기와 포장재는 공식적이거나 설정된 요구사항이 있는 경우를 제외하고는 안전성, 동질성, 효력, 품질이나 순도를 변화시킬 수 있는 반응, 첨가 또는 흡수가 일어나지 않아야 한다.

Subpart E- Control of components and DP container and closure

211.94 Drug product containers and closures

(a) Drug product containers and closures shall not be reactive, additive, or absorptive so as to alter the safety, identity, strength, quality, or

purity of the drug beyond the official or established requirements.

캐나다 GUI-0001
C.02.016 (1) 포장재료는 사용하기 전에 각 로트별로 규격에 부합하는지 검사, 시험해야 한다. (2) 포장재료 규격에 적합하지 않는다면 어떤 로트도 사용해서는 안 된다. (3) 위에서 언급된 규격은 (a) 문서화되어야 하고, (b) Schedule B to the Act에 언급된 간행물에 기재된 규격을 고려하는 Director가 수용 할 수 있는 것이어야 한다. (c) 품질관리부서 책임자의 승인을 받아야 한다.
C.02.016 (1) Each lot or batch of packaging material shall, prior to its use in the packaging of a drug, be examined or tested against the specifications for that packaging material. (2) No lot or batch of packaging material shall be used in the packaging of a drug unless the lot or batch of packaging material complies with the specifications for that packaging material. (3) The specifications referred to in subsections (1) and (2) shall (a) be in writing; (b) be acceptable to the Director who shall take into account the specifications contained in any publication mentioned in Schedule B to the Act; and (c) be approved by the person in charge of the quality control department.

14. 기준 하.

제조용수는 정기적으로 사용점 등에서 제조용수를 채취하여 규정된 시험방법에 따라 시험하고 평가하여야 한다.
사용점이 여러 곳인 경우 각 사용점에 대해 충분히 검증한 후에는 번갈아 가며 일정주기로 시험할 수 있다.

참고자료

WHO GMP Guideline
7.3 계속된 시스템의 모니터링 WPU 시스템에 대한 적격성평가 프로그램의 Phase 3의 종료 후, 시스템 평가는 수행되어야한다. 이 평가 이후, 일상적인 모니터링 계획은 Phase 3의 결과에 기초하여 수립되어야한다. 모니터링은 물리적, 화학적 및 미생물학적 특성에 대한 유속, 압력, 온도, 전도도 및 총유기체탄소에 대한 오프라인 모니터링과 같은 파라미터의 온라인 모니터링 조합을 포함한다. 오프라인 샘플은 사용점과 특수한 샘플 포인트로부터 취해야 한다. 사용점으로부터 샘플은 물이 사용되어질 때 유하한 방식으로 수행되어야한다. 시험은 채택된 약전 규정을 만족하는지 확인하고 전도도, pH, 중금속, 질산염, 총유기체탄소, 총생균수, 특정미생물의 존재와 엔도톡신을 포함해야 한다. 모니터링 데이터는 경향 분석을 실시해야 한다.
7.3 Continuous system monitoring After completion of phase 3 of the qualification programme for the WPU system, a system review should be undertaken. Following this review, a routine monitoring plan should be established based on the results of phase 3. Monitoring should include a combination of online instrument monitoring of parameters such as flow, pressure, temperature, conductivity and total organic carbon, and offline sample testing for physical, chemical and microbiological attributes. Offline samples should be taken from points of use and specific sample points. Samples from points of use should be taken in a similar way to that adopted when the water is being used in service. Tests should be carried out to ensure that the selected pharmacopoeia specification has been satisfied, and should include, as appropriate, determination of conductivity, pH, heavy metals, nitrates, total organic carbon, total viable count, presence of specific pathogens and endotoxins. Monitoring data should be subject to trend analysis.

WHO TRS No 929, 2005, Annex 3. : WHO GMP Water for Pharmaceutical use

일본 Guidance
A 2.1.2 7. (2) 사용점에서 검체를 채취할 수 없는 경우에는 가능한 한 가까운 곳에 검채채취구를 설치한다. 단, 검체채취구를 설치하고 검체를 채취하는 것이 불리한 위치는 이에 한정되지 않는다. A 2.3.1 일상관리 항목으로는 전도도 및 총유기체탄소(TOC)의 관리가 필수이고, 정기적인 관리항목으로는 제조용수의 사용목적에 따라, 앞에서 기술한 항목 외에 생균수, 엔도톡신, 미립자수 등을 추가하여 관리한다. A 2.3.3 해당 제조 공정 및 분배 설비내의 제약용수의 품질을 대표한다고 생각하는 위치에서 검체를 채취하도록 하고, 밸리데이션 데이터에 근거한 빈도를 확립한다. 이 때 중요한 위치를 빠뜨리지 않도록 주의한다.
A 2.1.2 7. (2) When no water samples can be collected at the points of use, sampling ports should be installed as close to the points of use as possible, except for the cases where the sampling and/or the installation of such sampling ports are regarded to be obviously disadvantageous. A 2.3.1 The routine control should include conductivity and total organic carbon (TOC) essential as critical control parameters, and the periodic control should include these two parameters as well as additional control parameters such as the counts of viable microorganisms, endotoxins, and particulate matter, depending on the intended use of the water. A 2.3.3 Water should be sampled at the points that the representative water quality in the process or the distribution system can be expected to be shown, and the sampling frequency should be established based on validation data so that sampling locations should be determined to cover all critical regions in the systems.

일본 가이드라인 : Guidance on the Manufacture of Sterile Pharmaceutical Products by Aseptic Processing

15. 기준 거.

PIC/S 가입국가 등에서는 원자재의 재시험에 대하여 다음과 같이 제시하고 있다.

참고자료

미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart E- 원료, 의약품 용기 및 마개의 관리
211.87 승인된 원료, 의약품 용기, 마개의 재시험
공기, 열 또는 원료, 의약품 용기, 마개에 부정적 영향을 줄 수 있는 조건에 노출되거나 장기보관 이후에 필요에 따라, 211. 84항에 의거하여 품질관리조직은 원료, 의약품용기 및 마개의 확인, 함량, 품질 및 순도에 대하여 재시험 또는 재검사를 실시하고 적합 또는 부적합 판정을 내린다.

Subpart E- Control of components and DP container and closure
211.87 Retesting of approved components, drug product containers and closures
Components, drug product containers and closures shall be retested or examined, 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 exposure to air, heat or other conditions that might adversely affect the component, drug product container, or closure.

캐나다 GUI-0001

C.02.009
7. 품질 관리 부서에 의해 승인되고 재시험일자 또는 사용기간이 경과되지 않은 원료만 사용한다.
7.1 만약 원료가 설정된 재시험일자 후 보관되어 있다면 사용하기 전에 격리, 평가, 시험해야 한다. 재시험일자나 사용기한은 이미 정해진 보관조건 또는 허용가능한 증거에서 안정성 데이터를 기반으로 한다. 재시험된 원료는 기준에 적합함을 유지하는 한 즉시 사용한다(예, 30일이내).그리고 사용기한은 초과할 수 없다. 설정된 사용기한 경과

후 저장된 원료는 사용하지 않는다.
C.02.009 7. Only raw materials that have been released by the quality control department and that are not past their established re-test date or expiry date are used in fabrication. 7.1 If any raw material is held in storage after the established re-test date, that raw material is quarantined, evaluated, and tested prior to use. The re-test date or expiry date is based on acceptable stability data developed under predefined storage conditions or on any other acceptable evidence. A batch of raw material can be re-tested and used immediately (i.e., within 30 days) after the re-test as long as it continues to comply with the specifications and has not exceeded its expiry date. A raw material held in storage after the established expiry date should not be used in fabrication.

16. 기준 너.

「실험동물에 관한 법률」, 「대한민국약전」 및 「제조용동물의 사육 및 관리 등에 관한 기준(식약처 고시)」을 참조한다.

참고자료

PIC/S Part I
6. 품질관리 6.22 원료 또는 제품 등 실험에 사용되는 동물은 사용 전까지 적절하게 격리되어야 한다. 실험용 동물은 사용 목적에 맞게 유지되고 관리되어야 한다. 실험용 동물은 식별이 되어야 하고 관리 기록을 유지해야 하며 사용 이력이 있어야 한다.
6. Quality Control 6.22 Animals used for testing components, materials or products, should, where appropriate, be quarantined before use. They should be maintained and controlled in a manner that assures

their suitability for the intended use. They should be identified, and adequate records should be maintained, showing the history of their use.

17. 기준 더.

적합성 시험은 의약품 각조 및 기시법에 수재된 사항을 따르며, 수재되지 않은 시험은 자사 규정에 따라 시행할 수 있다. 한 번에 여러 로트를 시험할 경우에는 처음 시험 시 실시한 적합성 시험 결과를 여러 로트의 적합성 시험으로 인정할 수 있다.

참고자료

ICH Q2R1 Validation of Analytical Procedures

9. 시스템 적합성 테스트

시스템 적합성 테스트는 많은 분석 방법의 통합된 일부이다. 시스템 적합성 테스트는 설비, 전자 장치, 분석 작업, 분석 대상 검체가 통합된 시스템을 구성하며, 통합된 전체로써 평가할 수 있다는 개념에 근거를 두고 있다. 특정 분석 방법의 시스템 적합성 테스트 변수는 밸리데이션 대상 방법의 유형에 따라 다르다. 약전을 참조한다.

9. System suitability testing

System suitability testing is an integral part of many analytical procedures. The tests are based on the concept that the equipment, electronics, analytical operations and samples to be analyzed constitute an integral system that can be evaluated as such. System suitability test parameters to be established for a particular procedure depend on the type of procedure being validated. see Pharmacopoeias for additional information.

18. 기준 러.

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 사용

하여 품질을 평가한다.

가. 외부형태에 의한 품질평가 : 맛, 냄새, 색, 광택, 형태, 파절 등
나. 내부형태에 의한 품질평가 : 내부조직의 검경에 따라 그 한약의 기원 및 진위를 판정
다. 이화학적방법에 의한 품질평가 : 한약의 화학성분을 정성 및 정량적으로 시험하여 평가하는 것이다. 이 방법에는 정색반응법과 박층크로마토그래피(TLC), 가스크로마토그래피(GC), 고속액체크로마토그래피(HPLC), 이온교환크로마토그래피, 전기영동법 등이 이용된다.
라. 생물학적방법에 의한 품질평가 : 동물 또는 미생물을 사용하는 생물검정법을 한약의 약효평가에 적용하는 것으로서 '약리학적 품질평가'라고도 한다.

19. 기준 머.

가. 잔류농약, 중금속 및 미생물의 허용기준을 관리한다.
나. 절단한약을 구입할 때는 납품처로부터 시험성적서를 입수하고 품질을 확인한다.
다. 특히 한약제제는 '미생물의 한도시험'의 적용을 받기 때문에 미생물의 오염방지를 위해서 제조환경을 관리한다.
라. 한약분말 또는 한약엑스가 장기간 방치되는 경우 함량 저하 및 미생물오염을 방지하기 위하여 자사에서 사용기한을 설정하고 시험결과에 따라 사용기한을 재설정하여야 한다.

7.2 안정성 시험

기 준
가. 안정성시험은 계획을 수립하여 하고, 그 결과에 따라 완제품의 유효기간 또는 사용기간, 포장방법 및 저장조건을 설정하여야 한다. 나. 안정성시험 계획서에는 다음 사항이 포함되어야 한다. (1) 시험구분 및 보존조건(식품의약품안전청장이 정하여 고시하는 바에 따른다) (2) 시험간격 및 시험 예정일자 (3) 시험 방법 및 기준(이 경우 사용 시 조제하는 제품은 조제하여 시험한다)

(4) 검체의 수량
(5) 포장형태(시판품과 동일한 재질이어야 한다)

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 다 목과 다르게 설정할 수 있다.

(3) 매년 품목별로 모든 함량 및 일차포장재마다 한 개 제조단위 이상에 대해 실시하여야 한다. 다만, 과학적으로 타당성을 입증하는 경우에는 일부 생략할 수 있다.

해 설

안정성시험이라 함은 의약품등의 저장방법 및 사용기간등을 설정하기 위하여, 경시변화에 따른 품질의 안정성을 평가하는 시험을 말한다.

1. 기준 가.

완제의약품의 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

ICH Q1A(R2)

1.3 일반 원칙

안정성 시험의 목적은 온도, 습도, 빛 등 각종 환경 요소의 영향 아래에서 시간 경과에 따라 약효 성분 또는 의약품의 품질이 어떻게 변화되는지에 대한 증거를 확보하고, 그에 따라 약효 성분의 재시험 기간 또는 의약품의 유효 기간과 권장 보관 조건을 설정하는 데 있다.

2.2. 의약품

2.2.4. 용기 마개 시스템

판매 예정 용기 마개 시스템으로 포장한 완제의약품 상태에서 안정성 시험을 실시한다. (적절한 경우에는 이차 포장 및 용기 라벨 포함) 다른 포장 자재로 포장한 의약품이나 직접 용기를 벗어난 상태에 있는 의약품을 대상으로 한 시험은, 각기 근거 정보로 활용하거나 완제의약품 가혹 시험의 유용한 한 부분을 구성할 수 있다.

2.2.5. 규격

출하 승인 규격과 유효 기간 규격 등 서로 다른 허용 기준 개념을 포함하여, 시험항목, 분석방법 정보, 예정 허용 기준으로 구성된 목록인 규격문서에 대해서는 ICH Q6A와 Q6B에서 다루고 있다. 또한 의약품 중의 분해 산물에 대한 규격은 Q3B에서 다루고 있다.

보관 중에 변화될 수 있으며 품질, 안정성 및/또는 유효성에 영향을 줄 가능성이 있는 의약품의 특성을 안정성 시험 시에 평가해야 한다. 이화

학적, 생물학적, 미생물학적 특성, 보존제 함량(예, 항산화제, 항미생물 보존제)., 그리고 기능성(예, 약물 전달 시스템인 경우)을 시험한다. 분석 방법을 충분히 밸리데이션 해야 하며 안정성 표시 방법이어야 한다. 밸리데이션 결과에 따라 반복 시험의 실시 여부와 정도를 결정한다.

2.2.6. 시험주기

장기 안정성 시험인 경우에 시험주기는 의약품의 안정성 프로파일을 결정하는 데 충분해야 한다. 예정 유효기간이 최소 12개월인 제품의 경우에 장기 보관 조건에서의 시험은 일반적으로 첫 해에 3개월 주기로 하고, 두 번째 해에는 6개월 주기로 하며, 그 이후부터는 예정 유효기간 전체에 걸쳐 연 1회 실시한다.

타당성이 있는 경우에는 시험주기를 감축하거나 특정 요소 조합은 전혀 시험하지 않는 방법(예, 매트릭스 방법 또는 브라켓 방법)을 활용할 수 있다.

2.2.7. 보관조건

일반적으로 열 안정성과 해당되는 경우에는 습기 민감성 또는 용매 손실 가능성을 시험할 수 있는 보관조건(적정 허용 범위 포함)에서 의약품을 평가한다. 보관조건 및 시험기간은 보관, 운송, 사용 상황을 감안하여 충분히 설정한다.

해당되는 경우에는 재고성 또는 희석한 상태로 의약품 안정성 시험을 실시하여 재고성 또는 희석 제품의 조제, 보관조건, 사용기간에 관한 라벨 표시 정보를 확보한다. 이 시험은 재구성 또는 희석 제품을 대상으로 초기 배치의 예정 사용기간 전체에 걸쳐 실시한다.

1.3. General Principles

The purpose of stability testing is to provide evidence on how the quality of a drug substance or drug product varies with time under the influence of a variety of environmental factors such as temperature, humidity, and light, and to establish a re-test period for the drug substance or a shelf life for the drug product and recommended storage conditions.

2.2. Drug Product

2.2.4. Container Closure System

Stability testing should be conducted on the dosage form packaged in the container closure system proposed for marketing (including, as appropriate, any secondary packaging and container label). Any

available studies carried out on the drug product outside its immediate container or in other packaging materials can form a useful part of the stress testing of the dosage form or can be considered as supporting information, respectively.

2.2.5. Specification

Specification, which is a list of tests, reference to analytical procedures, and proposed acceptance criteria, including the concept of different acceptance criteria for release and shelf life specifications, is addressed in ICH Q6A and Q6B. In addition, specification for degradation products in a drug product is addressed in Q3B.

Stability studies should include testing of those attributes of the drug product that are susceptible to change during storage and are likely to influence quality, safety, and/or efficacy. The testing should cover, as appropriate, the physical, chemical, biological, and micro-biological attributes, preservative content (e.g., antioxidant, antimicrobial preservative), and functionality tests (e.g., for a dose delivery system). Analytical procedures should be fully validated and stability indicating. Whether and to what extent replication should be performed will depend on the results of validation studies.

2.2.6. Testing Frequency

For long term studies, frequency of testing should be sufficient to establish the stability profile of the drug product. For products with a proposed shelf life of at least 12 months, the frequency of testing at the long term storage condition should normally be every 3 months over the first year, every 6 months over the second year, and annually thereafter through the proposed shelf life.

2.2.7. Storage Conditions

In general, a drug product should be evaluated under storage conditions (with appropriate tolerances) that test its thermal stability and, if applicable, its sensitivity to moisture or potential for solvent loss. The storage conditions and the lengths of studies chosen should be sufficient to cover storage, shipment, and subsequent use.

Stability testing of the drug product after constitution or dilution, if applicable, should be conducted to provide information for the labeling

on the preparation, storage condition, and in-use period of the constituted or diluted product. This testing should be performed on the constituted or diluted product through the proposed in-use period on primary batches.

WHO GMP Annex 3.

17. 우수품질관리절차

17.23 품질관리부서는 최종 의약품의 품질과 안정성을 평가해야 하며, 필요하면 출발물질과 중간제품의 품질과 안정성도 평가해야 한다.

17.24 품질관리부서는 특정 보관 조건에서의 안정성 시험 결과에 근거하여 유효일자와 유효기간규격을 설정해야 한다.

17. Good practice in QC

17.23 Quality control should evaluate the quality and stability of finished pharmaceutical products and, when necessary, of starting materials and intermediate products.

17.24 Quality control should establish expiry dates and shelf-life specifications on the basis of stability tests related to storage conditions.

미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart I- 시험관리

211.166 안정성 시험

(a) 의약품의 안정성 특성을 평가하기 위한 문서화된 시험 프로그램이 있어야 한다. 안정성 시험결과를 이용해 적절한 보관조건과 사용기간을 설정한다. 안정성 시험 프로그램에 따라 안정성 시험을 실시하며, 이 프로그램은 다음 사항을 포함해야 한다.

(1) 안정성을 유효하게 추정하기 위하여, 항목별로 통계적 기준에 기초하여 설정한 검체량과 시험주기.

(2) 시험용 검체의 보관조건.

(3) 신뢰성이 있고 유의미하며 특이적인 시험방법.

(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 후 시험.

(b) 의약품별로 적절한 수의 배치를 대상으로 시험하여 사용기간을 적절

하게 설정하며, 관련 자료에 대한 기록은 유지해야 한다. 사용기간 전체에 걸치 시험자료가 없고 사용기간 전체를 대상으로 하는 시험을 진행하고 있는 경우, 원료, 의약품 및 용기-마개 시스템에 대한 기초적인 안정성 정보와 함께 가속 시험 데이터를 활용하여 사용기간을 임시로 설정할 수 있다. 가속 시험 데이터를 활용해 추정한 임시 사용기간이 실제 사용기간 시험에 의해 뒷받침되는 기간보다 더 긴 경우에는 임시 사용기간을 확인하거나 적절한 사용기간을 결정할 때까지 적정 주기별 의약품 시험을 포함하여 안정성 시험을 실시해야 한다.

(c) 동종 요법 의약품에 적용되는 기준은 아래와 같다.

(1) 적어도 의약품 성분의 조화성에 대한 시험 또는 검사와 보통의 또는 예상되는 사용기간 동안 의약품의 품질저하가 없음을 보여주는 의약품 판매 경험에 기초하여 안정성을 평가하고 문서화한다.

(2) 안정성 평가는 시판용 의약품과 동일한 용기-마개 시스템을 사용하여 실시한다.

(d) 'No U.S. Standard of Potency'로 표시된 알러지 유발성 추출물들은 이 섹션의 적용대상에서 면제된다.

Subpart I- Laboratory control

211.166 Stability Testing

(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 conditions and expiration dates. 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.

(d) Allergenic extracts that are labeled No U.S. Standard of Potency are exempt from the requirements of this section.

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
2.2. 완제의약품
2.2.4 용기마개 시스템
판매 예정 용기마개 시스템으로 포장한 완제의약품 상태에서 안정성

시험을 실시한다.(적절한 경우에는 이차 포장 및 용기 라벨 포함). 다른 포장 자재로 포장한 의약품이나 직접 용기를 벗어난 상태에 있는 의약품을 대상으로 한 시험은 각기 근거 정보로 활용하거나 완제의약품 가혹시험의 유용한 한 부분을 구성할 수 있다.

2. GUIDELINES

2.2. Drug Product

2.1.4. Container Closure System

Stability testing should be conducted on the dosage form packaged in the container closure system proposed for marketing (including, as appropriate, any secondary packaging and container label). Any available studies carried out on the drug product outside its immediate container or in other packaging materials can form a useful part of the stress testing of the dosage form or can be considered as supporting information, respectively.

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

2.2. 완제의약품

2.2.9. 평가

함량뿐만 아니라, 분해 산물과 기타 특성까지 포함하여 평가해야 한다. 적절한 경우에는 물질의 밸런스 적절성과 다른 안정성 및 분해 결과의 검토에도 주의를 기울여야 한다.

2. GUIDELINES

2.2. Drug Substance

2.2.9. Evaluation

Any evaluation should consider not only the assay but also the degradation products and other appropriate attributes. Where appropriate, attention should be paid to reviewing the adequacy of the mass balance and different stability and degradation performance

참고자료

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 후 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.

Guideline Link

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
Bracketing 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.

안정성 시험결과에 따라 적절한 저장조건과 사용(유효)기한을 정하여야 한다.

1) 안정성시험 계획을 세워 제조단위에 대해서 사용기간 동안 장기보존시험을 하여야 한다.
2) 허가(신고) 이후 최초의 판매용 3개 제조단위에 대해서는 안정성 시험 계획서를 작성하여 이에 따라 실시하여야 한다. 이러한 안정성시험은 “의약품등의 안정성시험기준”(식약처고시)에 따라 안정성 시험을 실시하여야 한다.

참고자료

ICH Q1A(R2)

2.2. 의약품
2.2.3. 배치 선정
최소 3개 의약품 초기 배치에 대한 안정성 시험 데이터를 제공해야 한다. 이때 안정성 시험 대상 배치는 판매 예정 용기 및 마개 시스템으로 포장된 상태이고 동일한 방식으로 조제된 것이어야 한다. 초기 배치 제

조 공정은 실제 생산 배치에 적용되는 공정을 시뮬레이션한 것이어야 하며, 판매를 목적으로 하는 제품과 동일한 품질을 갖추고 동일한 규격에 부합하는 제품을 생산할 수 있어야 한다. 3개 배치 가운데 2개는 최소한 파일럿 규모 배치여야 하고 나머지 한 개 배치는 타당성이 있는 경우에 더 작은 규모일 수 있다. 가능하면 서로 다른 약효 성분 배치로 의약품 배치를 제조한다.

브라켓 방법이나 매트릭스 방법을 적용하지 않는다면, 의약품 함량 및 용기 크기 각각에 대하여 안정성 시험을 실시해야 한다. 다른 근거 데이터로 제공할 수 있다.

2.2. Drug Product

2.2.3. Selection of Batches

Data from stability studies should be provided on at least three primary batches of the drug product. The primary batches should be of the same formulation and packaged in the same container closure system as proposed for marketing. The manufacturing process used for primary batches should simulate that to be applied to production batches and should provide product of the same quality and meeting the same specification as that intended for marketing. Two of the three batches should be at least pilot scale batches and the third one can be smaller, if justified. Where possible, batches of the drug product should be manufactured by using different batches of the drug substance.

Stability studies should be performed on each individual strength and container size of the drug product unless bracketing or matrixing is applied. Other supporting data can be provided.

캐나다 GUI-0001

C.02.027

1. 의약품의 안정성은 의약품의 유효기간에 영향을 미칠 수 있는 처방의 중대한 변경, 제조 공정 또는 포장자재의 채택 및 시판에 앞서 결정된다. 이러한 결정은 안정성 검체의 보관 조건을 포함, Health Canada 및 ICH 가이드라인에 따라 이루어진다.

1.1 가속 안정성 데이터는 사전 정보로서만 고려된다. 가속 안정성 데이

터는 장기 보존 시험에 의하여 뒷받침된다. 유효기간이 가속 데이터 및 장기보존 안정성 데이터를 기초하여 설정되는 경우, 그 유효기간은 추가적인 장기 보존 안정성 데이터를 통해 확인되어야 한다.
C.02.027 1.1 Accelerated stability data are considered to be preliminary information only. The accelerated data are supported by long term testing. When the shelf-life is assigned based on accelerated data and extrapolated long-term data, it should be verified by additional long term stability data as these data become available.

4. 기준 라.

1) 시판 후 안정성시험은 7.2 다항의 시판용으로 제조하는 최초 3개 제조단위에 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 7.2 안정성 시험 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 일탈 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 일탈 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 afte r the first commercial production batches. When stability of API is be

yond 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

참고자료

PIC/S Part I

6. 품질관리

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 모니터하여야 한다.

6.24 시판 후 안정성 프로그램의 목적은 유효기간에 걸쳐 제품을 모니터하고 표시된 보관 조건 하에서 규격 수준을 유지할 수 있는지 평가하는 것이다.

6.25 시판 후 안정성 프로그램은 주로 판매중인 포장상태의 의약품에 적용되나 벌크제품의 포함여부도 검토하여야 한다. 예를 들어 벌크제품이 포장되기 전 장기간 보관되거나 제조소에서 포장소로 이동하는 경우 주변 조건하에서 포장된 제품의 안정성에 미치는 영향을 평가하고 조사하여야 한다. 또한 장기간에 걸쳐 보관되고 사용되는 반제품에 대해서도 고려하여야 한다. 재구성 제품에 대한 안정성 연구는 제품 연구단계에서 실시하며 지속적으로 모니터할 필요는 없다. 그러나 관련이 있는 경우 재구성 제품의 안정성 역시 모니터할 수 있다.

6.26 시판 후 안정성 프로그램은 제 4장의 일반적 법칙을 따르는 서면 프로토콜로 작성하여야 하며 결과는 공식적인 보고서 형식으로 작성하여야 한다. 시판 후 안정성 프로그램에 사용되는 설비(특히 안정성 챔버)는 제3장 및 부록 15의 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
· 허용기준
· 시험방법에 대한 참조
· 용기마개시스템에 대한 설명
· 시험주기(시점)
· 보관조건에 대한 설명(제품 표시와 일치하는 장기 시험에 대한 표준화된 ICH조건을 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 경향 분석을 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 위험효과 접근방식으로 시험주기를 정할 수 있다. 프로토콜에서 과학적으로 타당성을 입증할 수 있는 경우 브라켓 및 매트릭스 원칙을 적용할 수 있다.

6.30 상황에 따라 시판 후 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 시판 후 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 경향에 대해 조사하여야 한다. 모든 확인된 기준 일탈 결과 또는 현저한 부정적 경향은 관계 당국에 보고하여야 한다. 판매 중인 제조단위에 미칠 영향을 제8장 및 관계당국과 협의에 따라 고려하여야 한다.

6.33 시판 후 안정성 프로그램에 대한 모든 중간 검토 결과를 포함하여

발생한 모든 데이터에 대한 요약서를 작성하고 보관하여야 한다. 이 요약서는 주기적으로 검토하여야 한다.

6. Quality control

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.

WHO GMP Annex 3.

17. 우수품질관리절차

17.25 다음 요소를 포함하여 시판 후 안정성 시험 프로그램을 개발하여 시행해야 한다.

(a) 안정성 시험에 관련된 의약품에 대한 완벽한 설명

(b) 역가, 순도, 물리적 특성 등 모든 시험을 설명한 방법과 시험 변수 전체 내역 및 이들 시험방법을 통해 안정성을 알 수 있다는 문서 증거

(c) 충분한 수의 배치가 시험에 포함되도록 하는 조치

(d) 각 의약품의 시험 일정

(e) 특별 보관 조건

(f) 검체의 적절한 보관

(g) 시험에 대한 평가와 결론을 포함하여 모든 데이터의 요약

17. Good practice in QC

17.25 A written programme for ongoing stability determination should be developed and implemented to include elements such as:

(a) a complete description of the medicine involved in the study;

(b) the complete set of testing parameters and methods, describing all tests for potency, purity, and physical characteristics and documented evidence that these tests indicate stability;

(c) provision for the inclusion of a sufficient number of batches;

(d) the testing schedule for each medicine;

(e) provision for special storage conditions;

(f) provision for adequate sample retention;

(g) a summary of all the data generated, including the evaluation and the conclusions of the study.

캐나다 GUI-0001

C.02.028

1. 시판 후 안정성 프로그램은 허가받은 유효기간과 일치하는 지 확인하기 위하여 실시한다. 프로토콜을 사용할 수 있으며, 캐나다 내에서 판매되는 각 의약품에 대하여 실시한다. 연구의 평가 및 결론을 포함하여 생성된 모든 데이터의 요약을 작성한다. 이 프로그램은 다음과 같은 파라미터를 포함하며, 여기에 국한되지 않는다.
   - 제조 및 포장 처방 마스터
   - 함량 별 배치 수, 포장, 그리고 제조단위
   - 관련 물리적, 화학적, 미생물학적 또는 생물학적 시험방법
   - 허용 기준
   - 용기 마개 시스템
   - 시험 주기
   - 검체의 저장 조건 (그리고 한계)
   - 최악의 경우의 시나리오를 반영하여 검체 준비
   - 의약품과 관련된 기타 해당 파라미터

1.1 시판 후 안정성 프로그램 프로토콜 및 정규 안정성 연구의 프로토콜의 차이에 대해서는 과학적으로 정당화 되어야 한다.

1.2 매년 의약품이 생산되면 모든 함량의 최소 1개 배치 및 의약품의 용기 마개 시스템에 대하여 시판 후 안정성 프로그램에 포함시킨다. 신약 및 제품의 안정성 시험 : ICH Q1A (R2)에 따라 정당화되는 경우 브라켓과 매트릭스 디자인의 원칙을 적용 할 수 있다.

1.3 최악의 경우의 상황은 시판 후 안정성 프로그램에 의해 해결되어야 한다(예, 재작업 또는 재처리 배치 포함).

1.4 제품의 품질에 영향을 미칠 가능성이 있는 모든 확인된 기준일탈 또는 심각한 부정적인 경향은 평가되어야 하며, 추가적인 안정성 연구가 필요할 수 있다.

C.02.028

1. A continuing stability program is implemented to ensure compliance with the approved shelf life specifications. A protocol is available and is implemented for each drug marketed in Canada. A summary of all the data generated, including the evaluation and the conclusions of the study, is prepared. This program includes but is not limited to the following parameters:

- reference to the manufacturing master formula and the packaging master formula
- number of batch(es) per strength, packaging, and batch sizes,
- relevant physical, chemical, microbiological or biological test methods,
- acceptance criteria,
- container closure system(s),
- testing frequency,
- storage conditions (and tolerances) of samples
- orientation of samples reflective of the worst-case scenario, and
- other applicable parameters specific to the drug.

1.1 Any differences in the protocol for the continuing stability program and the protocol for the formal stability studies are scientifically justified.

1.2 A minimum of one batch of every strength and container closure system of the drug is enrolled into the continuing stability program each year the drug is produced. The principle of bracketing and matrixing designs may be applied if justified in accordance with the ICH document entitled ICH Q1A (R2): Stability Testing of New Drug Substances and Products.

1.3 Worst case situations should be addressed by the continuing stability program (e.g., inclusion of reworked or reprocessed lots).

1.4 Any confirmed out of specification result, or significant negative trend that may have an impact on the quality of the product should be assessed and may require further stability studies.

7.3 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) 기준일탈된 제조단위의 조사기록

(3) 공정 또는 시험방법의 변경관리기록
(4) 안정성평가의 결과
(5) 반품, 불만 및 회수에 대한 기록
(6) 시정조치에 대한 기록

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

다. 품질평가는 매년 정기적으로 실시하고 기록하여야 한다.

해 설

1. 기준 가.

모든 경향을 강조하고 제품 및 공정 개선을 확인하는 기존 공정의 일관성, 출발물질 및 완제품 현재 규격의 적절성 증명을 목적으로 수출전용 제품을 포함하여 모든 기허가 의약품에 대해 정기적 혹은 주기적 품질 검토를 실시하여야 한다. 이러한 검토는 이전 검토사항을 고려하여 일반적으로 매년 실시하고 문서화하여야 하며 적어도 다음 사항을 포함하여야 한다.

가. 특히 신규 공급처에서 납품받은 포장자재를 포함한 원자재 검토
나. 중요한 공정 관리 및 완제품 결과 검토
다. 정해진 규격을 충족시키지 못한 모든 제조단위 및 그 조사에 대한 검토
라. 모든 중대한 일탈 및 불일치, 이와 관련된 조사 및 이에 대해 결과적으로 취해진 시정조치와 예방 조치의 효과에 대한 검토
마. 공정 또는 분석 방법에 실시된 모든 변경사항 검토
바. 제3국(수출전용)서류를 포함하여 신청/승인/거절된 판매허가변경 검토
사. 안정성 모니터링 프로그램의 결과 및 이상 경향 검토
아. 모든 품질관련 반품, 불만, 회수 및 당시 실시된 조사내용 검토
자. 이전 제품 공정 또는 설비 시정 조치의 적절성 검토
차. 신규 판매 허가 및 판매허가 변경의 경우 사후관리사항 검토
카. 관련 설비 및 HVAC, 제조용수, 압축가스와 같은 지원설비의 적격성평가 상태
타. 최신상태인지 확인하기 위해 위탁제조 및 시험의 계약서에 규정된 모든 계약사항 검토

참고자료

PIC/S Part I
1. 품질경영 1.4 모든 경향을 강조하고 제품 및 공정 개선을 확인하는 기존 공정의 일관성, 출발물질 및 완제품 현재 규격의 적절성 증명을 목적으로 수출전용 제품을 포함하여 모든 기허가 의약품에 대해 정기적 혹은 주기적 품질 검토를 실시하여야 한다. 이러한 검토는 이전 검토사항을 고려하여 일반적으로 매년 실시하고 문서화하여야 하며 적어도 다음 사항을 포함하여야 한다. i. 특히 신규 공급처에서 납품받은 포장자재를 포함한 출발물질 검토 ii. 중요한 공정 관리 및 완제품 결과 검토 iii. 정해진 규격을 충족시키지 못한 모든 제조단위 및 그 조사에 대한 검토 iv. 모든 중대한 일탈 및 불일치, 이와 관련된 조사 및 이에 대해 결과적으로 취해진 시정조치와 예방 조치의 효과에 대한 검토 v. 공정 또는 분석 방법에 실시된 모든 변경사항 검토 vi. 제3국(수출전용)서류를 포함하여 신청/승인/거절된 판매허가변경 검토 vii. 안정성 모니터링 프로그램 의 결과 및 이상 경향 검토 viii. 모든 품질관련 반품, 불만, 회수 및 당시 실시된 조사내용 검토 ix. 이전 제품 공정 또는 설비 시정 조치의 적절성 검토 x. 신규 판매 허가 및 판매허가 변경의 경우 사후관리사항 검토 xi. 관련 설비 및 HVAC, 제조용수, 압축가스와 같은 지원설비의 적격성평가 상태 xii. 최신상태인지 확인하기 위해 제7장에 규정된 모든 계약사항 검토
1. Quality management Product Quality Review

ICH Q10 Pharmaceutical Quality System
4. 제약 품질 시스템의 지속적 개선 4.1 제약 품질 시스템의 경영자 검토 경영자는 제약 품질 시스템을 주기적으로 검토하는 공식 프로세스를 구비해야 한다. 이때 다음 사항을 검토한다. i) 제약 품질 시스템 목표의 성취도 평가

ii) 제약 품질 시스템의 프로세스 효과 모니터를 위한 성과 지표 평가
(1) 불만, 일탈, CAPA, 변경 관리 프로세스
(2) 아웃소싱 활동의 피드백
(3) 리스크 평가, 경향 분석, 감사를 포함한 자가 평가 프로세스
(4) 규제 기관 실사 및 그 결과와 고객 감사 등 외부 평가
4.2 제약 품질 시스템에 영향을 주는 내부/외부 요소 모니터
i) 제약 품질 시스템에 영향을 줄 수 있는 새로운 규정, 가이드라인, 품질 이슈
ii) 제약 품질 시스템을 개선시킬 수 있는 혁신
iii) 비즈니스 환경과 목표의 변화
iv) 제품 소유권 변화

4. Continual improvement of the pharmaceutical quality system
4.1 Management Review of the Pharmaceutical Quality System Management should have a formal process for reviewing the pharmaceutical quality system on a periodic basis. The review should include:
i) Measurement of achievement of pharmaceutical quality system objectives;
ii) Assessment of Key Performance Indicators that can be used to monitor the effectiveness of processes within the pharmaceutical quality system, such as:
(1) Complaint, deviation, CAPA and change management processes;
(2) Feedback on outsourced activities;
(3) Self-assessment processes including risk assessments, trending, and audits;
(4) External assessments such as regulatory inspections and findings and customer audits.
4.2 Monitoring of Internal and External Factors Impacting the Pharmaceutical Quality System Factors monitored by management can include:
i) Emerging regulations, guidance and quality issues that can impact the Pharmaceutical Quality System;
ii) Innovations that might enhance the pharmaceutical quality system;
iii) Changes in business strategies and objectives.
iv) Changes in product ownership

WHO GMP Annex 3.

1. 품질보증

1.10 기존 공정의 일관성과 출발물질 및 최종제품 규격의 적절성을 확인하고, 경향성을 파악하며, 제품/공정 개선이 필요한 부분을 찾아낼 목적으로, 수출용 제품을 포함하여 모든 의약품의 정기적, 주기적 또는 지속적 품질검토를 실시한다. 이전 검토사항을 고려하여 품질검토를 일반적으로 연간 단위로 실시하고 그 결과를 문서화 하며, 최소한 다음 항목을 포함해야 한다.

(a) 제품에 사용된 출발물질과 포장자재, 특히 신규 공급업체로부터 납품 받은 것

(b) 중요 IPC 와 최종 제품 결과

(c) 확립된 규격에 부합하지 못했던 모든 배치 및 이의 조사 내용

(d) 모든 중요 일탈 사항 또는 부적합 사항, 관련 조사내용, 그에 따른 시정조치 및 예방조치의 효과

(e) 공정 또는 분석 방법의 모든 변경 사항

(f) 제출했거나 승인을 받았거나 거절당한 등록 문서 변경사항

(g) 안정성 모니터 프로그램 결과와 이상 경향

(h) 모든 품질관련 반품, 불만, 리콜과 조사 내용

(i) 앞서 추진했던 제품 공정 또는 설비 관련 시정조치의 적절성

(j) 신규 등록 문서 및 등록 문서 변경과 관련된 사후 관리 사항

(k) 관련설비와 유틸리티(예: HVAC, 용수, 압축가스)의 적격성 평가

(l) 기술 계약의 최신 상태 유지 여부

1. Quality Assurance

1.10 Regular, periodic or rolling quality reviews of all pharmaceutical products, including export-only products, should be conducted with the objective of verifying the consistency of the existing process and the appropriateness of current specifications for both starting materials and finished product, to highlight any trends and to identify product and process improvements. Such reviews should normally be conducted and documented annually, taking into account previous reviews, and should include at least:

a) a review of starting materials and packaging materials used for the product, especially those from new sources and in particular the review of supply chain traceability of active substances;

b) a review of critical in-process controls, and finished product results;

c) a review of all batches that failed to meet established specification(s) and their investigation;
d) a review of all significant deviations or non-conformances, the related investigations and the effectiveness of resultant CAPAs taken;
e) a review of all changes made to the processes or analytical methods;
f) a review of dossier variations submitted, granted or refused;
g) a review of the results of the stability monitoring programme and any adverse trends;
h) a review of all quality-related returns, complaints and recalls and the investigations performed at the time;
i) a review of adequacy of any other previous corrective actions on product processes or equipment;
j) post-marketing commitments for new dossiers and variations to the dossiers;
k) the qualification status of relevant equipment and utilities, e.g. heating, ventilation and air-conditioning (HVAC), water or compressed gases and a review of the results of monitoring the output of such equipment and utilities;
l) a review of technical agreements to ensure that they are up to date.

FDA- 21 CFR Part 210 & 211

Subpart J- 기록서 및 보고서

211.180 일반사항(e) 의약품 규격 또는 제조 방법 또는 관리 절차의 변경이 필요한지 여부를 결정하기 위하여 적어도 1년에 한번씩 실시하는 의약품별 품질 기준 평가에 활용할 수 있도록 이 파트에 의거하여 요구되는 기록서를 보관해야 한다. 상기의 평가를 위한 절차 문서를 확립하고 이를 준수하여야 하며, 다음 사항을 포함해야 한다.

(1) 적/부 판정에 관계없이 대표적인 수의 배치를 검토하고, 그 배치와 관련된 기록서를 검토한다.

(2) 불만, 리콜, 반품 또는 재활용 의약품과 의약품 별로 211.192항에 의거하여 실시한 조사 결과에 대해 검토한다.

Subpart J- Records and report

211.180 General requirements

캐나다 GUI-0001
C.02.011 51. 모든 경향을 강조하고 제품 및 공정 개선을 확인하는 기존 공정의 일관성, 출발물질 및 완제품 현재 규격의 적절성 증명을 목적으로 모든 의약품에 대해 정기적 혹은 주기적 품질 검토를 실시하여야 한다. 이러한 검토는 이전 검토사항을 고려하여 일반적으로 매년 실시하고 문서화하여야 하며 적어도 다음 사항을 포함하여야 한다. 51.1 중요한 공정 관리, 완제품 시험결과 및 규격 검토 51.2 정해진 규격을 충족시키지 못한 모든 제조단위 및 그 조사에 대한 검토 51.3 모든 중대한 일탈 및 불일치, 이와 관련된 조사 및 이에 대해 결과적으로 취해진 시정조치와 예방 조치의 효과에 대한 검토 51.4 공정, 분석 방법, 원료, 포재 또는 주요 공급처에 대하여 실시된 모든 변경사항 검토 51.5 지속적인 안정성 프로그램의 결과 및 이상 경향의 검토 51.6 모든 품질관련 반품, 불만 그리고 회수 및 당시 실시된 조사내용의 검토 51.7 제품 공정 또는 설비와 관련된 시정 조치의 적절성 검토 51.8 관련 설비 및 시스템의 적격성평가 상태 (예, HVAC, 제조용수, 압축가스 등) 51.9 최신 상태 여부를 확인하기 위한 계약사항의 검토
C.02.011 51. Regular periodic or rolling quality reviews of all drugs, should be conducted with the objective of verifying the consistency of the existing process, the appropriateness of current specifications for both raw materials and finished product to highlight any trends and to identify product and process improvements. Such reviews should normally be conducted and documented annually, taking into account previous reviews, and should include at least: 51.1 A review of critical in-process controls, finished product testing results and specifications. 51.2 A review of all batches that failed to meet established specification(s) and their investigation.

51.3 A review of all significant deviations or non-conformances, their related investigations, and the effectiveness of resultant corrective and preventative actions taken.

51.4 A review of all changes carried out to the processes, analytical methods, raw materials, packaging materials, or critical suppliers.

51.5 A review of the results of the continuing stability program and any adverse trends.

51.6 A review of all quality-related returns, complaints and recalls and the investigations performed at the time.

51.7 A review of adequacy of any previous corrective actions related to product process, or equipment.

51.8 The qualification status of relevant equipment and systems (e.g., HVAC, water, compressed gases, etc.); and

51.9 A review of agreements to ensure that they are up to date.

2. 기준 나.

의약품 제조업자는 이러한 검토 결과를 평가하여야 하며 시정조치 및 예방조치 또는 재밸리데이션이 필요한지 여부를 파악하여야 한다. 시정조치의 사유를 기록하여야 한다. 합의된 시정조치 및 예방조치는 적시에 효과적인 방식으로 완료하여야 한다. 이들 조치에 대한 지속적인 관리 및 검토를 위한 관리 절차가 있어야 하며 자체 실사 과정에서 이 절차의 유효성을 확인하여야 한다.

참고자료

PIC/S Part I

1. Quality management
Product Quality Review

ICH Q10 Pharmaceutical Quality System

4. 제약 품질 시스템의 지속적 개선
4.3 경영자 검토 및 모니터 성과

내부/외부 요수 모니터와 제약 품질 시스템의 경영자 검토 검과는 다음과 같다. i) 제약 품질 시스템 및 관련 프로세스의 개선 ii) 자원 배치 또는 재배치 및/또는 작업원 교육 훈련 iii) 품질 방침 및 품질 목표의 수정 iv) 고위 경영자에 대한 이슈의 보고를 포함하여, 경영자 검토 결과와 조치사항의 문서화와 효과적인 적시 커뮤니케이션.
4. Continual improvement of the pharmaceutical quality system 4.3 Outcomes of Management Review and Monitoring The outcome of management review of the pharmaceutical quality system and monitoring of internal and external factors can include: i) Improvements to the pharmaceutical quality system and related processes; ii) Allocation or reallocation of resources and/or personnel training; iii) Revisions to quality policy and quality objectives, as appropriate; iv) Documentation and timely and effective communication of the results of the management review and actions, including escalation of appropriate issues to senior management.

캐나다 GUI-0001
C.02.011 55. 품질부서는 이러한 검토 결과를 평가하여야 하며 시정조치 및 예방조치 또는 재밸리데이션이 필요한지 여부를 파악하여야 한다. 시정조치의 사유를 기록하여야 한다. 합의된 시정조치 및 예방조치는 적시에 효과적인 방식으로 완료하여야 한다. 이들 조치에 대한 지속적인 관리 및 검토를 위한 관리 절차가 있어야 하며 자체 실사 과정에서 이 절차의 유효성을 확인하여야 한다.
C.02.011, 55.

3. 기준 다.

제품품질평가는 공정의 일관성을 확인하기 위하여 연간 생산된 제조단위 수와 관계없이 매년 품질평가를 실시하고 기록하여야 한다. 다만, 한 제품

이 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.

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.

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.

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

2) 제품 품질평가는 과학적으로 타당성이 있는 경우 고형제, 액제, 무균 제품 등 제품의 제형별로 묶어서 실시할 수 있다.

참고자료

PIC/S Part I
1. 품질경영 제조자와 판매허가소지자는 이러한 검토 결과를 평가하여야 하며 시정조치 및 예방조치 또는 재밸리데이션이 필요한지 여부를 파악하여야 한다. 시정조치의 사유를 기록하여야 한다. 합의된 시정조치 및 예방조치는 적시에 효과적인 방식으로 완료하여야 한다. 이들 조치에 대한 지속적인 관리 및 검토를 위한 관리 절차가 있어야 하며 자체 실사 과정에서 이 절차의 유효성을 확인하여야 한다. 과학적으로 타당성이 있는 경우 품질 검토를 고형제, 액제, 무균제품 등 제품 유형별로 묶어서 실시할 수 있다. 판매허가소지자가 제조업자가 아닌 경우, 품질 검토 실시와 관련하여 각자의 책임을 규정하는 기술 계약이 다양한 당사자 간에 맺어져 있어야 한다. 최종 제조단위 인증을 담당하는 유권한자와 판매허가소지자는 함께 품질 검토가 적시에 정확하게 실시되도록 하여야 한다.
1. Quality Management

캐나다 GUI-0001
C.02.011 52. 품질검토는 제품의 제형별로 묶어서 실시할 수 있다.(e.g., 고형제, 액제, 무균 제품 등 과학적으로 타당성이 있는 경우) 53. 수입자 또는 판매자의 품질부서는 연간 제품 품질 검토가 시기적절하게 수행되고 있는 지 확인해야 한다. 54. 필요한 경우, 다양한 당사가 간에 생산 및 품질 검토 그리고 취해진 모든 시정 및 예방조치를 평가하는 것에 대한 각자의 책임을 규정하는 기술계약을 맺어야 한다.
C.02.011 52. Quality reviews may be grouped by product type (e.g., solid dosage form, liquid dosage forms, sterile products, etc. where scientifically justified). 53. The quality control department of the importer or distributor should ensure that the annual product quality review is performed in a timely manner. 54. Where required, there should be an agreement in place between the various parties involved (e.g., importer and fabricator) that

defines their respective responsibilities in producing and assessing the quality review and taking any subsequent corrective and preventative actions.

8. 제조관리

8.1 제조공정관리

기 준

가. 제품의 제조단위마다 다음 사항이 포함된 제조기록서를 작성하여야 하되, 제조기록서는 제조지시서와 통합하여 작성할 수 있다.

1) 제품명, 제형 및 성질·상태
2) 제조번호, 제조 연월일 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 한 조치
7) 중요공정을 수행한 작업원의 성명, 확인자의 서명, 작업 연월일 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 않는 사람의 작업소 출입을 제한하여야 한다.

다. 작업 전에 시설 및 기구의 청결상태를 확인하여야 한다.

라. 작업 중인 작업실과 보관용기 및 기계·설비에는 제품명과 제조번호 등을 표시하여야 한다.

마. 반제품은 제품의 균질성을 확보하기 위하여 필요한 공정에서 적절한 시험을 하여 완제품의 규격에 맞도록 하여야 한다.

바. 반제품은 신속하게 제조공정을 완료하되, 보관 시에는 품질이 변하지 아니하도록 보관하여야 한다.

사. 이론 생산량과 실생산량을 비교하여 수율관리기준을 벗어난 경우에는 그 원인을 조사하고 대책을 수립하여 시행하여야 한다.

아. 의약품을 제조하는 경우에는 미생물의 오염에 유의하고 청정등급에

맞도록 관리하여야 한다.

자. 멸균조작이 필요한 의약품은 멸균 전과 멸균 후의 반제품 상호간에 혼동이 일어나지 않도록 관리하여야 한다.

차. 제조용수의 수질을 작업 시마다 규정된 방법에 따라 확인하여야 한다.

카. 제조공정 중 기준일탈한 반제품을 재가공하는 경우에는 품질(보증)부서 책임자의 승인을 받아야 하며 그 기록을 보관하여야 한다.

타. 발열성물질시험이 적용되는 의약품의 용기나 마개는 발열성물질을 제거하기 위하여 세척·멸균하여야 한다.

파. 완제품의 품질을 보증하기 위하여 중요공정에 설정된 작업시간을 벗어난 경우에는 제품의 품질에 영향이 없음을 규명하고 그 관련 기록을 보관하여야 한다.

하. 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 제조해서는 안 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.

해 설

제조 작업은 명확히 규정된 절차에 따라 이루어져야 한다. 제조하고자 하는 의약품의 품질을 확보하고 제조판매 허가(신고)증에 따라 의약품을 제조하기 위해서는 GMP 원칙을 준수하여야 한다.

참고자료

PIC/S PART I

Chapter 5 PRODUCTION
PRINCIPLE

Production operations must follow clearly defined procedures; they must comply with the principles of Good Manufacturing Practice in order to obtain products of the requisite quality and be in accordance with the relevant manufacturing and marketing authorisations.

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 작업내용을 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 I

제4장 문서

배치 공정 기록서

4.20 공정을 거친 각 배치에 대한 배치 공정 기록서를 보관해야 한다. 현재 승인된 제조지시서와 공정지시서 내의 관련 부분을 기준으로 하여 다음 정보를 포함하도록 한다.

a) 제품명과 배치 번호

b) 생산의 개시, 중요한 중간 단계, 완료가 일어난 각 날짜와 시간

c) 각 공정의 중요 단계를 수행한 작업원(들)의 신원(이니셜) 및 해당하는 경우, 이러한 작업을 점검한 담당자의 이름

d) 실제로 무게를 젠 각 출발 물질의 양과 분석 관리 번호 및 혹은 배치 번호(재생되었거나 재처리 된 물질 중 첨가된 물질의 양과 배치 번호를 포함한다.

e) 관련 공정 작업 혹은 사용한 주요 설비

f) 공정 관리 및 공정 관리 수행 작업원(들)의 이니셜, 해당 작업의 결론

g) 제조 과정의 각기 다른 단계 및 관련 단계에서의 제품 수율

h) 특별한 문제에 대한 언급과 관련 상세사항. 발생한 일탈에 대한 서명된 승인이 갖춰진 제조지시서 및 공정 지시서

i) 공정 작업 책임자에 의한 허가

주: 밸리데이션된 공정을 지속적으로 모니터하고 관리하는 경우라면, 그에 따라 자동적으로 생성되는 보고서는 준수 요약 및 예외/기준 일탈(OOS) 자료 보고서에 한정될 수 있다.

Chapter 4 Documentation

Batch Processing Record

4.20 A Batch Processing Record should be kept for each batch processed. It should be based on the relevant parts of the currently approved Manufacturing Formula and Processing Instructions, and should contain the following information:

a) The name and batch number of the product;

b) Dates and times of commencement, of significant intermediate stages and of completion of production;

c) Identification (initials) of the operator(s) who performed each significant step of the process and, where appropriate, the name of any person who checked these operations;

d) The batch number and/or analytical control number as well as

the quantities of each starting material actually weighed (including the batch number and amount of any recovered or reprocessed material added);

e) Any relevant processing operation or event and major equipment used;

f) A record of the in-process controls and the initials of the person(s) carrying them out, and the results obtained;

g) The product yield obtained at different and pertinent stages of manufacture;

h) Notes on special problems including details, with signed authorisation for any deviation from the Manufacturing Formula and Processing Instructions;

i) Approval by the person responsible for the processing operations.

Note : Where a validated process is continuously monitored and controlled, then automatically generated reports may be limited to compliance summaries and exception/out-of-specification(OOS) data reports.

WHO GMP Annex 3.

15. 문서

MF(Master Formulae)

15.22 제조 대상 제품 및 배치 규모별로 공식적으로 승인된 MF(Master Formula)가 있어야 한다.

15.23 MF 문서에 포함시켜야 할 사항은 다음과 같다.

(a) 제품 명칭과 그의 규격과 관련된 제품 참조 코드

(b) 제형, 제품, 함량, 배치 규모

(c) 모든 출발 물질 리스트(해당되는 경우 INNs)와 각각의 양: 그 물품의 고유한 지정 명칭과 참조 정보를 사용하여 기술한다.(제조 과정에서 없어지는 성분도 포함하여 기술한다.)

(d) 예상 최종 수율과 허용 기준, 해당되는 경우 관련 중간 수율

(e) 공정 작업 위치와 주요 공정 설비

(f) 중요 설비의 준비와 운전(예, 청소(특히 제품 변경 이후), 조립, 교정, 멸균 사용)을 위한 방법 또는 그 방법에 대한 참조 정보

(g) 상세한 단계별 공정 지시 사항(예, 물품 점검, 전처리, 물품 투입 순서,

혼합 시간, 온도)

(h) IPC 지시 사항과 그 기준

(i) 필요한 경우, 제품 보관 기준, 보관 컨테이너, 라벨, 특별 보관 조건 포함

(j) 준수해야 할 특별한 주의 사항

15. Documentation

Master formulae

15.22 A formally authorized master formula should exist for each product and batch size to be manufactured.

15.23 The master formula should include:

(a) the name of the product, with a product reference code relating to its specification;

(b) a description of the dosage form, strength of the product and batch size;

(c) a list of all starting materials to be used (if applicable, with the INNs), with the amount of each, described using the designated name and a reference that is unique to that material (mention should be made of any substance that may disappear in the course of processing);

(d) a statement of the expected fi nal yield with the acceptable limits, and of relevant intermediate yields, where applicable;

(e) a statement of the processing location and the principal equipment to be used;

(f) the methods, or reference to the methods, to be used for preparing and operating the critical equipment, e.g. cleaning (especially after a change in product), assembling, calibrating, sterilizing, use;

(g) detailed step-wise processing instructions (e.g. checks on materials, pre-treatments, sequence for adding materials, mixing times, temperatures);

(h) the instructions for any in-process controls with their limits;

(i) where necessary, the requirements for storage of the products, including the container, the labelling, and any special storage conditions;

(j) any special precautions to be observed.

미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart J 기록서 및 보고서

sec. 211.188 배치 생산 및 관리 기록서

의약품 배치별로 배치 생산 및 관리 기록서를 작성해야 하며, 여기에는 각 배치의 생산 및 관리에 관련된 일체의 정보가 포함되어야 한다. 이 기록서는 다음 사항을 포함해야 한다.

(a) 적절한 마스터 생산 또는 관리 기록서의 정확한 복제 및 정확성에 대한 점검과 점검 일자 및 확인 서명

(b) 배치 제조, 가공, 포장 또는 보관의 주요 공정 단계별 다음 사항을 포함한 문서화

(1) 일자

(2) 사용된 주요 설비와 라인

(3) 사용된 원료 또는 공정중 물품 배치

(4) 공정 중에 사용된 원료의 중량 및 측정량

(5) 공정관리(IPC) 및 시험 관리 결과

(6) 작업 전/후 포장과 라벨 작업 지역 점검

(7) 적정 공정 단계별 실제 수율과 이론 수율 대비 백분율

(8) 사용된 모든 라벨 견본 또는 사본을 포함하여 완벽한 라벨 작업 관리 기록

(9) 의약품 용기 및 마개에 대한 설명

(10) 검체 채취 사항

(11) 주요 작업 단계 각각을 수행한 작업원과 직접 감독 또는 점검한 자에 대한 사항 또는 주요 작업 단계를 섹션 211.68에 따른 자동화 설비가 수행한 경우에는 자동화 설비가 수행한 주요 단계를 점검한 자에 대한 사항

(12) 211.192항에 따라 실시한 조사 사항

(13) 211.134항에 따라 실시한 검사 결과

Subpart F 생산 및 공정관리

Sec.211.101 원료투입

목표로 하거나 보유하는 것으로 표시한 확인,함량,품질 및 순도를 의약품이 확보하도록 설계된 생산 및 공정 관리 절차 문서는 다음 사항을 포함해야 한다

(a) 표시량 또는 설정량 대비 100%이상의 활성성분 제공을 목표로 배

치를 조제한다

Subpart J Records and Reports

Sec. 211.188 Batch production and control records.

Batch production and control records shall be prepared for each batch of drug product produced and shall include complete information relating to the production and control of each batch. These records shall include:

(a) An accurate reproduction of the appropriate master production or control record, checked for accuracy, dated, and signed;

(b) Documentation that each significant step in the manufacture, processing, packing, or holding of the batch was accomplished, including:

(1) Dates;

(2) Identity of individual major equipment and lines used;

(3) Specific identification of each batch of component or in-process material used;

(4) Weights and measures of components used in the course of processing;

(5) In-process and laboratory control results;

(6) Inspection of the packaging and labeling area before and after use;

(7) A statement of the actual yield and a statement of the percentage of theoretical yield at appropriate phases of processing;

(8) Complete labeling control records, including specimens or copies of all labeling used;

(9) Description of drug product containers and closures;

(10) Any sampling performed;

(11) Identification of the persons performing and directly supervising or checking each significant step in the operation, or if a significant step in the operation is performed by automated equipment under 211.68, the identification of the person checking the significant step performed by the automated equipment.

(12) Any investigation made according to 211.192.

(13) Results of examinations made in accordance with 211.134

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.

캐나다 GUI-0001

5.0 Regulation

Quality Control Department

C.02.013

일본 MHLW Ordinance No. 136

제2장 의약품 제조업자의 제조소 내 제조관리와 품질관리

제1절 일반규정

제10조

제조업자는 문서화된 절차에 따라서 제조 관리에 관한 다음과 같은 사항을 제조 부서가 적절하게 수행하도록 해야만 한다

(1) 지시사항, 주의사항과 제조 공정에 필요한 다른 문제에 대한 것이 설명되어 있는 문서화된 제조지시서를 구비하고 유지해야만 한다.

(2) 문서화된 제조지서에 따라서 제품을 생산해야 한다.

(3) (제품이 하나의 로트를 이루지 않는 경우에는 제조 넘버에 따라서) 각각의 로트에 대한 제품의 제조 관련된 기록을 구비하고 유지해야만 한다.

Chapter 2 Manufacturing control and quality control in manufacturing sites of drug manufacturers, etc.

Section 1 General Rules

Article 10

The manufacturer, etc. shall have the manufacturing department appropriately conduct the following duties concerned with manufacturing

control in accordance with the documented procedure, etc.

(1) To establish and maintain documented manufacturing orders describing the instructions, precautions and other matters necessary for the manufacturing process,

(2) To manufacture the products in accordance with documented manufacturing orders,

(3) To establish and maintain records concerned with the manufacturing of the products for each lot(for each manufacturing in case where the products do not continue a lot, and hereinafter refered to as such),

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 교육받지 않은 직원은 가급적 작업소 또는 품질관리구역에 들어가지 않아야 한다. 불가피한 경우 개인위생과 지정 보호복장에 대해 미리 설명을 들어야 한다. 이들에 대해서는 철저히 감독하여야 한다.

참고자료

PIC/S PART I

제2장 직원

교육

2.11 방문자 또는 교육받지 않은 직원은 가급적 작업소 또는 품질관리 구역에 들어가지 않아야 한다. 불가피한 경우 개인위생과 지정 보호복장에 대해 미리 설명을 들어야 한다. 이들에 대해서는 철저히 감독하여야 한다.

제3장 건물 및 설비

건물 - 일반사항

3.5 허가받지 않은 자의 출입을 방지하기 위한 조치를 취하여야 한다.

제조소, 보관소 및 품질관리구역은 그 곳에서 일하지 않는 직원들의 통행로로 사용되어서는 안 된다.

제5장 제조

일반사항

5.16 제조건물에 대한 접근은 허가받은 자에 국한되어야 한다.

출발물질

5.32 올바른 원자재가 깨끗하고 적절히 표시된 용기를 사용하여 정확히 칭량 또는 측정되도록 하기 위해 출발물질은 절차문서에 따라 지정된 사람에 의해서만 칭량되어야 한다.

제6장 품질관리

일반사항

6.4 품질관리부서 직원은 검체 채취 및 필요한 조사를 할 수 있도록 제조소에 출입할 수 있어야 한다.

Chapter 2. Personnel

TRAINING

2.11. Visitors or untrained personnel should, preferably, not be taken into the production and Quality Control areas. If this is unavoidable, they should be given information in advance, particularly about personal hygiene and the prescribed protective clothing. They should be closely supervised.

Chapter 3. Premises and Equipment

Premises - General

3.5. Steps should be taken in order to prevent the entry of unauthorised people. Production, storage and quality control areas should not be used as a right of way by personnel who do not work in them.

Chapter 5 Production

General

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

Starting Materials

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

Chapter 6. Quality Control

General

6.4. Quality Control personnel should have access to production areas for sampling and investigation as appropriate.

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.

미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart B 조직 및 작업원

sec. 211.28 작업원의 책임

(c) 출입 제한 지역으로 지정된 건물 및 시설은 책임자의 승인을 받은 작업원만 출입할 수 있어야 한다.

Subpart B Organization and Personnel

Sec 211.28 Personnel responsibilities

(c) Only personnel authorized by supervisory personnel shall enter those areas of the buildings and facilities designated as limited-access areas.

캐나다 GUI-0001

5.0 Regulation

Quality Control Department

C.02.013

일본 MHLW Ordinance No. 179
제2장 의약품 제조업자의 제조소 내 제조관리와 품질관리 제1절 일반규정 제9조 의약품의 제조소의 건물과 시설은 다음의 요구사항을 적용하여야 한다. (4) 작업 구역 중에, 원료의 칭량 공정, 포뮬레이팅 공정, 충전 공정 또는 밀봉 공정이 이뤄지는 작업실이 그러한 작업실에 공정에 종사하는 작업원 이외에 다른 작업원의 통로가 되도록 허용되지 않게 보증해야만 한다. 이 규정은 해당 작업장에서 일하는 작업원외의 작업원들에 의해서 제품이 오염될 수 없는 경우에는 적용하지 아니한다.
Chapter 2 Manufacturing control and quality control in manufacturing sites of drug manufacturers, etc. Section 1 General Rules Article 9 The buildings and facilities of the manufacturing site of the products shall comply with the following requirements. (4) To be ensured that the work rooms, among the work areas, where weighing operations for the law materials or the formulating operations, filling operations or sealing operations for the products are conducted are the buildings which do not allow passage of the personnel other than those conducting operations in such products could not be contaminated by the personnel other than those conducting operations in such work rooms,

3. 기준 다.

제조 공정을 시작하기 전에 설비 또는 작업대(work station)에 이전 제품, 문서 또는 물품 등에서 공정에 필요하지 않은 것들이 모두 치워져 있는지, 해당 설비가 깨끗하고 사용하기에 적합한지 점검하고, 그 점검 사항을 기록한다.

참고자료

PIC/S PART I
제3장 건물 및 설비 설비 3.36 제조설비는 쉽고 충분히 세척할 수 있도록 설계하여야 한다. 설비는 상세한 절차 문서에 따라 세척하여야 하며 깨끗하고 건조된 상태로만 보관하여야 한다. 제5장 제조 일반사항 5.14 제품을 한 구역에서 다른 구역으로 수송할 때 사용되는 배관과 기타 설비가 정확히 연결되어 있는지 확인하는 점검을 실시하여야 한다. 공정작업 - 반제품 및 벌크제품 5.35 모든 공정 작업을 시작하기 전에 작업실 및 설비에 현재 작업에 필요하지 않은 모든 출발물질, 제품, 제품잔류물 또는 문서가 없도록 확인하는 절차를 취하여야 한다.
Chapter 3. Premises and Equipment Equipment 3.36. Manufacturing equipment should be designed so that it can be easily and thoroughly cleaned. It should be cleaned according to detailed and written procedures and stored only in a clean and dry condition. Chapter 5. Production General 5.14. Checks should be carried out to ensure that pipelines and other pieces of equipment used for the transportation of products from one area to another are connected in a correct manner. PROCESSING OPERATIONS - INTERMEDIATE AND BULK PRODUCTS 5.35. Before any processing operation is started, steps should be taken to ensure that the work area and equipment are clean and free from any starting materials, products, product residues or documents not required for the current operation.

WHO GMP Annex 3.

15. 문서

배치 공정 기록서

15.26 공정 작업을 시작하기 앞서 설비 또는 작업대에 이전 제품, 문서 또는 물품 등에서 공정에 필요하지 않은 것들이 모두 치워져 있는지, 해당 설비가 깨끗하고 사용하기에 적합한지 점검하여야 한다. 점검 사항을 기록한다.

16. 우수 생산 절차

일반사항

16.15 공정 작업을 시작하기 전에, 작업 지역과 설비가 깨끗하며 현재의 작업에 필요하지 않은 출발 물질, 제품 잔류물, 라벨, 문서가 없는지 확인한다.

15. Documentation

Batch processing records

15.26 Before any processing begins, a check should be made that the equipment and work station are clear of previous products, documents, or materials not required for the planned process, and that the equipment is clean and suitable for use. This check should be recorded.

16 .Good practices in production

Processing operations

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

캐나다 GUI-0001

5.0 규정

제조 관리

C.02.011

해석

10. 공정 작업을 시작하기 전에, 작업 구역과 설비가 깨끗하며 원료, 제품, 라벨, 제품 잔류물 또는 현 작업에 필요하지 않은 문서가 없도록 조치를 취해야 한다.

5.0 Regulation
Manufacturing Control
C.02.011
Interpretation
10. Before any processing operation is started, steps are taken and documented to ensure that the work area and equipment are clean and free from any raw materials, products, product residues, labels, or documents not required for the current operation.

4. 기준 라.

1) 제조에 사용되고 있는 중요한 기계에는 제조하는 완제의약품의 품명과 제조번호를 표시한다. 작업실 전체에서 동일한 제조번호의 완제의약품을 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 완제의약품을 생산하는 동안 사용되는 모든 혼합용기, 저장용기, 공정라인 및 중요기계에 대해서는 적절히 표시하여 언제라도 그 내용물과 필요한 경우 그 로트의 진행단계를 알 수 있도록 하여야 한다.
3) 완제의약품을 제조할 때 사용한 특정 기계를 해당 제조기록서에 기록하여야 한다.
4) 용기, 설비 또는 건물에 부착하는 라벨은 모호하지 않고 명확해야 하며, 회사에서 규정한 형식에 따라야 한다.

참고자료

PIC/S PART I

제5장 제조
일반사항
5.12 공정 중에는 항상 모든 원자재, 벌크 용기, 설비의 주요 부품과 해당하는 경우 사용하는 작업실에 공정 중인 제품 또는 원자재, 그 함량(해당되는 경우) 및 제조번호를 표시하는 라벨을 부착하거나 다른 방법으로 표시하여야 한다. 해당하는 경우 제조 단계도 표시하여야 한다.

5.13 용기, 설비 또는 건물에 부착하는 라벨은 모호하지 않고 명확해야 하며, 회사에서 합의된 형식에 따라야 한다. 상태(예를 들어 격리, 적합, 부적합, 청소 등)를 표시하기 위하여 라벨에 문구를 사용하는 것 이외에 색상을 사용하는 것도 종종 도움이 된다.

Chapter 5. Production

General

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

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

WHO GMP Annex 3.

16. 우수 생산 절차

일반사항

16.6 공정 중에는 항상 모든 물품, 벌크 컨테이너, 중요 설비 및 적절한 경우에는 작업실 및 포장 라인에 라벨을 부착하거나, 아니면 현재 처리되고 있는 물품이나 제품, 그 함량(해당되는 경우) 및 배치 번호를 알 수 있게 표시해야 한다. 해당되는 경우에는 생산 단계도 표시한다. 경우에 따라서는 그곳에서 처리된 이전 제품의 명칭을 기록하는 것도 도움이 된다.

16 .Good practices in production

General

16.6 At all times during processing, all materials, bulk containers, major items of equipment, and where appropriate, the rooms and packaging lines being used should be labelled or otherwise identified with an indication of the product or material being processed, its

strength (where applicable) and the batch number. Where applicable, this indication should also mention the stage of production. In some cases it may be useful to also record the name of the previous product that has been processed.

미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart F 생산 및 공정 관리

sec. 211.105 설비 표시

(a) 의약품 배치의 생산 시에 사용되는 모든 혼합 및 보관 컨테이너, 가공 라인 및 주요 설비에 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.

캐나다 GUI-0001

5.0 규정

제조 관리

C.02.011

해석

14. 공정 중에는 항상 모든 물품, 벌크 컨테이너, 중요 설비 및 필요에 따라 작업실에 라벨을 부착하거나, 아니면 현재 처리되는 물품이나 제품, 그 함량(해당되는 경우) 및 배치 번호를 알 수 있도록 표시해야 한다. 해당되는 경우에는 생산 단계도 표시한다.

5.0 Regulation

Manufacturing Control

C.02.011

Interpretation

14. At all times during processing, all materials, bulk containers,

major items of equipment and the rooms used are labelled or otherwise identified with an indication of the product or material being processed, its strength, and the batch number and, if appropriate, the stage of manufacturing.

5. 기준 마.

1) 제형별 공정검사항목

가) 공정검사는 각 제조소에서 제조하는 의약품의 특성, 밸리데이션 자료, 연간품질평가 등의 자료로 결정한다.

나) 공정검사 항목은 제품품질평가 등 관련 기록을 통해 조정할 수 있다.

2) 공정관리

가) 완제의약품의 균일한 품질을 보증하기 위해 각 제조단위의 공정 중 실시하는 시험 또는 검사를 문서화하여야 한다.

나) 부적합 판정을 받은 반제품은 구분·표시하여 제조 또는 가공공정에 사용되지 아니하여야 한다.

다) 모든 필요한 공정관리 및 환경관리는 수행되고 기록되어야 한다.

참고자료

PIC/S PART I

제4장 문서

시험

4.26 제조의 각 단계에서 시험하는 재료 및 제품에 대한 서면으로 된 절차를 마련하고, 사용되는 방법과 설비에 대하여 설명된 문서를 구비해야한다. 실행되는 시험은 기록한다.

제5장 제조

공정작업 - 반제품 및 벌크제품

5.38 모든 필요한 공정관리 및 환경관리는 실시하여 기록하여야 한다.

제6장 품질관리

검체채취

6.12 표준검체는 채취하는 원자재 또는 제품의 제조단위를 대표하여야 한다. 공정의 가장 중요한 부분(예를 들어 공정의 초기 또는 말기)을 모니터하기 위해 기타 검체도 채취할 수 있다.

Chapter 1 QUALITY MANAGEMENT

QUALITY ASSURANCE

1.1.i. medicinal products are designed and developed in a way that takes account of the requirements of Good Manufacturing Practice;

Chapter 4 Documentation

Testing

4.26 There should be written procedures for testing materials and products at different stages of manufacture, describing the methods and equipment to be used. The tests performed should be recorded.

Chapter 5 Production

PROCESSING OPERATIONS - INTERMEDIATE AND BULK PRODUCTS

5.38. Any necessary in-process controls and environmental controls should be carried out and recorded.

Chapter 6 Quality Control

SAMPLING 6.12

미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart F 생산 및 공정 관리

sec. 211.110 공정중 물품 및 의약품의 검체 채취와 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 공정중 물품이 규격에 적합한지 확인해야 한다.

(c) 품질관리조직(QCU)은 주요 공정 단계의 시작 또는 종료 시점이나 장기 보관 이후 등 생산 공정 중에, 공정중 물품에 대하여 확인, 함량, 품질 및 순도를 적절하게 시험하고 그 결과에 따라 적/부를 판정해야 한다.

Subpart H 보관 및 유통

sec. 211.142 보관 절차

의약품 보관 관리 방법을 기술한 절차 문서가 확립되어 있어야 하며 이를 준수해야 한다. 이 절차 문서는 다음 사항을 포함해야 한다.

(b) 의약품의 확인, 함량, 품질 및 순도에 영향을 주지 않도록 적절한 온도, 습도 및 빛 조건에서의 의약품 보관.

Subpart F Production and Process Controls

Sec. 211.110 Sampling and testing of in-process materials and drug products.

(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.

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:

(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.

WHO GMP Annex 3.

17. 우수 품질 관리 절차

17.3 각 제조업체는 QC 기능을 구비해야 한다. QC 기능은 다른 부서로부터 독립되어 있어야 하며, 적정 자격과 경험을 갖춘 사람이 관리하며 그 사람의 지휘를 받는 하나 이상의 품질 관리 시험 시설이 있어야 한다. 모든 QC 업무를 효과적이고 신뢰성 있게 수행하는데 필요한 자원을 적절하게 확보해야 한다. QC의 기본 요건은 다음과 같다.

(f) 원료 및 반제품, 벌크 제품, 최종 제품을 규격 문서에 대비하여 검사하고 시험한 결과를 기록한다. 제품 평가 시에는 관련 생산 문서의

검토 및 평가와 지정 절차를 벗어난 일탈 사항의 평가도 실시한다.
17. Good Practice in Quality Control 17.3 Each manufacturer should have a QC function. The QC function should be independent of other departments and under the authority of a person with appropriate qualifications and experience, who has one or several control laboratories at his or her disposal. Adequate resources must be available to ensure that all the QC arrangements are effectively and reliably carried out. The basic requirements for QC are as follows: (f) records must be made of the results of inspecting and testing the materials and intermediate, bulk and finished products against specifications; product assessment must include a review and evaluation of the relevant production documentation and an assessment of deviations from specified procedures;

6. 기준 바.

반제품의 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 반제품은 품질저하가 일어나지 않도록 가능한 한 빨리 다음 공정으로 진행한다. 반제품 품질에 영향을 주지 않는다는 것을 증명하고 문서화한다.

참고자료

PIC/S PART I
제5장 제조 공정작업 - 반제품 및 벌크 제품 5.36 반제품과 벌크 제품은 적절한 조건 하에 보관해야 한다.
Chapter 5. Production Processing Operations - Intermediate and Bulk Product

5.36. Intermediate and bulk products should be kept under appropriate conditions.

WHO GMP Annex 3.
14. 물품 중간 제품 및 벌크 제품 14.24 중간 제품과 벌크 제품은 적절한 조건에서 보관해야 한다.
14. Materials Intermediate and bulk products 14.24 Intermediate and bulk products should be kept under appropriate conditions.

7. 기준 사.

수율관리기준을 설정하고 관리하는 목적은 과거 생산실적이나 제품의 생산 경험 등을 참고하여 수율관리기준을 정하여 공정 중의 이상 유무를 파악하기 위함이다.

1) 중요한 공정에서 수율이 표준을 벗어날 때는 그 로트 품질에의 영향 여부를 조사한다.
2) 공정별로 이론생산량과 실제생산량을 비교하여 수율을 기록하고 수율관리기준을 벗어나는 경우에는 손실량을 파악하는 등 공정 중의 이상 유무를 확인하고 그 원인을 조사하여 기록한다.

참고자료

PIC/S PART I
제5장 제조 공정작업 - 반제품 및 벌크제품 5.8 허용기준을 벗어나는 차이가 없도록 필요에 따라 수율 및 수량 일치를 확인하여야 한다. 5.39 예상수율에서 현저히 일탈한 사항은 기록하고 조사하여야 한다.
Chapter 5. Production Processing Operations - Intermediate and Bulk Product

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

5.39. Any significant deviation from the expected yield should be recorded and investigated.

WHO GMP Annex 3.

16. 우수 생산 절차

일반사항

16.4 필요에 따라 수율 점검 및 수량 관리를 실시하여 허용 기준을 벗어나는 차이가 있는지 확인한다.

16.20 예상 수율을 크게 벗어나는 일탈 사항을 기록하고 조사한다.

16 .Good practices in production

General

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

Processing operations

16.20 Any significant deviation from the expected yield should be recorded and investigated.

미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart J Records and Reports

Sec. 211.186 Master production and control records.

Sec. 211.192 Production record review.

캐나다 GUI-0001

5.0 규정

제조 관리

C.02.011

해석

7. 예상 수율에 일탈이 발생하면 그에 대해서 조사하고 기록해야 한다.

5.0 Regulation
Manufacturing Control
C.02.011
Interpretation
7. Deviations from the expected yield are recorded and investigated.

8. 기준 아

1) 작업소는 작업소 내에서 취급하는 제품 및 시행되는 작업과 외부환경 모두에 적절한 공기조절장치(온도 및 필요한 경우 습도와 여과를 포함)를 사용하여 효과적으로 환기를 실시하여야 한다.
2) 공정의 각 단계에서 미생물 및 기타 오염으로부터 제품과 원자재를 보호하여야 한다.

참고자료

PIC/S PART I

제3장 건물 및 설비
작업소
3.7 건물은 가급적 작업 순서와 필요한 청정도에 따른 논리적인 순서에 따라 연결된 구역에서 제조가 이루어질 수 있도록 배치하여야 한다.
3.12 작업소는 작업소 내에서 취급하는 제품 및 시행되는 작업과 외부환경 모두에 적절한 공기조절장치(온도 및 필요한 경우 습도와 여과를 포함)를 사용하여 효과적으로 환기를 실시하여야 한다.
제5장 제조
일반사항
5.10 공정의 각 단계에서 미생물 및 기타 오염으로부터 제품과 원자재를 보호하여야 한다.

Chapter 3 Premises and equipment
Production Area
3.12. Production areas should be effectively ventilated, with air control facilities(including temperature and, where necessary, humidity and filtration) appropriate both to the products handled, to the operations undertaken within them and to the external environment.

Chapter 5 PRODUCTION

GENERAL

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

WHO GMP Annex 3.

16. 우수 생산 절차

생산 시의 교차 오염 및 세균 오염 예방

16.10 건조 물품과 제품을 생산할 때, 먼지의 발생과 유포를 방지하기 위해 특별한 조치를 취해야 한다. 적절한 공기 관리 대책을 구비한다.(예, 적합한 품질의 공기 공급 및 배출)

16.14 민감한 제품을 생산하는 생산 구역인 경우, 주기적으로 환경 모니터를 실시한다.(예, 미생물 및 미립자 모니터)

공정 작업

16.22 증류수와 탈이온수 이온 파이프 및 적절한 경우에는 기타 용수 파이프를, 미생물 오염에 대한 조치 기준과 취할 조치 사항을 상세하게 기술한 절차 문서에 따라 위생 처리하고 보존해야 한다.

16 .Good practices in production

Prevention of cross-contamination and bacterial contamination during production

16.10 When dry materials and products are used in production, special precautions should be taken to prevent the generation and dissemination of dust. Provision should be made for proper air control (e.g. supply and extraction of air of suitable quality).

16.14 Production areas where susceptible products are processed should undergo periodic environmental monitoring (e.g. for microbiological monitoring and particulate matter where appropriate).

Processing operations

16.22 Pipes used for conveying distilled or deionized water and, where appropriate, other water pipes should be sanitized and stored according to written procedures that detail the action limits for microbiological contamination and the measures to be taken.

미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart C 건물 및 시설

sec. 211.46 환기, 공기 여과, 난방 및 냉방

(a) 적절한 환기가 실시되어야 한다.

(b) 의약품의 제조, 가공, 포장 또는 보관을 위해 적절한 경우, 공기압, 미생물, 먼지, 습기 및 온도의 적절한 관리를 위한 설비를 구비해야 한다.

(c) 생산 지역으로의 적절한 공기 공급을 위해, 프리필터와 미립자 공기 필터를 포함하여 공기 여과 시스템을 갖추어야 한다. 생산 지역으로 공기가 재순환되는 경우, 생산 과정에서 발생한 먼지의 재순환 관리를 위한 조치를 취해야 한다. 생산 중에 공기 오염이 발생하는 지역에는 적당한 배기 시스템 또는 오염 관리에 적당한 기타 시스템을 구비해야 한다.

Subpart C Buildings and Facilities

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

(c) Air filtration systems, including pre-filters 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.

캐나다 GUI-0001

5.0 Regulation

Quality Control Department

C.02.013

일본 MHLW Ordinance No. 179

제2장 의약품 제조업자의 제조소 내 제조관리와 품질관리

제1절 일반규정

제9조

4. 제품 제조 사이트의 건물과 시설은 다음의 요구사항을 적용시켜야만

한다. (3) 작업 구역 중에, 작업실은 제품의 타입, 제형, 제조 공정에 따라서 먼지 또는 미생물에 의한 오염을 방지하는데 필요한 건물과 시설을 갖추도록 보증해야만 한다. 다만 위와 동일한 기능을 갖춘 제조 설비에 관해서는 상기의 규정을 적용하지 않는다.
Chapter 2 Manufacturing control and quality control in manufacturing sites of drug manufacturers, etc. Section 1 General Rules Article 9 4. The buildings and facilities of the manufacturing site of the products shall comply with the following requirements. (3) To be ensured that the work rooms, among the work areas, are provided with the buildings and facilities necessary for preventing contamination with dust or microorganism, according to the type, dosage form and manufacturing process of the products, with the proviso that the provision shall not apply in case where the manufacturing facilities, etc. provide equivalent functions,

9. 기준 자.

1) 멸균되지 않은 제품과 멸균된 제품을 구분할 수 있는 명확한 방법이 있어야 한다. 제품 또는 원자재의 기타 운반 용구, 트레이, 바구니에는 원자재명, 제조번호, 멸균 여부를 명확하게 표시하여야 한다. 제조단위가 멸균공정을 거쳤는지 여부를 나타내기 위해 적절한 경우 오토클레이브 테이프(autoclave tape)와 같은 지표를 사용할 수 있으나 그 지표는 제조단위가 실제로 무균인지를 나타내는 신뢰할만한 표시라고 볼 수는 없다.
2) 매 멸균 작업 마다 멸균 기록서를 작성하여야 한다. 멸균 기록서를 제조단위 출하 절차의 일부로서 승인하여야 한다.

참고자료

PIC/S GMP Annex1
Annex 1 Manufacture of sterile medicinal products Sterilisation

88. There should be a clear means of differentiating products which have not been sterilised from those which have. Each basket, tray or other carrier of products or components should be clearly labelled with the material name, its batch number and an indication of whether or not it has been sterilised. Indicators such as autoclave tape may be used, where appropriate, to indicate whether or not a batch (or sub-batch) has passed through a sterilisation process, but they do not give a reliable indication that the lot is, in fact, sterile.

10. 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

캐나다 GUI-0001

5.0 Regulation
Quality Control Department
C.02.013

일본 MHLW Ordinance No. 179

Chapter 2 Manufacturing control and quality control in manufacturing sites of drug manufacturers, etc.
Section 1 General Rules
Article 9

11. 기준 카.

1) 제품의 재가공은 예외적으로 허용된다. 완제품의 품질에 영향이 없고, 규정된 규격에 적합하여야 하며, 위험에 대한 평가 후 규정되고 승인된 절차를 충족하여야 한다. 이러한 재가공에 관한 기록은 작성되어야 한다.
2) 기준이나 규격에 적합하지 아니한 로트를 재가공하는 것을 결정하기 전 먼저 부적합의 이유를 조사한다.
3) 재가공과 관련하여 PIC/S, WHO, 미국, 캐나다에서는 다음의 참고자료와 같이 제시하고 있다.

참고자료

PIC/S PART I

제5장 제조

부적합품, 회수품 및 반품

5.64 재가공된 완제품 또는 재가공된 제품이 통합된 완제품에 대해 추가적인 시험이 필요한지 여부를 품질관리부서에서 고려하여야 한다.

Chapter 5 Production

REJECTED, RECOVERED AND RETURNED MATERIALS

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

WHO GMP Annex 3.

14. Materials

Rejected, recovered, reprocessed and reworked materials

미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart I 시험 관리

sec. 211.165 시험 및 출하 승인

(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. (f)

캐나다 GUI-0001

5.0 Regulation
Quality Control Department
C.02.014
Interpretation

12. 기준 타.

발열성물질시험을 실시하는 의약품의 용기나 마개는 건열멸균 등과 같은 적절한 방법을 통해 세척·멸균하여야 한다. 세척·멸균에 대한 방법은 적절하게 검증되어야 한다.

참고자료

PIC/S GMP Annex 1

건열
97. 이 멸균 방법을 사용하는 경우에는 챔버 내 공기는 순환하여야 하고 비무균 공기의 유입을 방지하기 위해 양압을 유지하여야 한다. 공기는 헤파필터를 통해서만 유입되어야 한다. 이 공정을 통해 발열성 물질 제거도 하고자 하는 경우 밸리데이션의 일부로 엔도톡신을 사용한 챌린지 시험(challenge tests)을 실시하여야 한다.

Dry Heat
97. The process used should include air circulation within the chamber and the maintenance of a positive pressure to prevent the entry of non-sterile air. Any air admitted should be passed through a HEPA filter. Where this process is also intended to remove pyrogens, challenge tests using endotoxins should be used as part of the validation.

미국 Title 21 CFR Part 211
Subpart E 원료, 의약품 용기 및 마개의 관리 sec. 211.94 의약품 용기 및 마개 (c) 의약품 용기 및 마개는 깨끗해야 하며, 의약품 특성에 따라 목적 용도에 적합하도록 발열성 물질 제거 처리와 멸균을 실시하여야 한다. 이런 발열성 물질 제거 공정을 밸리데이션하여야 한다. (d) 의약품 용기 및 마개에 대한 기준 또는 규격, 시험 방법 및 해당되는 경우에는 세척, 멸균, 발열성 물질 제거 방법을 문서화하고 이를 준수해야 한다.
Subpart E Control of Components and Drug Product Containers and Closures Sec. 211.94 Drug product containers and closures. (c) Drug product containers and closures shall be clean and, where indicated by the nature of the drug, sterilized and processed to remove pyrogenic properties to assure that they are suitable for their intended use. Such depyrogenation processes shall be validated. (d) Standards or specifications, methods of testing, and, where indicated, methods of cleaning, sterilizing, and processing to remove pyrogenic properties shall be written and followed for drug product containers and closures.

13. 기준 파.

제조공정의 설정된 작업시간과 관련하여 PIC/S, 미국에서는 다음의 참고자료와 같이 제시하고 있다.

참고자료

PIC/S GMP Annex1
공정작업 78. 원자재, 용기, 설비의 세척, 건조, 멸균 사이의 간격과 멸균 후 사용까지의 간격을 최소화하여야 하며 이러한 간격은 보관 조건에 적절

한 기한을 고려하여야 한다. 79. 용액의 조제 시작부터 멸균 또는 미생물 제거 필터를 사용하는 여과까지의 시간을 최소화하여야 한다. 제품의 조성과 지정된 보관방법을 고려하여 제품별로 최대 허용시간을 설정하여야 한다.
Processing 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. 79. The time between the start of the preparation of a solution and its sterilisation or filtration through a micro-organism-retaining filter should be minimised. There should be a set maximum permissible time for each product that takes into account its composition and the prescribed method of storage.

미국 Title 21 CFR Part 211
Subpart F 생산 및 공정 관리 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 수 있다. 그러한 일탈에 대하여 타당성을 증명하고 문서화하여야 한다.
Subpart F Production and Process Controls 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.

14. 기준 하.

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 단축한다.

(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 것으로써 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 사용하는 등 교차오염에 대한 대책을 마련하고 작업원의 건강에 특별히 주의하여야 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 포장공정관리

기 준
가. 다른 의약품이나 다른 제조단위를 동시 또는 연속하여 포장할 경우에는 의약품 상호 간의 혼동 및 교차오염과 자재 상호 간의 혼동이 일어나지 않도록 작업실을 구획하는 등 적절한 방안을 마련하여야 한다. 나. 포장작업을 시작하기 전에 이전 작업의 포장재료가 남아 있지 않은지를 확인하여야 한다.

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 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.

바. 제품의 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 완제품은 품질(보증)부서의 적합판정이 나올 때까지 다른 제품과 혼동되지 아니하도록 보관하여야 한다.

아. 의약품의 용기나 포장에 대하여 필요한 경우에는 기밀 또는 밀봉 등의 시험·검사를 하여야 한다.

자. 포장작업을 한 작업원의 성명과 확인자의 서명을 적어야 한다.

해 설

1. 기준 가.

포장작업의 공정을 설정할 때 교차오염, 혼입을 방지하도록 특별히 주의한다. 다른 종류의 제품들은 구획된 곳에서 포장하여야 한다. 다만, 이차 포장의 경우 혼입의 우려가 없는 경우라면, 구획하지 아니할 수 있다.(예 : 펜스, 파티션 등)

포장작업 시 의약품 혼동 및 교차오염과 관련하여 PIC/S, WHO, 미국에서는 다음의 참고자료와 같이 제시하고 있다.

참고자료

PIC/S PART I

제3장 건물 및 설비

건물 - 작업소

3.15 의약품 포장을 위한 건물은 혼동 또는 교차오염을 방지할 수 있도록 특수하게 설계하고 배치하여야 한다.

제5장 제조

일반사항

5.9 혼동 또는 교차오염의 위험이 없지 않은 경우, 다른 제품에 대한 작업을 동시에 또는 연속적으로 동일 작업실에서 실시하여서는 안 된다.

포장자재

5.41 인쇄자재에 대해 특별한 주의를 기울여야 한다. 인쇄자재는 권한이 없는 자가 접근할 수 없는 안전한 조건하에 적절하게 보관하여야 한다. 컷 라벨과 기타 비고정 인쇄자재는 혼동을 피하기 위하여 별도의 밀폐 용기에 넣어 보관하고 운반하여야 한다. 포장자재는 승인되고 문서화된 절차에 따라 권한 있는 직원에 의해서만 지급되어야 한다.

포장작업

5.44 포장작업 프로그램 설정 시에는 교차오염, 혼동 또는 도치의 위험을 최소화하기 위하여 특별한 주의를 기울여야 한다. 물리적으로 격리되어 있지 않은 경우 서로 다른 제품을 가까이에서 포장하여서는 안 된다.

5.45 포장작업을 시작하기 전에 작업소, 포장 라인, 인쇄 기계 및 기타 설비에 현재 작업에 필요하지 않은 이전에 사용된 다른 제품, 원자재 또는 문서가 없도록 확인하는 절차를 취하여야 한다. 라인청소는 적절한 확인목록에 따라 실시하여야 한다.

5.46 취급되는 제품명 및 제품번호를 각 포장 작업대 또는 라인에 표시하여야 한다.

5.47 사용되는 모든 제품 및 포장자재는 포장부서에 입고 시 수량, 일치여부 및 포장지시서와 일치 여부를 확인하여야 한다.

5.51 컷라벨을 이용하는 경우와 포장라인 밖에서 덧인쇄를 실시하는 경우 특별한 주의를 기울여야 한다. 혼동방지 측면에서 일반적으로 컷라벨보다 롤라벨이 더 바람직하다.

Chapter 3. PREMISES AND EQUIPMENT

PREMISES - Production Area

3.15. Premises for the packaging of medicinal products should be specifically designed and laid out so as to avoid mix-ups or cross-contamination.

Chapter 5 Production

GENERAL

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

PACKAGING MATERIALS

5.41. Particular attention should be paid to printed materials. They should be stored in adequately secure conditions such as to exclude unauthorised access. Cut labels and other loose printed materials should be stored and transported in separate closed containers so as to avoid mix-ups. Packaging materials should be issued for use only by authorised personnel following an approved and documented procedure.

PACKAGING OPERATIONS

5.44. When setting up a programme for the packaging operations, particular attention should be given to minimising the risk of cross-contamination, mix-ups or substitutions. Different products should not be packaged in close proximity unless there is physical segregation.

5.45. Before packaging operations are begun, steps should be taken to ensure that the work area, packaging lines, printing machines and other equipment are clean and free from any products, materials or documents previously used, if these are not required for the current operation. The line-clearance should be performed according to an appropriate check-list.

5.46. The name and batch number of the product being handled should be displayed at each packaging station or line.

5.47. All products and packaging materials to be used should be checked on delivery to the packaging department for quantity, identity and conformity with the Packaging Instructions.

5.51. Special care should be taken when using cut-labels and when

over-printing is carried out off-line. Roll-feed labels are normally preferable to cut-labels, in helping to avoid mix-ups.

WHO GMP Annex 3.

16. 포장 작업

포장 작업

16.25 포장작업 프로그램 설정 시에는 교차오염, 혼동 또는 도치의 위험을 최소화하기 위하여 특별한 주의를 기울여야 한다. 물리적으로 격리되어 있지 않은 경우 서로 다른 제품을 가까이에서 포장하여서는 안 된다.

16.26 포장작업을 시작하기 전에 작업소, 포장 라인, 인쇄 기계 및 기타 설비에 현재 작업에 필요하지 않은 이전에 사용된 다른 제품, 원자재 또는 문서가 없도록 확인하는 절차를 취하여야 한다. 라인 청소는 적절한 확인목록에 따라 실시하여야 한다.

16. Packaging operations

Packaging operations

16.25 When the programme for packaging operations is being set up, particular attention should be given to minimizing the risk of cross-contamination, mix-ups or substitutions. Different products should not be packaged in close proximity unless there is physical segregation or an alternative system that will provide equal assurance.

16.26 Before packaging operations are begun, steps should be taken to ensure that the work area, packaging lines, printing machines and other equipment are clean and free from any products, materials or documents used previously and which are not required for the current operation. The line clearance should be performed according to an appropriate procedure and checklist, and recorded.

미국 Title 21 CFR Part 211

21 CFR Part 211

Subpart G 포장 및 라벨 작업 관리

sec. 211.130

의약품별로 올바른 라벨, 표시 자재, 포장 자재가 사용되기 위한 절차 문서가 있어야 하며 이를 준수해야 한다. 이들 절차 문서는 다음 사항을 포함해야 한다.

(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.

(c) 배치의 제조 및 관리 내역을 알 수 있는 로트 번호 또는 관리 번호로 의약품을 표시한다.

21 CFR Part 211

Subpart G Packaging and Labeling Control

Sec. 211.130 Packaging and labeling operations.

There shall be written procedures designed to assure that correct labels, labeling, and packaging materials are used for drug products; such written procedures shall be followed. These procedures shall incorporate the following features:

(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.

(c) Identification of the drug product with a lot or control number that permits determination of the history of the manufacture and control of the batch.

2. 기준 나.

의약품별로 올바른 라벨, 표시 자재, 포장 자재가 사용되도록 하기 위한 문서화된 절차가 있어야 한다. 작업하기 바로 전에 포장 및 라벨 작업 시설을 점검하여 이전 작업의 제품이 전혀 없음을 확인해야 하며, 다음 작업에 불필요한 포장 자재와 표시 자재가 없음을 확인하는 점검을 실시하여야 하고, 그 결과를 기록하여야 한다.

참고자료

PIC/S PART I

제5장 제조

포장작업

5.45 포장작업을 시작하기 전에 작업소, 포장 라인, 인쇄 기계 및 기타 설비에 현재 작업에 필요하지 않은 이전에 사용된 다른 제품, 원자재 또는 문서가 없도록 확인하는 절차를 취하여야 한다. 라인청소는 적절한 확인목록에 따라 실시하여야 한다.

Chapter 5 Production

PACKAGING OPERATIONS 5.45.

WHO GMP Annex 3.

16. Packaging operations

Packaging operations 16.26

미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart G 포장 및 라벨 작업 관리

sec. 211.130

의약품별로 올바른 라벨, 표시 자재, 포장 자재가 사용되도록 하기 위한 절차 문서가 있어야 하며 이를 준수해야 한다. 이들 절차 문서는 다음 사항을 포함해야 한다.

(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. 점검

결과를 해당 배치 생산 기록서에 기록해야 한다.

Subpart G Packaging and Labeling Control

Sec. 211.130 Packaging and labeling operations.

There shall be written procedures designed to assure that correct labels, labeling, and packaging materials are used for drug products; such written procedures shall be followed. These procedures shall incorporate the following features:

(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.

캐나다 GUI-0001

5.0 규정

제조 관리

C.02.011

해석

31. 포장 작업 설비와 작업장은 사용하기 바로 전에 점검하여 다음 포장 작업에 필요하지 않은 이전의 물품, 문서, 자재는 모두 치워서 설비들이 사용하기에 깨끗하고 적합해야 한다. 이 점검 결과를 기록해서 관리해야 한다.

5.0 Regulation

Manufacturing Control

C.02.011

Interpretation

31. Before any packaging operation begins, checks are made that the equipment and work station are clear of previous products, documents, and materials that are not required for the planned packaging operations and that equipment is clean and suitable for use. These checks are recorded.

3. 기준 다.

1) 표시재료를 불출할 때는 제조지시 및 기록서에 지정한 것과 동일한 것인지 확인하여야 한다.
2) 포장작업과 별도로 혹은 포장작업 중에 실시되는 모든 인쇄 작업(예를 들어 코드번호, 유통기한)이 정확히 실시되고 있는지 확인하고 기록하여야 한다. 일정한 간격으로 재확인하여야 하는 수기기록의 경우 주의를 기울여야 한다.
3) 포장자재 상 인쇄 및 압인된 정보는 뚜렷하여야 하며 바래지거나 지워지지 않아야 한다.

참고자료

PIC/S PART I
제5장 제조 포장작업 5.50 포장작업과 별도로 혹은 포장작업 중에 실시되는 모든 인쇄 작업(예를 들어 코드번호, 유통기한)이 정확히 실시되고 있는지 확인하고 기록하여야 한다. 일정한 간격으로 재확인하여야 하는 수기기록의 경우 주의를 기울여야 한다. 5.52 모든 전자식 코드 판독기, 라벨 계수기 또는 유사 장치가 올바르게 작동하고 있는지 확인하기 위해 점검을 실시하여야 한다. 5.53 포장자재 상 인쇄 및 압인된 정보는 뚜렷하여야 하며 바래지거나 지워지지 않아야 한다.
Chapter 5 Production PACKAGING OPERATIONS 5.50. The correct performance of any printing operation (for example code numbers, expiry dates) to be done separately or in the course of the packaging should be checked and recorded. Attention should be paid to printing by hand which should be re-checked at regular intervals. 5.52 Checks should be made to ensure that any electronic code readers, label counters or similar devices are operating correctly. 5.53. Printed and embossed information on packaging materials should

be distinct and resistant to fading or erasing.

WHO GMP Annex 3.
16. 포장 작업 포장 작업 16.29 포장 작업 중에 또는 포장 작업과는 별도로 실시되는 모든 인쇄 작업(예, 코드번호, 유효 일자 등)의 올바른 수행 여부를 점검하고 기록한다. 손으로 인쇄하는 경우에는 특히 주의하여야 하며 일정 주기로 다시 점검한다. 16.31 포장 자재의 인쇄 정보와 양각 인쇄된 정보는 뚜렷해야 하며 바래지거나 지워지지 않아야 한다.
16. Packaging operations Packaging operations 16.29 The correct performance of any printing (e.g. of code numbers or expiry dates) done separately or in the course of the packaging should be checked and recorded. Attention should be paid to printing by hand, which should be rechecked at regular intervals. 16.31 Printed and embossed information on packaging materials should be distinct and resistant to fading or erasing.

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 처리해야 한다.
Subpart G Packaging and Labeling 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.

일본 MHLW ordinace No. 179

제2장 의약품 제조업자의 제조소 내 제조관리와 품질관리

제10조 제조관리

제조업자는 문서화된 절차에 따라서 제조 관리에 관한 다음과 같은 사항을 제조 부서가 적절하게 수행해야 한다.

(4) 각각의 로트에 대해서, 제품의 포장과 라벨 자재가 적절한지 보증하고, 보증의 결과에 대한 기록을 작성하고 유지하는 것이 적절하다.

Chapter 2 Manufacturing control and quality control in manufacturing sites of drug manufacturers, etc.

Article 10. Manufacturing Control

The manufacturer, etc. shall have the manufacturing department appropriately conduct the following duties concerned with manufacturing control in accordance with the documented procedure, etc.

(4) To verify, for each lot, that the packaging and labelling materials of the products are proper, and to establish and maintain records concerned with the results of the verification.

4. 기준 라.

1) 포장작업을 시작하기 전에 작업소, 포장 라인, 인쇄 기계 및 기타 설비에 현재 작업에 필요하지 않은 이전에 사용된 다른 제품, 원자재 또는 문서가 없도록 확인하는 절차를 취하여야 한다. 라인청소는 적절한 확인목록

에 따라 실시하여야 한다. 취급되는 제품명 및 제품번호를 각 포장 작업대 또는 라인에 표시하여야 한다.

2) 일반적으로 충전과 밀봉 작업 후 최대한 빨리 표시작업을 실시하여야 한다. 그렇지 않은 경우 혼동 또는 표시 오류가 일어나지 않도록 적절한 절차를 수행하여야 한다.

참고자료

PIC/S PART I

Chapter 5 Production
PACKAGING OPERATIONS

WHO GMP Annex 3.

16. 포장 작업
포장 작업
16.27 취급하는 제품의 명칭과 배치 번호를 각 포장 작업대 또는 포장 라인에 표시한다.

16. Packaging operations
Packaging operations
16.27 The name and batch number of the product being handled should be displayed at each packaging station or line.

미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart F Production and Process Controls
Sec. 211.105 Equipment identification.

캐나다 GUI-0001

5.0 규정
제조 관리
C.02.011
해석
34. 포장 중인 제품의 품명과 배치 넘버가 각각의 포장 작업실과 라

인에 표시되어야 한다.
5.0 Regulation Manufacturing Control C.02.011 Interpretation 34. The name and batch number of the product being handled is displayed at each packaging station or line.

5. 기준 마.

1) 포장·표시작업에서 사용된 표시재료가 작업장에 남아 있으면 다른 제품에 혼입될 우려가 있으므로 수령 시 정확한 수량을 확인하고 포장작업이 완료된 직후 실제 사용량, 손실량, 잔량 등을 파악하여 수령량과 사용량을 비교하여 과부족 여부를 점검·확인한다. 과부족이 발생하면 원인을 규명하고 필요한 조치를 취한다.
2) 낱장 라벨이나 롤 라벨 사용 시 전자식 기계로 작업시작부터 종료까지 라벨이 제대로 부착되었는지, 즉 정확한 라벨인지 모든 제품을 검사한다면 라벨의 수량 확인절차는 생략할 수 있다.
3) 사용하고 남은 표시재료는 폐기 또는 반납한 내용을 기록한다.
4) 라벨의 관리
   가) 승인을 받은 사람이 라벨 보관구역에 출입한다.
   나) 라벨의 발행, 사용 및 반납한 수량을 확인하고, 라벨을 부착한 용기와 발행한 라벨 수량 사이에 차이가 생긴 경우에는 이를 조사한다. 그 차이에 대한 조사내용은 품질(보증)부서의 승인을 받는다.
   다) 사용하고 남은 라벨에 제조번호 등이 인쇄되어 있는 경우 모두 폐기하여야 하며 폐기사실을 기록하여야한다. 반납한 라벨은 혼동을 방지하고 적절하게 확인할 수 있는 방법으로 보관한다.
   라) 변경 전 라벨은 폐기한다.
   마) 제조번호 등을 인쇄한 라벨은 제조지시서의 내용과 맞는지 주의 깊게 확인하고, 사용한 라벨을 대표하는 인쇄된 라벨을 제조기록서에 첨부한다.
5) 제조기록서를 전자기록으로 하고 있더라도 사용한 라벨견본을 기록서에 부착한다.

참고자료

PIC/S PART I

제5장 제조

포장작업

5.49 일반적으로 충전과 밀봉 작업 후 최대한 빨리 표시작업을 실시하여야 한다. 그렇지 않은 경우 혼동 또는 표시 오류가 일어나지 않도록 적절한 절차를 수행하여야 한다.

5.56 벌크제품 및 인쇄포장자재 수량과 제조된 물품 수량 확인 과정에서 발견된 현저한 차이는 출하승인 전에 조사하고 충분히 설명되어야 한다.

5.57 포장작업이 완료되면 제조코드가 표시된 사용하지 않은 포장자재는 모두 폐기하여야 하며 폐기 사실을 기록하여야 한다. 제조코드를 표시하지 않은 인쇄자재를 반환할 때에는 절차 문서에 따라야 한다.

Chapter 5 Production

PACKAGING OPERATIONS

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

5.56. Any significant or unusual discrepancy observed during reconciliation of the amount of bulk product and printed packaging materials and the number of units produced should be investigated and satisfactorily accounted for before release.

5.57. Upon completion of a packaging operation, any unused batch-coded packaging materials should be destroyed and the destruction recorded. A documented procedure should be followed if uncoded printed materials are returned to stock.

WHO GMP Annex 3.

16. 포장 작업

포장 작업

16.35 벌크 제품 및 인쇄 포장 자재의 수량과 생산된 물품의 수량을 대

조하여 점검하는 수량 관리 과정에서 확인된 뚜렷한 또는 비정상적인 차이를 조사하고 그 이류를 만족스럽게 설명하고 기록한 다음에 출하 승인을 한다.

16. Packaging operations

Packaging operations

16.35 Upon completion of a packaging operation, any unused batch-coded packaging materials should be destroyed and the destruction recorded. A documented procedure requiring checks to be performed before returning unused materials should be followed if uncoded printed materials are returned to stock.

미국 Title 21 CFR Part 211

21 CFR Part 211

Subpart F 생산 및 공정 관리

sec. 211.125 라벨 발행

(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 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 사용도지 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.

21 CFR Part 211

Subpart F Production and Process Controls

Sec. 211.125 Labeling issuance.

(c) Procedures shall be used 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.

캐나다 GUI-0001

5.0 규정

제조 관리

C.02.011

해석

32. 사용되는 모든 제품 및 포장 자재는 포장 부서에서 작성된 수령증과 수량을 비교 대조해야 한고, 포장 지시 사항과 일치하는지를 확인해야 한다.

39. 포장 작업이 완료되면, 사용되지 않은 인쇄 된 포장재는 폐기되고, 관련 기록이 작성된다. 배치 관련 정보가 인쇄되지 않은 포장 자재는 절차에 따라서 창고로 반환한다.

41. 포장 작업 중에 일탈 사항이 발생하게 되면, 자격을 갖춘 작업원에 의해서 검사와 조사가 이뤄져야 한다. 이 공정에 대해서는 자세한 기록이 유지되어야 한다.

5.0 Regulation

Manufacturing Control

C.02.011

Interpretation

32. All products and packaging materials to be used are checked on

receipt by the packaging department for quantity, identity and conformity with the packaging instructions.

39. Upon completion of the packaging operation, any unused batch-coded packaging materials are destroyed, and their destruction is recorded. A procedure is followed if non-coded printed materials are returned to stock.

41. Products that have been involved in non-standard occurrences during packaging are subject to inspection and investigation by qualified personnel. A detailed record is kept of this operation.

6. 기준 바.

1) 완제품의 표시사항은 제조지시서 또는 제조기록서와 비교하여 제조번호, 사용(유효)기한 등의 표시사항을 점검·확인하고 포장 및 표시재료가 제품표준서에 명시된 내용과 일치하는지 확인한다. 검사결과는 제조기록서 또는 품질관리기록서에 기록한다.
2) 포장작업동안 제품의 검사는 적어도 아래의 점검사항을 포함한다.
   가) 포장 전체의 외관
   나) 포장이 완전한지 여부
   다) 제품과 포장재가 일치하는지 여부
   라) 사용(유효)기한, 제조번호 등이 올바르게 인쇄되었는지 여부
   마) 공정검사 설비 등이 올바르게 작동하고 있는지 여부 등
3) 포장라인에서 꺼낸 샘플을 해당라인에서 점검하지 않고 다른 곳으로 이동한 경우 다시 라인에 넣어서는 안 된다.

참고자료

PIC/S PART I

Chapter 5 Production

PACKAGING OPERATIONS

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

a) general appearance of the packages;

b) whether the packages are complete;

c) whether the correct products and packaging materials are used;
d) whether any over-printing is correct;
e) correct functioning of line monitors.
Samples taken away from the packaging line should not be returned.

WHO GMP Annex 3.

16. 포장 작업
포장 작업
16.32 적어도 다음 사항의 점검을 포함하여 포장 중에 제품에 대한 온라인 관리를 주기적으로 실시해야 한다.
(a) 포장 상태의 전반적인 외관
(b) 포장의 완전성
(c) 올바른 제품과 포장 자재의 사용
(d) 덧인쇄 내용의 정확성
(e) 라인 모니터의 올바른 작동
포장 라인에서 취한 검체를 다시 작업에 투입해서는 안 된다.

16. Packaging operations
Packaging operations
16.32 Regular online control of the product during packaging should include at least checks on:
(a) the general appearance of the packages;
(b) whether the packages are complete;
(c) whether the correct products and packaging materials are used;
(d) whether any overprinting is correct;
(e) the correct functioning of line monitors. Samples taken away from the packaging line should not be returned.

미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart G 포장 및 라벨 작업 관리
sec. 211.134 의약품 검사
(a) 포장과 라벨 작업이 완료된 의약품은 해당 로트의 용기와 포장자재에 올바른 라벨이 부착되었는지 여부에 대한 검사를 최종 작업 중에 해야 한다.

(b) 작업 종료 시에 대표 검체를 채취하여 라벨 작업이 정확히 되었는지 육안으로 검사해야 한다.
(c) 이러한 검사 결과를 해당 배치의 생산 또는 관리 기록서에 기록해야 한다.

Subpart G Packaging and Labeling Control
Sec. 211.134 Drug product inspection.
(a) Packaged and labeled products shall be examined during finishing operations to provide assurance that containers and packages in the lot have the correct label.
(b) A representative sample of units shall be collected at the completion of finishing operations and shall be visually examined for correct labeling.
(c) Results of these examinations shall be recorded in the batch production or control records.

캐나다 GUI-0001

제조 관리
C.02.011
해석
36. 교차 오염을 방지하기 위해서, 포장 라인에서 채취한 검체를 다시 작업에 투입하여서는 안 된다.

Manufacturing Control
C.02.011
Interpretation
36. To prevent mix-ups, samples taken away from the packaging line are not returned.

7. 기준 사.

포장작업이 완료된 제품은 품질(보증)부서가 적합으로 판정할 때까지 다른 제품과 혼동되지 않도록 설정한 조건 하에서 격리보관(quarantine)하여야 한다.

참고자료

PIC/S PART I
제5장 제조 완제품 5.58 완제품은 최종 승인이 나기 전까지 제조자가 설정한 조건 하에서 격리보관하여야 한다. 5.59 완제품 평가와 제품판매승인 이전에 필요한 문서는 제6장(품질관리)에 기재되어 있다.
Chapter 5 Production FINISHED PRODUCTS 5.58. Finished products should be held in quarantine until their final release under conditions established by the manufacturer. 5.59. The evaluation of finished products and documentation which is necessary before release of product for sale are described in Chapter 6 (Quality Control).

WHO GMP Annex 3.
14. 물품 최종 제품 14.26 최종 출하 승인이 나기까지 최종 제품을 격리 상태로 두어야 하며, 최종 출하 승인이 난 이후에는 제조업체가 정한 조건에서 가용 재고로 보관한다. 14.27 제품을 판매용으로 출하 승인하는데 필요한 최종 제품의 평가와 문서화는 17항 "우수 품질 관리 절차"에서 다룬다.
14. Materials Finished products 14.26 Finished products should be held in quarantine until their final release, after which they should be stored as usable stock under conditions established by the manufacturer. 14.27 The evaluation of finished products and the documentation necessary for release of a product for sale are described in section 17, “Good practices in quality control”.

미국 Title 21 CFR Part 211
Subpart H 보관 및 유통 sec. 211.142 보관 절차 의약품 보관 관리 방법을 기술한 절차 문서가 확립되어 있어야 하며 이를 준수해야 한다. 이 절차 문서는 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 조건에서의 의약품 보관
Subpart H Packaging and Labeling Control 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.

캐나다 GUI-0001
5.0 규정 제조 관리 C.02.011 해석 49. 모든 반제품과 최종 제품은 사용 또는 출하 승인이 나기까지, 격리 보관하며 해석 21에 나와 있는 사항들의 기준에 맞춰서 스펙을 확인해야 한다. 50. 모든 포장은 로트 넘버에 의해서 구분된다.
5.0 Regulation Manufacturing Control C.02.011 Interpretation 49. All intermediate and finished products are held in quarantine and are so identified in accordance with interpretation 21, until released by the quality control department. 50. Every package of a drug is identified by a lot number.

8. 기준 아.

무균제제에 사용하는 유리 또는 플라스틱 앰플과 같이 용융으로 닫는 용기는 100% 완전성 시험을 실시하여야 한다. 다른 종류의 용기는 검체를 채취하여 적절한 절차에 따라 완전성을 확인하여야 한다.

참고자료

PIC/S GMP Annex 1.
무균 제품의 최종 공정 117. 용기는 적절하게 검증된 방법으로 닫아야 한다. 유리 또는 플라스틱 앰플과 같이 용융으로 닫는 용기는 100% 완전성 시험을 실시하여야 한다. 다른 종류의 용기는 검체를 채취하여 적절한 절차에 따라 완전성을 확인하여야 한다.
FINISHING OF STERILE PRODUCTS 117. Containers should be closed by appropriately validated methods. Containers closed by fusion, e.g. glass or plastic ampoules should be subject to 100% integrity testing. Samples of other containers should be checked for integrity according to appropriate procedures.

9. 기준 자.

포장작업을 하는 작업원의 성명과 확인자의 서명에 관련하여 PIC/S, WHO, 미국, 캐나다에서는 다음의 참고자료와 같이 제시하고 있다.

참고자료

PIC/S PART I
제4장 문서 배치 포장 기록서 4.21 배치 포장 기록서는 각 배치 혹은 공정 작업을 거친 일부 배치에 따라 보관해야 한다. 포장 지시사항 내의 관련 부분을 바탕으로 하여 이를 따른다. 배치 포장 기록서는 다음 정보를 포함해야 한다.

a) 제품명과 배치 번호

c) 포장 작업 일시

d) 각 공정의 중요 단계를 수행한 작업원(들)의 신원(이니셜) 및 해당하는 경우, 이러한 작업을 점검한 담당자의 이름

e) 공정 관리 결과를 포함, 포장 지시 사항의 확인 및 준수 점검 기록서

f) 실행된 포장 작업에 대한 상세사항. 사용된 설비 및 포장 라인에 대한 참조를 포함한다.

g) 가능한 경우, 배치 코딩, 유효 날짜, 추가 인쇄된 견본을 포함하여 이미 사용하고 있는 인쇄된 포장 자재 견본

h) 특별한 문제나 비정상적인 모든 사건에 대한 언급. 포장 지시서의 일탈에 대한 서명된 승인이 있어야 한다.

i) 적합한 재조정 목적에 따라 발행, 사용, 파기 혹은 재고로 회수된 모든 인쇄된 재료 및 벌크 제품의 수량과 참조 번호 혹은 확인 및 취득한 제품의 수량. 포장 과정 동안 전자 관리가 견고하게 마련되어 있는 경우, 이러한 정보를 포함하지 않아도 된다.

j) 포장 작업 책임자의 허가

Chapter 4 Documentation

Batch Packaging Record

4.21 A Batch Packaging Record should be kept for each batch or part batch processed. It should be based on the relevant parts of the Packaging Instructions. The batch packaging record should contain the following information:

a) The name and batch number of the product;

c) The date(s) and times of the packaging operations;

d) Identification (initials) of the operator(s) who performed each significant step of the process and, where appropriate, the name of any person who checked these operations;

e) Records of checks for identity and conformity with the packaging instructions, including the results of in-process controls;

f) Details of the packaging operations carried out, including references to equipment and the packaging lines used;

g) Whenever possible, samples of printed packaging materials used, including specimens of the batch coding, expiry dating and any additional overprinting;

h) Notes on any special problems or unusual events including details, with signed authorisation for any deviation from the Packaging Instructions;

i) The quantities and reference number or identification of all printed packaging materials and bulk product issued, used, destroyed or returned to stock and the quantities of obtained product, in order to provide for an adequate reconciliation. Where there are there are robust electronic controls in place during packaging there may be justification for not including this information;

j) Approval by the person responsible for the packaging operations.

WHO GMP Annex 3.

15. 문서

배치 포장 기록서

15.30 각 행위를 할 때마다 다음 정보를 기록하며, 서명 또는 전자적 암호를 통해 그에 대한 책임이 있는 사람의 이름과 날짜를 명확히 표시한다.

(a) 제품명, 배치 번호, 포장한 벌크 제품의 양, 그리고 수득할 예정인 최종 제품의 배치 번호와 예상 수량, 실제로 수득한 양,그 차이에 대한 설명

(b) 포장작업의 일지와 시간

(c) 포장 작업을 수행한 작업원의 성명

(d) 각 중요 단계 작업원 이니셜

(e) IPC 결과를 포함하여 포장 지시 문서의 준수 여부와 확인 점검 사항

(f) 사용된 포장 라인과 설비에 대한 정보를 포함하여 포장 작업 세부 사항과 필요한 경우에는 포장되지 않은 제품의 보관 지시 사항이나 포장되지 않은 제품을 보관 지역에 반환한 기록

(g) 가능하면 사용한 인쇄 포장 자재 견본, 배치 번호, 유효일자, 기타 추가 인쇄사항의 인쇄를 승인한 사실이 표시된 견본과 주기적 점검(해당되는 경우) 결과 포함

(h) 포장 지시 문서 일탈 사항에 대한 세부 내용과 그에 대해 적정 권한을 가진 자가 승인한 문서를 포함하여 특이 사항에 관한 기록

(i) 모든 인쇄 포장 자재와 벌크 제품의 참조 번호 또는 식별 정보와 발행, 사용, 폐기 또는 반환 수량과 획득된 제품의 수량 등 적절한

수량 관리에 필요한 정보

15. Documentation

Batch packaging records

15.30 The following information should be recorded at the time each action is taken, and the date and the person responsible should be clearly identified by signature or electronic password:

(a) the name of the product, the batch number and the quantity of bulk product to be packed, as well as the batch number and the planned quantity of finished product that will be obtained, the quantity actually obtained and the reconciliation;

(b) the date(s) and time(s) of the packaging operations;

(c) the name of the responsible person carrying out the packaging operation;

(d) the initials of the operators of the different significant steps;

(e) the checks made for identity and conformity with the packaging instructions, including the results of in-process controls;

(f) details of the packaging operations carried out, including references to equipment and the packaging lines used, and, when necessary, the instructions for keeping the product unpacked or a record of returning product that has not been packaged to the storage area;

(g) whenever possible, samples of the printed packaging materials used including specimens bearing the approval for the printing of and regular check (where appropriate) of the batch number, expiry date, and any additional overprinting;

(h) notes on any special problems, including details of any deviation from the packaging instructions, with written authorization by an appropriate person;

(i) the quantities and reference number or identification of all printed packaging materials and bulk product issued, used, destroyed or returned to stock and the quantities of product obtained to permit an adequate reconciliation.

미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart J Records and Reports Sec. 211.188 Batch production and control records.

캐나다 GUI-0001
5.0 규정 제조 관리 C.02.011 해석 35. 포장 기록서는(단계별 공정이 수행되는 시간을 기록한다) 다음의 정보를 포함한다. 35.3 포장 작업 및 벌크의 회수를 감독 하는 인원의 서명 35.4 여러 중요한 단계별 작업원의 서명
5.0 Regulation Manufacturing Control C.02.011 Interpretation 35. Packaging orders include the following information (recorded at the time each action is taken): 35.3 the identification of the personnel who are supervising packaging operations and the withdrawal of bulks; 35.4 the identification of the operators of the different significant steps;

8.3 반품 및 재포장

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 한정하여 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 제품은 반품된 내역을 알 수 있도록 제품명, 제조번호, 수량, 반품사유, 반품처의 명칭·주소, 반품일자와 그 처리내용, 처리일자, 보관조건 및 유효기한 등에 대해 기록하여야 한다.

참고자료

PIC/S PART I

제4장 문서

기타

4.29 다음 예시에 대하여 적절한 경우에 맞는 정책, 절차, 계획서, 보고서 및 과거 실행된 조치나 도달한 결론에 대한 관련 기록서를 서면으로 적절히 마련한다.

- 절차, 설비 및 시스템에 대한 밸리데이션 및 적격성 검사
- 설비 조립 및 교정
- 기술 이전
- 유지보수, 세척, 위생
- 서명 목록, GMP 훈련, 기술 관련 사항, 의복 및 위생, 훈련 효율성에 대한 검증 등 작업원과 관련된 사항
- 환경 모니터링

- 방제
- 불만
- 회수
- 반품
- 변경 관리
- 일탈 및 부적합 검사
- 내부 품질/GMP 준수 감사
- 기록서 요약 (예, 제품 품질 검토)
- 공급자 감사

제5장 제조

부적합품, 회수품 및 반품

5.61 부적합 원자재와 제품은 명확히 부적합 표시하여 제한구역에 별도로 보관하여야 한다. 이들은 공급자에게 반품하거나 해당하는 경우 재가공 또는 폐기하여야 한다. 취해진 조치는 유권한자의 승인을 받아야 하며 기록하여야한다.

5.63 요구되는 품질에 부합하는 이전 제조단위의 전부 또는 일부를 제조의 특정 단계에서 동일 제품의 제조단위에 통합하는 회수 절차는 미리 승인을 받아야 한다. 이러한 회수는 유효기간에 미칠 수 있는 모든 영향을 포함한 관련 위험 평가 실시 후 규정된 절차에 따라 실시하여야 한다. 회수 내용은 기록하여야 한다.

Chapter 4 Documents

Other

4.29 There should be written policies, procedures, protocols, reports and the associated records of actions taken or conclusions reached, where appropriate, for the following examples:

- Validation and qualification of processes, equipment and systems;
- Equipment assembly and calibration;
- Technology transfer;
- Maintenance, cleaning and sanitation;
- Personnel matters including signature lists, training in GMP and technical matters, clothing and hygiene and verification of the effectiveness of training;
- Environmental monitoring;
- Pest control;

- Complaints;
- Recalls;
- Returns;
- Change control;
- Investigations into deviations and non-conformances;
- Internal quality/GMP compliance audits;
- Summaries of records where appropriate (e.g. product quality review);
- Supplier audits.

Chapter 5 Production

REJECTED, RECOVERED AND RETURNED MATERIALS

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

WHO GMP Annex 3.

14. Materials

Rejected, recovered, reprocessed and reworked materials

미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart K 반품 및 재활용 의약품

sec. 211.204 반품

반환된 의약품은 그 상태를 표시하고 보관해야 한다. 의약품을 반환하기 전 또는 반환 도중에 이들 의약품의 유지, 보관 또는 운송 조건이나 보관 또는 선적의 결과로 인해 의약품, 용기, 카톤 또는 라벨의 상태로 보아 의약품의 안전성, 확인, 함량, 품질 또는 순도에 대하여 의심을 갖게 되는 경우, 검사 시험 또는 기타 조사를 통해 의약품이 적절한 안전성, 확인, 함량, 품지 또는 순도 기준에 부합한다는 점이 증명되지 않으면 반환된 의약품을 모두 폐기해야 한다. 재가공된 의약품이 적절한 기

준, 규격 및 특성에 부합한다면 의약품을 재가공할 수 있다. 반품 기록서를 유지해야 하며, 이 기록서는 의약품 명칭과 라벨 표시 역가, 로트 번호(또는 관리 번호나 배치 번호), 반품 사유, 반품 수량, 처리 일자 및 반품의 최종 처분에 대한 사항을 포함해야 한다. 반품 사유로 보아 다른 배치도 관계가 있을지 모른다고 의심되는 경우, 211.192항에 따라 적절한 조사를 실시해야 한다. 반환된 의약품의 보관, 시험 및 재가공 절차와 방법은 문서화해야 하며 이를 준수해야 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.

캐나다 GUI-0001

5.0 규정

품질 관리 부서

C.02.014

해석

4. 유통과정에서 반품된 완제품은 그 제품의 품질이 만족스럽다는 것이 확인되지 않는 한 원칙적으로 폐기해야 한다. 반품된 제품은 오직 규정된 절차에 따라 평가된 이후에만 재판매를 고려할 수 있다. 반품의 이유, 제품의 특성, 보관 및 운송 조건, 제품의 상태와 이력, 그리고 그것이 처음 판매된 이후로 경과된 시간 등의 변수가 이 평가에서 고려되어야 한다. 모든 조치 사항에 대한 기록이 유지관리되어야 한다.

5.0 Regulation

Quality Control Department

C.02.014

Interpretation

4. Finished products returned from the market are 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 product's condition and history, and the time elapsed since it was originally sold are to be taken into consideration in this assessment. Records of any action taken are maintained.

2. 기준 나.

판매된 제품이 반품된 경우에는 품질이 만족스러운 경우가 아니면 폐기되어야 한다. 이러한 제품은 품질(보증)부서가 문서화된 절차에 따라 엄격하게 평가한 후에만 재판매, 재표시 또는 차후 배치와 통합을 고려할 수 있다. 평가 시에는 제품의 특성, 제품에 요구되는 특별한 보관조건, 상태 및 출하 이후 경과된 시간을 모두를 고려하여야 한다. 제품품질에 대해 어떠한 의심이라도 드는 경우 주성분을 회수하는 기본적인 화학적 재가공이 가능하다고 해도 재출하 또는 재사용에 적절하다고 할 수 없다. 이렇게 취해진 모든 조치를 적절히 기록하여야 한다.

참고자료

PIC/S PART I
제5장 제조 부적합품, 회수품 및 반품 5.64 재처리된 완제품 또는 재처리된 제품이 통합된 완제품에 대해 추가적인 시험이 필요한지 여부를 품질관리부서에서 고려하여야 한다. 5.65 시장에서 반품되어 제조자 관리에서 벗어난 제품은 의심의 여지없이 품질이 만족스러운 경우가 아니면 폐기되어야 한다. 이러한 제품은 품질관리부서가 절차문서에 따라 엄격하게 평가한 후에만 재판매, 재표시 또는 차후 배치와 통합을 고려할 수 있다. 평가 시에는 제품의 특성, 제품에 요구되는 특별한 보관조건, 상태 및 이력 출하 이후 경과 시간 모두를 고려하여야 한다. 제품품질에 대해 어떠한 의심이라도 드는 경우 활성성분을 회수하는 기본적인 화학적 재가공이 가능하다고 해도 재출하 또는 재사용에 적절하다고 할 수 없다. 취해진 모든 조치를 적절히 기록하여야 한다.
Chapter 5 Production REJECTED, RECOVERED AND RETURNED MATERIALS 5.65. Products returned from the market and which have left the control of the manufacturer should be destroyed unless without doubt their quality is satisfactory; they may be considered for re-sale, re-labelling or recovery with a subsequent batch only after they have been critically assessed by the Quality Control Department in accordance with a written procedure. The nature of the product, any special storage conditions it requires, its condition and history, and the time elapsed since it was issued should all be taken into account in this assessment. Where any doubt arises over the quality of the product, it should not be considered suitable for re-issue or re-use, although basic chemical reprocessing to recover active ingredients may be possible. Any action taken should be appropriately recorded.

WHO GMP Annex 3.
14. 물품 부적합품, 회수품 및 반품

14.31 재가동 또는 재처리된 제품과 회수 제품이 포함된 완제품에 대해 추가적인 시험이 필요한지 여부를 품질관리부서에서 고려하여야 한다.

반품

14.33 품질에 대한 확신이 없는 경우에는 시중에서 반환된 제품을 폐기해야 한다. 품질에 대한 확신이 있는 경우에는 절차 문서에 따라 QC 부서가 평가한 다음에 재판매나 재라벨 작업, 또는 다른 조치를 검토할 수 있다. 평가 시에는 제품의 특성, 특수 보관 조건, 상태와 내역, 출하 이후 경과 시간을 종합적으로 고려한다. 제품의 품질에 대한 의심이 드는 경우, 재출하 또는 재사용에 적합하다고 볼 수 없다. 모든 조치 사항을 적절하게 기록하여야 한다.

14. Materials

Rejected, recovered, reprocessed and reworked materials

14.31 The need for additional testing of any finished product that has been reprocessed, reworked or into which a recovered product has been incorporated, should be considered by the QC department.

Returned goods

14.33 Products returned from the market should be destroyed unless it is certain that their quality is satisfactory; in such cases they may be considered for resale or relabelling, or alternative action taken only after they have been critically assessed by the QC function in accordance with a written procedure. The nature of the product, any special storage conditions it requires, its condition and history, and the time elapsed since it was issued should all be taken into account in this assessment. Where any doubt arises over the quality of the product, it should not be considered suitable for reissue or reuse. Any action taken should be appropriately recorded.

미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart K 반품 및 의약품 재포장

sec. 211.208 의약품 재포장

자연 재해, 화재, 사고 또는 설비 고장으로 인하여 극단적인 온도, 습도, 연기, 가스, 압력, 숙성 또는 방사선 조건을 포함해 부적절한 보관 조건에 노출되었던 의약품은 재포장 또는 판매 될 수 없다. 의약품이 그런 상태에 노출되었다는 의심이 드는 경우에는, (a) 필요한 경우 동물 시험을 포함하여 시험과 분석 결과에 의하여 의약품이 확인, 함량, 품질 및 순도 면에서 모든 기준에 부합한다는 증거가 있고, (b) 시설에 대한 실사 결과에 의하여 의약품과 관련 포장 자재가 재해나 사고의 결과로 부적절한 보건 조건에 노출되지 않았다는 증거가 있는 경우에만 재활용 작업을 할 수 있다. 해당 의약품이 적절한 확인, 함량, 품질 및 순도 기준에 부합한다는 보조적인 증거로서 관능검사를 활용할 수도 있다. 이 항의 대상이 되는 의약품의 명칭, 로트 번호 및 처리 결과를 포함한 기록서를 유지해야 한다.

Subpart K Returned and Salvaged Drug Products

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-0001

5.0 규정

품질 관리 부서

C.02.014

해석

6. 의약품의 로트나 배치의 재작업은 품질 관리 부서의 사전 승인이 필수적이다. 품질 관리 부서에 의한 의약품의 로트나 배치의 재가공에 대한 승인은 밸리데이션을 포함하는 문서화된 과학적인 데이터를 기반으로 한다. 스펙을 충족하지 못하는 제품의 재작업은 예외적인 경우에 한해서만 실시되어야 한다. 재작업은 다음과 같은 조건이 충족 될 경우에만 허용된다.

6.1 완제품의 품질이 영향을 받지 않는다.

6.2 재가공된 로트는 스펙을 충족해야 한다.

6.3 규정된 절차에 따라서 수행되었다면, 품질관리부서에 의한 승인을 받아야 한다.

6.4 모든 위험성 평가를 수행해야 한다.

6.5 재작업 관련 된 모든 기록이 유지, 관리되어야 한다.

6.6 새로운 배치 번호가 부여된다.

6.7 재작업된 로트는 지속적 안정성 프로그램을 수행해야 한다.

5.0 Regulation

Quality Control Department

C.02.014

Interpretation

6. The reworking of any lot or batch of drug is given prior approval by the quality control department. Approval of a reworked lot or batch of a drug by the quality control department is based on documented scientific data, which may include validation. The reworking of products that fail to meet their specifications is undertaken only in exceptional cases. Reworking is permitted only when the following conditions are met:

6.1 The quality of the finished product is not affected;

6.2 The reworked lot meets specifications;

6.3 If it is done in accordance with a defined procedure approved by the quality control department;

6.4 All risks have been evaluated;

6.5 Complete records of the reworking are kept;

6.6 A new batch number is assigned; and
6.7 The reworked lot is included in the ongoing stability program.

3. 기준 다.

1) 재입고, 재포장 및 폐기에 대한 기준을 설정하고 그 기준에 따라 재입고, 재포장을 할 경우 품질(보증)부서 책임자의 승인이 있어야 한다. 재포장을 하는 경우에는 품목 및 제조번호를 기록한 재포장 지시 및 기록서에 따라 재포장하고, 적합판정한 후 입고한다.
2) 재가공을 하는 경우에는 재가공 이전의 제조번호를 확인 할 수 있어야 하며 허가된 전항목에 대하여 전 후 모두 시험하고 기록한다.

참고자료

PIC/S PART I

제5장 제조
부적합품, 회수품 및 반품
5.61 부적합 원자재와 제품은 명확히 부적합 표시하여 제한구역에 별도로 보관하여야 한다. 이들은 공급자에게 반품하거나 해당하는 경우 재가공 또는 폐기하여야 한다. 취해진 조치는 유권한자의 승인을 받아야 하며 기록하여야한다.
5.62 부적합품의 제가공은 예외적으로 실시하여야 한다. 재가공은 최종 제품의 품질이 영향을 받지 않고 규격을 충족하며 관련 위험 평가 실시 후 정해진 승인받은 절차에 따라 실시된 경우에만 용납할 수 있다. 재가공에 대한 기록은 보관하여야 한다.
5.63 요구되는 품질에 부합하는 이전 제조단위의 전부 또는 일부를 제조의 특정 단계에서 동일 제품의 제조단위에 통합하는 회수 절차는 미리 승인을 받아야 한다. 이러한 회수는 유효기간에 미칠 수 있는 모든 영향을 포함한 관련 위험 평가 실시 후 규정된 절차에 따라 실시하여야 한다. 회수 내용은 기록하여야 한다.
5.65 시장에서 반품되어 제조자 관리에서 벗어난 제품은 의심의 여지없이 품질이 만족스러운 경우가 아니면 폐기되어야 한다. 이러한 제품은 품질관리부서가 절차문서에 따라 엄격하게 평가한 후에만 재판매, 재표시 또는 차후 배치와 통합을 고려할 수 있다. 평가 시에

는 제품의 특성, 제품에 요구되는 특별한 보관조건, 상태 및 이력 출하 이후 경과 시간 모두를 고려하여야 한다. 제품품질에 대해 어떠한 의심이라도 드는 경우 활성성분을 회수하는 기본적인 화학적 재가공이 가능하다고 해도 재출하 또는 재사용에 적절하다고 할 수 없다. 취해진 모든 조치를 적절히 기록하여야 한다.

Chapter 5 Production
REJECTED, RECOVERED AND RETURNED MATERIALS

WHO GMP Annex 3.

14. Materials
Rejected, recovered, reprocessed and reworked materials 14.28

미국 Title 21 CFR Part 211

21 CFR Part 211
Subpart K Returned and Salvaged Drug Products
Sec. 211.208 Drug product salvaging.
Sec. 211.204 Returned drug products.

4. 기준 라.

재포장한 제품에는 기존 출하된 제품과 구분하여 출하 후 추적될 수 있도록 하여야 하고, 사용기한 또는 유효기한을 변경하여서는 안 된다.

참고자료

PIC/S PART I

Chapter 5 Production
REJECTED, RECOVERED AND RETURNED MATERIALS 5.65.

WHO GMP Annex 3.

14. Materials
Rejected, recovered, reprocessed and reworked materials 14.29

Returned goods 14.33

미국 Title 21 CFR Part 211

21 CFR Part 211
Subpart K Returned and Salvaged Drug Products
Sec. 211.204 Returned drug products.

캐나다 GUI-0001

5.0 규정
문서
C.02.024
해석
3. 아래의 문서들은 제조업자, 포장업자, 유통업자, 도매업자 그리고 수입업자가 캐나다에서 행해지는 공정에 연관이 있기 때문에, 그들에 의해서 유지, 관리되어야 한다.
3.1 전문적 샘플을 포함하여, 판매된 모든 약의 유통 기록
3.1.1 모든 판매 기록은 의약품의 로트 또는 배치의 완전하고 신속한 리콜을 허용 하는 방식으로 유지 하거나 쉽게 접근 할 수 있도록 유지되어야 한다. 이 요구 사항은 반드시 로트 넘버로 추적성이 확보될 필요까지는 없다
3.1.2 리콜된 의약품을 받은 모든 고객에게 통지했다는 기록이 표시되어야 한다.

5.0 Regulation
Records
C.02.024
Interpretation
3. The following documents are maintained by the fabricator, packager/labeller, distributor, wholesaler, and importer of a drug as they relate to all operations in Canada.
3.1 Distribution records of all sales of drugs, including those of professional samples.
3.1.1 Records of all sales are retained or are kept readily accessible in a manner that will permit a complete and rapid recall of

any lot or batch of a drug. This requirement need not necessarily involve tracking by lot number.

3.1.2 Records to indicate that all customers who have received a recalled drug have been notified.

5. 기준 마.

유효기한이 지나고, 설정된 보관조건과 다르게 보관되고, 외관에 파손이 있는 경우 등과 같이 재입고 또는 재포장할 수 없는 반품인 경우 적합제품과 구획된 장소에 따로 보관하고, 폐기주기나 방법(예 : 폐기물 처리 업체와 위탁 등)을 정하고 해당 폐기내역을 기록한다.

참고자료

PIC/S PART I

Chapter 5 Production

REJECTED, RECOVERED AND RETURNED MATERIALS

WHO GMP Annex 3.

6. 리콜

6.4 리콜 제품의 처리에 대해서 결정이 날 때까지, 리콜 제품을 안전한 지역에 별도로 보관해야 한다는 사항이 절차 분석에 포함되어야 한다.

12. 시설

보관 지역

12.19 부적합품, 리콜 제품, 또는 반환 물품이나 반품을 구분하여 보관한다.

6. Recall

6.4 An instruction should be included in the written procedures to store recalled products in a secure segregated area while their fate is decided.

12. Premises

Storage Area

12.19 Segregation should be provided for the storage of rejected,

recalled or returned materials or products.
14. Materials, Returned goods, 14.33

미국 Title 21 CFR Part 211

21 CFR Part 211
Subpart K-Returned and Salvaged Drug Products
Sec. 211.204 Returned drug products.

캐나다 GUI-0001

5.0 규정
제조 관리
C.02.012
해석
1.9 리콜 제품을 확인한 후 물품의 처분이 결정될 때까지 안전한 장소에 별도로 보관해야 한다.
품질관리부서
C.02.014
해석
5. 반품된 재료 및 제품 격리로 구분된다. 그들은 공급 업체에 반환, 재가공, 또는 폐기된다. 모든 조치 사항은 기록되어야 한다.

5.0 Regulation
Manufacturing Control
C.02.012
Interpretation
1.9 Recalled products are identified and are stored separately in a secure area until their disposition is determined;
Quality Control Department
C.02.014
Interpretation
5. Rejected materials and products are identified as such and quarantined. They are either returned to the vendors, reprocessed, or destroyed. Actions taken are recorded.

9. 제조위생관리

9.1 작업원의 위생

기 준

가. 작업원은 청정구역과 작업의 종류에 따라 규정된 작업복, 신발, 모자, 마스크 등을 착용하여야 한다.
나. 신규 작업원 및 재직 중인 작업원은 정기적으로 건강진단을 받아야 한다.
다. 전염성질환 등으로 인하여 의약품의 품질에 영향을 미칠 수 있는 작업원은 의약품과 직접 접촉하는 작업에 참여하여서는 안 된다.

해 설

1. 기준 가.

가. 의약품의 제조, 가공, 포장 또는 보관에 관여하는 작업원은 각자의 업무에 적절한 청정 작업복을 착용해야 한다. 의약품의 오염방지를 위해 필요한 경우에는 머리, 얼굴, 손 및 팔 덮개 같은 보호복을 착용한다.
나. 작업원의 손이 노출된 경우 제품 및 제품과 접촉하는 설비에 직접 접촉하는 것은 피하여야 한다.

참고자료

PIC/S Part I

개인위생
2.16 제조소에 출입하는 모든 자는 실행되고 있는 작업에 적합한 보호복장을 입어야 한다.

PERSONAL HYGIENE
2.16. Every person entering the manufacturing areas should wear protective garments appropriate to the operations to be carried out.

WHO GMP Annex 3.

11. 개인위생

11.6 오염으로 부터 제품을 보호하기 위해 작업원은 적절한 머리 덮개를 포함하여 자신이 수행하는 업무에 맞는 깨끗한 보호복을 착용해야 한다. 작업복을 다시 사용하는 경우 적절하게 세탁하고 필요하면 소독 또는 멸균 할 때까지 별도의 밀폐용기에 담아 보관한다.

11.8 임시직이건 정규 직원이건 아니면 계약업체의 직원, 방문객, 고위 경영진, 실사자 등 작업원이 아닌 사람이 생산 지역으로 들어가는 경우 보호 복장의 착용을 포함하여 개인위생 절차를 준수해야 한다.

11. Personal hygiene

11.6 To ensure protection of the product from contamination, personnel should wear clean body coverings appropriate to the duties they perform, including appropriate hair covering. Used clothes, if reusable, should be stored in separate closed containers until properly laundered and, if necessary, disinfected or sterilized.

11.8 Personal hygiene procedures including the use of protective clothing should apply to all persons entering production areas, whether they are temporary or full-time employees or non-employees, e.g. contractors' employees, visitors, senior managers and inspectors.

미국 21 CFR Part 211

Subpart B - 조직 및 작업자

§211.28 작업원의 책임

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

Subpart B - Organization and Personnel

§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.

캐나다 GMP GUI-0001

2. 명문화된 위생 프로그램은 작업원들과 외부방문객을 위한 의복규정과 위생절차를 명백하게 정의한다.

2.1 원료물질, 공정 중에 있는 물질, 의약품등의 오염 가능성이 존재하는 경우, 작업원들과 외부방문객들은 위생적인 의복과 보호덮개를 입어야 한다.

2.2 작업원과 원료물질, 일차 포장물질, 공정 중에 있는 의약품, 의약품 간의 직접적인 피부접촉은 피해야 한다.

2.4 손 위생을 강조하는 개인위생에 관한 요구사항들은 정해져 있어야 하고, 작업원들은 요구사항을 지켜야 한다.

2.5 작업원들의 화장법, 장구류 착용법 등의 요구사항들은 정해져 있어야 하고, 작업원들에 의해 준수되어야 한다.

2.6 적절한 세탁과 그리고 필요한 경우 살균 멸균이 될 때까지 오염된 보호 의복은 재사용 가능하다면 분리되어 보관되어야 한다. 회사의 통제 하에 보호의복을 세탁하는 공식적인 절차가 있어야 한다. 가정용 세탁법은 허용되지 않는다.

2.7 생산장소에 출입하는 모든 사람들에게 보호의복의 사용을 포함하는 개인적인 위생 절차들이 적용되어야 한다.

2. The written hygiene program clearly defines clothing requirements and hygiene procedures for personnel and visitors.

2.1 Where a potential for the contamination of a raw material, in-process material or drug exists, individuals wear clean clothing and protective covering.

2.2 Direct skin contact is avoided between the operator and raw materials, primary packaging materials, in-process drugs or drugs.

2.4 Requirements concerning personal hygiene, with an emphasis on hand hygiene, are outlined and are followed by employees.

2.5 Requirements concerning cosmetics and jewellery worn by employees are outlined and are observed by employees.

2.6 Soiled protective garments, if reusable, are stored in separate containers until properly laundered and, if necessary, disinfected or sterilized. A formalized procedure for the washing of protective garments under the control of the company is in place. Washing

garments in a domestic setting is unacceptable.
2.7 Personal hygiene procedures including the use of protective clothing, apply to all persons entering production areas

일본 MHLW Ordinance No. 179

제2장
섹션3 무균의약품의 생산관리와 품질관리
24조. 생산관리 (7)-b
제조에 참여하는 작업원은 소독된 작업복, 신발, 모자, 마스크를 착용하여야 한다.
섹션4 생물학적제제의 생산관리와 품질관리
27조. 생산관리 (6)-a

Chapter 2
Section 3 Manufacturing Control and Quality Control of Sterile Drugs
Article 24-(7)-a.
Having the personnel engaged in the manufacturing operations wear the clothes, work shoes, caps and masks, which have been disinfected.
Section 4 Manufacturing Control and Quality Control of Biological-origin Drugs, etc.
Article 27-(6)-a

2. 기준 나.

작업원이 원료 또는 반제품을 오염시킬 우려가 있는 질병에 걸리지 않았음을 확인하기 위하여, 작업원에 대한 건강진단을 정기적으로 실시한다.
그리고, 육안검사를 시행하는 작업원들에 대해서는 정기적인 시력검사와 재적격성 평가가 요구된다.

참고자료

PIC/S Part I

개인위생
2.14 전 직원은 입사 시 건강검진을 받아야 한다. 제조업자는 제품의 품

질과 관련된 건강상태에 대해 제조업자가 보고받을 수 있는 지침을 마련할 책임을 진다. 최초 건강검진 이후에도 업무와 개인 건강에 필요한 경우 검진을 실시하여야 한다.
PERSONAL HYGIENE 2.14. All personnel should receive medical examination upon recruitment. It must be the manufacturer's responsibility that there are instructions ensuring that health conditions that can be of relevance to the quality of products come to the manufacturer's knowledge. After the first medical examination, examinations should be carried out when necessary for the work and personal health.

WHO GMP Annex 3.
11. 개인위생 11.1 모든 작업원은 채용 이전과 근무 도중에 건강 검진을 받아야 한다. 육안 검사 수행 작업원인 경우에는 주기적으로 시력 검사를 받아야 한다.
11. Personal hygiene 11.1 All personnel, prior to and during employment, as appropriate, should undergo health examinations. Personnel conducting visual inspections should also undergo periodic eye examinations.

미국 21 CFR Part 211
Subpart B-조직 및 작업원 Sec. 211.28 작업원의 책임 (b) 작업원은 우수한 위생 및 건강습관을 실천해야 한다.
Subpart B - Organization and Personnel §211.28 Personnel responsibilities (b) Personnel shall practice good sanitation and health habits.

캐나다 GMP GUI-0001
1.1 의약품이 제조, 포장, 라벨링이 되고 있는 지역에 출입이 허가된 자는 반드시 작업 전에 건강검진을 받아야 한다. 건강검진은 정기적으로

받아야 한다. 1.2 작업원은 의약품에 부정적인 영향을 끼칠 수 있는 건강상태를 관리자에게 보고하도록 지시되어야 한다. 1.4 의약품에 부정적인 영향을 줄 수 있는 질병 때문에 작업장에서 작업원이 부재상태 일 때, 작업장으로 돌아오기 전에 작업원의 건강상태를 확인해야 한다. 1.6 육안검사를 시행하는 작업원들은 정기적인 시력검사와 재적적성 평가가 요구된다.
1.1 Personnel who have access to any area where a drug is exposed during its fabrication or packaging/labelling must undergo health examinations prior to employment. Medical re-examinations, based on job requirements take place periodically. 1.2 Employees are instructed to report to their supervisor any health conditions they have that could adversely affect drug products. 1.4 When an employee has been absent from the workplace due to an illness that may adversely affect the quality of products, that employee's health is assessed before he or she is allowed to return to the workplace. 1.6 Periodic eye examinations and/or periodic requalification are required for personnel who conduct visual inspections.

일본 MHLW Ordinance No. 179
제2장 섹션4 생물학적제제의 생산관리와 품질관리 27조. 생산관리 (6)-b 작업원은 미생물로 인해 제품을 오염시킬 수 있는 질병에 걸리지 않았음을 확인하기 위하여 6개월을 초과하지 않게 건강검진을 받아야 한다.
Chapter 2 Section 4 Manufacturing Control and Quality Control of Biological-origin Drugs, etc. Article 27-(6)-b Having the personnel undergo medical checkups at intervals not exceeding 6 months in order to verify that they do not suffer from

the diseases which could contaminate, with microorganisms, etc., the products, etc.

3. 기준 다.

의약품 제조에 종사하고 있는 한 어느 누구도 전염성 질환에 감염되지 않았고, 신체 노출부위에 상처가 없도록 해야 한다.
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, 공정물품, 의약품과 직접 접촉해서는 안 된다. 의약품에 부정적 영향을 미칠 가능성이 있는 건강과 관련된 모든 사항을 관리자에게 보고하도록 모든 작업원에게 교육시킨다.

참고자료

PIC/S PART II
14.51 반품된 중간체 또는 API가 보관 또는 운송되기 전 또는 도중의 조건이나 용기의 상태로 보아 품질이 의심되는 경우 반품된 중간체 또는 API는 적절하게 재가공, 재작업 또는 폐기하여야 한다.
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.

WHO GMP Annex 3.
11. 개인위생 11.3 제품 품질에 부정적인 영향을 줄 수 있는 명백한 질환이나 노출 부위에 병소가 있는 것으로 파악된 사람은 그 상태가 더 이상 리스크가 되지 않을 것으로 판단될 때까지 출발물질, 포장자재, 반제품 또는 의약품을 취급해서는 안 된다.
11. Personal hygiene

11.3 Any person shown at any time to have an apparent illness or open lesions that may adversely affect the quality of products should not be allowed to handle starting materials, packaging materials, in-process materials or medicines products until the condition is no longer judged to be a risk.

미국 21 CFR Part 211

Subpart B - Organization and Personnel

§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.

일본 MHLW Ordinance No. 179

제2장

섹션3 무균의약품의 생산관리와 품질관리

24조. 생산관리 (7)-b

미생물로 인해 제품을 오염시킬 수 있는 건강상태인 경우, 작업원은 보고해야한다. (피부 또는 모발의 감염, 감기, 부상을 입었을 때, 원인 모르는 발열 또는 설사와 같은 증상을 보일 때)

섹션4 생물학적제제의 생산관리와 품질관리

27조. 생산관리 (6)-c.

Chapter 2

Section 3 Manufacturing Control and Quality Control of Sterile Drugs

Article 24-(7)-b.

Having the personnel declare of any health conditions which could

contaminate, with microorganisms, etc., the products, etc. (including when suffering from a skin or hair infectious disease or a cold, when injured, when showing such symptoms as fever or diarrhoea of unknown cause, and hereinafter referred to as such).
Section 4 Manufacturing Control and Quality Control of Biological-origin Drugs, etc.
Article 27 -(6)-c,

9.2 작업소의 위생관리

기 준

가. 오염과 혼동을 방지하기 위하여 정리정돈을 잘 하고 청결을 유지할 수 있도록 청소하여야 한다.
나. 작업소의 청소는 청소방법, 청소주기 및 확인방법에 대한 규정에 따라 하여야 한다.
다. 청정구역은 청정등급에 맞는 청정도가 유지되도록 관리하고 정기적으로 점검하여야 한다.
라. 작업소 및 보관소에 음식물을 반입하거나 같은 장소에서 흡연을 하여서는 안 된다.
마. 해충이나 쥐를 막을 대책을 마련하고 정기적으로 점검·확인하여야 한다.

해 설

1. 기준 가.

오염과 혼동을 방지하기 위하여 작업소 내의 물품 및 원자재 등을 잘 정리·정돈하고 작업소에서 발생하는 각종 폐기물 등을 지정된 장소에 보관하여야 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. 작업장 내의 폐기물 보관소(쓰레기통 등), 청소도구는 그 자체로서 오염원이 될 수 있으므로 적절히 관리하여야 한다.

참고자료

미국 21 CFR Part 211

Subpart C - 건물 및 시설

Sec.211.42 디자인 및 구조 특성

(a) 의약품의 제조, 가공, 포장 또는 보관에 사용되는 건물은 청소, 유지관리 및 적절한 작업을 용이하게 수행할 수 있는 적합한 규모, 구조 및 위치를 갖추어야 한다.

(b) 상기의 건물은 서로 다른 원료, 의약품 용기, 마개, 라벨링, 공정 물품 또는 의약품의 혼입을 방지하고 오염을 예방할 수 있게 설비 및 물품을 질서 정연하게 배치하기 위한 적절한 공간을 갖추어야 한다. 건물 내부 또는 건물 사이의 원료, 의약품 용기, 마개, 라벨링, 공정 물품 및 의약품의 이동 흐름은 오염을 방지할 수 있게 설계한다.

Subpart C－Buildings and Facilities

§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.

WHO GMP Annex 3.

16. 우수생산절차

공정작업

16.15 공정 작업을 시작하기 전에 작업 지역과 설비가 깨끗하며 현 작업에 필요하지 않은 출발물질, 제품, 제품 잔류물, 라벨, 문서가 없는지 확인한다.

16. Good practices in production Processing operations

2. 기준 나.

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

WHO GMP Annex 3.
13. 설비 13.6 생산설비를 일정한 주기로 철저하게 세척한다. 13.12 비전용 설비를 여러 의약품 제조에 사용하는 경우에는 교차오염 방지를 위하여 다른 의약품 생산을 시작하기에 앞서 밸리데이션된 세척 절차에 따라 비전용 설비를 세척한다.
13. Equipment 13.6 Production equipment should be thoroughly cleaned on a scheduled basis. 13.12 Non-dedicated equipment should be cleaned according to validated cleaning procedures between production of different pharmaceutical products to prevent cross-contamination.

미국 21 CFR Part 211
Subpart C - 건물 및 시설 Sec 211.56 위생 (b) 위생관련 업무분장과 건물 및 시설의 청소를 위한 청소주기, 방법,

사용설비 및 물품에 대하여 충분히 구체적으로 기술한 절차문서가 있어야 하며, 이 절차 문서를 준수해야 한다
Subpart C－Buildings and Facilities §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.

일본 MHLW Ordinance No. 179
제2장 섹션1 일반적 규정 9조 건물과 설비 (1) 작업장은 활용에 따라 적절히 청소하고 관리하여야 한다. 그리고 문서화절차에 따라 기록해야하고 유지가 필요하다.
Chapter 2 Section 1 General Rules (Buildings and Facilities) Article 9-(1) To be appropriately cleaned and maintained according to the use, to be sterilised where necessary, and to be ensured that records thereof are established and maintained, in accordance with the documented procedure, etc.,

3. 기준 다.

1) 청정구역별로 정해진 청정등급에 적합한 청소와 소독에 관련된 방법 청소주기 및 확인 방법을 설정하여야 하며, 설정한 방법 및 주기대로 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

WHO GMP Annex 3.
12. 시설 생산지역 12.30 생산지역은 효과적으로 환기되어야 하며, 그 곳에서 이루어지는 작업과 취급되는 제품, 그리고 외부환경에서 적절한 공조 시설(온도와 필요한 경우에는 습도의 관리 및 오염과 교차오염 방지에 충분한 수준의 공기 여과 포함)을 구비해야 한다. 생산 지역을 생산 및 비생산 기간에 주기적으로 모니터하여 설계 규격 부합 여부를 확인하여야 한다.
12. Premises Production areas 12.30 Production areas should be effectively ventilated, with air control facilities (including filtration of air to a sufficient level to prevent contamination and cross-contamination, as well as control of temperature and, where necessary, humidity) appropriate to the products handled, to the operations undertaken and to the external environment. These areas should be regularly monitored during both production and non-production periods to ensure compliance with their design specifications.

일본 MHLW Ordinance No.179
제2장 섹션3. 무균의약품의 생산관리와 품질관리 23조. 무균의약품 제조소의 시설 및 설비 (1) 작업소 또는 관리되는 지역(균일한 청정도를 유지하기 위하여 관리되고 있는 통로와 작업장으로 구성된 지역)은 무균제품의 유형, 제형, 공정에 따라 청정도 유지를 위한 시설 및 설비가 필요하다.
Chapter 2 Section 3 Manufacturing Control and Quality Control of Sterile Drugs (Buildings and Facilities of Manufacturing Sites of Sterile Drugs) Article 23-(1) To be ensured that the work rooms or controlled work areas (the areas consisting of the work rooms, corridors, etc. that are controlled so as

to maintain a uniform quality of cleanliness, and hereinafter referred to as such) among the work areas are provided with the buildings and facilities for maintaining the degree of cleanliness according to the type, dosage form and manufacturing process of the products concerned with sterile drugs.

4. 기준 라.

작업소 및 보관소 등 제품의 품질에 영향을 줄 수 있는 모든 지역에서 에서 음식을 섭취하거나 흡연은 금지된다. 갱의실 내 당일 제조에 필요하지 않은 물건, 음식물 등의 반입을 금지하여야 한다. 음식물 섭취 또는 흡연은 작업소 및 보관소와 분리된 휴게실, 식당 또는 지정된 흡연구역 등에서만 허용된다.

참고자료

PIC/S Part I

개인위생

2.17 작업소 및 보관소에서 음식 섭취, 껌을 씹는 행위, 흡연, 음식물, 담배 및 개인의약품 보관은 금지되어야 한다. 일반적으로 제조소 또는 제품이 부정적 영향을 받을 수 있는 모든 기타 구역에서 모든 비위생적인 행위를 금지하여야 한다.

품질관리 구역

3.30 휴게실과 식당은 다른 구역과 분리되어 있어야 한다.

PERSONAL HYGIENE

2.17. Eating, drinking, chewing or smoking, or the storage of food, drink, smoking materials or personal medication in the production and storage areas should be prohibited. In general, any unhygienic practice within the manufacturing areas or in any other area where the product might be adversely affected, should be forbidden.

QUALITY CONTROL AREAS

3.30 Rest and refreshment rooms should be separate from other areas

캐나다 GMP GUI-0001
규정 C.02.008 2.3 생산 장소에서 그리고 의약품 품질에 부정적인 영향을 줄 수 있는 어떠한 공간에서도 흡연, 식음료섭취, 씹는 것과 같은 비위생적인 행동들과 식물, 음식, 음료, 흡연물질, 개인적은 의료용품을 지니고 있는 것은 허용되지 않는다.
Regulation C.02.008 2.3 Unsanitary practices such as smoking, eating, drinking, chewing, and keeping plants, food, drink, smoking material and personal medicines are not permitted in production areas or in any other areas where they might adversely affect product quality.

5. 기준 마.

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 위탁관리한 내용에 대해 확인한 후 적절한 조치를 하여야 한다.

참고자료

PIC/S Part I
3. 건물 및 설비 3.4 건물은 벌레나 다른 동물의 침입으로부터 최대한 보호할 수 있도록 설계하고 필요한 설비를 갖추어야 한다.
CHAPTER 3. PREMISES AND EQUIPMENT 3.4. Premises should be designed and equipped so as to afford maximum protection against the entry of insects or other animals.

WHO GMP Annex 3.
12. 시설 일반사항 12.9 시설은 곤충이나 새 기타 동물의 유입에 대한 최대한의 보호 기능을 발휘할 수 있도록 설계하고 그에 필요한 것들을 구비해야 한다. 설치류와 유해 생물 관리를 위한 절차를 구비해야 한다.
12. Premises General 12.9 Premises should be designed and equipped so as to afford maximum protection against the entry of insects, birds or other animals. There should be a procedure for rodent and pest control.

9.3 제조설비의 세척

기 준

가. 제조설비의 세척에 사용하는 세제 또는 소독제는 잔류하거나 적용하는 표면에 이상을 초래하지 아니하는 것이어야 한다.

나. 세척한 제조설비는 다음 사용 시까지 오염되지 아니하도록 유지·관리하여야 한다.

다. 제조설비의 세척은 세척작업원, 세척작업일 및 세척에 사용된 약품 등을 기재한 세척기록과 그 기계·설비를 사용한 품목 등 사용기록을 날짜순으로 작성하여 갖추어 두어야 하되, 세척기록과 사용기록은 통합하여 작성할 수 있다.

해 설

1. 기준 가.

기계·설비 등의 세척을 위하여 청소용 세제 또는 소독제는 오염을 유발하지 않는 것으로 선정하여 사용하고, 이의 적절한 사용에 관한 규정 및 기록 문서를 비치해 두어야 한다.

참고자료

미국 21 CFR Part 211
Subpart C - 건물 및 시설 Sec.211.56 위생 (a) 의약품의 제조, 가공, 포장 또는 보관에 사용되는 모든 건물은 깨끗하고 위생적인 상태로 유지해야 한다. (실험동물 이외의) 상기 건물은 설치류, 조류, 곤충류 및 기타 해충의 침입이 없는 상태로 관리해야 한다. 쓰레기 및 유기 폐기물은 적시에 위생적인 방식으로 보관하고 폐기한다. (c) 적합한 살서제, 살충제, 살진균제, 훈증제 및 세척제와 소독제의 사용방법에 대한 절차 문서를 구비해야 한다. 설비, 원료, 의약품 용기, 마개, 포장자재, 라벨링 자재 또는 의약품의 오염을 방지할 수 있도록 상기 절차 문서를 설계하며, 이 절차 문서를 준수한다. 살충제 및 살진균제는 "연방 살충제, 살진균제 및 살서제법(7 U.S.C 135)"에 의거하여 등록된 것이어야 하며 이에 따라 사용해야 한다.
Subpart C—Buildings and Facilities §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. (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).

PIC/S Part I
제3장 건물 및 설비

설비 3.37 세척 및 청소설비는 오염원이 되지 않는 것으로 선택하고 사용하여야 한다.
CHAPTER 3. PREMISES AND EQUIPMENT EQUIPMENT 3.37. Washing and cleaning equipment should be chosen and used in order not to be a source of contamination.

WHO GMP Annex 3.
13 설비 13.8 세척, 청소, 건조 설비는 오염을 유발하지 않는 것으로 선정하여 사용한다.
13. Equipment 13.8 Washing, cleaning and drying equipment should be chosen and used so as not to be a source of contamination.

캐나다 GMP GUI-0001
3.2 청소에 사용되었던 제품들(e.g., 세제, 용제, etc.)의 잔류물질도 기기에서 제거되어야 한다.
3.2 Residues from the cleaning process itself (e.g., detergents, solvents, etc.) are also removed from equipment.

2. 기준 나.

1) 세척한 제조설비는 세척 후 청결상태를 적절하게 식별할 수 있도록 하고, 청결이 유지되는 시간과 다음 사용까지 오염 방지를 위한 방법에 대해 근거를 마련하여 규정을 마련하고 이 규정에 따라 유지·관리하여야 한다.
2) 설비는 적절한 방법으로 내용물과 청결 상태가 식별되어야 한다.

참고자료

PIC/S Part I

제3장 건물 및 설비

설비

3.36 제조설비는 쉽고 충분히 세척할 수 있도록 설계하여야 한다. 설비는 상세한 절차 문서에 따라 세척하여야 하며 깨끗하고 건조된 상태로만 보관하여야 한다.

CHAPTER 3. PREMISES AND EQUIPMENT

EQUIPMENT

WHO GMP Annex 3.

16. 우수 생산 절차

공정작업

16.18 설비 세척 이후부터 사용 전까지의 설비 보관 기간이 설정되어 있어야 하며, 데이터를 근거로 이 기간을 설정 한다.

16. Good practices in production

16.18 Time limits for storage of equipment after cleaning and before use should be stated and based on data

미국 21 CFR Part 211

Subpart D- 설비

Sec. 211.67 설비 세척 및 유지 관리

(b) 의약품의 제조, 가공, 포장 또는 보관에 사용되는 기구를 포함한 설비의 세척과 유지관리에 대한 절차 문서를 확립하고 이를 준수한다. 다음 사항을 포함하여 절차 문서를 작성한다.

(1) 설비세척과 유지관리 업무의 분장

(2) 적절한 경우에는 위생처리 일정을 포함한 유지 관리 및 세척일정

(3) 세척 및 유지 관리 작업 방법, 사용 설비 및 물품에 대한 상세한 설명과 적절한 세척 및 유지 관리를 위해 필요한 설비의 분해와 조립방법

(4) 이전 작업 배치 표시물의 제거 또는 말소

(5) 사용 전까지 깨끗한 설비가 오염되지 않도록 하기 위한 보호 조치

(6) 사용 직전 설비의 청결도 검사

Subpart D－Equipment

§211.67 Equipment cleaning and maintenance

(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.

캐나다 GMP GUI-0001
3.3 규칙적인 청소와 보관으로 미생물의 증식을 억제하고 있다는 증거가 있어야 한다. 필요한 경우, 포자(spores)를 제거하기 위하여 살균제와 살균기를 사용할 필요가 있다(e.g., isopropyl alcohol).
3.3 Evidence is available demonstrating that routine cleaning and storage does not allow microbial proliferation; Where necessary, sanitisers and disinfectants are filtered to remove spores(e.g., isopropyl alcohol).

3. 기준 다.

1) 기계·설비는 의약품의 품질에 부정적 영향을 미치지 않도록 적절한 방법으로 청소, 관리 및 소독하여야 한다.
2) 의약품을 제조, 가공, 포장 또는 보관에 사용하는 기계(기구를 포함한다)를 청소하고 청결을 유지하는 방법에 관한 지침서를 마련하고 이를 지켜야 한다.
3) 청결유지, 청소, 소독 및 점검에 대한 기록을 남겨야 한다. 예를 들어, 청소, 정비 및 사용에 관한 내용을 날짜와 시간, 사용제품, 로트번호와 함

께 기계별 사용기록부에 기록하여야 한다.

참고자료

WHO GMP Annex 3.

15. 문서

SOP와 기록서

15.48 세척 및 위생 관리 업무 분장을 규정하고 세척일정, 방법, 사용 설비 및 재료, 세척 대상 시설 및 설비를 상세히 기술한 절차문서가 있어야 한다. 이들 절차 문서를 준수해야 한다.

15. Documentation

Standard operating procedures and records

15.48 There should be written procedures assigning responsibility for cleaning and sanitation and describing in sufficient detail the cleaning schedules, methods, equipment and materials to be used and facilities and equipment to be cleaned. Such written procedures should be followed

일본 MHLW Ordinance No. 179

제2장

섹션1 일반적 규정

10조. 생산관리

(6) 시설과 설비의 세척을 확인하고, 검증결과를 기록으로 남기고 관리한다.

Chapter 2

Section 1 General Rules

(Manufacturing Control)

Article 10-(6)

To verify that the buildings and facilities are cleaned, and to establish and maintain records concerned with the results of the verification

10. 원자재 및 제품의 관리

10.1 입고관리

기 준

가. 반입된 원자재는 시험결과 적합판정이 날 때까지 격리·보관하여야 한다. 다만, 적합판정을 받은 원자재와 확실하게 구분할 수 있는 대책이 마련되어 있는 경우에는 그러하지 아니하다.

나. 반입된 원자재의 외관 및 표시사항을 확인하고 제조번호가 없는 경우에는 관리번호를 부여하여 겉포장의 먼지를 제거한 후 보관하여야 한다.

다. 원자재가 반입되면 제조단위 또는 관리번호별로 시험용 검체를 채취하고 시험 중임을 표시하며, 검체의 용기·포장에 검체명, 제조번호, 채취일자, 채취자 등을 표시하여야 한다.

해 설

1. 기준 가.

반입된 원자재는 품질(보증)부서 검사 결과 적합판정이 날 때까지 격리·보관하여야 한다.

참고자료

PIC/S Part I

제5장 제조

5.5 입고 원자재와 완제품은 입고 또는 처리 직후 사용 또는 출하 승인이 날 때까지 물리적 또는 행정적으로 격리하여야 한다.

5.6 구입한 반제품과 벌크제품은 입고 시 출발물질과 동일하게 취급하여야 한다.

Chapter 5. Production

5.5 Incoming materials and finished products should be physically or administratively quarantined immediately after receipt or processing, until they have been released for use or distribution.

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

WHO GMP Annex 3.

14. 물품

일반사항

14.4 접수 또는 가공 이후에 접수 물품과 최종제품의 사용 또는 유통에 대한 승인이 나기까지, 접수 물품과 제종제품을 즉시 격리 시켜야 한다.

14. Materials

General

14.4 All incoming materials and finished products should be quarantined immediately after receipt or processing, until they are released for use or distribution.

미국 21 CFR Part 211

Subpart E 원료, 의약품 용기, 마개의 관리

Sec. 211.82 미시험 원료, 의약품 용기, 마개의 접수 및 보관

(b) 원료, 의약품 용기 및 마개를 시험하거나 검사하고 사용 승인이 날 때까지 격리 상태로 보관한다. 보관방법은 211.80의 기준에 부합해야 한다.

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

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 §211.80

캐나다 GMP GUI-0001

제조 관리

규정 C.02.011 해설 16. 수령 즉시, 원료, 포장자재, 공정 중(중간)의약품, 벌크의약품은 설명, 문서화, 라벨링되어야 하고 품질관리부서에 의해 적합 판정이 나기 전까지는 격리 보관되어야 한다. 원료 시험 규정 C.02.009 (1) 원료의 각 로트나 배치는 의약품의 제조에 사용되기 전에 원료에 대한 세부항목에 대하여 시험되어야 한다.
Manufacturing Control Regulation C.02.011 Interpretation 16. Raw Material Testing Regulation C.02.009 (1) Each lot or batch of raw material shall be tested against the specifications for the raw material prior to its use in the fabrication of a drug.

일본 MHLW Ordinance No. 179
제2장 섹션1. 일반적 규정 11조. 품질관리 (5) (2)항에서 구체화된 테스트의 결과를 판단하여 제조부서에 판단결과를 보고해야한다.
Chapter 2 Section1. General Rules Article 11. Quality Control (5) To judge the results of the testing specified in preceding Item (2), and to report in writing the results of the judgement to the manufacturing department, and

2. 기준 나.

1) 입고 시 마다 포장 및 밀봉상태가 완전한지, 납품서와 공급자 라벨이 일

치하는지 용기를 확인하여야 한다.

2) 보관소에 있는 출발물질에는 적절히 표시하여야 한다. 표시라벨에는 최소한 다음 정보가 기재되어야 한다.

가) 제품의 지정명칭과 해당하는 경우 내부 참조 코드

나) 입고 시 부여된 제조번호

다) 내용물의 상태(예를 들어 격리, 시험중, 적합, 부적합)

라) 유효기간 또는 재시험 예정일자

3) 완전한 컴퓨터화된 보관시스템을 사용하는 경우 위의 모든 정보를 라벨에 읽을 수 있는 형태로 표시할 필요는 없다.

4) 품질관리부서의 적합판정을 받고 유효기간 이내에 있는 출발물질만 사용하여야 한다.

참고자료

PIC/S Part I

Chapter 3 Premises and Equipment

3.20. Receiving and dispatch bays should protect materials and products from the weather. Receptions areas should be designed and equipped to allow containers of incoming materials to be cleaned where necessary before storage.

Chapter 5. Production

GENERAL

5.3 All incoming materials should be checked to ensure that the consignment corresponds th the order. Containers should be cleaned where necessary and labelled with the prescribed data.

Starting Materials

5.27 For each delivery, the containers should be checked for integrity of package and seal and for correspondence between the delivery note and the supplier's labels.

5.29 Starting materials in the storage area should be appropriately labelled (see Chapter 5, Item 13). Labels should bear at least the following information:

- the designated name of the product and the internal code reference

where applicable;
- a batch number given at receipt;
- where appropriate, the status of the contents (e.g. in quarantine, on test, released, rejected);
- where appropriate, an expiry date or a date beyond which retesting is necessary.

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

5.31 Only starting materials which have been released by the Quality Control Department and which are within their shelf-life should be sued.

WHO GMP Annex 3.

14. 물품

출발물질

14.9 접수물품의 컨테이너에 대하여 포장 및 밀봉상태의 완전성과 주문서, 납품문서, 공급업체 라벨 사이의 일치 여부를 점검한다.

14.10 모든 접수물품에 대하여 주문 내용과 일치하는지 점검한다. 필요한 경우에 컨테이너를 청소하고, 필요하면 지정 정보가 기재된 라벨을 부착한다. 용기에 라벨을 추가로 부착하는 경우에는 최종 정보가 소실되지 않도록 해야 한다.

14. Materials

Starting materials

14.9 For each consignment, the containers should be checked for at least integrity of package and seal and for correspondence between the order, the delivery note, and the supplier's labels.

14.10 All incoming materials should be checked to ensure that the consignment corresponds to the order. Containers should be cleaned where necessary and labelled, if required, with the prescribed information. Where additional labels are attached to containers, the original information should not be lost

미국 21 CFR Part 211

Subpart E 원료, 의약품 용기, 마개의 관리

211.80 일반사항

(d) 각 접수 물품을 구성하는 로트별로 고유 코드를 부여하고 원료, 의약품 용기 또는 마개 컨테이너 각각 또는 컨테이너 그룹을 고유 코드로 식별 표시한다. 이 코드를 사용해 각 로트의 처리 내역을 기록한다. 로트별로 '격리보관', '적합'또는 '부적합'과 같이 현 상태를 적절하게 식별 표시한다.

211.82 미시험 원료, 의약품 용기, 마개의 접수 및 보관

(a) 원료, 의약품 용기 및 마개를 접수한 다음에는 수용에 앞서 각 컨테이너 또는 컨테이너 그룹별로 내용물 관련 라벨링의 적절성, 콘테이너의 손상 또는 밀봉 상태 파손여부, 오염여부를 육안으로 검사한다.

211.84 원료, 의약품 용기 및 마개의 시험과 적합 또는 부적합 판정

(c) 다음 절차에 따라 검체를 채취한다.

(1) 필요한 경우에 원료에 오염물질이 유입되지 않는 방식으로 원료 컨테이너를 청소하여야 한다.

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

211.80 General requirements

(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).

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.

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

(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.

캐나다 GMP GUI-0001

원료 시험

규정 C.02.010

해설

5. 원료의 납품 또는 배송이 다른 배치로 구성되어 있는 경우, 각 배치는 샘플링, 테스트, 반출의 목적으로 분리되어야 한다.
6. 동일한 배치의 원료가 연속적으로 수령되는 경우, 이 배치 또한 샘플링, 테스트, 반출의 목적으로 분리되어야 한다.

제조 관리

규정 C.02.011

해설

17. 각 용기에 있는 내용물 확인을 위한 절차가 있으며, 샘플이 채취된 용기는 식별되어야 한다.
18. 각각의 배송물에 대해서 모든 용기는 포장 및 밀봉상태가 완전한지 확인되어야 하고 주문, 배송 인수증 그리고 공급업체 라벨의 정보가 동일한지 확인해야한다.

Raw Material Testing

Regulation C.02.010

Interpretation

5. If a delivery or shipment of raw material is made up of different batches, each batch is considered as separate for the purposes of sampling, testing, and release.
6. If the same batch of raw material is subsequently received, this batch is also considered as separate for the purpose of sampling, testing, and release.

Manufacturing Control

Regulation C.02.011

Interpretation

17. Procedures are in place to ensure the identity of the contents of

each container. Containers from which samples have been drawn are identified.

18. For each consignment, all containers are checked for integrity of package and seal and to verify that the information on the order, the delivery note and the vendor's labels is in agreement.

3. 기준 다.

가. 모든 원자재와 제품은 제조자가 정한 적절한 조건 하에서 제조단위를 분리하고 재고회전이 가능한 정돈된 상태로 보관하여야 하고 원자재는 한 번에 입고된 분량에 여러 제조단위가 섞여 있는 경우 각 제조단위에 대해 검체채취, 시험 및 사용승인을 실시하여야 한다.

나. 출발물질 각 용기의 내용물을 확인하기 위한 적절한 절차 또는 조치가 있어야 한다. 검체를 채취한 벌크용기에는 표시하여야 한다. 검체채취는 다음 사항을 기술한 승인된 절차문서에 따라 실시하여야 한다.

1) 검체채취 방법
2) 사용 설비
3) 검체 채취량
4) 모든 필요한 검체 소분에 대한 설명
5) 사용되는 검체 용기 종류 및 조건
6) 검체 채취한 용기의 표시
7) 특히 무균물질 또는 유해물질과 관련하여 검체 채취시 준수하여야 할 모든 특별 주의사항
8) 보관조건
9) 검체채취설비의 세척 및 보관에 대한 설명

다. 검체 용기에는 내용물, 제조번호, 검체채취일 및 검체채취용기를 표시하는 라벨을 붙여야 한다.

참고자료

PIC/S Part I

GENERAL

5.7 All materials and products should be stored under the appropriate conditions established by the manufacturer and in an orderly fashion

to permit batch segregation and stock rotation.

STARTING MATERIALS

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

5.30 There should be appropriate procedures or measures to assure the identity of the contents of each containers of starting material. Bulk containers from which samples have been drawn should be identified (see Chapter 6, Item 13).

SAMPLING

6.11 The sample taking should be done in accordance with approved written procedures that describe:

- the method of sampling;
- the equipment to be used;
- the amount of the sample to be taken;
- instructions for any required sub-division of the sample;
- the type and condition of the sample container to be used;
- the identification of containers sampled;
- any special precautions to be observed, especially with regard to the sampling of sterile or noxious materials;
- the storage conditions;
- instructions for the cleaning and storage of sampling equipment.

6.12. Reference samples should be representative of the batch of materials or products from which they are taken. Other samples may also be taken to monitor the most stressed part of a process (e.g. beginning or end of a process).

6.13. Sample containers should bear a label indicating the contents, with the batch number, the date of sampling and the containers from which samples have been drawn.

WHO GMP Annex 3.

14. 물품

출발물질

14.12 일회 납품 물량이 서로 다른 여러 배치로 구성된 경우, 배치별로

검체를 채취하고 시험하고 사용 승인 한다.

14.13 보관지역의 출발물질에 적절하게 라벨을 부착한다. 적어도 다음 사항을 라벨에 표기한다.

(a) 지정된 제품명칭 및 해당되는 내부코드

(b) 공급업체가 부여한 배치 번호와 추적관리를 위해 제조업체가 접수시에 부여한 관리번호 또는 배치번호

(c) 내용물의 상태(예 격리보관, 시험중, 승인, 부적합, 반환, 리콜)

(d) 적절한 경우 유효일자 또는 재시험이 필요한 일자.

충분히 밸리데이션된 컴퓨터화된 저장시스템을 사용하는 경우에는 위의 모든 정보를 라벨에 읽을 수 있는 형식으로 나타낼 필요는 없다.

14. Materials

Starting materials

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

14.13 Starting materials in the storage area should be appropriately labelled. Labels should bear at least the following information:

(a) the designated name of the product and the internal code reference where applicable;

(b) the batch number given by the supplier and, on receipt, the control or batch number given by the manufacturer, if any, documented so as to ensure traceability;

(c) the status of the contents (e.g. on quarantine, on test, released, rejected, returned, recalled);

(d) where appropriate, an expiry date or a date beyond which retesting is necessary.

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

미국 21 CFR Part 211

Subpart E 원료, 의약품 용기, 마개의 관리

211.84 미시험 원료, 의약품 용기, 마개의 시험과 적합 또는 부적합 판정

(b) 로트별로 입고 시 마다 대표검체를 채취하여 시험 또는 검사를 실

시한다.

(c) 다음 절차에 따라 검체를 채취한다.

(5) 다음 정보를 파악할 수 있게 검체 용기에 표시를 한다. 검체명, 로트번호, 검체를 채취한 컨테이너, 검체 채취 일자, 그리고 검체 채취자의 이름

Subpart E Control of Components and Drug Product Containers and Closures

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.

(c) Samples shall be collected in accordance with the following procedures:

(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.

캐나다 GMP GUI-0001

원료 시험

규정 C.02.009

해설

6. 원료의 각 로트나 배치의 샘플은 세부항목에 대하여 완전히 테스트되어야 한다. 샘플링은 적절하며 통계적으로 검증된 계획에 따라 수행되어야 한다.

포장자재시험

규정 C.02.016

해설

6. 포장자재에 대한 샘플링 계획은 수령된 양, 요구되는 품질의 레벨, 재료의 성질(e.g., 1차 포장자재 혹은 표시자재), 생산방법, 포장자재 제조자의 품질보증시스템에 대한 지식을 고려해야한다. 샘플의 수는 통계적으로 결정되어야 하고 샘플링 계획에 명시되어야 한다.

샘플

규정 C.02.026

해설

2. 원료의 각 로트나 배치의 샘플(활성, 비활성 원료 포함)은 그 의약품의 제조자에 의해 보유되어야 한다.

2.1 샘플은 채취된 원료와 동일하거나 동등한 포장시스템, 혹은 원료의 공급업체의 포장시스템보다 더 보호되는 시스템에 보관되어야 한다.

2.2 샘플은 포장업체에 의해 권고되는 상태 하 보관되어야 한다.

2.3 보존샘플은 작성된 절차에 따라 유지되어야 한다.

품질관리부서

규정 C.02.015

해설

4. 원료, 포장자재, 반제품, 벌크제품 그리고 최종제품의 샘플링은 문서화된 세부절차에 따라 진행되어야 한다. 샘플은 재료의 채취된 배치를 대표해야한다.

Raw Material Testing

Regulation C.02.009

Interpretation

6. A sample of each lot of raw material is fully tested against specifications. Sampling is conducted according to a suitable statistically valid plan.

Packaging Material Testing

Regulation C.02.016

Interpretation

6. The sampling plan for packaging materials should take into account: the quantity received, the level of quality required, the nature of the material (e.g., primary packaging materials and/or printed packaging materials), the production methods, and knowledge of the Quality Assurance system of the packaging materials manufacturer. The number of samples taken should be determined statistically and specified in a sampling plan.

Samples

Regulation C.02.026

Interpretation

2. A sample of each lot or batch of a raw material (including both

active and inactive ingredients), is retained by the fabricator of the drug.

2.1 The sample is stored in the same packaging system in which the raw material is stored or in one that is equivalent to or more protective than the vendor's packaging system of the raw material.

2.2 The sample is stored under the conditions recommended by the vendor.

2.3 Retention samples are maintained in accordance with a written procedure.

Quality Control Department

Regulation

C.02.015

Interpretation

4. The sampling of raw materials, packaging materials, in-process drugs, bulk drugs, and finished products is carried out in accordance with detailed written procedures. Samples are representative of the batches of material from which they are taken.

일본 MHLW Ordinance No. 179

제2장

섹션1 일반적 규정

11조. 품질관리

(1) 원자재가 반입되면 로트별로 시험을 하기위해서 샘플을 채취한다. 채취에 대한 기록을 남기고 관리한다.

Chapter 2

Section 1 General Rules

Article 11-(1) (Quality Control)

To collect samples necessary for testing from each lot of the products, etc. and from each controlled unit of the packaging and labelling materials, and to establish and maintain records of the collection,

10.2. 보관관리

기 준

가. 보관업무에 종사하지 아니하는 자의 보관소 출입을 제한하여야 한다.

나. 원료약품, 자재, 완제품, 부적합품 및 반품된 제품은 각각 구획된 장소에 종류별로 보관하여야 한다. 다만, 원자재 및 완제품이 혼동을 일으킬 우려가 없는 시스템에 의하여 보관되는 경우에는 그러하지 아니하다.

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 아니하도록 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, 반제품 및 완제품은 품질에 나쁜 영향을 미치지 아니하는 조건에서 보관하여야 한다.

사. 표시재료는 제품별, 종류별로 구분·보관하여야 하며 표시내용이 변경된 경우에는 이전의 자재와 섞이지 아니하도록 하기 위한 조치를 강구하여야 한다.

해 설

1. 기준 가.

원자재, 완제품, 부적합품 및 반품 등의 도난, 분실, 변질 등을 방지하기 위해 보관소의 출입을 제한하고, 보관소 출입대장을 기록하여야 한다.

참고자료

PIC/S Part I

제3장 건물 및 설비

3.21 별도의 구역에 저장함으로써 격리상태를 확보하는 경우 이러한 구

역은 명확하게 표시되어야 하고 유권한자만 이 구역에 출입할 수 있어야 한다. 물리적인 격리를 대체하는 모든 시스템은 동등한 보안성을 제공하여야 한다.
Chapter 3. Premises and Equipment

미국 21 CFR Part 211
Subpart G -포장 및 라벨링 관리 Sec.211.122자재 검사 및 사용 기준 (d) 허가받은 작업원만 보관지역에 출입할 수 있어야 한다.
Subpart G－Packaging and Labeling Control Sec.211.122 Materials examination and usage criteria. (d) Access to the storage area shall be limited to authorized personnel.

캐나다 GMP GUI-0001
건물 규정 C.02.004 해석 6.3 물리적으로 격리되는 지역이 사용되는 경우, 그 지역은 잘 표시되어야 하고 지정된 사람으로 접근이 제한되어야 한다. 전자 격리가 사용되는 경우, 전자적입 접근은 지정된 직원으로 제한되어야 한다. 제조 관리 포장 작업 43. 포장자재는; 43.1 규정 C.02.006에 서술된 자격을 가지는 사람에 의해 감독되는 지정된 직원에 의해 접근이 제한되는 장소에 보관되어야 한다.
Premises Regulation C.02.004 6.3 Where physical quarantine areas are used, they are well marked, with access restricted to designated personnel. Where electronic quarantine is used, electronic access is restricted to designated personnel. Manufacturing control

Packaging Operations

43. Printed packaging materials are;

43.1 stored in an area to which access is restricted to designated personnel who are supervised by persons who have the qualifications outlined under Regulation C.02.006;

일본 MHLW Ordinance No. 179

제2장

섹션3. 무균의약품의 제조관리와 품질관리

24항. 제조관리

(6) a. 작업소에 들어갈 때 작업에 종사하지 아니하는 자의 출입을 제한해야 한다.

Chapter 2

Section3. Manufacturing Control and Quality Control of Sterile Drugs

Article 24. Manufacturing Control

(6) a. Placing as much restriction as possible on the personnel other than those engaged in the manufacturing operations entering the work areas,

2. 기준 나.

원료약품, 자재, 반제품 및 완제품은 각각 종류별 또는 제조번호 별로 보관하여야 한다. 부적합, 회수, 반품된 원자재 또는 제품을 보관하는 격리구역이 있어야 한다.

참고자료

PIC/S Part I

Chapter 3. Premises and Equipment

3.23. Segregated areas should be provided for the storage of rejected, recalled or returned materials or products.

WHO GMP Annex 3.

12. 시설

보관지역

12.15 출발물질과 포장자재, 중간제품, 벌크제품, 최종제품, 격리 보관중인 제품, 출하 승인제품, 부적합품, 반품 또는 리콜제품 등 각 종 물품과 제품을 유형별로 적절하게 분리/구분하여 체계적으로 보관할 수 있게 보관지역은 충분한 용량을 갖추어야 한다.

12. Premises

Storage areas

12.15 Storage areas should be of sufficient capacity to allow orderly storage of the various categories of materials and products with proper separation and segregation: starting and packaging materials, intermediates, bulk and finished products, products in quarantine, and released, rejected, returned or recalled products.

미국 21 CFR Part 211

211.89 부적합 원료, 의약품 용기, 마개

부적합 원료, 의약품 용기, 마개는 그 상태를 표시하고 격리 보관 시스템에서 관리하여, 상기 물품의 사용이 적합하지 않은 제조 또는 가공 작업에 투입되지 않도록 하여야 한다.

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.

캐나다 GMP GUI-0001

포장 작업

48. 원료, 포장재료, 반제품, 벌크제품과 완제품은

(a) 분리된 장소에 보관하고 즉각적으로 생산 공간에서 제거되어야 하며,

(b) 품질과 안정성을 보존하기 위해 품질관리부서에 의하여 고안된 조건하에 운반되어야 한다.

Packaging Operations

48. Raw materials, packaging materials, intermediates, bulk drugs and finished products are (a) stored in locations that are separate and removed from immediate manufacturing areas, and (b) transported under conditions designated by the quality control department to preserve their quality and safety.

3. 기준 마.

시험결과 부적합으로 판정된 원료약품 또는 자재에 부적합 표시하여 다른 원료약품 또는 자재와 구획하여 접근을 제한하도록 보관하고 반품하거나 폐기 처리한다.

참고자료

WHO GMP Annex 3.

14. 물품
반품, 회수품, 재가공품, 재작업품
14.28 부적합 물품과 제품은 그 상태를 명확하게 표시하고 접근 제한 지역에 별도로 보관한다. 공급업체에 반환하거나 적절한 경우에는 적시에 재가공 또는 폐기한다. 어떤 조치를 취하더라도 권한이 있는 작업원의 승인을 받고 그 기록을 기록해야 한다.

14. Materials
Rejected, recovered, reprocessed and reworked materials

4. 기준 바.

보관소는 우수한 보관조건을 확보할 수 있도록 설계하고 조정하여야 한다. 특히 보관소는 깨끗하고 건조하여야 하며 적절한 온도 범위 내로 유지되어야 한다. 특별한 보관 조건(예를 들어 온도, 습도)이 요구되는 경우 이러한 조건을 제공, 확인하고 모니터링해야 한다.

참고자료

PIC/S Part I

Chapter 3 PREMISES AND EQUIPMENT

Storage Areas

3.19. Storage areas should be designed or adapted to ensure good storage conditions. In particular, they should be clean and dry and maintained within acceptable temperature limits. Where special storage conditions are required(e.g. temperature, humidity) these should be provided, checked and monitored.

WHO GMP Annex 3.

12 시설

보관지역

12.16 보관지역은 우수한 보관 조건을 확보할 수 있도록 설계하고 조정한다. 특히 깨끗하고 건조해야 하며 충분한 조명이 제공되고 적합한 온도 범위 이내에서 유지되어야 한다. 특히 보관조건이 필요한 경우에(예: 온도, 습도) 에는 이 조건을 확보하여 관리하고 모니터하고 기록한다.

12. Premises

Storage areas

12.16 Storage areas should be designed or adapted to ensure good storage conditions. In particular, they should be clean, dry, sufficiently lit and maintained within acceptable temperature limits. Where special storage conditions are required (e.g. temperature, humidity) these should be provided, controlled, monitored and recorded where appropriate.

미국 21 CFR Part 211

Subpart E - 원료, 의약품 용기, 마개의 관리

211. 94 의약품 용기 및 마개

(b) 용기 마개 시스템은 보관 및 사용 중에 의약품의 오염 또는 품질 저하를 유발할 수 있는 예상 가능한 외적 요인으로 부터 적절하게 보호할 수 있어야 한다.

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

211.94 Drug product containers and closures.

(b) Container closure systems shall provide adequate protection against foreseeable external factors in storage and use that can cause deterioration or contamination of the drug product.

캐나다 GMP GUI-0001

품질관리부서

규정 C.02.015

해설

3. 보관 및 운송조건에 대한 가이드라인 및 절차를 보장해야 한다. 온도, 습도, 조명 제어, 재고 회전, 위생 및 품질과 의약품의 안전한 유통을 유지하기 위해 필요한 다른 주의사항

Quality Control Department

Regulation C.02.015

Interpretation

3. Ensuring that guidelines and procedures are in place and implemented for storage and transportation conditions, such as: temperature, humidity, lighting controls, stock rotation, sanitation, and any other precautions necessary to maintain the quality and safe distribution of the drug.

10.3. 원생약의 보관관리

기 준

가. 원생약은 적합판정된 한약원료와 구획하여 보관하여야 한다.

나. 보관소는 적절한 온도 및 습도가 유지되도록 정기적으로 점검·기록하여야 한다.

다. 쥐, 해충, 미생물 등으로부터 오염되지 아니하도록 관리하여야 한다.

라. 곰팡이의 증식과 충해를 방지하기 위하여 약제를 살포하거나 훈증하는 경우 약전에 따르고, 훈증기록은 3년간 보존한다.

해 설

1. 기준 가.

원생약은 일반합성 원료와는 별도로 구획·보관하여야 한다. 특히 원생약의 경우 적절한 온·습도를 유지하고 방충이나 미생물 오염을 막을 수 있는 적절한 방법에 대한 문서화된 절차를 마련하여야 한다.

참고자료

PIC/S PIC/S Annex 7.
건물 보관소 1. 생약(한약)은 구별된 장소에서 보관하여야 한다. 보관소는 곤충이나 동물, 특히 설치류의 출입을 막을 수 있는 시설을 갖추어야 한다. 효과적인 조치를 취하여, 원생약 등으로 인한 동물 및 미생물의 확산을 방지하고 발효 혹은 곰팡이 증식, 교차 오염을 방지한다. 입고된 생약(한약) 및 시험 승인된 생약(한약)을 보관하기 위하여 별도의 구역이 있어야 한다. 보관소는 통풍이 잘 되어야 하며, 컨테이너는 공기 순환이 원활하도록 배치하여야 한다. 2. 보관소는 특히 먼지가 발생하는 경우에는 청결과 유지보수를 위하여 특별한 주의를 기울여야 한다. 3. 생약(한약) 및 생약 추출·분획물 등(한약분말, 한약엑스 등)을 보관할 때는 습도, 온도, 차광과 같은 특별한 조건이 필요할 수 있으며, 해당 조건에 맞는 환경을 조성하고 점검하여야 한다.
PREMISES Storage areas 1. Crude (i.e. unprocessed) plants should be stored in separate areas. The storage area should be well ventilated and be equipped in such a way as to give protection against the entry of insects or other animals, especially rodents. Effective measures should be taken to prevent the spread of any such animals and microorganisms brought in with the crude plant and to prevent cross-contamination. Containers

should be located in such a way as to allow free air circulation.
2. Special attention should be paid to the cleanliness and good maintenance of the storage areas particularly when dust is generated.
3. Storage of plants, extracts, tinctures and other preparations may require special conditions of humidity, temperature or light protection; these conditions should be provided and monitored.

2. 기준 나.

가. 보관소 및 전처리(선별, 세척, 건조, 절단) 작업장은 교차오염을 방지할 수 있도록 관리하고 온·습도 보관조건에 맞게 관리한다.

나. 한약제제용 원료의 제조작업장은 작업환경이 품질에 영향을 줄 수 있으므로 분말의 사과공정, 엑스의 농축공정부터는 청정실에서 작업한다.

다. 방향성 성분을 함유한 한약은 성분의 휘산을 방지하기 위하여 기체 투과성이 없는 포장재를 사용하여 포장하고 냉소에 보관한다.

라. 원생약은 흡습하기 쉽고 곰팡이와 벌레가 발생하기 쉬우므로 일반적으로 온·습도가 조절되는 곳에 보관하는 것이 바람직하다.

마. 원생약은 통상 온풍으로 건조하며 정유를 함유하고 있는 한약은 정유의 휘산을 방지하기 위하여 저온에서 건조(풍건)한다.

바. 원생약 및 한약원료를 사용하여 의약품을 제조하는 경우 아래에 기술되어 있는 PIC/S GMP Guide Annex 7 Manufacture of herbal medicinal products를 참조하기 바란다.

참고자료

PIC/S GMP Annex 7.

PREMISES

Storage areas

3. Storage of plants, extracts, tinctures and other preparations may require special conditions of humidity, temperature or light protection; these conditions should be provided and monitored.

3. 기준 라.

가. 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.

나. 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.

10.4 출고관리

기 준

가. 출고는 선입선출방식으로 하여야 하며, 그러지 아니할 경우에는 타당한 사유가 있어야 한다.

나. 원자재는 시험결과 적합으로 판정된 것만을 작업소로 보내야 한다.

다. 완제품은 품질(보증)부서 책임자가 출하 승인한 것만을 출하하여야 하며 제품명, 제조번호, 출하일자, 거래처 및 수량 등을 기록·관리하여야 한다.

해 설

1. 기준 가.

모든 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, 적절하게 문서화된 절차에 따라 나중에 입고된 제품을 먼저 출고할 수 있으나, 문서화된 절차의 일탈은 일시적이고 적절한 경우에만 허용한다.

참고자료

미국 21 CFR Part 211

211.86 승인된 원료, 의약품 용기, 마개의 사용

사용 승인된 원료, 의약품 용기, 마개는 가장 먼저 승인된 재고를 우선 사용하도록 관리한다. 이 기준의 일탈은 일시적이고 적절한 경우에만 허용된다.

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.

2. 기준 다.

출하되는 모든 완제품에 대해 가능한 한 제조번호, 제조일자 별로 거래처를 추적할 수 있도록 기록하여야 한다.

참고자료

PIC/S Part I

제5장 제조

완제품

5.58 완제품은 최종 승인 나기 전까지 제조자가 설정한 조건 하에서 격리 보관해야 한다.

5.60 출하 승인 후 완제품은 제조자가 설정한 조건 하에서 가용재고로 보관하여야 한다.

CHAPTER 5 PRODUCTION

FINISHED PRODUCTS

5.58. Finished products should be held in quarantine until their final release under conditions established by the manufacturer.

5.60. After release, finished products should be stored as usable stock under conditions established by the manufacturer.

미국 21 CFR Part 211

Subpart H-보관 및 유통

Sec.211.142 보관절차

의약품 보관 관리 방법을 기술한 절차 문서를 확립하고 이를 준수한다. 이 절차 문서에 다음 사항을 포함 시켜야 한다.

(a) QCU의 출하 승인 이전까지 의약품 격리 보관

Subpart J - 기록서 및 보고서

Sec.211.192 생산 기록서 검토

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 유통 여부와 상관없이(마스터 생산 및 관리 기록서에 설정된 최대 또는 최소 비율을 초과하는 이론 수율 대 백분율을 포함하여) 모든 실명되지 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 동일 의약품의 다른 배치와 다른 의약품까지 확대하여 조사를 실시한다. 조사 기록을 만들고 이때 조사 결론과 사후 조치 사항을 포함해야 한다.

Subpart H—Holding and Distribution

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.

Subpart J—Records and Reports

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.

캐나다 GMP GUI-0001
규정 C.02.014 (1) 도매업자의 경우를 제외하고, 품질관리부서 책임자의 승인을 받지 않은 로트나 배치의 약은 판매할 수 없다.
Regulation C.02.014 (1) Except in the case of a wholesaler, no lot or batch of drug shall be made available for sale unless the sale of that lot or batch is approved by the person in charge of the quality control department.

일본 MHLW Ordinance No. 179
제2장 섹션 1. 일반적 규정 12조. 제조소로부터의 출하 4. 제조자는 위에서 언급한 것처럼 구체적인 결정이 나기 전에 제조소로부터 생산품을 출하해서는 안된다. 섹션 4. 생물학적 의약품의 제조관리와 품질관리 27조. 제조관리 2. (5) 거래처 소재지, 운송 날짜, 로트넘버를 기록 관리하여야 한다.
Chapter 2 Section 1. General Rules Article 12. Control of Shipment from Manufacturing Sites 4. The manufacturer, etc. shall not ship the products from the manufacturing site before the decisions specified in preceding Paragraph 1 are made properly. Section 4. Manufacturing Control and Quality Control of Biological-origin Drugs, etc. Article 27. Manufacturing Control 2. (5) To comprehend the names of the shipping consignee premises, shipping date and lot umber, and to establish and maintain records there of,

11. 불만처리 및 제품회수

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 소비자에게는 적절한 조치를 하여야 한다.

다. 불만처리기록에는 다음 사항이 포함되어야 한다.

(1) 제품명 및 제조번호

(2) 불만제기자의 이름 및 연락처

(3) 불만 접수연월일

(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 정하여진 규정에 따라 조치하여야 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.

참고자료

PIC/S Part I

8. 불만 및 제품회수

불만

8.1 불만사항을 처리하고 이에 대한 조치사항을 결정하는 책임자가 지정

되어야 하며 그를 보조하는 직원이 충분히 있어야 한다. 이 사람이 유권한자가 아닌 경우 유권한자는 모든 불만, 조사 또는 회수에 대해 알고 있어야 한다.

8.2 제품결함과 관련된 불만사항이 있는 경우 회수 고려 필요성을 포함한 취하여야 할 조치를 규정한 절차문서가 있어야 한다.

Chapter 8 Complaints and Product Recall

Complaints

8.1 A person should be designated responsible for handling the complaints and deciding the measures to be taken together with sufficient supporting staff to assist him. If this person is not the authorised person, the latter should be made aware of any complaint, investigation or recall.

8.2 There should be written procedures describing the action to be taken, including the need to consider a recall, in the case of a complaint concerning a possible product defect.

WHO GMP Annex 3.

6. 제품 리콜

6.1 원칙. 결함이 있거나 결함이 있을 것으로 의심되는 제품을 시장에서 즉시 그리고 효과적으로 리콜할 수 있는 시스템을 구비해야 한다.

6.2 Authorized person(AP)은 리콜의 실행과 조정을 책임진다. AP는 리콜업무의 모든 부분을 적절한 정도로 긴급하게 처리할 수 있는 충분한 작업원을 갖추어야 한다.

6.3 모든 리콜 활동을 조직하기 위해 절차 문서를 확립하고, 이를 주기적으로 검토하고 업데이트한다.

Product recalls

6.1 Principle. There should be a system to recall from the market, promptly and effectively, products known or suspected to be defective.

6.2 The authorized person should be responsible for the execution and coordination of recalls. He/she should have sufficient staff to handle all aspects of the recalls with the appropriate degree of urgency.

미국 21 CFR Part 211

Subpart J-기록서 및 보고서

Sec. 211.198 불만 파일

(a) 의약품과 관련하여 문서 및 구두로 접수된 모든 불만의 처리에 관한 절차 문서를 확립하고 이를 준수해야 한다. 이 절차문서에는 의약품의 규격 부적합 가능성과 관련된 모든 불만을 QCU가 검토하고 그런 의약품에 대하여 211.192에 따른 조사의 필요성과 관련된 결정 사항에 대한 조항이 포함되어야 한다.

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

캐나다 GMP GUI-0001

규정

C.02.015

(2) 품질관리부서 책임자는 약의 품질이나 결함, 위험에 관한 불만이나 정보를 조사해야 하고 필요한 경우 적절한 조치를 취해야 한다, 이 경우의 품질관리를 수행하는 부서에서의 활동에 관련된 불만 또는 정보에 해당한다.

Regulation

C.02.015

(2) The person in charge of the quality control department shall cause to be investigated any complaint or information that is received respecting the quality of a drug or its deficiencies or hazards and cause any necessary corrective action to be taken, in the case where the complaint or information relates to an activity over which the department exercises quality control.

2. 기준 나. 다.

가. 소비자로부터 불만을 접수한 경우 불만처리규정에 의한 절차에 따라 기록하고 조사한다.

나. 다음 사항이 포함된 불만처리기록서를 작성하는 것이 권장된다.

1) 불만제기자의 이름 및 주소
2) 불만을 접수한 사람의 이름, 직위 및 전화번호
3) 불만의 내용(제품명(완제의약품) 및 제조번호 포함)
4) 불만을 접수한 날짜
5) 최초로 취한 조치(날짜 및 담당자 이름 포함)
6) 추적 조사한 내용
7) 불만제기자에 대한 대응(날짜 포함)
8) 불만에 대한 최종 결정
9) 조치 사항 및 재발 방지 대책

3) 불만처리기록서는 해당 완제의약품 유효기간 만료 이후 최소 1년 또는 불만 사항 접수 이후 1년 중에서 더 긴 기간 동안 보관한다.

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 보

존하여야 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.

WHO GMP Annex 3.
5. 불만 5.1 원칙. 모든 불만 사항과 기타 제품 결함 관련 정보를 절차 문서에 따라 신중하게 검토하고 시정 조치를 취한다. 5.5 제품 결함과 관련된 모든 불만 사항을 자세하게 기록하고 철저하게 조사한다. QC를 책임지는 자가 일반적으로 이 조사에 관여해야 한다. 5.6 한 배치에서 제품 결함이 발견되거나 의심되는 경우, 다른 배치도 영향을 받았는지 확인하기 위해 다른 배치도 점검해야 할지 검토한다. 특히 결함 배치를 재가공한 것을 포함하고 있을 수 있는 다른 배치는 반드시 조사해야 한다. 5.7 불만을 조사하고 평가한 다음에 필요하면 제품 리콜을 포함하여 적절한 사후 조치를 취해야 한다. 5.8 불만 결과로 취한 모든 결정과 조치 사항을 기록하고 그 내용을 해당 배치 기록서에 기록한다.
5. Complaints 5.1 Principle. All complaints and other information concerning potentially defective products should be carefully reviewed according to written procedures and the corrective action should be taken. 5.5 Any complaint concerning a product defect should be recorded with all the original details and thoroughly investigated. The person responsible for QC should normally be involved in the review of such investigations. 5.6 If a product defect is discovered or suspected in a batch, consideration should be given to whether other batches should be checked in order to determine whether they are also affected. In particular, other batches that may contain reprocessed product from the defective batch should be investigated. 5.7 Where necessary, appropriate follow-up action, possibly including product recall, should be taken after investigation and evaluation of the complaint. 5.8 All decisions made and measures taken as a result of a complaint should be recorded and referenced to the corresponding batch records.

미국 21 CFR Part 211
Subpart J - 기록서 및 보고서 Sec. 211.198 불만 파일 (b) 각 불만에 대한 기록서를 의약품 불만 관리 파일에 보관해야 한다. 그러한 불만관리 파일을 관련 의약품이 제조, 가공 또는 포장 되었던 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 불만사항 접수 이후 1년 중에서 더 긴 기간 동안 보관한다. 211.137의 면제조항에 따라 유효일자 표기가 면제되는 일부 OTC의약품인 경우에는 해당 의약품의 유통이후 3년 동안 기록서를 보관해야 한다. (1) 불만기록서는 다음정보를 포함해야 한다. 의약품의 명칭 및 함량, 로트번호, 불만제기자의 이름, 불만내용, 불만제기자에게 보낸 답변 (2) 211.192에 조사된 경우 조사결과 및 조치사항도 불만기록서에 기록한다. 조사기록 또는 그 사본을 211.180(c)에 따라 조사가 실시된 시설에 보관한다. (3) 211.192에 의한 조사가 실시되지 않은 경우, 조사가 불필요하다고 판단한 이유와 그 결정을 내린 책임자 이름을 불만 기록서에 기록한다. Subpart J-기록서 및 보고서 Sec.211.192생산 기록서 검토 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 동일 의약품의 다른 배치와 다른 의약품까지 확대하여 조사를 실시한다. 조사기록을 만들고, 이때 조사 결론과 사후 조치 사항을 포함해야 한다.
Subpart J－Records and Reports 211.198 Complaint files (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.

Subpart J—Records and Reports

§211.192 Production record review.

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.

캐나다 GMP GUI-0001
C.02.015 해설 5. 모든 불만과 잠재적인 결함이 있는 제품에 관한 다른 정보는 문서화 된 절차에 따라 검토된다. 불만내용에 관한 최초의 세부 사항을 모두 기록하고 철저하게 조사한다. 적절한 후속 조치는 불만의 조사 및 평가 후 기록된다. 불만의 결과로 채택된 모든 의사 결정과 조치는 기록되고 해당 배치기록에 참고 된다. 주의가 필요한 구체적이고 재발생되는 문제들을 알기위해 불만 기록을 정기적으로 검토해야 한다. C.02.023 (1) 불만 또는 약의 품질이나 결함 또는 위험, 모든 제조업자, 포장/라벨 작업원, 도매업자, C.01A.003(b)에 언급된 유통업자, 수입업자에 관한 어떤 경우든지 정보를 받는 대로 다음을 따라야 한다. (a) C.02.015(2)의 세부항목에 기재된 경우, 불만 또는 정보, 조사내용, 해당되는 경우 수정조치를 기록해야한다. (b) C.02.015(2.1)의 세부항목에 기재된 경우 불만내용과 정보를 전달받은 품질관리부서의 책임자의 이름과 영업소 주소와 전달받은 날짜를 기록해야 한다
C.02.015 Interpretation C.02.023 (1) On receipt of a complaint or any information respecting the quality of a drug or its deficiencies or hazards, every fabricator, packager/labeller, wholesaler, distributor referred to in paragraph C.01A.003(b) or importer of the drug, as the case may be, shall (a) in the case of a complaint or information described in subsection C.02.015(2), make a record of the complaint or information, its investigation and, if applicable, any corrective action taken; and (b) in the case of a complaint or information described in subsection C.02.015(2.1), make a record of the complaint or information, the name and business address of the person in charge of the quality control department to whom it was forwarded and the date on which it was forwarded.

3. 기준 라. 마.

1) 출하 후에 품질 불량으로 판명된 제품 또는 그러한 의심의 여지가 있는 완제의약품에 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 제조관리자에게 문서상으로 보고하는 것. 단, 이러한 회수에 이른 이유가 관련되는 제조소에서 기인하는 것이 아니라면 보고가 없어도 된다.
3) 품질보증부서책임자는 다음의 업무를 수행하여야 한다.
   가) 회수한 의약품을 구분해서 일정 기간 보관했다가, 적정하게 처리하는 것.
   나) 회수의 내용을 기재한 기록을 작성하여 총괄 제조판매 책임자에게 문서상으로 보고한다.
4) 약사법령에 따라 안전성, 유효성에 문제가 있는 의약품에 대하여는 지체없이 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 I

8. 불만 및 제품회수

원칙

모든 불만 및 결함이 있을 수 있는 제품에 대한 기타 정보는 절차문서에 따라 신중하게 검토하여야 한다. 모든 우연적 사고에 대비하기 위해 결함이 있거나 있는 것으로 의심되는 제품을 시장에서 즉각적이고 효과적으로 회수할 수 있는 시스템을 설계하여야 한다.

불만

8.8 제조자가 제조상의 문제, 제품품질저하, 위조약품 적발, 또는 기타 제품에 심각한 품질문제에 대해 조치를 검토하는 경우 관계당국에 그 사실을 알려야 한다.

8.14 회수된 제품은 그 처분에 대한 결정이 날 때까지 안전한 구역에 표시하여 별도로 보관하여야 한다.

Chapter 8 Complaints and Product Recall

PRINCIPLE

All complaints and other information concerning potentially defective products must be carefully reviewed according to written procedures. In order to provide for all contingencies, a system should be designed to recall, If necessary, promptly and effectively products known or suspected to be defective from the market.

Complaints

8.8. The Competent Authorities should be informed if a manufacturer is considering action following possibly faulty manufacture, product deterioration, detection of counterfeiting or any other serious quality problems with a product.

8.14. Recalled products should be identified and stored separately in a secure area while awaiting a decision on their fate.

WHO GMP Annex 3.

6. 제품리콜

6.4 리콜된 제품은 그 처리에 대한 결정이 나기까지 안전한 지역에 별도로 표시하여 보관해야 한다. 가능한 신속하게 결정을 내려야 한다.

6.5 제품에 결함이 있거나 그러한 것으로 의심되어 제품을 리콜하려는 경우, 해당 제품이 판매된 모든 국가의 관계 당국에 즉시 통보해야 한다.

14. 물품

14.33 품질에 대한 확신이 없는 경우에는 시중에서 반환된 제품을 폐기해야 한다. 품질에 대한 확신이 있는 경우에는 절차에 따라 QC부서가 평가한 다음에 재판매나 재라벨 작업 또는 다른 조치를 검토할 수 있다. 평가 시에는 제품의 특성, 특수 보관조건, 상태와 내역, 출하 이후 경과 시간을 종합적으로 고려한다. 제품의 품질에

대해 의심이 드는 경우, 재출하 또는 재사용에 적합하다고 볼 수 없다. 모든 조치 사항을 적절하게 기록한다.

6. Product recalls

6.4 Recalled products should be identified and stored separately in a secure area until a decision is taken on their fate. The decision should be made as soon as possible.

6.5 All competent authorities of all countries to which a given product has been distributed should be promptly informed of any intention to recall the product because it is, or is suspected of being, defective.

14. Materials

캐나다 GMP GUI-0001

C.02.012

해설

1.2 위반되었거나 위반으로 의심되어지는 알려진 제품을 신속하고 미리 정해진 절차에 따라 회수 조치를 취해야 한다. 따라야 할 절차는 서면으로 기록하고 모든 관계자가 알도록 해야 한다.

1.9 회수된 제품은 표식을 하고 보안된 장소에 폐기가 결정될 때까지 격리해서 보관한다.

C.02.012

Interpretation

1.2 Action that is taken to recall a product suspected or known to be in violation is prompt and in accordance with a pre-determined plan; the procedures to be followed are in writing and are known to all concerned;

일본 MHLW Ordinance No. 179 Article 17

제17조 제품회수

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 제조관리자에게 문서상으로 보고하는 것. 단, 이러한 회수에 이른 이유가 관련되는 제조소에서 기인하는 것이 아니라면 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 there after; (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

12. 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.

해 설

1. 기준 가.

1) 변경 관리는 모든 품질 보증 시스템에 있어 중요한 요소이다. 제품의 구성 요소, 공정 설비, 공정, 환경 (건물), 제조 방법 및 시험 방법의 변경

사항이나 제품의 품질 및 지원 시스템의 운영에 영향을 미치는 변경 사항이 생길 경우, 어떤 조치를 취해야 하는지를 설명하기 위해 문서화된 절차가 필요하다.

2) 모든 변경 사항은 공식적으로 요청되고, 문서화되고, 생산, 품질관리, 품질보증, 연구 개발, Engineering 및 허가 등 관련 담당자에 의해 수락되어야 한다. 해당 변경 사항이 제품에 미칠 수 있는 영향(위험성 평가)이 평가되어야 하며, 재밸리데이션에 대한 필요성과 범위도 논의되어야 한다. 변경관리 시스템은 모든 통지된 또는 요청된 변경 사항이 충분히 규명되고, 문서화되고 정식으로 허가되었음을 보장해야 한다.

3) 변경된 공정에 의해 생산된 제품은 필요 시 제조관리자를 포함한 책임있는 담당자에 의해 변경사항에 대한 완전한 인지나 검토없이 출하되어서는 안 된다.

4) 재밸리데이션이 요구되어질 수 있는 변경은 다음과 같다.

가) 원료의 변경 (밀도, 점성, 입자 크기 분포도 등의 물리학적 특성은 제조공정 및 제품에 영향을 미칠 수 있다.)

나) 출발 물질 제조업자의 변경

다) 포장재의 변경 (예. 유리를 플라스틱으로 변경 시)

라) 제조 공정의 변경 (예. 혼합 시간, 건조 온도)

마) 설비의 변경 (예시 : 자동 검출 시스템의 추가). 설비 교체가 필요한 설비의 변경 시, '같은 원리로' 작동되는 설비로 대체할 경우에는 재검증을 필요로 하지 않는다.

바) 생산 구역 및 생산 지원 시스템의 변경 (예시 : 구역의 재배치, 새로운 정수 처리 시스템)

사) 다른 건물로 제조 공정 이전 시

아) 예기치 않은 변경 사항 (예시 : 공정 경향 자료의 자체 시험 또는 정기 분석 시 관찰된 변경 사항)

2. 기준 나.

변경된 내용의 관리는 관련 문서의 개정과 해당 작업원에 대한 교육을 실시하여야 한다. 또한 변경을 통해 영향 받는 모든 문서가 개정되었는지 확인하는 절차를 취해야 한다.

참고자료

PIC/S GMP Annex 15.
변경 관리 1. 제품의 품질이나 공정의 재현성에 영향을 미칠 수 있는 출발물질, 제품 원자재, 공정설비, 공정환경(또는 제조소), 제조방법, 시험방법 또는 기타 변경이 예정된 경우, 취해야 할 조치에 대한 문서화된 절차가 있어야 한다. 변경관리 절차는 변경된 공정이 승인된 규격에 부합하며 목표로 하는 품질의 제품을 생산할 수 있음을 증명하는 충분한 근거자료를 생성한다는 것을 보증하여야 한다. 2. 제품의 품질 또는 공정의 재현성에 영향을 미칠 수 있는 모든 변경은 공식적으로 요청, 문서화, 승인되어야 한다. 위험 분석을 포함하여 시설, 시스템, 설비의 변경이 제품에 미칠 수 있는 영향을 평가하여야 한다. 재적격성평가와 재밸리데이션의 필요여부 및 정도를 결정하여야 한다.
CHANGE CONTROL 43. Written procedures should be in place to describe the actions to be taken if a change is proposed to a starting material, product component, process equipment, process environment (or site), method of production or testing or any other change that may affect product quality or reproducibility of the process. Change control procedures should ensure that sufficient supporting data are generated to demonstrate that the revised process will result in a product of the desired quality, consistent with the approved specifications. 44. All changes that may affect product quality or reproducibility of the process should be formally requested, documented and accepted. The likely impact of the change of facilities, systems and equipment on the product should be evaluated, including risk analysis. The need for, and the extent of, requalification and re-validation should be determined

PIC/S GMP Guidance
6.7 변경 관리 6.7.1 변경 관리는 모든 품질 보증 시스템에 있어 중요한 요소이다. 제품 원자재, 공정 설비, 공정환경(또는 제조소), 제조방법 또는 시험방

법, 또는 제품 품질에 영향을 미칠 수 있는 모든 기타 변경 또는 지원 설비 운전에 변경이 발생한 경우 취하여야할 조치를 기술한 절차 문서가 갖추어져 있어야 한다.

6.7.2 모든 변경은 공식적으로 요청하고 문서화하여야 하며, 제조부서, QC/ QA, R&D, 공무부서 및 허가부서(RA) 대표의 승인을 적절히 받아야 한다. 변경이 제품이 미칠 수 있는 영향(리스크 진단)을 평가하여야 하며, 재밸리데이션의 필요성 및 범위를 논의하여야 한다. 변경관리 시스템은 모든 고지된 또는 요청된 변경이 충분히 조사되고 문서화되었고 승인되었는지 보증하여야 한다.

6.7.3 변경이 발생한 공정에 따라 제조된 제품은 필요한 경우 유자격자(QP)를 포함한 책임자가 변경을 완전히 인지하고 고려하지 않았다면 판매용으로 출하되어서는 안 된다.

6.7.4 재밸리데이션이 필요할 가능성이 있는 큰 변경은 다음과 같다.

(a) 원료약품의 변경(공정 또는 제품에 영향을 미칠 수 있는 농도, 점도, 입도분포와 같은 물리적 성질)

(b) 출발물질 제조업자 변경

(c) 포장자재의 변경(예를 들어 플라스틱을 유리로 대체)

(d) 공정 변경(예를 들어 혼합시간, 건조 온도)

(e) 설비 변경(예를 들어 자동 검출 시스템 추가). 동일한 설비로 교체하는 설비 변경의 경우 일반적으로 재밸리데이션을 필요로 하지 않다.

(f) 작업소 및 지원 시스템 변경(예를 들어 작업소 재배치, 신규 수처리 방법)

(g) 다른 제조소로 공정 이전

(h) 예측하지 못한 변경(예를 들어 자체실사 중 또는 공정 추세 데이터의 정기 분석 중 발견된 변경)

6.7 Change Control

6.7.1 Change control is an important element in any Quality Assurance system. Written procedures should be in place to describe the actions to be taken if a change is proposed to a product component, process equipment, process environment(or site), method of production or testing or any other change that may affect product quality or support system operation.

6.7.2 All changes should be formally requested, documented and accepted by representatives of Production, QC/QA, R&D, Engineering and

Regulatory Affairs as appropriate. The likely impact (risk assessment) of the change on the product should be evaluated and the need for, and the extent of Revalidation discussed. The change control system should ensure that all notified or requested changes are satisfactorily investigated, documented and authorised.

6.7.3 Products made by processes subjected to changes should not be released for sale without full awareness and consideration of the change by responsible staff, including (where appropriate) the Qualified Person.

6.7.4 Changes that are likely to require Re-validation are as follows:

(a) Changes of raw materials (physical properties such as density, viscosity, particle size distribution may affect the process or product),

(b) Change of starting material manufacturer,

(c) Changes of packaging material (e.g. substituting plastic for glass),

(d) Changes in the process (e.g. mixing times, drying temperatures),

(e) Changes in the equipment (e.g. addition of automatic detection systems). Changes of equipment which involve the replacement of equipment on a 'like for like' basis would not normally require a Revalidation,

(f) Production area and support system changes (e.g. rearrangement of areas, new water treatment method),

(g) Transfer of processes to another site,

(h) Unexpected changes (e.g. those observed during self-inspection or during routine analysis of process trend data)

※ PIC/S Validation Master Plan Installation and Operational Qualification Non-Sterile Process Validation Cleaning Validation

미국 21 CFR Part 211

5.8 변경 관리(구성 관리)

변경을 관리하고 변경에 따라 필요한 재밸리데이션의 정도를 평가하는 시스템이 구축되어 있어야 한다. 재밸리데이션의 정도는 변경의 특성, 범위, 밸리데이션된 시스템 및 확립된 운영 조건에 미치는 파급 효과에 따라 달라진다. 시스템이 이미 밸리데이션된 운전 범위를 벗어난 상태에서 작동되도록 하는 변경 사안은 특히 중요하다.

5.8 Change Control (Configuration Management)

Systems should be in place to control changes and evaluate the extent of revalidation that the changes would necessitate. The extent of revalidation will depend upon the change's nature, scope, and potential impact on a validated system and established operating conditions. Changes that cause the system to operate outside of previously validated operating limits would be particularly significant.

미국 GMP Guidance

4.7 변경에 따른 소프트웨어 밸리데이션

소프트웨어의 복잡성 때문에, 겉보기엔 작은 변화도 심각한 시스템 충돌을 일으킬 수 있다. 어떠한 변화(심지어 작은 변화)가 소프트웨어에 발생했을 때, 소프트웨어의 밸리데이션 상태는 재수립되어야 한다. 언제든지 소프트웨어가 변한다면, 밸리데이션 분석은 개별적인 변화에 대한 밸리데이션뿐만 아니라 전체 소프트웨어 시스템의 변화로 인한 충돌과 정도를 결정하는 역할을 수행해야 한다. 이 분석을 기반으로, 소프트웨어 개발자는 변화하지 않는 것을 보여주는 적합한 단계의 소프트웨어 회귀 시험을 수행해야 한다. 하지만 시스템의 취약 부분이 반대로 영향을 받아선 안 된다. 설계 관리와 적합한 회귀 시험은 변경에 따라 소프트웨어가 밸리데이션된 상태를 제공한다.

4.7. SOFTWARE VALIDATION AFTER A CHANGE

Due to the complexity of software, a seemingly small local change may have a significant global system impact. When any change (even a small change) is made to the software, the validation status of the software needs to be re-established. Whenever software is changed, a validation analysis should be conducted not just for validation of the individual change, but also to determine the extent and impact of that change on the entire software system. Based on this analysis, the software developer should then conduct an appropriate level of software regression testing to show that unchanged but vulnerable portions of the system have not been adversely affected. Design controls and appropriate regression testing provide the confidence that the software is validated after a software change.

미국 General Principles of Software Validation; Final Guidance for Industry and FDA Staff

캐나다 GUI-0029
변경관리 변경 제품 구성 요소, 공정 설비, 공정 환경, 처리 사이트, 제품시험 또는 제품의 품질이나 지원 시스템 운영에 영향을 미칠 수 있는 다른 변화의 방법을 제안하는 경우 서면 절차는 취해야 할 조치에 대해 설명하는 자리에 있어야 한다. 모든 변경 사항은 공식적으로 요청 문서화 및 유효성 검사팀에 의해 허용해야 한다. 제품에 변화의 가능성이 효과 및 위험을 평가해야 하며, 재검증의 범위에 대한 필요성이 결정되어야 한다. 제조소의 위원회는 모든 변경을 제어하기 위해, 의약품 제형의 제조/포장에 사용되는 유틸리티, 시스템, 물질, 장치 및 공정은 당해 시스템의 계속적인 유효성 상태를 보장하는 것이 필수적이다. 변경관리 시스템은 모든 통지 또는 요청된 변경 사항이 만족스럽게 조사 문서화 및 권한이 있는지 확인해야 한다. 변경의 대상이 되는 공정에 의해 만들어진 제품은 검증팀에 의해 변경의 완전한 이해를 고려하지 않고 판매를 위해 출하할 수 없다. 재밸리데이션이 제안된 변경을 구현하기 전에 수행해야 하는 경우 팀은 결정해야 한다.
Change Control Written procedures should be in place to describe the actions to be taken if a change is proposed to a product component, process equipment, process environment, processing site, method of production or testing or any other change that may affect product quality or support system operations. All changes must be formally requested, documented and accepted by the Validation Team. The likely impact /risk of the change on the product must be assessed and the need for the extent of re-validation should be determined. Commitment of the company to control all changes to premises, supporting utilities, systems, materials, equipment and processes used in the fabrication/packaging of pharmaceutical dosage forms is essential to ensure a continued validation status of the systems concerned. The change control system should ensure that all notified or requested changes are satisfactorily investigated, documented and authorised.

Products made by processes subjected to changes should not be released for sale without full awareness and consideration of the change by the Validation Team. The Team should decide if a re-validation must be conducted prior to implementing the proposed change.

일본 MHLW Ordinance No. 179

제14조 제조소 등은 제조공정 등에서 발생한 제품에 영향을 줄 수 있는 작은 변경의 경우에 문서화된 방법에 따라 다음의 의무를 수행하는 사람을 사전에 지정해야 한다.

(1) 그러한 변경의 제품 품질에 대한 영향을 평가하고, 평가의 결과에 기초하여 행해진 변경을 품질부서에 의해 승인하고, 평가와 승인의 결과를 작성하고 유지한다.

(2) (1)항에 의해 규정된 품질부서의 승인에 기초한 어떠한 변경이 있는 경우 관련된 문서를 개정하고, 담당자를 교육하고 필요한 행동을 취해야 한다.

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).

13. 자율점검

기 준

가. 계획을 수립하여 자체적으로 제조 및 품질관리가 이 기준에 맞게 이루어지고 있는지를 정기적으로 자율점검하여야 한다. 다만, 기준일탈이

나 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) GMP 원칙 시행 및 준수 여부를 모니터하고 필요한 시정 조치를 제안하기 위하여 자율점검(내부감사)을 실시하여야 한다.
2) 의약품과 관련된 직원문제, 건물, 설비, 문서, 제조, 품질관리, 유통, 불만 및 회수 처리절차, 그리고 자율점검(내부감사)은 품질 보증 원칙에 부합하는지 확인하기 위해 미리 설정된 프로그램에 따라 주기적으로 점검하여야 한다.

2. 기준 나.

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.

3. 기준 다.

효과적인 사후 조치 프로그램이 있어야 한다. 회사 경영진은 필요에 따라 자체 실사 보고서와 시정조치 사항을 모두 평가해야 한다.

참고자료

PIC/S PART I

제9장 자율점검

원칙

GMP 원칙 시행 및 준수 여부를 모니터하고 필요한 시정 조치를 제안하기 위하여 자율점검을 실시하여야 한다.

9.1 의약품과 관련된 직원문제, 건물, 설비, 문서, 제조, 품질관리, 유통, 불만 및 회수 처리절차, 그리고 자율점검은 품질 보증 원칙에 부합하는지 확인하기 위해 미리 설정된 프로그램에 따라 주기적으로 점검하여야 한다.

9.2 자율점검은 지정받은 자격있는 회사내부 인물이 독립적이고 상세한 방법으로 실시하여야 한다. 외부전문가에 의한 독립 감사 역시 유용할 수 있다.

9.3 모든 자율점검은 기록하여야 한다. 보고서에는 실사 중 밝혀진 모든 관찰사항과 해당하는 경우 수정조치에 대한 제안을 포함하여야 한다. 차후 취해진 조치에 대한 설명 역시 기록하여야 한다.

CHAPTER 9 SELF INSPECTION

PRINCIPLE

WHO GMP Annex 3.

8.1 원칙

자율점검의 목적은 생산과 QC의 모든 측면에서 제조업체가 GMP를 준수하고 있는지 평가하는 것이다. GMP의 구축에서 부족한 부분을 찾아내고 필요한 시정 조치를 권고할 수 있도록 자체 실사 프로그램을 설계한다. 자체 실사를 정기적으로 실시하면, 이외에도 특별한 경우 (예, 제품 리콜이나 반복적인 부적합 발생 또는 보건 당국의 실사 통지가 접수된 경우)에도 실시할 수 있다. 자체 실사를 책임지는 팀은 GMP 구축상태를 객관적으로 평가할 수 있는 자로 구성한다. 모든 시정권고 사항을 이행한다. 자체 실사 절차를 문서화하며 효과적인 사후 관리 프로그램이 있어야 한다.

8.2 자율점검에 대한 절차 문서를 구축하여 최소 수준의 통일된 기준을 제공한다. 최소한 다음 항목을 포괄하는 GMP 기준 질의서를 절차

문서에 포함시킬 수 있다.

(a) 작업원

(b) 작업원 시설을 포함한 시설

(c) 건물 및 설비 유지관리

(d) 출발물질 및 최종제품 보관

(e) 설비

(f) 생산 및 IPC

(g) QC

(h) 문서

(i) 위생

(j) 밸리데이션 및 재밸리데이션 프로그램

(k) 계측장치 또는 측정시스템의 교정

(l) 리콜절차

(m) 불만관리

(n) 라벨관리

(o) 이전 자체 실사 결과와 시정조치

8.3 경영진은 각자의 분야에서 전문가이면서 GMP에 대해 잘 알고 있는 사람들로 자체 실사팀을 구성해야 한다. 회사의 내부인 또는 외부인으로 실사팀을 구성할 수 있다.

8.4 자율점검 주기는 회사의 필요에 따라 정하지만, 최소한 연 1회 실시하는 것이 바람직하다. 절차 문서에 자율점검 주기를 명시한다.

8.5 자율점검 종료 시에는 보고서를 작성한다. 다음 사항을 포함하여 보고서를 적성한다.

(a) 자율점검 결과

(b) 평가 결과와 결론

(c) 시정조치 권고사항

8.6 효과적인 사후 조치 프로그램이 있어야 한다. 회사 경영진은 필요에 따라 자체 실사 보고서와 시정조치 사항을 모두 평가해야 한다.

8.1 Principle.

8.2 Written instructions for self-inspection should be established to provide a minimum and uniform standard of requirements. These may include questionnaires on GMP requirements covering at least the following items:

(a) personnel;

(b) premises including personnel facilities;
(c) maintenance of buildings and equipment;
(d) storage of starting materials and finished products;
(e) equipment;
(f) production and in-process controls;
(g) QC;
(h) documentation;
(i) sanitation and hygiene;
(j) validation and revalidation programmes;
(k) calibration of instruments or measurement systems;
(l) recall procedures;
(m) complaints management;
(n) labels control;
(o) results of previous self-inspections and any corrective steps taken.

8.3 Management should appoint a self-inspection team consisting of experts in their respective fields and familiar with GMP. The members of the team may be appointed from inside or outside the company.

8.4 The frequency at which self-inspections are conducted may depend on company requirements but should preferably be at least once a year. The frequency should be stated in the procedure.

8.5 A report should be made at the completion of a self-inspection. The report should include:
(a) self-inspection results;
(b) evaluation and conclusions; and
(c) recommended corrective actions.

Follow-up action

8.6 There should be an effective follow-up programme. The company management should evaluate both the self-inspection report and the corrective actions as necessary.

캐나다 GUI-0001

C.02.012

2. 의약품의 법령(Division 2, Part C of the Food and Drug Regulations)을 준수하기 위해 각 회사의 적절한 자율점검 프로그램이 있어야 한다.

2.1 자율점검의 기능을 지정한 포괄적인 문서화 과정이 유용하다.

2.2 원료물질부터 제제까지 의약품을 제조하는 과정에 참여하는 제조자의 프로그램은 작업의 모든 관점에서 자체적으로 기술되어야 한다. 다른 제조자에 의해 포장 또는 유통되는 의약품을 취급하는 포장/라벨작업원, 유통자, 수입자와 도매업자를 위한 문서화된 프로그램이 그들의 시설에서 관리할 수 있는 모든 부분을 포함한다.

2.3 자율점검 팀은 GMP에 대해 적절하게 교육되고 검증된 사람을 포함한다.

2.4 주기적인 자율점검이 행해져야 한다.

2.5 실사자에 의해 발견된 보고와 교정된 행동은 적절한 회사의 상위 경영자에 의해 검토되어야 한다. 교정된 행동은 적절한 방법에 의해 실시된다.

C.02.012

2. A self-inspection program appropriate to the type of operations of the company, in respect to drugs, ensures compliance with Division 2, Part C of the Food and Drug Regulations.

2.1 A comprehensive written procedure that describes the functions of the self-inspection program is available.

2.2 The program of a fabricator engaged in processing a drug from raw material through to the drug in dosage form addresses itself to all aspects of the operation. For packagers/labellers, distributors, importers, and wholesalers engaged only in packaging and/or distributing drugs fabricated by another fabricator, the written program covers only those aspects of the operations over which they exercise control on their premises.

2.3 The self-inspection team includes personnel who are suitably trained and qualified in GMP.

2.4 Periodic self-inspections are carried out.

2.5 Reports on the findings of the inspections and on corrective actions are reviewed by appropriate senior company management. Corrective actions are implemented in a timely manner.

일본 MHLW Ordinance No. 179

제18조 제조자는 문서화된 절차에 따라 다음의 의무를 수행하는 담당자를 사전에 지정해야 한다. (1) 제조소에서 제품의 제조관리와 품질관리에 대해 주기적으로 자율점검을 수행해야 한다. (2) 자율점검의 결과를 작성하여 제조관리자에게 보고한다. (3) 자율점검의 결과의 기록을 작성하고 유지한다. 2. 제조자는 앞선 1항의 (1)호에 해당되는 자율점검의 결과에 기초하여 제조관리와 품질관리의 교정을 위한 개선이 필요한 경우에 필요한 조치를 취해야 하고, 조치의 기록을 작성하고 유지해야 한다.
Article 18 The manufacturer, etc. shall have the person designated beforehand conduct the following duties in accordance with the documented procedure, etc. (1) To conduct the self-inspections periodically on the manufacturing control and quality control of the products in their manufacturing site, (2) To report in writing the results of the self-inspections to the manufacturing manager, and (3) To establish and maintain records of results of the self-inspections. 2. The manufacturer, etc. shall have take necessary action in case where improvements are necessary for correction the manufacturing control and quality control based on the results of the self-inspections specified in Item(1) of preceding Paragraph 1, and to establish and maintain records of such actions.

14. 교육 및 훈련

기 준
가. 교육책임자 또는 담당자를 지정하고 교육·훈련의 내용 및 평가가 포함된 교육·훈련규정을 작성하여야 하되, 필요한 경우에는 외부 전문기관에 교육을 의뢰할 수 있다. 나. 작업원에 대한 교육·훈련은 연간계획을 수립하여 실시하며, 작업원이 맡은 업무를 효과적으로 수행할 수 있도록 제조·품질관리와 그 밖에 필요한 사항에 대하여 실시하여야 한다. 다. 교육 후에는 교육결과를 평가하고, 필요하면 재교육을 하여야 한다.

해 설

가. 제조업자는 업무상 작업소 또는 품질관리 시험실에 출입하는 모든 직원(기술자,유지관리작업원 및 청소인력 포함)과 제품품질에 영향을 미칠 수 있는 직원을 대상으로 교육을 실시하여야 한다.

나. GMP 이론과 실무에 대한 기초교육 이외에도 신입사원은 각자에게 부여된 업무 수행에 적절한 교육을 받아야 한다. 계속교육 또한 실시하여야 하며 교육의 실무적 효용성을 주기적으로 평가하여야 한다. 교육 프로그램이 준비되어 있어야 하며 사항에 따라 적절하게 제조부서책임자 또는 품질관리부서책임자의 승인을 받아야 한다. 교육기록서를 보관하여야 한다.

다. 청정구역과 같이 오염이 위험요소인 구역 또는 고활성, 독성, 전염성 또는 민감성 물질을 취급하는 구역에서 근무하는 직원은 이에 필요한 구체적인 교육을 받아야 한다.

라. 방문자 또는 교육받지 않은 직원은 가급적 작업소 또는 품질관리구역에 들어가지 않아야 한다. 불가피한 경우 개인위생과 지정 보호복장에 대해 미리 설명을 들어야 한다. 이들에 대해서는 철저히 감독하여야 한다.

마. 품질보증의 개념 및 품질보증의 이해와 구축을 증진시킬 수 있는 모든 조치를 교육 과정 중에 충분히 다루어야 한다.

참고자료

PIC/S PART I

Training

2.9. Beside the basic training on the theory and practice of Good Manufacturing Practice, newly recruited personnel should receive training appropriate to the duties assigned to them. Continuing training should also be given, and its practical effectiveness should be periodically assessed. Training programmes should be available, approved by either the head of Production or the head of Quality Control, as appropriate. Training records should be kept.

2.10. Personnel working in areas where contamination is a hazard, e.g.

clean areas or areas where highly active, toxic, infectious or sensitising materials are handled, should be given specific training.

2.12. The concept of Quality Assurance and all the measures capable of improving its understanding and implementation should be fully discussed during the training sessions

WHO GMP Annex 3.

10.1 제조자는 제조구역 또는 시험실(기술, 유지 및 청소 담당자를 포함)의 책임을 갖는 담당자들과 기타 필요한 다른 담당자를 위한 문서화된 교육을 제공하여야 한다.

10.2 GMP의 이론과 실무에 대한 기본적인 교육뿐 아니라, 새로 채용된 사람은 그들의 임무에 대해 적절한 교육이 되어야 한다. 지속적인 교육이 시행되고 그것의 실질적인 효율성에 대해서도 주기적으로 평가되어야 한다. 승인된 교육 프로그램이 유용하다. 교육 기록은 보관되어야 한다.

10.3 오염지역에 근무하는 사람은 위험하고, 예를들어 청정지역 또는 고활성, 독성, 감염성 또는 민감한 물질을 취급하는 지역, 특별한 교육을 실시해야 한다.

10.4 품질보증의 개념과 그것의 이해와 이행에 도움이 되는 모든 방법들은 교육 중에 충분히 논의되어야 한다.

10.5 방문자나 교육받지 않은 사람들은 생산과 QC 지역에 종사할 수 없고, 만약 이것은 피할 수 없다면 미리 관련된 정보(특히 개인 위생에 관한)와 보호의복이 주어져야 한다. 그들은 밀접히 감시되어야 한다.

10.6 컨설턴트와 계약직원은 그들이 제공하는 서비스에 자격이 검증되어야 한다. 이러한 증거는 교육기록에 포함되어야 한다.

10.1 The manufacturer should provide training in accordance with a written programme for all personnel whose duties take them into manufacturing areas or into control laboratories (including the technical, maintenance and cleaning personnel) and for other personnel as required.

10.2 Besides basic training on the theory and practice of GMP, newly recruited personnel should receive training appropriate to the duties assigned to them. Continuing training should also be given,

and its practical effectiveness periodically assessed. Approved training programmes should be available. Training records should be kept.

10.3 Personnel working in areas where contamination is a hazard, e.g. clean areas or areas where highly active, toxic, infectious or sensitizing materials are handled, should be given specific training.

10.4 The concept of QA and all the measures which aid its understanding and implementation should be fully discussed during the training sessions.

10.5 Visitors or untrained personnel should preferably not be taken into the production and QC areas. If this is unavoidable, they should be given relevant information in advance (particularly about personal hygiene) and the prescribed protective clothing. They should be closely supervised.

10.6 Consultant and contract staff should be qualified for the services they provide. Evidence of this should be included in the training records.

캐나다 GUI-0001

C.02.006

6. 모든 직원은 GMP의 원칙에 대해 알아야 하고 그들의 업무 책임과 관련된 초기 및 지속적인 교육을 받아야 한다.

6.1 검증된 직원에 의해 제공된 교육은 기능이 고려되고 기술적, 유지하고 청소하는 직원을 포함하는 의약품을 제조에 참여하는 모든 사람에 대해 문서화 프로그램에 따라야 한다.

6.2 지속적인 교육의 효과는 주기적으로 평가되어야 한다.

6.3 새로 개정된 SOP의 적용에 앞서 교육은 제공되어야 한다.

6.4 교육의 기록은 유지되어야 한다.

6.5 고활성, 독성, 감염성 또는 민감성 물질을 취급하는 곳에서 작업하는 직원은 특별한 훈련이 포함되어야 한다.

6.6 모든 직원의 성과는 주기적으로 검토되어야 한다.

6.7 컨설던트와 계약자는 그들이 수행하는 주제에 조언을 하기 위해 필요한 검증, 교육과 경험을 가지고 있어야 한다.

C.02.006

6. All personnel are aware of the principles of GMP that affect them, and all personnel receive initial and continuing training relevant to their job responsibilities.

6.1 Training is provided by qualified personnel having regard to the function and in accordance with a written program for all personnel involved in the fabrication of a drug, including technical, maintenance, and cleaning personnel.

6.2 The effectiveness of continuing training is periodically assessed.

6.3 Training is provided prior to implementation of new or revised standard operating procedures (SOPs).

6.4 Records of training are maintained.

6.5 Personnel working in areas where highly active, toxic, infectious, or sensitizing materials are handled are given specific training.

6.6 The performance of all personnel is periodically reviewed.

7. Consultants and contractors have the necessary qualifications, training, and experience to advise on the subjects for which they are retained.

일본 MHLW Ordinance No. 179

19조 제조자는 문서화된 절차에 따라 다음의 의무를 수행하는 담당자를 사전에 지정해야 한다.

(1) 제품의 제조와 품질관리에 종사하는 사람들을 위해 제조관리와 품질관리를 수행하기 위해 필요한 계획된 교육을 수행한다.

(2) 교육의 과정을 작성하여 제조관리자에게 보고한다.

(3) 교육 수행에 대한 기록을 작성하고 유지한다.

Article 19 The manufacturer, etc. shall have the person designated beforehand conduct the following duties in accordance with the documented procedure, etc.

(1) To implement as planned the training necessary for conducting the manufacturing control and quality control for the personnel engaged in the manufacturing and quality control duties of the products,

(2) To report in writing the progress of the training to the manufacturing manager, and

(3) To establish and maintain records of the implementation of the training.

15. 실태조사 등

15.1 평가

기 준

가. 식품의약품안전처장 또는 지방청장은 이 기준의 적용대상이 되는 의약품에 관한 제출자료가 이 기준에 적합한지를 평가한다.

나. 평가를 하려면 해당 의약품은 품목별로 3개 제조단위 이상에 대하여 이 기준을 적용한 실적이 있어야 한다. 다만, 「국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙」 제13조제4항제7호에 따라 보건복지부장관이 지정한 의약품은 1개 제조단위에 대한 실적으로 평가할 수 있다.

다. 식품의약품안전처장 또는 지방청장은 의약품등의 제조소에 대하여 이 기준에 적합한지를 정기적으로 평가할 수 있다.

해 설

1. 기준 가.

식품의약품안전처장은 이 기준의 적용대상이 되는 완제의약품에 관한 제출자료가 이 기준에 적합한지 여부를 평가한다.

2. 기준 나.

식품의약품안전처장에게 제출하는 자료에는 “의약품등 밸리데이션 실시에 관한 규정”(식약처 고시)에 적합한 밸리데이션 실시실적을 포함한다.

15.2 판정

기 준

가. 식품의약품안전처장 또는 지방청장은 제15.1호에 따른 평가 시 관련

단체에 제출자료에 대한 검토를 의뢰할 수 있다.

나. 식품의약품안전처장 또는 지방청장은 품목별로 이 기준에 맞는지를 판정하기 위하여 제조소에 대한 실태조사를 실시할 수 있다.

다. 의약품의 제조업자 또는 수입자 등은 수익자부담원칙에 따라 실태조사에 필요한 경비의 전부 또는 일부를 부담한다.

해 설

완제의약품 GMP 평가에 필요한 제출자료의 범위와 실태조사 대상, 일정, 경비, 점검표 및 결과 처리기준 등 세부지침에 대하여는 「품목별 사전 GMP제도 운영지침」을 참고한다.

15.3 조사관

기 준

가. 식품의약품안전처장은 제15.2호나목에 따른 실태조사를 철저히 하기 위하여 법 제78조제1항에 따른 약사감시원 중에서 이 기준에 맞는지를 판정하는 조사관(이하 이 표에서 "조사관"이라 한다)을 둔다.

나. 조사관은 다음 중 어느 하나에 해당하는 사람으로서 민간위탁 교육기관의 의약품 제조 및 품질관리기준 조사관 교육을 이수한 사람 중에서 임명한다.

1) 약사 또는 한약사

2) 이 기준에 대한 풍부한 지식과 경험을 가진 사람

15.4 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 세부사항을 정할 수 있다.

다. 의약품제조업자 중 생물학적제제등을 제조하는 자는 이 기준 외에 별표 3의 기준을 준수하여야 한다.

해 설

이 기준에서 정하지 않은 사항(무균의약품 제조, 컴퓨터화시스템, GMP 실시 상황 평가 등 세부기준)에 대하여는 식약처 고시, 운영지침, PIC/S Annex 등을 참고한다. 생물학적제제 등 제조 및 품질관리 기준 (의약품 등의 안전에 관한 규칙 별표 3)의 요건을 충족하여야 한다.

별 첨 1.

의약품 제조소의 시설

1. 시설기준 시행령

2. 시설기준 시행규칙

1. 의약품 등의 제조업 및 수입자의 시설기준령

1-1. 의약품 등 제조소의 시설기준 등

기 준

제3조(의약품 등 제조소의 시설 기준 등) ① 의약품 또는 의약외품(이하 "의약품등"이라 한다) 제조소에는 다음 각 호의 시설 및 기구를 갖추어야 한다.

1. 제조 작업을 하는 작업소

해 설

1) 건물은 보수 및 유지관리 작업이 제품품질에 위해를 끼치지 않도록 주의를 기울여 유지하여야 한다. 건물은 상세한 절차문서에 따라 청소하고 해당되는 경우 소독하여야 한다.
2) 공무작업장은 작업소와 가능한 한 멀리 떨어져 있어야 한다. 작업소에 부품과 도구를 보관하는 경우에는 항상 전용 보관실이나 보관함에 보관하여야 한다.
3) 건물은 가급적 작업 순서와 필요한 청정도에 따른 논리적인 순서에 따라 연결된 구역에서 제조가 이루어질 수 있도록 배치하여야 한다.
4) 작업공간과 공정 중 보관 공간은 각종 의약품 또는 원료 간 혼동위험을 최소화하고 제조 혹은 관리 단계를 빼먹거나 잘못 적용할 위험을 최소화하도록 설비와 원자재를 질서정연하고 논리적으로 배치하기에 적절하여야 한다.

참고자료

PIC/S PART I

[PRINCIPLE]

Premises and equipment must be located, designed, constructed, adapted and maintained to suit the operations to be carried out. Their layout and design must aim to minimise the risk of errors and permit

effective cleaning and maintenance in order to avoid cross-contamination, build up of dust or dirt and, in general, any adverse effect on the quality of products.

3.2 Premises should be carefully maintained, ensuring that repair and maintenance operations do not present any hazard to the quality of products. They should be cleaned and, where applicable, disinfected according to detailed written procedures.

3.32 Maintenance workshops should as far as possible be separated from production areas. Whenever parts and tools are stored in the production area, they should be kept in rooms or lockers reserved for that use.

WHO GMP Annex 3.

12. 시설

12.1 원칙

시설은 그곳에서 수행하는 작업에 맞게 위치 선정, 설계, 시공, 조정, 유지관리되어야 한다.

일반사항

12.2 교차오염과 먼지나 더러운 물질의 축적을 방지하며 전반적으로 제품 품질에 부정적인 영향이 없도록 하기 위하여, 시설의 레이아웃과 디자인은 오류의 위험을 최소화하고 효과적인 세척과 유지 관리가 가능해야 한다.

12. Facility

12.1 Principle.

Premises must be located, designed, constructed, adapted and maintained to suit the operations to be carried out.

General

12.2 The layout and design of premises must aim to minimize the risk of errors and permit effective cleaning and maintenance in order to avoid cross-contamination, build-up of dust or dirt, and in general, any adverse effect on the quality of products.

미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart C - 건물 및 시설

§211.42 설계 및 시공특성

(a) 의약품의 제조, 가공, 포장 또는 보관에 사용되는 건물은 청소, 유지관리 및 적절한 적업을 용이하게 수행할 수 있는 적합한 규모, 구조 및 위치를 갖추어야 한다.

(b) 상기의 건물은 서로 다른 원료, 의약품 용기, 마개, 라벨, 공정중 물품 또는 의약품이 혼입되지 않고 오염을 방지할 수 있도록 설비 및 물품을 질서 정연하게 배치하기 위한 적절한 공간을 갖추어야 한다. 건물 내부 또는 건물 사이의 원료, 의약품 용기, 마개, 라벨, 공정중 물품 및 의약품의 이동 흐름은 오염을 방지할 수 있도록 설계해야 한다.

(c) 적정 규모의 명확히 규정된 지역에서 작업을 실시해야 한다. 다음과 같이 오염 또는 혼입 방지를 위해 작업별로 분리 또는 구분된 지역을 갖추어야 한다.

(1) 품질관리조직이 적절하게 검체 채취, 시험 또는 검사를 수행하여 제조 또는 포장 작업용으로 사용 승인하기까지, 원료, 의약품 용기, 마개 및 라벨의 입고, 확인, 보관 및 사용 보류

(2) 부적합 처리된 원료, 의약품 용기, 마개 및 라벨을 처분하기 전까지 보관

(3) 사용 승인된 원료, 의약품 용기, 마개 및 라벨의 보관

(4) 공정중 물품의 보관

(5) 제조 및 가공 작업

(6) 포장 및 라벨 작업

(7) 출하 승인 전까지 의약품의 격리 보관

(8) 출하 승인 이후 의약품의 보관

(9) 관리 및 시험소 작업

(10) 적절한 경우에 다음 사항을 포함하는 무균작업

(i) 용이하게 청소 할 수 있도록 표면이 매끈하고 단단한 바닥, 벽 및 천정

(ii) 온도 및 습도 관리

(iii) 흐름이 층류이건 아니건 상관없이 양압 하에서 HEPA 필터를 통한 공기 공급

(iv) 환경 조건 모니터링 시스템

(v) 무균 상태를 만들기 위한 작업실과 청소 및 소독 시스템

(vi) 무균 상태 관리용 설비의 유지 관리 시스템

Subpart C-Buildings 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.

(c) Operations shall be performed within specifically defined areas of adequate size. There shall be separate or defined areas or such other control systems for the firm's operations as are necessary to prevent contamination or mixups during the course of the following procedures:

(1) Receipt, identification, storage, and withholding from use of components, drug product containers, closures, and labeling, pending the appropriate sampling, testing, or examination by the quality control unit before release for manufacturing or packaging;

(2) Holding rejected components, drug product containers, closures, and labeling before disposition;

(3) Storage of released components, drug product containers, closures, and labeling;

(4) Storage of in-process materials;

(5) Manufacturing and processing operations;

(6) Packaging and labeling operations;

(7) Quarantine storage before release of drug products;

(8) Storage of drug products after release;

(9) Control and laboratory operations;

(10) Aseptic processing, which includes as appropriate:

(i) Floors, walls, and ceilings of smooth, hard surfaces that are easily cleanable;

(ii) Temperature and humidity controls;

(iii) An air supply filtered through high-efficiency particulate air filters under positive pressure, regardless of whether flow is laminar or non-laminar;

(iv) A system for monitoring environmental conditions;

(v) A system for cleaning and disinfecting the room and equipment to produce aseptic conditions;

(vi) A system for maintaining any equipment used to control the aseptic conditions.

캐나다 GMP 가이드라인

건물/시설

규정

C.02.004

많은 양 또는 배치단위의 의약품이 생산, 포장/라벨, 되거나 저장되는 건물은 다음과 같은 방식으로 디자인, 건축되고 유지되어야 한다

(a) 청결하고 위생적이며 잘 정돈된 조건에서의 작업을 가능하게 하고;

(b) 건물/공간 내 모든 표면의 효율적인 세척이 가능해야 하며;

(c) 의약품의 오염과 이물질이 의약품에 투입되는 것을 막을 수 있어야 함.

근거

제약 시설은 청결함과 질서 정연함이 유지되며 오염을 방지할 수 있도록 설계되어야 한다. 정기적인 유지 보수는 이러한 시설이 변질되는 것을 막기 위하여 필수적으로 행해져야 한다. 이러한 노력들의 궁극적인 목적은 물품의 품질을 유지하는 것에 있다.

6. 시설의 배치는 혼동을 피하고, 인원과 재료의 이동에 최적화하여 설계한다.

6.1 모든 생산 활동과 입고를 위한 충분한 공간이 있어야 한다.

6.2 작업 공간 안에 장비와 (부품과 도구들을 포함하여) 재료들의 질서 있는 배치가 가능해야 한다.

8. 의약품의 생산에 사용된 액체와 가스들의 배출구는 그 내용물에 대해 명확히 확인한다.

9. 시설들은 수리상태가 양호하게 잘 유지되어야 한다. 수리 및 유지

보수 작업은 의약품의 품질에 영향을 주지 않는다.

10. 필요할 경우, 진동, 전기 방해, 과도한 습기 등의 외부 요인들에 민감한 장비 및 관련 제어 시스템을 보호하기 위한 별도의 방이 제공되어야 한다.

11. 제작자와 포장업자는 해당 작업 시설이 제품 간의 교차 오염을 최소화 하는 방식으로 설계되었음을 증명해야 한다.

11.1 캠페인 생산은 제품별로 적절한 근거자료가 제공되고, 밸리데이션이 실시되고, 엄격한 검증과 모니터링 수단이 존재하며 교차 오염이 최소화되었다는 것이 증명될 시에는 허용된다.

Premises

Regulation

C.02.004

The premises in which a lot or batch of a drug is fabricated, packaged/labelled or stored shall be designed, constructed and maintained in a manner that

(a) permits the operations therein to be performed under clean, sanitary and orderly conditions;

(b) permits the effective cleaning of all surfaces therein; and Health Canada / Health Products and Food Branch Inspectorate Good Manufacturing Practices(GMP) Guidelines - 2009 Edition, Version 2 (GUI-0001) / March 4, 2011 Page 10 of 100

(c) prevents the contamination of the drug and the addition of extraneous material to the drug.

Rationale

The pharmaceutical establishment should be designed and constructed in a manner that permits cleanliness and orderliness while preventing contamination. Regular maintenance is required to prevent deterioration of the premises. The ultimate objective of all endeavours is product quality.

6. Premises layout is designed to avoid mix-ups and generally optimize the flow of personnel and materials.

6.1 There is sufficient space for receiving and all production activities.

6.2 Working spaces allow the orderly and logical placement of equipment (including parts and tools) and materials.

8. Outlets for liquids and gases used in the production of drugs are clearly identified as to their content.
9. Premises are maintained in a good state of repair. Repair and maintenance operations do not affect drug quality.
10. Where necessary, separate rooms are provided and maintained to protect equipment and associated control systems sensitive to vibration, electrical interference, and contact with excessive moisture or other external factors.
11. Fabricators and packagers must demonstrate that the premises are designed in such a manner that the risk of cross-contamination between products is minimized.
11.1 Campaign production can be accepted where, on a product by product basis, proper justification is provided, validation is conducted and rigorous validated controls and monitoring are in place and demonstrate the minimization of any risk of cross-contamination.

일본 MHLW ordinance No. 179

(건물과 시설)

제9조 제조소의 건물과 시설은 다음의 항에 적합해야 한다.

(1) 사용에 따라 적절하게 청소, 유지되고, 필요한 장소의 경우 살균되며 그 기록은 문서화된 절차에 따라 만들어지고 유지되어야 한다.

(2) 유독가스의 처리를 위해 필요한 시설이 제공되어야 하고, 제품에 등에 따라 잘 관리되어야 한다.

(3) 공간 중에 작업실은 제품의 형태, 제형과 제조공정에 따라 먼지 또는 미생물의 오염을 방지하기 위한 건물과 시설이 제공되어야 한다. 이러한 조항은 제조시설 등이 동등한 기능을 제공할 경우 적용되지 아니한다.

(Building and Facility)

Article 9 The buildings and facilities of the manufacturing site of the products shall comply with following requirements.

(1) To be appropriately cleaned and maintained according to the use, to be sterilized where necessary, and to be ensured that records

thereof are established and maintained, in accordance with the documented procedure, etc.,

(2) To be provided with the facilities necessary for disposing of the poisonous gases, in case where they are handled according to the products, etc.,

(3) To be ensured that the work rooms, among the areas, are provided with the buildings and facilities necessary for preventing contamination with dust or microorganisms, according to the type, dosage form and manufacturing process of the products, with the proviso that this provision shall not apply in case where the manufacturing facilities, etc. provide equivalent functions.

일본 MHLW ordinance No. 2

제6조

(2) 제품과 원료 (현재 조항부터 제10조항까지, 이하 "제품 등" 이라 함)가 오염되거나 혼합되지 않게 보호하고, 방해 받지 않고 효율적인 작업을 수행할 수 있으며, 세척과 관리가 쉬운 곳이어야 한다.

(4) 생산 작업이 수행되는 공간 (이하 "작업공간" 이라 함)은 아래의 요구사항을 따라야 한다,

A. 적당히 밝고, 공기가 잘 통하며 깨끗해야 함

B. 거주 구역 및 비위생적인 공간으로부터 명확하게 격리되어야 함

C. 방해 받지 않고 작업을 수행할 수 있을 만큼 충분한 공간이 제공되어야 함

D. 방진 및 해충 (곤충과 rodent) 관리 시스템이 갖추어진 건물 및 시설이 제공되어야 함. 단, 이 조항은 의약품 제조에 쓰이는 원료의약품 (이하 "API" 라 함)의 최종 정제 공정 전 단계의 작업이 이루어지는 작업공간과 이 같은 공정이 일어나는 시설 중 밀폐된 구조를 갖춘 곳에는 적용되지 않음

E. 폐수와 폐기물 처리에 필요한 시설 및 장비가 제공되어야 함

F. 제품에 따라 유독가스를 폐기 처리해야 하는 경우, 필요한 시설 및 장비가 제공되어야 함 (법규 Article 14, Paragraph 2, Item (4)의 규정에 따라 "Cabinet Orders"에 명시된 의약품과 관련이 있는 유독가스의 경우는 제외함)

Article 6

(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.

(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 handle 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).

기 준

제3조(의약품 등 제조소의 시설 기준 등)

① 의약품 또는 의약외품(이하 "의약품등"이라 한다) 제조소에는 다음 각

호의 시설 및 기구를 갖추어야 한다.
2. 원료·자재 및 제품의 품질을 관리하는 시험실

해 설

1) 시험실은 이화학시험실, 미생물시험실, 동물시험실 등으로 구분될 수 있다.
2) 미생물시험실은 미생물한도시험과 무균시험실 등으로 구분될 수 있다.

참고자료

PIC/S PART I

3.26 일반적으로 품질관리 시험실은 작업소와 분리되어 있어야 한다. 이는 생물학제제, 미생물학제제, 방사성동위원소 관리용 시험실에 있어 특히 중요하며 이들은 또한 각각 분리되어 있어야 한다.
3.27 품질관리 시험실은 그곳에서 실시되는 작업에 적합하게 설계되어야 한다. 혼동과 교차오염방지를 위해 충분한 공간이 있어야 한다. 검체와 기록 보관을 위한 적절하고 충분한 보관공간이 있어야 한다.
3.28 민감한 기계를 진동, 전기간섭, 흡기 등으로부터 보호하기 위해 별도 작업실이 필요할 수 있다.
3.29 생물학제제 또는 방사성 제제 검체와 같은 특정물질을 취급하는 시험실에는 특별한 요건이 필요하다.
6.5 품질관리시험실 건물 및 설비는 제3장에 제시된 품질관리 구역에 대한 일반 및 특이 요건을 충족하여야 한다.
6.6 시험실 직원, 건물, 설비는 제조 작업의 특성 및 규모에 의해 정해지는 업무에 적절하여야 한다. 제7장 위탁 시험에 기술된 원칙에 따라 외부 시험실 사용은 특별한 경우 가능하나 그 내용을 품질관리 기록에 명시하여야 한다.

3.26 Normally, Quality Control laboratories should be separated from production areas. This is particularly important for laboratories for the control of biologicals, microbiologicals and radioisotopes, which should also be separated from each other.
3.27 Control laboratories should be designed to suit the operations to

be carried out in them. Sufficient space should be given to avoid mix-ups and cross contamination. There should be adequate suitable storage space for samples and records.

3.28 Separate rooms may be necessary to protect sensitive instruments from vibration, electrical interference, humidity, etc.

3.29 Special requirements are needed in laboratories handling particular substances, such as biological or radioactive samples.

6.5 Control Laboratory premises and equipment should meet the general and specific requirements for Quality Control areas given in Chapter 3.

6.6 The personnel, premises, and equipment in the laboratories should be appropriate to the tasks imposed by the nature and the scale of the manufacturing operations. The use of outside laboratories, in conformity with the principles detailed in Chapter 7, Contract Analysis, can be accepted for particular reasons, but this should be stated in the Quality Control records.

WHO GMP Annex 3.

12.33 QC 시험 시설은 생산지역과 분리되어야 한다. 특히 생물학적 시험, 미생물시험, 방사성 동위원소 시험을 실시하는 지역은 서로 분리되어야 한다.

12.34 QC 시험시설에서 실시되는 작업에 맞게 QC시험 시설을 설계한다. 혼입과 교차오염을 방지하기 위한 충분한 공간이 있어야 한다. 검체와 참조 표준품(필요하면 냉각), 용매, 시약, 기록서 보관에 적합한 공간이 적절하게 있어야 한다.

12.35 시험시설의 설계 시에는 시공 자재의 적합성, 가스 방지, 환기를 고려해야 한다. 시험지역과 생산지역의 공기 공급을 분리시킨다. 생물학적 시험, 미생물학적 시험, 방사성 동위원소 시험 시설에는 별도의 공조장치와 기타 장치를 구비해야 한다.

12.36 전기적 장애, 진동, 과도한 습기와의 접촉, 기타 외적 요소로부터 보호하기 위하여 또는 장치를 격리시킬 필요가 있는 경우에, 장치를 위한 별도의 작업실이 필요할 수 있다.

12.33 QC laboratories should be separated from production areas. Areas where biological, microbiological or radioisotope test methods are

employed should be separated from each other.

12.34 QC laboratories should be designed to suit the operations to be carried out in them. Sufficient space should be given to avoid mix ups and cross-contamination. There should be adequate suitable storage space for samples, reference standards (if necessary, with cooling), solvents, reagents and records.

12.35 The design of the laboratories should take into account the suitability of construction materials, prevention of fumes and ventilation. There should be separate air supply to laboratories and production areas. Separate air-handling units and other provisions are needed for biological, microbiological and radioisotope laboratories.

12.36 A separate room may be needed for instruments to protect them against electrical interference, vibration, contact with excessive moisture and other external factors, or where it is necessary to isolate the instruments.

기 준

제3조(의약품 등 제조소의 시설 기준 등)

① 의약품 또는 의약외품(이하 "의약품등"이라 한다) 제조소에는 다음 각 호의 시설 및 기구를 갖추어야 한다.

3. 원료·자재 및 제품을 보관하는 보관소

해 설

1) 출발물질과 포장자재, 중간제품, 벌크제품, 최종제품, 격리보관 중인 제품, 출하승인 제품, 부적합품, 반품 또는 리콜제품 등 각종 물품과 제품을 유형별로 적절하게 구분하여 체계적으로 보관할 수 있게, 보관 지역은 충분한 용량을 갖추어야 한다.

2) 별도의 구역에 저장함으로써 격리상태를 확보하는 경우 이러한 구역은 명확하게 표시되어야 하고 유권한자만 이 구역에 출입할 수 있어야 한다. 물리적인 격리를 대체하는 모든 시스템은 동등한 보안성을 제공하여야 한다.

참고자료

PIC/S PART I

3.18 보관소는 출발물질 및 포장자재, 반제품, 벌크제품 및 완제품, 격리, 적합, 부적합, 반품 또는 회수된 제품 등 다양한 품목의 원자재와 제품을 질서정연하게 보관하기에 충분한 크기여야 한다.

3.19 보관소는 우수한 보관조건을 확보할 수 있도록 설계하고 조정하여야 한다. 특히 보관소는 깨끗하고 건조하여야 하며 적절한 온도 범위 내로 유지되어야 한다. 특별한 보관 조건(예를 들어 온도, 습도)이 요구되는 경우 이러한 조건을 제공하고 확인하고 모니터링하여야 한다.

3.20 입고 및 출고 구획은 날씨로부터 원자재와 제품을 보호할 수 있어야 한다. 입고구역은 필요한 경우 보관하기 전에 입고되는 원자재 용기를 세척할 수 있도록 설계하고 장비를 갖춰야 한다.

3.21 별도의 구역에 저장함으로써 격리상태를 확보하는 경우 이러한 구역은 명확하게 표시되어야 하고 유권한자만 이 구역에 출입할 수 있어야 한다. 물리적인 격리를 대체하는 모든 시스템은 동등한 보안성을 제공하여야 한다.

3.22 일반적으로 출발물질 검체채취를 위한 별도 구역이 있어야 한다. 검체채취를 보관소에서 실시하는 경우 오염 또는 교차오염을 방지할 수 있는 방식으로 실시하여야 한다.

3.23 부적합, 회수, 반품된 원자재 또는 제품을 보관하는 격리구역이 있어야 한다.

3.24 고활성 원자재 또는 제품은 안전하고 위험이 없는 구역에 보관하여야 한다.

3.25 인쇄된 포장자재는 의약품의 적합성에 중요한 것으로 간주되며 이러한 원자재를 안전하게 보관하기 위해 특별한 주의를 기울여야 한다.

3.18. Storage areas should be of sufficient capacity to allow orderly storage of the various categories of materials and products: starting and packaging materials, intermediate, bulk and finished products, products in quarantine, released, rejected, returned or recalled.

3.19. Storage areas should be designed or adapted to ensure good

storage conditions. In particular, they should be clean and dry and maintained within acceptable temperature limits. Where special storage conditions are required (e.g. temperature, humidity) these should be provided, checked and monitored.

3.20. Receiving and dispatch bays should protect materials and products from the weather. Receptions areas should be designed and equipped to allow containers of incoming materials to be cleaned where necessary before storage.

3.21. Where quarantine status is ensured by storage in separate areas, these areas must be clearly marked and their access restricted to authorised personnel. Any system replacing the physical quarantine should give equivalent security.

3.22. There should normally be a separate sampling area for starting materials. If sampling is performed in the storage area, it should be conducted in such a way as to prevent contamination or cross-contamination.

3.23. Segregated areas should be provided for the storage of rejected, recalled or returned materials or products.

3.24. Highly active materials or products should be stored in safe and secure areas.

3.25. Printed packaging materials are considered critical to the conformity of the medicinal products and special attention should be paid to the safe and secure storage of these materials

WHO GMP Annex 3.

보관지역

12.15 출발물질과 포장자재, 중간제품, 벌크제품, 최종제품, 격리보관 중인 제품, 출하승인 제품, 부적합품, 반품 또는 리콜제품 등 각종 물품과 제품을 유형별로 적절하게 분리/구분하여 체계적으로 보관할 수 있게, 보관 지역은 충분한 용량을 갖추어야 한다.

12.16 보관지역은 우수한 보관조건을 확보할 수 있도록 설계하고 조정한다. 특히 깨끗하고 건조해야 하며 충분한 조명이 제공되고 적합한 온도 범위 이내에서 유지되어야 한다. 특별 보관조건이 필요한 경우(예, 온도, 습도)에는 이 조건을 확보하고 관리하고 모니터하고

기록한다.

12.17 접수하는 베이와 출하하는 베이가 분리되어 있고, 기상 조건으로부터 물품과 제품을 보호할 수 있어야 한다. 접수물품 컨테이너를 보관하기 전에 필요에 따라 청소할 수 있도록 접수지역을 설계하고 이에 필요한 장비를 갖추어야 한다.

12.18 별도지역에 보관하여 격리 상태를 확보하는 경우, 이들 지역은 정확히 표시하고 허가 받은 작업자만 출입할 수 있도록 한다. 물리적 격리 대신에 다른 시스템을 채택하는 경우에는 보안성이 동등해야 한다.

12.19 부적합품, 리콜제품, 또는 반환 물품이나 반품을 구분하여 보관한다.

12.20 고활성 물품 및 방사성 물품, 마약류, 기타 위험한 의약품, 그리고 남용, 화재, 폭발 리스크가 있는 성분은 안전하고 보안 장치를 갖춘 지역에 보관한다.

12.21 인쇄 포장자재는 의약품의 표시사항 적합성을 보증하는 데 특히 중요하므로, 이들 물품의 검체채취와 안전하고 확실한 보관에 특히 주의해야 한다.

12.22 일반적으로 출발물질의 검체 채취를 위한 별도의 지역이 있어야 한다. (보관지역에서 검체를 채취하는 경우에는, 오염이나 교차오염을 방지할 수 있는 방식으로 검체를 채취해야 한다.)

12.26 작업 및 반제품 보관 공간은 각종 의약품이나 원료 사이의 혼동 리스크를 최소화하고, 교차오염을 피하며, 제조나 관리 단계를 생략하거나 잘못 적용하게 될 리스크를 최소화할 수 있도록, 설비와 물품을 순서에 따라 논리적으로 배치할 수 있게 적절해야 한다.

Storage areas

12.15 Storage areas should be of sufficient capacity to allow orderly storage of the various categories of materials and products with proper separation and segregation: starting and packaging materials, intermediates, bulk and finished products, products in quarantine, and released, rejected, returned or recalled products.

12.16 Storage areas should be designed or adapted to ensure good storage conditions. In particular, they should be clean, dry, sufficiently lit and maintained within acceptable temperature limits. Where special storage conditions are required (e.g. temperature, humidity) these should be provided, controlled, monitored and recorded

where appropriate.

12.17 Receiving and dispatch bays should be separated and protect materials and products from the weather. Receiving areas should be designed and equipped to allow containers of incoming materials to be cleaned if necessary before storage.

12.18 Where quarantine status is ensured by storage in separate areas, these areas must be clearly marked and their access restricted to authorized personnel. Any system replacing the physical quarantine should give equivalent security.

12.19 Segregation should be provided for the storage of rejected, recalled, or returned materials or products.

12.20 Highly active and radioactive materials, narcotics, other dangerous medicines, and substances presenting special risks of abuse, fire or explosion should be stored in safe and secure areas.

12.21 Printed packaging materials are considered critical to the conformity of the pharmaceutical product to its labelling and special attention should be paid to sampling and the safe and secure storage of these materials.

12.22 There should normally be a separate sampling area for starting materials. (If sampling is performed in the storage area, it should be conducted in such a way as to prevent contamination or cross-contamination.)

12.26 The adequacy of the working and in-process storage space should permit the orderly and logical positioning of equipment and materials so as to minimize the risk of confusion between different pharmaceutical products or their components, to avoid cross-contamination, and to minimize the risk of omission or wrong application of any of the manufacturing or control steps.

일본 MHLW ordinance No. 136

(의약품보관소의 관리)

제15조 의약품의 판매권자는 의약품을 판매할 목적으로 제조 또는 수입한 의약품을 보관 또는 전시하기 위해서는 다음의 규정을 따라야 한다.

(1) 의약품의 보관 또는 전시를 위한 책임자를 지정

(2) 의약품의 보관 또는 전시의 의무를 가진 사람은 책임자를 포함하여 다음의 요건을 만족해야한다.

a. 품질보증부서에 속하지 않아야 한다.

b. 의무를 수행하기 위해 필요한 능력과 필요한 교육을 이수해야 한다.

(3) 일반적인 판매관리자가 의무를 수행하고, 적절하게 유지하기 위해서 사무실에는 다음의 조건을 만족시키는 건물과 시설이 제공되어야 한다.

a. 의약품을 위생적이고 안전하게 보관하기 위해 필요한 시설

b. 작업을 적절하고 효율적으로 할 수 있도록 필요한 충분한 공간

c. 방사선 의약품을 취급하는 장소에서는 약국 등의 건물과 시설에 관한 규정의 1조 2, 3, 4항에 규정된 법률의 준수. 이러한 경우에 규정의 1조의 3,4항의 규정에서 dispensing rooms은 work rooms으로 읽을 수 있다.

(4) 의약품의 수령과 배송의 관리를 포함하여 보관 또는 전시의 의무에 관련된 기록을 작성해야 한다.

(Control of Drug Storage, etc.)

Article 15 The marketing authorization holder of drugs, in case where he/she stores or displays the drugs he/she manufactured, etc. or imported for the purpose of marketing, shall meet the following requirements.

(1) To assign responsible persons in charge of the duties of storing or displaying the drugs, or

(2) To ensure that the personnel engaged in the duties of storing or displaying the drugs, including the responsible persons, meet the following requirements,

a. Not belonging to the quality assurance department, and

b. Having competence necessary for conducting the duties, and having completed necessary training.

(3) To be provided with the buildings and facilities that meet the following requirements in the office where the general marketing manager conducts his/her duties, and to maintain them properly, and

a. Being provided with the facilities necessary for storing the drugs sanitarily and safely,

b. Being ensured sufficient area necessary for conducting the operations

properly and efficiently, and

c. Conforming to the provision specified in Paragraphs 2,3, and 4 of Article 1 of the Regulations for Buildings and Facilities of Pharmacies, etc.(MHLW Ministerial Ordinance No,2, 1961) in case where he/she handle the radio-pharmaceuticals. In this case, “dispensing rooms” in the provisions of Paragraphs 3 and 4 of Article 1 of the Regulations shall read “work rooms”.

(4) To establish records concerned with the duties of storing or displaying the drugs including control of the receipt and delivery of the drugs.

기 준

제3조(의약품 등 제조소의 시설 기준 등)

① 의약품 또는 의약외품(이하 "의약품등"이라 한다) 제조소에는 다음 각 호의 시설 및 기구를 갖추어야 한다.

4. 제조 및 품질관리에 필요한 시설 및 기구

해 설

1) 설비는 오류나 오염 위험을 방지할 수 있도록 설치하여야 한다.
2) 제조설비는 제품에 어떠한 위해도 가해서는 아니 된다. 제품과 접촉하는 제조설비의 부품은 제품의 품질에 영향을 미쳐서 위해를 가할 수 있는 정도의 반응성, 첨가성, 흡수성이 없어야 한다.
3) 제조 및 관리 작업에 사용가능한 적절한 범위와 정확성을 갖춘 저울과 측정설비가 있어야 한다.

참고자료

PIC/S PART I

3.38 Equipment should be installed in such a way as to prevent any risk of error or of contamination.

3.39 Production equipment should not present any hazard to the products. The parts of the production equipment that come into contact with the product must not be reactive, additive or absorptive to such an extent that it will affect the quality of the product and thus present any hazard.

3.40 Balances and measuring equipment of an appropriate range and precision should be available for production and control operations.

일본 MHLW ordinance No. 2

제6조

(1) 제조소 내, 제품("제품"은 중간 공정을 거쳤거나 완제품으로 생산되기 위해 추가적인 공정을 거쳐야 하는 제품들도 포함. 이러한 제품들을 이하 "중간 제품(Intermediate Product)" 이라 함) 생산을 위해 필요한 시설과 장비들이 제공되어야 한다.

(7) 제품 등과 포장 및 라벨링 재료의 시험에 필요한 시설과 장비가 구비되어야 함. 이 조항은 원료 및 재료의 제조업체가 자신들의 시험 장비를 사용하거나 다른 시험 기관을 통해 시험을 수행할 의무가 있고, 이러한 방식의 시험이 적절하다고 확인된 경우에는 적용되지 않는다.

Article 6

(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,

(7) To be provided with the facilities and equipment necessary for testing the products, etc. and packaging and labeling materials, with the proviso that this provision shall not apply in case where the testing is conducted on the manufacturer's etc. own responsibilities using their other testing facilities or other testing institutions and such conduct is verified to present no hindrance to the proper testing.

기 준

제3조(의약품 등 제조소의 시설 기준 등)

② 의약품등 외의 물품을 제조하는 자가 의약품등을 제조하려는 경우 해당 물품 제조를 위한 시설이 다음 각 호의 요건을 갖춘 때에는 그 물품 제조를 위한 시설을 의약품등 제조소의 시설로 갈음할 수 있다.

1. 의약품등 외의 물품 제조를 위한 시설이 제1항 각 호에 적합할 것
2. 의약품등과 의약품등 외의 물품이 상호 간에 오염될 우려가 없을 것

해 설

일반적으로 의약품 제조구역에서 의약품 제조용 설비를 사용하여 비의약품을 제조하지 않아야 한다. 다만, 의약품등 외의 물품을 제조하는 자가 의약품등을 제조하려는 경우에는 다음의 사항을 반드시 충족하여야 한다.

1) 의약품등 외의 물품 제조를 위한 시설이 제1항 각 호에 적합할 것
2) 의약품등과 의약품등 외의 물품이 상호 간에 오염될 우려가 없을 것

참고자료

PIC/S PART I

5.17 일반적으로 의약품 제조구역에서 의약품 제조용 설비를 사용하여 비의약품을 제조하는 일은 피하여야 한다.

5.17 Normally, the production of non-medicinal products should be avoided in areas and with the equipment destined for the production of medicinal products.

기 준

제3조(의약품 등 제조소의 시설 기준 등)

③ 의약품의 제조업허가 또는 의약외품의 제조업신고를 한 자(이하 "의약품등의 제조업자"라 한다)는 의약품등 상호 간에 오염될 우려가 없는 경우에는 해당 의약품등의 제조소 시설을 다른 의약품등의 제조소 시

설로 갈음할 수 있다.

해 설

이 규정은 의약품·의약외품 제조업허가를 받은 자가 상호간에 오염의 우려가 없는 경우에는 그 시설을 공용할 수 있다는 것이다. 예를 들면 의약외품의 제조소가 의약품 GMP의 요건을 갖추어 GMP 승인을 받으면 같은 시설에서 의약품을 제조할 수 있으며, 또 의약품 제조소에서 의약외품도 제조할 수 있다는 것이다.

1-2. 위탁에 의한 시설 및 기구 이용

기 준

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.

해 설

위탁시험(제조)하는 경우 문서화된 위탁시험(제조)관리규정이 있어야 한다. 세부 사항은 '의약품등 제조업 및 수입자 시설기준령 시행규칙'을 참고한다.

참고자료

PIC/S PART I

6.6 시험실 직원, 건물, 설비는 제조 작업의 특성 및 규모에 의해 정해지

는 업무에 적절하여야 한다. 제7장 위탁 시험에 기술된 원칙에 따라 외부 시험실 사용은 특별한 경우 가능하나 그 내용을 품질관리 기록에 명시하여야 한다.

7.10 위탁자와 수탁자는 제품의 제조 및 품질관리와 관련된 각자의 책임을 상세하게 규정한 계약을 맺어야 한다. 계약의 기술적인 부분은 제약기술, 시험, GMP에 대해 적절한 지식을 보유한 자가 작성하여야 한다. 제조 및 시험에 대한 모든 업무는 판매허가사항을 준수하여야 하며 양자의 합의가 있어야 한다.

7.13 제조, 시험, 및 유통기록서와 표준검체는 위탁자가 보관하거나 사용할 수 있어야 한다. 불만이 접수되거나 결함이 의심되는 경우 제품 품질 평가와 관련된 모든 기록을 볼 수 있어야 하며 위탁자의 결함/회수 절차에 규정되어 있어야 한다.

7.15 위탁 시험의 경우 수탁자는 자신이 관계당국의 실사 대상이 된다는 사실을 알고 있어야 한다.

6.6 The personnel, premises, and equipment in the laboratories should be appropriate to the tasks imposed by the nature and the scale of the manufacturing operations. The use of outside laboratories, in conformity with the principles detailed in Chapter 7, Contract Analysis, can be accepted for particular reasons, but this should be stated in the Quality Control records.

7.10. A contract should be drawn up between the Contract Giver and the Contract Acceptor which specifies their respective responsibilities relating to the manufacture and control of the product. Technical aspects of the contract should be drawn up by competent persons suitably knowledgeable in pharmaceutical technology, analysis and Good Manufacturing Practice. All arrangements for manufacture and analysis must be in accordance with the marketing authorisation and agreed by both parties.

7.13. Manufacturing, analytical and distribution records, and reference samples should be kept by, or be available to, the Contract Giver. Any records relevant to assessing the quality of a product in the event of complaints or a suspected defect must be accessible and specified in the defect/recall procedures of the Contract Giver.

7.14. The contract should permit the Contract Giver to visit the facilities

of the Contract Acceptor.

7.15. In case of contract analysis, the Contract Acceptor should understand that he is subject to inspection by the competent Authorities.

1-3. 제조시설 및 기구의 다른 용도 이용

기 준

제5조(제조시설 및 기구의 다른 용도 이용)

의약품등의 제조업과 식품 제조업·가공업, 식품첨가물 제조업, 건강기능식품 제조업, 의료기기 제조업 또는 화장품 제조업을 함께 허가받거나 신고한 자는 식품·식품첨가물, 건강기능식품, 의료기기 또는 화장품(이하 이 조에서 "식품등"이라 한다)과 의약품등 상호 간에 오염될 우려가 없는 경우에는 해당 의약품등의 제조시설 및 기구를 식품등을 제조하기 위한 용도로 이용할 수 있다.

해 설

일반적으로 의약품 제조구역에서 의약품 제조용 설비를 사용하여 비의약품을 제조하지 않아야 한다. 다만, 의약품등 외의 물품을 제조하는 자가 의약품등을 제조하려는 경우에는 의약품등과 의약품등 외의 물품이 상호 간에 오염될 우려가 없어야 하며, 의약품등 외의 다른 물품의 제조로 인하여 의약품등의 순도, 함량 등을 저하시키는 결과가 되지 않도록 하여야 한다.

참고자료

PIC/S PART I

5.17 일반적으로 의약품 제조구역에서 의약품 제조용 설비를 사용하여 비의약품을 제조하지 않아야 한다.

5.17 Normally, the production of non-medicinal products should be avoided in areas and with the equipment destined for the production of medicinal products.

2. 의약품 등의 제조업 및 수입자의 시설기준령 시행규칙

2-1. 의약품 등 제조소의 시설기준 등

기 준

제2조(의약품 제조소의 시설 기준)

①「의약품 등의 제조업 및 수입자의 시설기준령」(이하 "영"이라 한다) 제3조제1항제1호에 따른 작업소(이하 "작업소"라 한다)는 다음 각 호의 기준에 따라야 한다. <개정 2009.7.1., 2010.9.20., 2013.3.23.>

1. 무균제제(無菌製劑)(주사제·점안제 및 안연고제를 말한다. 이하 같다)의 작업소, 페니실린제제의 작업소, 성호르몬제제의 작업소, 세팔로스포린제제의 작업소, 세포독성 항암제제의 작업소, 생물학적 제제의 작업소 및 그 밖의 제제 작업소는 각각 분리되어 있을 것. 다만, 사(死)백신(교차 오염 위험성이 있는 포자형성균 등을 이용하는 경우는 제외한다)을 제조하는 경우 밸리데이션 등을 통하여 충분한 오염방지 대책이 마련되고 교차 오염될 우려가 없으며 균주, 세포주, 조직 등을 무독화하거나 불활화 처리한 후에는 제제 작업소를 분리하지 아니할 수 있다.

해 설

페니실린제제, 성호르몬제제, 세팔로스포린제제, 세포독성 항암제, 생물학적 제제는 특수제제로 분류된다. [의약품 등의 안전에 관한 규칙 서식 제81호의2 의약품 제조 및 품질관리기준 적합판정서 제형분류 참조]

1) 반드시 분리해야 할 작업소

가) 과민반응을 일으키는 약물(예 : penicillin, cephalosporin, biological)의 제조에는 출입(인동선, 물동선), 공조시설, 설비, 원료 보관 등 제조 전반에 걸친 전용의 제조구역을 설치해야 한다.

나) 감염성이 있거나 약리작용이나 독성이 강한 약물(예: 어떤 steroid, 세포독성이 있는 항암제, 성호르몬제)의 제조에는 밸리데이션된 불활화 및/또는 세척방법이 없으면 분리된 전용의 제조구역을 설치해야 한다.

2) 다만, 용수시설 및 압축공기 시설이 전용으로 사용되지 않는 경우에는 교차오염의 우려가 없도록 적절한 대책을 마련하여야 한다.

참고자료

PIC/S PART I
작업 구역 3.6 교차 오염으로 인한 심각한 의학적 위해의 위험을 최소화하기 위하여 고민감성 물질(예를 들어 페니실린) 또는 생물학적 제제 (예를 들어 살아있는 미생물로 만든 제제)와 같은 특정 의약품 제조에는 전용 시설 및 자제봉쇄시설을 사용하여야 한다. 특정 항생제, 호르몬제, 세포독성제품, 고활성의약품, 비의약품과 같은 특정 추가 제품 제조를 동일 시설에서 실시하여서는 안 된다. 이러한 제품에 대해 구체적인 주의조치를 취하고 필요한 밸리데이션을 실시하면 예외적인 경우 동일 시설에서 캠페인 작업원칙을 인정할 수 있다. 살충제, 제초제 같은 독성제품은 의약품을 제조하는 시설에서 제조하여서는 안 된다.
PRODUCTION AREA 3.6 In order to minimise the risk of a serious medical hazard due to cross-contamination, dedicated and self-contained facilities must be available for the production of particular medicinal products, such as highly sensitising materials (e.g. penicillins) or biological preparations (e.g. from live micro-organisms). The production of certain additional products, such as certain antibiotics, certain hormones, certain cytotoxics, certain highly active drugs and non-medicinal products should not be conducted in the same facilities. For those products, in exceptional cases, the principle of campaign working in the same facilities can Chapter 3 Premises and equipment PE 009-9 (Part I)-12-1 September 2009 be accepted provided that specific precautions are taken and the necessary validations are made. The manufacture of technical poisons, such as pesticides and herbicides, should not be allowed in premises used for the manufacture of medicinal products.

WHO GMP
12.24 교차오염에 의한 심각한 의학적 위해 위험을 최소화하기 위하여, 고민감성 물질(예, 페니실린)이나 생물학적제제(예, 살아있는 미생물)

같은 특정의약품의 생산에는 전용시설과 자가 컨테인먼트 시설을 구비해야 한다. 일부 항생제, 호르몬, 세포독성 성분, 특정 비의약품 등 기타 고활성 제품을 동일 시설에서 생산해서는 안 된다. 예외적으로 동일시설에서 캠페인 작업을 하는 것은 허용될 수 있다. 다만 특이적인 주의 조치를 취하고 밸리데이션(세척 밸리데이션 포함)을 실시해야 한다. 살충제와 제초제 같은 독성 물질을 의약품 제조용 시설에서 제조해서는 안 된다.
12.24 In order to minimize the risk of a serious medical hazard due to cross-contamination, dedicated and self-contained facilities must be available for the production of particular pharmaceutical products, such as highly sensitizing materials (e.g. penicillins) or biological preparations (e.g. live microorganisms). The production of certain other highly active products, such as some antibiotics, hormones, cytotoxic substances and certain non-pharmaceutical products, should not be conducted in the same facilities. In exceptional cases, the principle of campaign working in the same facilities can be accepted provided that specific precautions are taken and the necessary validations (including cleaning validation) are made. The manufacture of technical poisons, such as pesticides and herbicides, should not be allowed in premises used for the manufacture of pharmaceutical products.

미국 Title 21 CFR Part 211
Subpart C - 건물 및 시설 §211.42 설계 및 시공특성 (d) 페니실린의 제조, 가동 및 포장과 관련된 작업은 다른 사람용 의약품 작업과 분리된 별도의 시설에서 수행해야 한다.
Subpart C-Buildings and Facilities Sec. 211.42 Design and construction features. (d) Operations relating to the manufacture, processing, and packing of penicillin shall be performed in facilities separate from those used for other drug products for human use.

캐나다 GMP 가이드라인
11.2 Self-contain 시설은 아래 경우에 필수적이다: 11.2.1 Penicillin과 cephalosporin과 같이 매우 민감한 특정 의약품 클래스 11.2.2 Potent steroids, cytotoxics 또는 pathogenic한 의약품(예: 생백신) 등, 밸리데이트된 세척과정과 inactivation 절차가 확립되지 않은 (잔여물의 수용 레벨이 검출 한계 이하인 경우 등) 강력한 의약품 클래스 11.3 위에 명시된 해설 11.2.1, 11.2.2에 명시된 제품들의 경우, 최종 포장용기와 1차 포장의 의약품 잔여물로 인한 외부 오염이 설립된 한도를 초과하지 않아야 한다. 11.3.1 제품이 최종 포장용기에 동봉되고 교차 오염의 위험을 최소화하는 장치들이 존재하는 경우에 한해서 제품을 일반 지역에 저장할 수 있다. 11.4 살충제나 제초제 같은 매우 독성이 강한 non-pharmaceutical 제품들은 의약품이 제조되는 시설에서 생산되어서는 안 된다.
11.2 Self-contain facilities are required for: 11.2.1 certain classes of highly sensitizing drugs such as penicillins and cephalosporins. 11.2.2 other classes of highly potent drugs such as potent steroids, cytotoxics, or potentially pathogenic drugs (e.g., live vaccines), for which validated cleaning or inactivation procedures cannot be established (e.g., the acceptable level of residue is below the limit of detection by the best available analytical methods) 11.3 For the types of products listed in interpretations 11.2.1 and 11.2.2, external contamination with drug product residues of the final container and primary packaging does not exceed established limits. 11.3.1 Storage in common areas is allowed once the products are enclosed in their immediate final containers and controls are in place to minimize risks of cross-contamination. 11.4 No production activities of highly toxic non-pharmaceutical materials, such as pesticides and herbicides, are conducted in premises used for the production of drugs.

기 준

제2조(의약품 제조소의 시설 기준)

①「의약품 등의 제조업 및 수입자의 시설기준령」(이하 "영"이라 한다) 제3조제1항제1호에 따른 작업소(이하 "작업소"라 한다)는 다음 각 호의 기준에 따라야 한다. <개정 2009.7.1., 2010.9.20., 2013.3.23.>

2. 주사제의 작업소, 점안제의 작업소, 내용고형제의 작업소, 내용액제의 작업소, 외용액제의 작업소, 연고제의 작업소 및 그 밖에 제조공정이 서로 다른 제형(劑形)의 작업소는 각각 구획되어 있을 것

해 설

1) 이 기준에서는 '시설기준령 시행규칙' 제2조제1항제1호를 만족하고 다음과 같이 구획되어야 할 작업소를 규정하고 있다. 다만, 구획하지 않을 경우 제2조제2항을 참고해야 한다.

가) 무균제제중 주사제
나) 점안제의 작업소
다) 내용고형제의 작업소
라) 내용액제의 작업소
마) 외용액제의 작업소
바) 연고제의 작업소
사) 기타 제조공정이 상이한 제형의 작업소

2) 완제의약품을 제형군별(대단위 제형)로 대한민국약전의 제형에 따라 분류한 것은 다음의 표와 같다.

◈ 제형군별 완제의약품 약전제형 분류 [대단위 제형별 분류]

제형군	약전 제형 분류
①내용고형제	정제, 질정, 캡슐제, 산제, 과립제, 환제, 트로키제, 시럽제(고형), 흡입제(고형), 구강붕해정, 츄어블정(저작정), 발포정, 분산정, 용해정, 발포과립제, 다제, 구강용정제, 설하정, 박칼정, 부착정, 껌제, 구강용해필름, 흡입분말제, 점비분말제, 엑스제(고형), 경구용젤리제(반고형)
②주사제	주사제, 분말주사제, 수액제, 동결건조주사제, 이식제,

	지속성주사제, 복막투석제, 관류제, 투석제(무균)	
③점안제	점안제	
④내용액제	경구용액제, 시럽제(액상), 유제, 현탁제, 엘릭서제, 레모네이드제, 틴크제, 유동엑스제, 주정제, 방향수제, 전제, 침제, 흡입제(액상), 흡입액제, 엑스제(액상), 구강용스프레이제, 흡입에어로솔제, 점비액제, 가글제(액상), 경구용젤리제(반고형)	
⑤외용액제	외용액제, 로션제, 리니멘트제(액상·반고형), 에어로솔제, 외용에어로솔제, 펌프스프레이제, 관장제(액상, 반고형), 가글제(액상), 혈액투석제(액상), 투석제(액상), 점이제(액상), 점이제(반고형)	
⑥연고제	연고제, 크림제, 페이스트제, 리니멘트제(액상·반고형), 안연고제, 좌제, 겔제, 구강용반고형제, 직장용반고형제, 질용좌제, 관장제(액상, 반고형), 점이제(반고형)	
⑦그밖의 제형	첩부제군	첩부제, 카타플라스마제, 경피흡수제
	고형제군	외용산제, 흡입제(고형), 흡입분말제, 외용고형제(질정 포함), 가글제(고형), 혈액투석제(고형), 투석제(고형), 점이제(고형)
	액제군	에어로솔제, 흡입용에어로솔제, 외용에어로솔제, 흡입제(액상)
	점이제군	점이제(무균)

1) 약전 제형은 ‘대한민국약전’ 제제총칙의 형상·제형에 따라 고형, 반고형, 액상으로 세분화

2) ‘⑦ 그 밖의 제형’군의 16개 약전 제형을 제제의 기능, 제조방법 등을 고려해 다시 4개 군(첩부제군, 고형제군, 액제군, 점이제군)으로 그룹핑

- ‘그 밖의 제형’군의 약전 제형은 당해 제형 추가 시가 아닌 4개 군별로 적합판정 필요

참고자료

PIC/S PART I

5.18 다른 원자재나 제품에 의한 출발물질 또는 제품의 오염은 피하여야 한다. 작업 중인 원자재 및 제품, 설비에 남은 잔류물, 작업자의 복장에서 먼지, 가스, 증기, 스프레이 또는 미생물이 통제되지 않고 방출되어 우발적인 교차오염의 위험이 발생한다. 이러한 위험의 중요성은 오염원 및 오염되는 제품의 종류에 따라 다르다. 가장 해로운 오염원은 고민감성 물질, 살아있는 생물을 포함한 생물학적 제재, 특정 호르몬, 세포독성물질, 그리고 기타 고활성 물질이다. 오염이 가장 큰 영향을 미치는 제품은 주사제, 투여량이 많은 제품, 장기간 투여하는 제품이다.

5.18 Contamination of a starting material or of a product by another material or product must be avoided. This risk of accidental cross-contamination arises from the uncontrolled release of dust, gases, vapours, sprays or organisms from materials and products in process, from residues on equipment, and from operators' clothing. The significance of this risk varies with the type of contaminant and of product being contaminated. Amongst the most hazardous contaminants are highly sensitising materials, biological preparations containing living organisms, certain hormones, cytotoxics, and other highly active materials. Products in which contamination is likely to be most significant are those administered by injection, those given in large doses and/or over a long time.

기 준

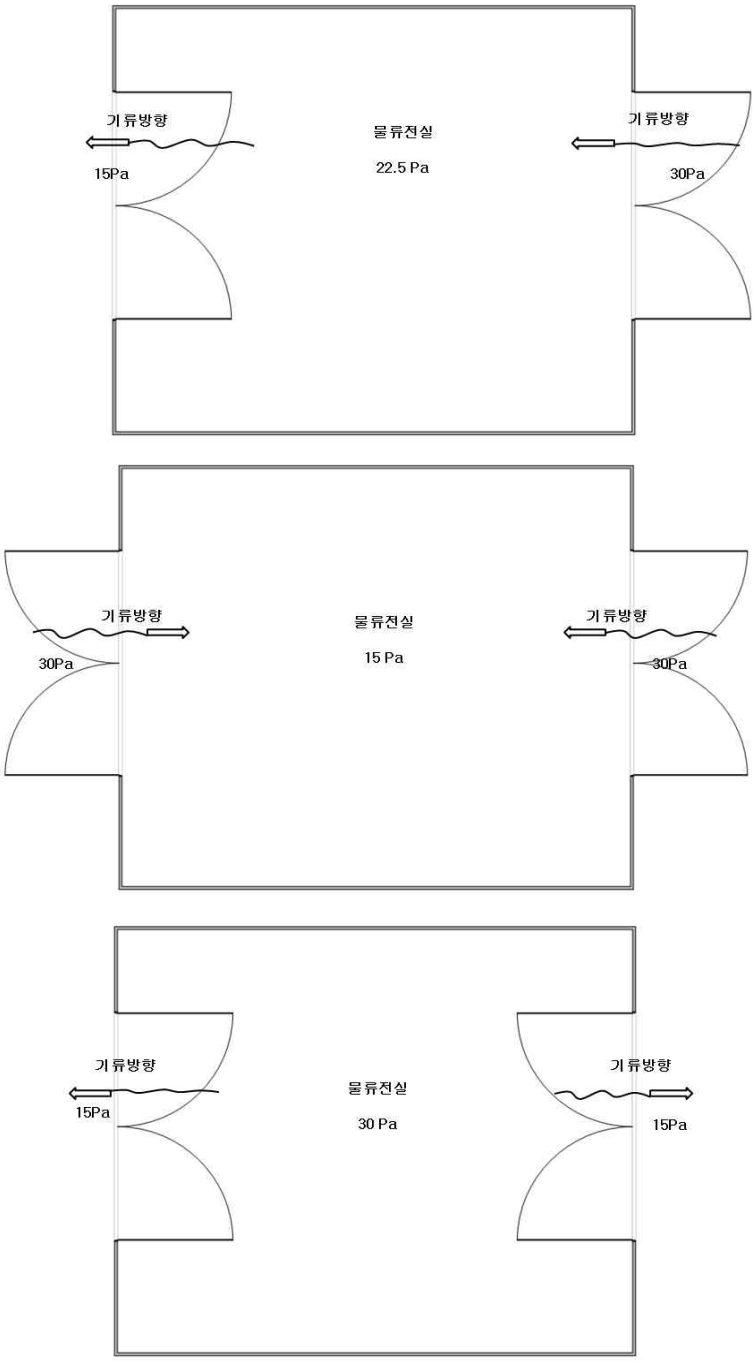
제2조(의약품 제조소의 시설 기준)

② 제1항제1호 및 제2호에도 불구하고 폐쇄식 기계설비 등에 의하여 교차오염될 우려가 없는 작업소는 분리하거나 구획하지 아니할 수 있다.

해 설

1) 제형이 다른 동일 제조공정 의약품의 제조시설 공동사용 검토지침을 참고하면 된다.
2) 교차오염 및 미생물 오염을 방지하기 위해서는 적절한 차압관리가 필요하다. 일반적인 차압 흐름에 대한 형태는 Cascade, Sink, Bubble 형태가 있다. 제조되는 제품의 특성과 목적에 맞게 적절히 활용한다.

그림5. 차압흐름에 따른 형태의 예시



출처(그림5) : WHO TRS 961 Figure 19, 20, 21

참고자료

PIC/S PART I

원칙

건물 및 설비는 실시되는 작업에 적합하게 설치, 설계, 시공, 조정, 유지관리되어야 한다. 그 배치와 설계는 오류발생 위험 최소화를 목표로 하여야 하며 교차오염, 먼지나 더러움의 축적 및 제품 품질에 대한 모든 부정적 영향을 전반적으로 피하기 위해 효과적인 세척과 유지관리가 가능하여야 한다.

3.1 건물은 제조를 보호할 수 있는 수단을 함께 고려하여 원자재 또는 제품의 오염 발생 위험을 최소화하는 환경에 위치하여야 한다.

3.2 건물은 보수 및 유지관리 작업이 제품품질에 위해를 끼치지 않도록 주의를 기울여 유지하여야 한다. 건물은 상세한 절차문서에 따라 청소하고 해당되는 경우 소독하여야 한다.

5.19 다음과 같이 적절한 기술적 또는 조직적 조치를 통해 교차오염을 방지하여야 한다.

a) 분리된 구역에서 제조(페니실린, 생백신, 생세균제제 및 기타 몇몇 생물학적 제제와 같은 제품에 필요) 또는 적절한 청소 후 캠페인 생산(시간 상 분리)

b) 적절한 공기차단 및 공기배출 제공

c) 미처리 또는 불충분하게 처리된 공기를 재순환시키거나 재유입하여 발생하는 오염의 위험 최소화

d) 교차오염의 위험이 특히 큰 제품을 처리하는 구역 내에서는 보호복 착용

e) 설비청소가 불충분하여 교차오염이 발생하는 경우가 많으므로 효과가 증명된 청소 및 오염제거 절차 사용

f) 폐쇄계 제조시스템 사용

g) 잔류물 시험 및 설비에 청소 상태 라벨 부착

PRINCIPLE

Premises and equipment must be located, designed, constructed, adapted and maintained to suit the operations to be carried out. Their layout and design must aim to minimise the risk of errors and permit effective cleaning and maintenance in order to avoid cross-contamination, build up

of dust or dirt and, in general, any adverse effect on the quality of products.

3.1 Premises should be situated in an environment which, when considered together with measures to protect the manufacture, presents minimal risk of causing contamination of materials or products.

3.2 Premises should be carefully maintained, ensuring that repair and maintenance operations do not present any hazard to the quality of products. They should be cleaned and, where applicable, disinfected according to detailed written procedures.

5.19 Cross-contamination should be avoided by appropriate technical or organisational measures, for example:

a) production in segregated areas (required for products such as penicillins, live vaccines, live bacterial preparations and some other biologicals), or by campaign (separation in time) followed by appropriate cleaning;

b) providing appropriate air-locks and air extraction;

c) minimising the risk of contamination caused by recirculation or re-entry of untreated or insufficiently treated air;

d) keeping protective clothing inside areas where products with special risk of cross-contamination are processed;

e) using cleaning and decontamination procedures of known effectiveness, as ineffective cleaning of equipment is a common source of cross-contamination;

f) using "closed systems" of production;

g) testing for residues and use of cleaning status labels on equipment.

WHO GMP

12.4 제조작업의 보호조치와 함께, 물품이나 제품의 오염을 유발할 수 있는 리스크가 최소화되는 환경에 시설이 위치해야 한다.

12.5 위생처리를 용이하게 할 수 있도록, 의약품 제조용 시설을 적합하게 설계하고 건설해야 한다.

12.6 시설은 신중하게 유지관리 하여야 하며, 보수와 유지관리 작업이 제품 품질에 어떠한 위해도 가하지 않도록 해야 한다.

12.7 시설은 상세한 절차 문서에 따라 청소하고 해당되는 경우에는 소독한다. 기록서를 유지한다.

12.4 Premises should be situated in an environment that, when considered together with measures to protect the manufacturing process, presents minimum risk of causing any contamination of materials or products.

12.5 Premises used for the manufacture of finished products should be suitably designed and constructed to facilitate good sanitation.

12.6 Premises should be carefully maintained, and it should be ensured that repair and maintenance operations do not present any hazard to the quality of products.

12.7 Premises should be cleaned and, where applicable, disinfected according to detailed written procedures. Records should be maintained.

미국 Title 21 CFR Part 211

Subpart C-건물 및 시설

Sec. 211.56-위생

(b) 위생 관련 업무 분장과 건물 및 시설의 청소를 위한 청소주기, 방법, 사용설비 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, 라벨자재 또는 의약품의 오염을 방지할 수 있도록 설계해야 하며, 이에 따라 작업을 하여야 한다. 살서제, 살충제 및 살균제는 “연방 살충제, 살균제 및 살서제법”에 의거하여 등록된 것이어야 하며 이에 따라 사용해야 한다.

(d) 위생작업 절차는 일상적인 작업 중에 정규 직원이 수행하는 업무는 물론이고 하청업체 또는 임시직직원이 수행하는 업무에도 적용되어야 한다.

§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.

기 준

제2조 (의약품 제조소의 시설 기준)

③ 작업소에는 다음 각 호의 시설을 두어야 한다.

1. 해당 제조소에서 제조하는 의약품의 제조 등에 필요한 용수시설

해 설

1) 증류수, 탈이온수, 해당하는 경우 기타 용수 배관은 미생물오염에 대한 행동기준과 취하여야할 조치를 상세히 기술한 절차문서에 따라 소독하여야 한다.

2) 무균제제의 용수로 사용되는 경우 미생물 오염 및 엔도톡신 등에 대해 관리하여야 한다.

3) 제조용수뿐만 아니라 시험의 용도 또는 설비나 작업실 청소를 위해 사용되는 용수의 경우도 자사에서 적정한 규격을 설정하고, 설정된 규격에 맞도록 관리하여야 한다.

참고자료

PIC/S PART I
3.43 증류수, 탈이온수, 해당하는 경우 기타 용수 배관은 미생물오염에 대한 행동기준과 취하여야할 조치를 상세히 기술한 절차문서에 따라 소독하여야 한다.
3.43 Distilled, deionized and, where appropriate, other water pipes should be sanitised according to written procedures that detail the action limits for microbiological contamination and the measures to be taken.

미국 Title 21 CFR Part 211
§211.48 배관 (a) 음용수는 어떠한 의약품도 오염시킬 문제가 없는 배관 시스템을 통하여 연속적으로 양압 조건에서 공급해야 한다. 음용수는 40 CFR part 141에 규정된 미국 환경보호청의 먹는물 수질기준에 부합해야 한다. 이 기준에 적합하지 않은 용수는 음용수 시스템을 통하여 공급하여서는 안 된다. (b) 배수관은 적정 규모여야 하며, 하수구에 직접 연결되는 경우에는 역류를 방지할 수 있는 공기 차단기 또는 기타 기계적 장치를 구비해야 한다.
Sec. 211.48 Plumbing. (a) Potable water shall be supplied under continuous positive pressure in a plumbing system free of defects that could contribute contamination to any drug product. Potable water shall meet the standards prescribed in the Environmental Protection Agency's Primary Drinking Water Regulations set forth in 40 CFR part 141. Water not meeting such standards shall not be permitted in the potable water system.

(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.

일본 MHLW ordinance No. 179

제9조
(6) 제조에 필요한 수질과 양의 물을 공급하기 위한 시설(시설과 설비의 청소와 용기의 세척을 위한 시설 포함)이 제공되어야 한다.

Article 9
(6) To be provided with the facilities for supplying water (including those for cleaning the facilities and equipment and for washing the containers) of the quality and quantity necessary for the manufacturing.

기 준

제2조(의약품 제조소의 시설 기준)
③ 작업소에는 다음 각 호의 시설을 두어야 한다.
2. 쥐·해충·먼지 등을 막을 수 있는 시설

해 설

1) 건물은 벌레나 다른 동물의 침입으로부터 최대한 보호할 수 있도록 설계하고 필요한 설비를 갖추어야 한다.
2) 방충방서를 외부 전문업체에 위탁하여 관리할 수 있으며, 위탁업체의 선정 시 그 적절성을 평가하여야 한다. 제조소는 외부 전문업체에서 위탁관리한 내용에 대해 확인한 후 적절한 조치를 하여야 한다.

참고자료

PIC/S PART I

3.4 건물은 벌레나 다른 동물의 침입으로부터 최대한 보호할 수 있도록 설계하고 필요한 설비를 갖추어야 한다.
3.4. Premises should be designed and equipped so as to afford maximum protection against the entry of insects or other animals.

WHO GMP
12.9 시설은 곤충이나 새, 기타 동물의 유입에 대비한 최대한의 보호 기능을 발휘할 수 있도록 설계하고 그에 필요한 것들을 구비해야 한다. 설치류와 유해 생물관리를 위한 절차를 구비해야 한다.
12.9 Premises should be designed and equipped so as to afford maximum protection against the entry of insects, birds or other animals. There should be a procedure for rodent and pest control.

미국 Title 21 CFR Part 211
§211.50 오수 및 폐기물 건물 및 인접 구역에서 발생되는 오수, 쓰레기 및 기타 폐기물은 안전하고 위생적인 방식으로 처리해야 한다. §211.56 위생 (a) 의약품의 제조, 가공, 포장 또는 보관에 사용되는 모든 건물은 깨끗하고 위생적인 상태로 유지되어야 한다. 그러한 모든 건물은 (실험동물 이외의) 설치류, 조류, 곤충류 및 기타 해충이 침입하지 않도록 되어야 한다. 쓰레기 및 유기 폐기물은 적시에 위생적인 방식으로 보관하고 폐기해야 한다.
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. 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.

캐나다 GMP 가이드라인
2. 건물 내로 해충이 들어오는 것을 방지하고 건물 밖으로부터 이물질의 이동을 막고, 건물 내 지역과 지역 사이에서 발생하는 이물질의 이동도 방지할 수 있도록 디자인, 설계, 유지되어야 한다.
2. The premises are designed, constructed, and maintained such that they prevent the entry of pests into the building and also prevent the migration of extraneous material from the outside into the building and from one area to another.

기 준

제2조(의약품 제조소의 시설 기준)

③ 작업소에는 다음 각 호의 시설을 두어야 한다.

3. 위생적인 화장실·탈의실 및 수세시설

해 설

1) 갱의실

제품의 특성, 제조방법을 고려해 적절한 갱의실을 설치하여야 한다. 청정관리 지역 내에서 청정도가 높은 지역으로 출입하기 위해 추가 갱의를 할 수 있다. 이러한 갱의실의 경우 제조되는 제품과 청정도를 고려하여 적절한 설계가 요구 될 수 있다.

참고자료

PIC/S PART I
3.31 갱의시설, 수세시설 및 화장실은 쉽게 사용할 수 있어야 하고 사용자 수에 적합하여야 한다. 화장실은 작업소 또는 보관소와 직접 연결되어서는 아니 된다.
5. 휴식, 탈의, 빨래 및 화장실을 위한 시설들은 생산 구역으로부터 분리

되어 있어야 하고 환기가 잘되는 넓은 공간에 위치하며 위생 관리가 가능한 곳이어야 한다.
3.31. Facilities for changing clothes, and for washing and toilet purposes should be easily accessible and appropriate for the number of users. Toilets should not directly communicate with production or storage areas. 5. Rest, change, wash-up, and toilet facilities are well separated from production areas and are sufficiently spacious, well ventilated, and of a type that permits good sanitary practices.

WHO GMP
12.12 갱의시설, 작업복의 보관시설, 수세 및 화장실 시설은 쉽게 접근할 수 있어야 하고 사용자의 수에 적절해야 한다. 화장실이 생산이나 보관 지역과 직접 연결되어서는 안 된다.
12.12 Facilities for changing and storing clothes and for washing and toilet purposes should be easily accessible and appropriate for the number of users. Toilets should not communicate directly with production or storage areas.

미국 Title 21 CFR Part 211
§211.52 세면시설 및 화장실 냉온수, 비누 또는 세제, 건조기 또는 일회용 타월 및 작업지역에서 용이하게 접근할 수 있는 깨끗한 화장실을 포함하여 적절한 세면시설을 구비해야 한다.
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 accesible to working areas.

일본 MHLW ordinance No. 2
제6조 (3) 손 세척 시설, 화장실 및 탈의실이 제공되어야 한다.

Article 6

(3) To be provided with the hand-washing facilities, toilets and gowning areas,

기 준

제2조(의약품 제조소의 시설 기준)

③ 작업소에는 다음 각 호의 시설을 두어야 한다.

4. 소독시설(무균제제·내용액제·연고제의 작업소의 경우에만 해당한다)

해 설

제품의 특성, 제조방법을 고려해 작업소에 적절한 소독제를 비치하고 사용하여야 한다. 소독시설과 관련해서는 '완제의약품 GMP 가이던스' 4.4 제조위생관리기준서 및 9. 제조위생관리를 참고한다.

기 준

제2조(의약품 제조소의 시설 기준)

④ 작업소에는 제조하는 의약품의 종류·제형·제조방법 및 제조시설에 따라 필요한 작업실을 두어야 한다. 다만, 의약품의 품질에 영향을 미치지 아니하는 범위에서 원료의 칭량(稱量)작업실, 제품의 포장작업실 또는 용기의 세척작업실은 각 작업소별로 두지 아니할 수 있으며, 식품의약품안전청장이 해당 의약품의 제조방법이 원료 합성 등과 같이 특수하다고 인정하는 경우에는 작업실을 두지 아니할 수 있다.

해 설

원료의 칭량작업실 등과 관련하여 PIC/S, WHO, 미국, 캐나다, 일본에서는 다음의 참고자료와 같이 제시하고 있다.

참고자료

PIC/S PART I
3.13 출발물질의 칭량은 일반적으로 칭량 전용으로 설계된 별도의 칭량실에서 실시하여야 한다.
3.13 Weighing of starting materials usually should be carried out in a separate weighing room designed for that use.

WHO GMP Annex 3.
12.23 출발물질의 칭량과 칭량에 의한 수율 추정을 이 용도로 지정된 별도 칭량지역, 예를 들어 먼지 관리 장치가 구비된 곳에서 실시한다. 보관지역이나 생산 지역의 일부에서 칭량을 할 수도 있다.
12.23 The weighing of starting materials and the estimation of yield by weighing should be carried out in separate weighing areas designed for that use, for example, with provisions for dust control. Such areas may be part of either storage or production areas.

캐나다 GMP 가이드라인
6.4 원료를 위한 별개의 샘플링 구역이 제공되어야 한다. 저장 구역에서 샘플링을 할 경우, 감염 및 교차 감염을 피할 수 있는 방법으로 실시한다.
6.4 A separate sampling area is provided for raw materials. If sampling is performed in the storage area, it is conducted in such a way as to prevent contamination or cross-contamination.

일본 MHLW ordinance No. 179
제9조 (4) 작업소 중 원료의 칭량을 위한 작업실과 제품을 위한 작업, 충진 또는 sealing 작업은 작업실 건물에서 행해져야 한다. 다만 그러한 작

업실에서 작업을 하는 것 이외에 다른 사람들에 의해 오염되지 않는 제품의 경우에는 이 조항이 적용되지 않는다.
Article 9 (4) To be ensured that the work rooms, among the work areas, where the weighing operations for the raw materials or the formulating operations, filling operations or sealing operations for the products are conducted are the buildings which do work rooms, with the proviso that this provision shall not apply in case where the products could not be contaminated by the personnel other than those conducting operations in such work rooms,

기 준

제2조(의약품 제조소의 시설 기준)

⑤ 제4항에 따른 작업실에는 다음 각 호의 시설을 설치하여야 한다.

1. 작업대

해 설

1) 작업대와 의자는 부식 등으로 오염원이 되지 않는 재질로 되어있으며, 작업원의 신체조건에 적합하고 청소, 소독 및 필요시 멸균이 용이한 구조로 되어있어야 한다.
2) 작업과 관련 없는 작업대는 두지 않는 것이 바람직하다.

기 준

제2조(의약품 제조소의 시설 기준)

⑤ 제4항에 따른 작업실에는 다음 각 호의 시설을 설치하여야 한다.

2. 가루가 날리는 작업실에는 가루를 제거하는 시설

해 설

1) 폐쇄식 설비들을 이용할 경우 작업실별로 집진시설을 하지 않을 수 있다.
2) 먼지가 발생하는 경우(예를 들어 검체채취, 칭량, 혼합 및 공정 과정, 건조 제품 포장 시), 교차오염을 피하고 청소를 용이하게 할 수 있는 구체적인 조치를 취하여야 한다.
3) 건조 원자재 및 제품을 다룰 때 먼지의 발생 및 확산을 방지하기 위해 특별한 주의를 기울여야 한다. 이는 특히 고활성 또는 고민감 원자재를 취급할 때 적용된다.

참고자료

PIC/S Part I

3.14 In cases where dust is generated (e.g. during sampling, weighing, mixing and processing operations, packaging of dry products), specific provisions should be taken to avoid cross-contamination and facilitate cleaning.

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

기 준

제2조(의약품 제조소의 시설 기준)

⑥ 영 제3조제1항제2호에 따른 시험실(이하 "시험실"이라 한다)은 다음 각 호의 구분에 따라야 한다.

1. 미생물시험을 하는 경우 : 일반시험실과 구획된 무균시험실[무균시험실에는 무균실이나 무균적 조건을 갖춘 무균시설이 있어야 하고, 무균실의 경우 외부와 직접 통하지 아니하도록 전실(前室)을 두어야 함]이 있을 것

해 설

미생물시험실과 관련하여, PIC/S에서는 다음의 참고자료와 같이 제시하고

있다.

참고자료

PIC/S Part I

3.26 일반적으로 품질관리 시험실은 작업소와 분리되어 있어야 한다. 이는 생물학적, 미생물학적, 방사성 동위원소 관리를 위한 시험실에 있어 특히 중요하며 이들은 또한 각각 분리되어 있어야 한다.
3.26 Normally, Quality Control laboratories should be separated from production areas. This is particularly important for laboratories for the control of biologicals, microbiologicals and radioisotopes, which should also be separated from each other.

PIC/S Part I Annex 1.

23. 아이솔레이터 주변의 환경 기준은 아이솔레이터의 디자인과 이의 용도에 따라 다르다. 하지만 주변 환경을 관리해야 하며 무균 작업의 경우에는 적어도 D 등급은 되어야 한다.
23. The air classification required for the background environment depends on the design of the isolator and its application. It should be controlled and for aseptic processing it should be at least grade D.

기 준

제2조(의약품 제조소의 시설 기준)

⑥ 영 제3조제1항제2호에 따른 시험실(이하 "시험실"이라 한다)은 다음 각 호의 구분에 따라야 한다.

2. 동물시험을 하는 경우 : 일반시험실과 분리되어 위생적인 상태를 유지할 수 있는 동물시험실(동물시험실에는 시험동물의 사육 및 동물시험에 필요한 시설과 기구가 있어야 함)이 있을 것

해 설

동물 사육시설은 별도의 출입구(동물출입구)와 공조시설을 갖추어 다른 구역과 완전히 격리시켜야 한다.

참고자료

PIC/S PART I

3.33 Animal houses should be well isolated from other areas, with separate entrance (animal access) and air handling facilities.

기 준

제2조(의약품 제조소의 시설 기준)

⑦ 영 제3조제1항제3호에 따른 보관소(이하 "보관소"라 한다)는 위생적이어야 하며, 품질에 영향을 미치지 아니하도록 원료·자재 및 제품별로 각각 구획되어야 한다. 다만, 보관소가 원료·자재 및 제품별로 뒤섞일 우려가 없도록 설비된 경우에는 구획하지 아니할 수 있다.

해 설

1) 보관소는 보관조건을 보증할 수 있도록 설계하고 조정하여야 한다. 특히 보관소는 깨끗하고 건조하여야 한다. 특히 보관소는 깨끗하고 건조하여야 하며 적절한 온도 범위 내로 유지되어야 한다. 특별한 보관 조건(예를 들어 온도, 습도)이 요구되는 경우 이러한 조건을 제공하고 확인하고 모니터링하여야 한다.
2) 보관소는 원료·자재 및 제품을 대한민국약전, 공정서 등에 규정된 조건 또는 허가증에 명시된 보관조건에 적합하게 보관할 수 있어야 한다.

참고자료

PIC/S PART I

3.18 보관소는 출발물질 및 포장자재, 반제품, 벌크제품 및 완제품, 격리, 적합, 부적합, 반품 또는 회수된 제품 등 다양한 품목의 원자재와 제품을

질서 정연하게 보관하기에 충분한 크기여야 한다.

3.19 보관소는 우수한 보관조건을 확보할 수 있도록 설계하고 조정하여야 한다. 특히 보관소는 깨끗하고 건조하여야 하며 적절한 온도 범위 내로 유지되어야 한다. 특별한 보관 조건(예를 들어 온도, 습도)이 요구되는 경우 이러한 조건을 제공하고 확인하고 모니터링하여야 한다.

2-2. 완제의약품 작업소의 시설 기준

기 준

제3조(완제의약품 작업소의 시설 기준)

인체에 직접 적용하는 완제의약품(의료용 고압가스 및 방사성의약품은 제외한다. 이하 같다) 작업소의 시설은 제2조에 따른 기준 외에 다음 각 호의 기준에 따라야 한다.

1. 작업소의 출입구와 창은 완전히 밀폐될 수 있어야 하며, 작업소에는 다음 각 목의 시설을 설치할 것

가. 제조하는 의약품의 종류·제형 또는 제조방법에 따라 오염을 방지하고 적절한 온도를 유지하며 필요한 경우에는 습도를 유지할 수 있는 공기조화장치

해 설

가. 작업실에 대해서는 해당 제조공정과 제조 특성이 의약품 품질 및 작업원에 어떤 영향을 주는지를 평가[예 : 품질위험관리(QRM) 등]하고 이를 반영하여 구분할 수 있다.

1) 공기조화장치[AHU(Air handling Unit), HVAC(heating ventilation air-conditioning) 등]는 공기가 재순환되지 않거나 단일 제품의 시설인 경우, 고형제 작업 시설이 요구하는 수준의 청정도는 고효율(HEPA)의 필터 사용 없이도 얻어질 수 있다.

2) 부유입자 오염과 관련하여 HEPA 필터가 급기 흐름(또는 순환 공기 흐름)에 설치되어 있어 오염물질을 제거하고 교차 오염을 방지한다는 사실이 증명된다면, 재순환 공기를 사용하는 것이 허용될 수 있다.

3) 공조 시스템이 단일 제품 시설에 존재하여 교차 오염이 발생되지 않는다

는 증거가 있을 경우 HEPA 필터는 필요하지 않을 수 있다.

4) HEPA 필터는 AHU 또는 말단에 설치될 수 있다. HEPA 필터가 말단에 설치되어 있는 경우, 되도록 굴절되는 덕트에 결합되지 않아야 한다. 말단 필터의 요구되는 높은 정압으로 인해, 되도록 견고한 덕트로 결합되어야 한다. 굴절되는 덕트가 사용될 경우, 가능한 짧아야 하며 적절한 덕트 정압으로 고정되어야 한다.

5) 공기조화장치 설비 및 관리에 대한 구체적인 내용은 WHO GMP 가이드(Guide) 부속서5(Annex5 Design of HVAC systems and components)를 참고한다.

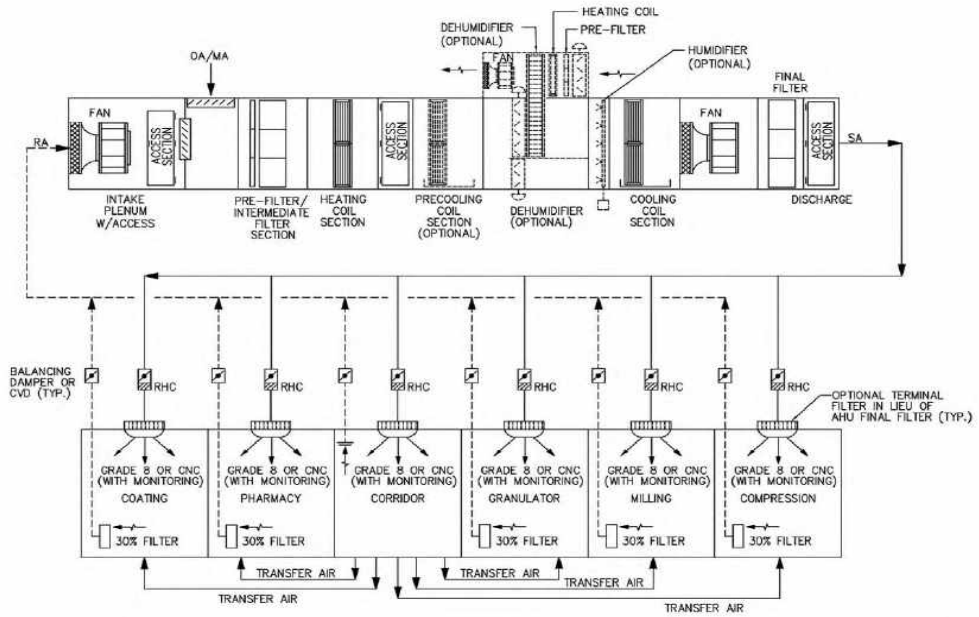
6) 청정실 환기횟수 계산법

$$\text{환기회수}(cycle) = \frac{\text{토출구평균속도}(m/\text{sec}) \times \text{토출구총면적}(\text{㎡}) \times 3600(\text{sec})}{\text{방용적}(\text{㎥})}$$

7) WHO Supplementary Training Modules on Good Manufacturing Practice 및 ISPE Good Practice Guide HVAC에서 제시한 아래 그림을 참조한다.

가) 공조기 도면

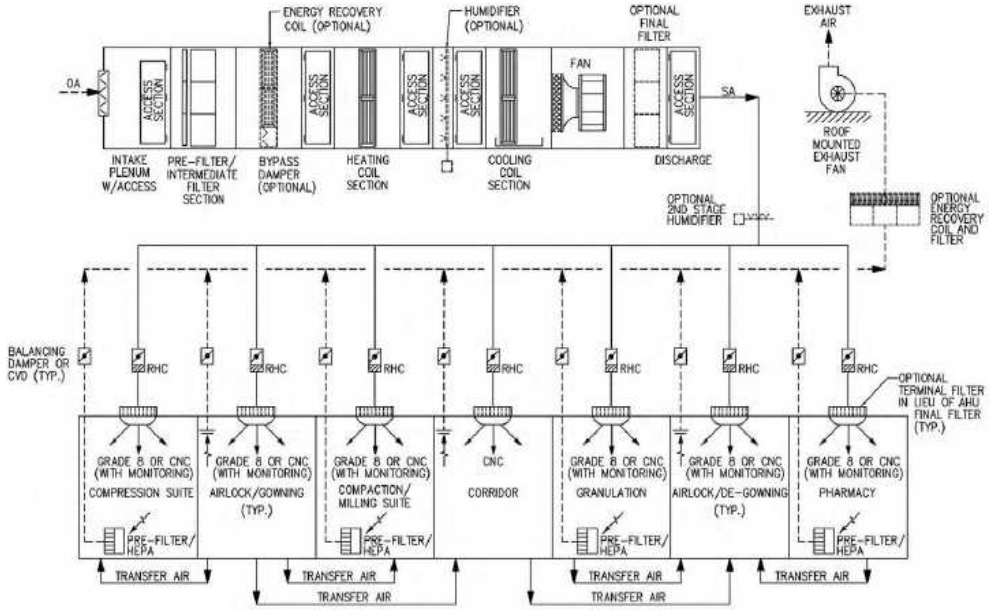
Figure 3.5: OSD Non-Potent System Schematic (Sample)



Note: I CVD on every room return is required due to uneven loading of return air filters. Alternative is for ONE return air filter bank and a constant volume control on return fan. Note that DP gauges on rooms and filters, room temp and RH control, and supply fan control are not shown.

출처(공조기 도면) : Good Practice Guide - Heating, Ventilation, Air Conditioning 3.7 Oral Solid Dosage (Non-Potent Compounds)

Figure 3.7: Potent OSD System Schematic (Sample)



Notes: 1. The example is appropriate for single product, multi-product campaign, or multi-product concurrent operation.
2. Optional dehumidifier not shown.

출처(공조기 도면) : Good Practice Guide - Heating, Ventilation, Air Conditioning 3.8 Oral Solid Dosage (Potent Compounds)

참고자료

WHO GMP Annex 5

7.1.1 The required degree of air cleanliness in most OSD manufacturing facilities can normally be achieved without the use of high-efficiency particulate air (HEPA) filters, provided the air is not recirculated or in the case of a single-product facility.

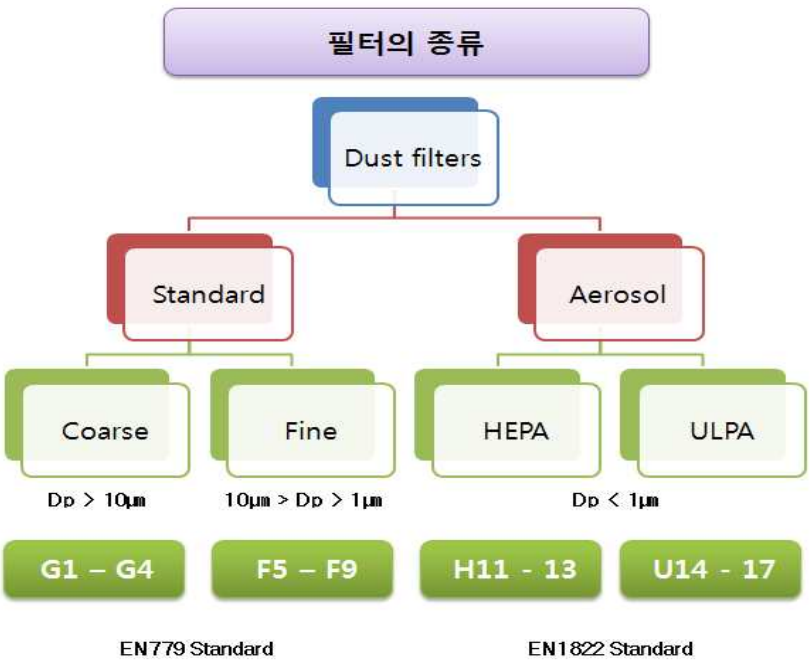
7.3.2 Depending on the airborne contaminations in the return-air system it may be acceptable to use recirculated air, provided that HEPA filters are installed in the supply air stream (or return air stream) to remove contaminants and thus prevent cross-contamination. The HEPA filters for this application should have an EN 1822 classification of H13.

7.3.3 HEPA filters may not be required where the air-handling system is serving a single product facility and there is evidence that cross-

contamination would not be possible.

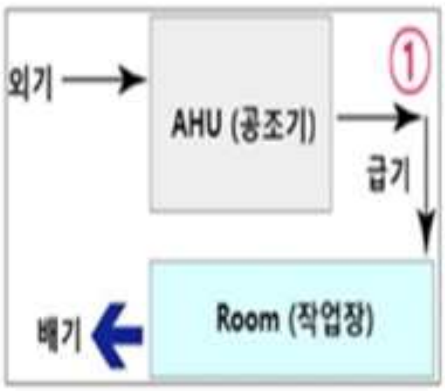
7.3.5 HEPA filters may be located in the air-handling unit or placed terminally. Where HEPA filters are terminally mounted they should preferably not be connected to the ducting by means of flexible ducting. Due to the high air pressure required for the terminal filter, this connection should preferably be a rigid duct connection. Where flexible ducting is used, it should be as short as possible and properly fixed to withstand duct pressure.

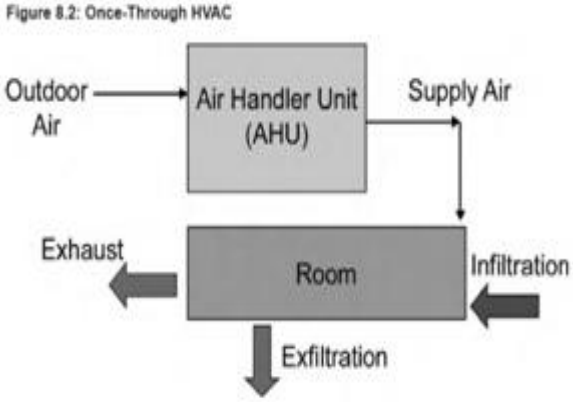
나. 공기조화 장치에 적용되는 필터는 제품의 품질 특성과 제조 공정을 고려해 결정하여야 한다. 아래 표 또는 ISO EN 799, EN 1822를 참고한다.



출처(필터의 종류) : WHO TRS 961 Figure 8. Comparison of filter test standards, EN779 Standard, EN1822 Standard

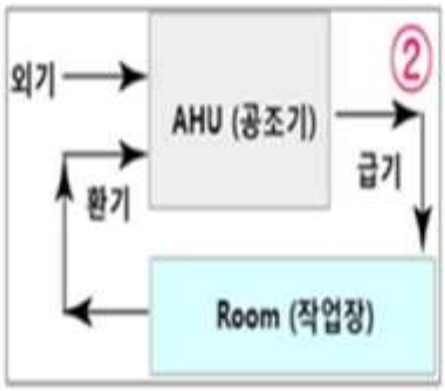
다. 공조기 시스템은 아래의 그림과 같이 전외기 방식(Once-through), 재순환 방식(Recirculated), 배기/추출 방식-국소배기(Exhaust/Extract systems)으로 총 3가지 종류가 있다.

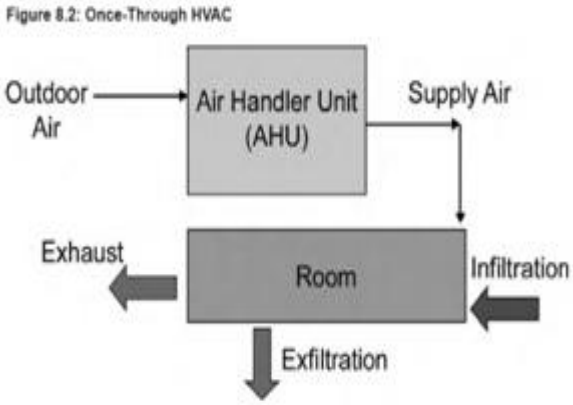




전외기 방식

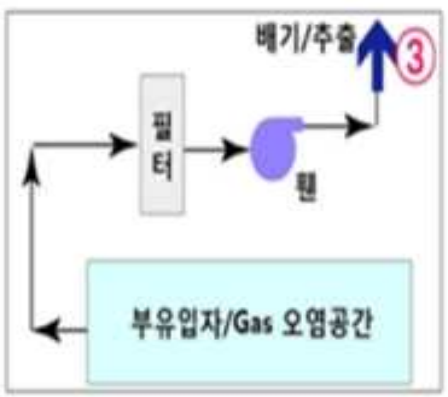
출처(공조시스템) : ISPE Good Practice Guide - Heating, Ventilation, Air Conditioning 8.2.3.1 Once-Through HVAC Systems

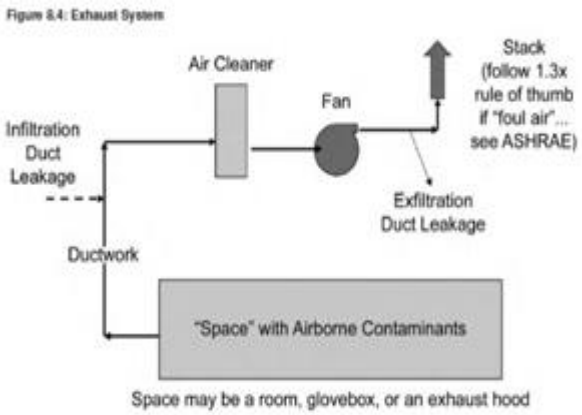




재순환 방식

출처(공조시스템) : ISPE Good Practice Guide - Heating, Ventilation, Air Conditioning 8.2.3.2 Recirculating Systems

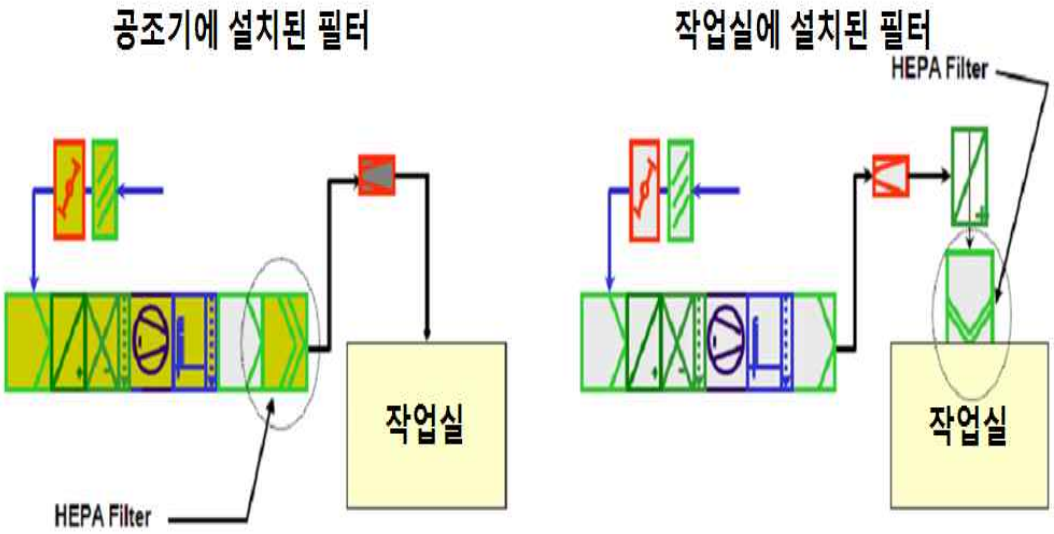




배기/추출 방식

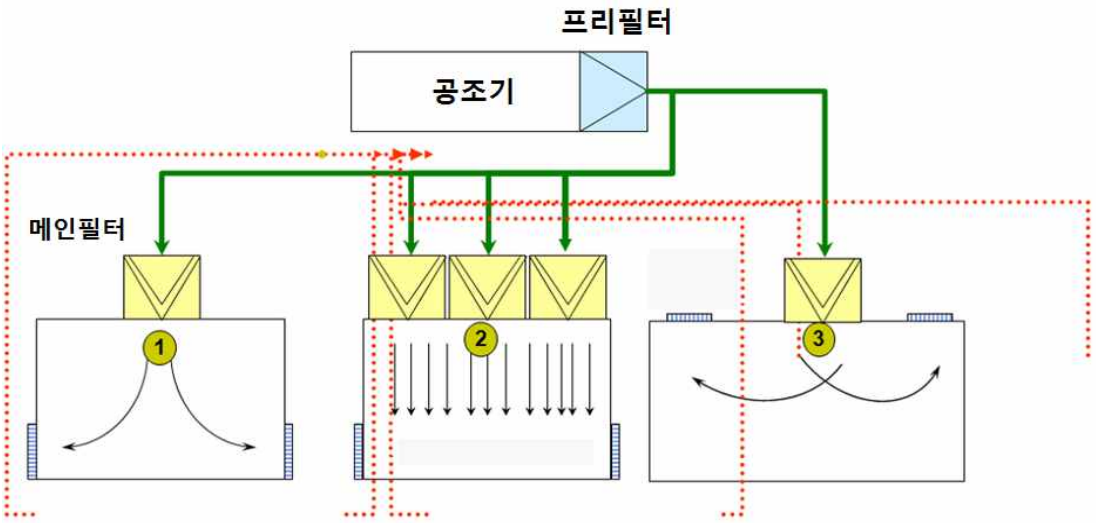
출처(공조시스템) : ISPE Good Practice Guide - Heating, Ventilation, Air Conditioning 8.2.3.3 Exhaust(Extract) Systems

라. 공기조화 장치에 적용되는 필터는 제품의 품질 특성과 제조 공정을 고려해 필터의 위치를 결정하여야 한다.



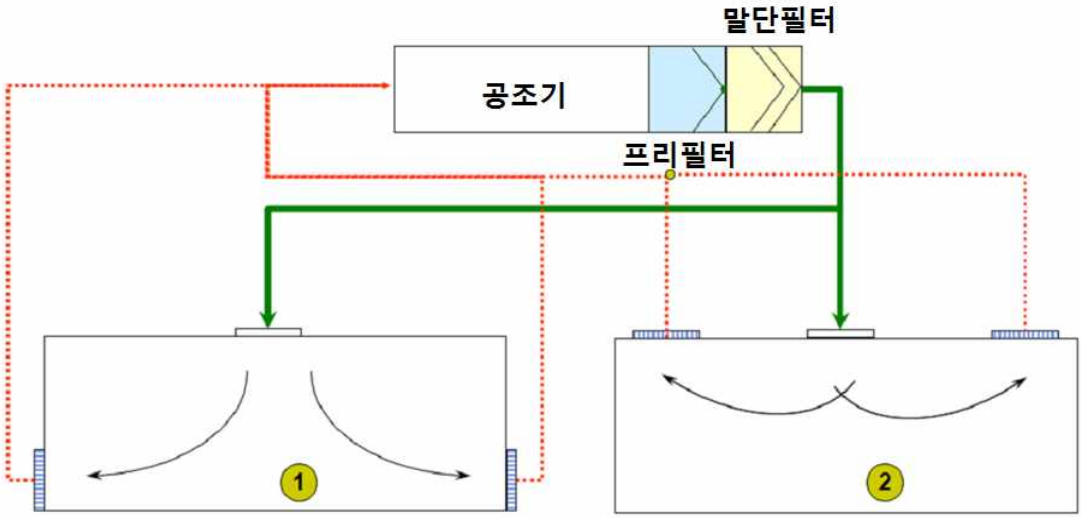
출처(공조시스템) : WHO TRS 961 7.3.5

마. 공기조화 장치에 적용되는 필터는 제품의 품질 특성과 제조 공정에 따라 배기 위치가 다양하게 나타날 수 있다.



①, ② : 하부배기, ③ : 상부배기

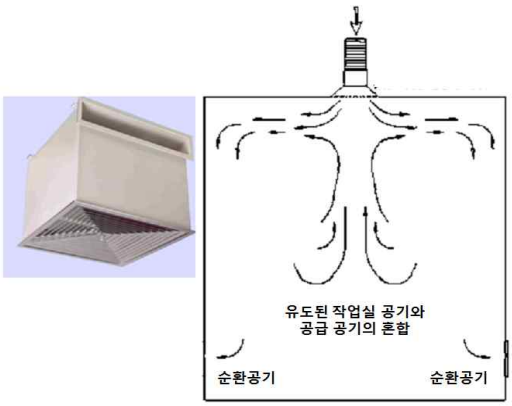
출처(공조시스템) : WHO TRS 961 Figure 22



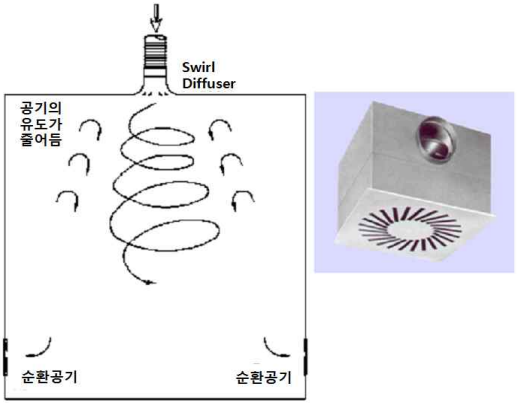
① : 하부배기, ② : 상부배기

출처(공조시스템) : WHO TRS 961 Figure 23

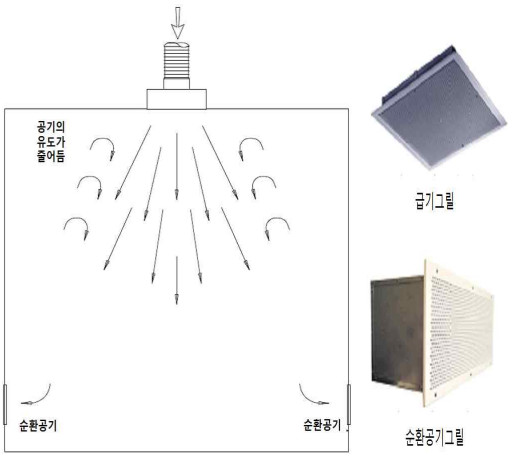
바. 공기조화 장치에 적용되는 Diffuser의 모양도 목적에 맞게 설치하여야 한다.



High induction office type diffuser
(피해야 함)



Low induction swirl diffuser
(추천됨)



Perforated Plate Diffuser
(추천됨)

출처(공조시스템) : WHO TRS 961 Figure 9, 10, 11

사. 공기조화 장치는 미생물 오염과 교차오염, 제품의 품질특성(온도, 습도 등) 에 적절히 대응하기 위한 시설로 해당 작업의 위험도와 동선에 맞게 적절히 설계되고 설치되어야 한다.

아. 청정작업실 및 청정공기장치 분류

1) 청정작업실 및 청정공기장치는 EN/ISO 14644-1에 따라 분류한다. 분류는 작업 공정 환경 모니터링과 분명하게 구분되어야 한다. 각 등급에 따른 부유입자 최대허용농도는 다음 표와 같다.

등급	㎥당 최대 허용 미립자 수 (미립자의 크기는 표에 명시된 각 미립자의 크기와 같거나 더 크다.)			
	비작업 시		작업 시	
	0.5㎛	5.0㎛	0.5㎛	5.0㎛
A	3,520	20	3,520	20
B	3,520	29	352,000	2,900
C	352,000	2,900	3,520,000	29,000
D	3,520,000	29,000	-	-

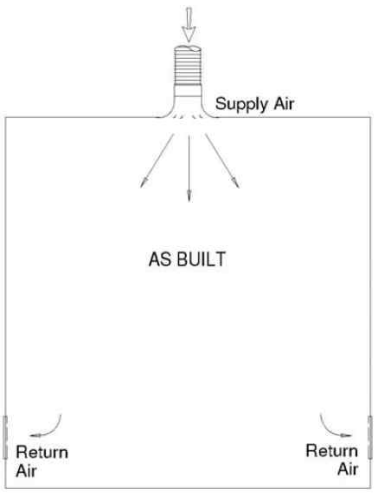
2) A등급 지역의 청정도 분류 시 검체 채취 위치별로 최소 1㎥의 검체를 취하여야 한다. A등급인 경우에는 부유입자 기준이 5.0㎛이상의 미립자

한계기준을 적용한 ISO 4.8 이다. B등급(비작업 시)인 경우에는 부유입자 기준이 두가지 미립자 크기 모두에 대하여 ISO 5 이다. C등급(비작업 시 및 작업 시)인 경우에는 부유입자 기준이 각각 ISO 7 과 ISO 8 이다. D등급(비작업 시)의 경우에는 부유입자 분류 기준을 ISO 8 로 적용한다. 등급 분류 목적으로, EN/ISO 14644-1은 최대 미립자 크기의 등급 한계기준 및 수집한 자료의 평가 방법에 근거하여 최소 검체 채취 위치 수와 검체량을 정하여야 한다.

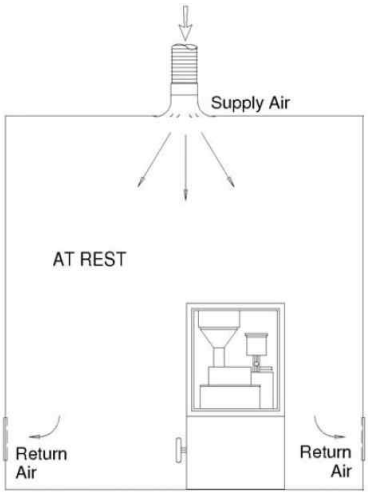
3) 등급 분류 시에는 검체 튜빙의 길이가 짧은 휴대용 미립자 계수 장치를 사용한다. 긴 튜빙을 구비하여 먼 거리에서 검체를 취하는 시스템인 경우에는 5.0㎛이상 입자의 침전률이 상대적으로 높아지기 때문이다. 단일층류 시스템에서는 등속성 샘플 헤드를 사용한다.

4) “작업 시”로 분류하기 위해서는 최악조건 모의가 요구되므로 정상 작업, 모의 작업 또는 배지충전 중에 증명될 수 있다. 분류된 청정등급을 지속적으로 준수하고 있음을 증명하는 시험법에 대한 정보는 EN/ISO 14644-2를 참고할 수 있다.

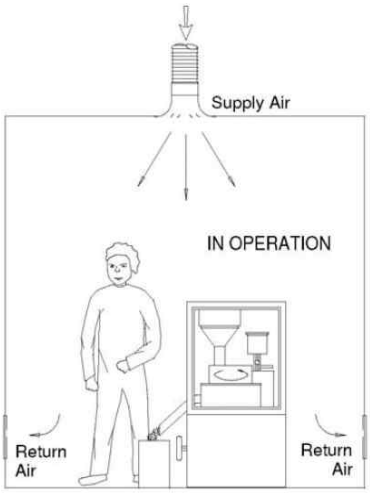
자. 청정도의 관리 상태는 부유입자 기준으로 작업시와 비 작업시로 구분된다. 다음의 그림을 참고한다.



시공



비작업시



작업시

출처(공조시스템) : WHO TRS 961 Figure 2, 3, 4

참고자료

ISO 14644-1
B.4.2.2 최소 측정 Volume이 2리터이더라도, 최소 1분 이상 측정해야 한다.
B.4.2.2 The volume sampled at each location shall be at least 2 liters, with a minimum sampling time at each location of 1 min.

차. 작업 중 청청구역 미생물 모니터링 권장 한계기준

등급	미생물 오염에 대한 권장 한계기준[1]			
	부유균 cfu/m^3	낙하균 (지름 90mm), cfu/4hours[2]	표면균 (지름 55mm), cfu/plate	글로브 프린트 다섯 손가락 cfu/glove
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

주1) 이 값은 평균값이다.

주2) 각 낙하균은 4시간 미만으로 노출시킨다.

무균작업이 실시되는 곳에서는 낙하균(settle plate), 부유균(volumetric air), 표면균(surface)[예: 스왑(swab), 콘택트 플레이트] 검체채취 등과 같은 방법을 사용하여 모니터링을 자주 수행하여야 한다. 작업 중에 실시하는 검체 채취의 방법은 해당 지역의 청정도 기준에 지장을 주어서는 안 된다. 완제품 출하를 위해 제조단위 문서 검토 시에 모니터링 결과를 고려하여야 한다. 중요 작업이 끝난 뒤에는 표면과 작업원을 점검하여야 한다. 시스템 밸리데이션, 청소 및 소독과 같은 생산 작업 이외의 경우에도 추가적인 미생물 모니터링이 필요하다.

ISO 14644-1
2.4.1 준공 기능적이고 모든 서비스가 연결되어 있으나 생산설비, 물자, 사람이 존재하지 않는 상태 2.4.2 비 작업시 공급자와 소비자에 의해 운전되고 모든 장비가 작동하는 완전한 설치 상태, 하지만 현재 사람이 존재하지 않는 상태 2.4.3 작업시 현재 지정된 인원의 수에 의해서 작동하고, 지정된 방법에 의해 작동되는 설치 상태
2.4.1 as-built

condition where the installation is complete with all services connected and functioning but with no production equipment, materials, or personnel present

2.4.2 at-rest

condition where the installation is complete with equipment installed and operating in a manner agreed upon by the customer and supplier, but with no personnel present

2.4.3 operational

condition where the installation is functioning in the specified manner, with the specified number of personnel present and working in the manner agreed upon

카. 조명, 온도, 습도, 환기는 적절하여야 하며 제조 또는 보관 중인 의약품 또는 설비의 정확한 작동에 직간접적으로 부정적인 영향을 미치지 않아야 한다.

타. 작업소는 작업소 내에서 취급하는 제품 및 시행되는 작업과 외부환경 모두에 적절한 공기조절장치(온도 및 필요한 경우 습도와 여과를 포함)를 사용하여 효과적으로 환기를 실시하여야 한다.

참고자료

PIC/S PART I

3.3 Lighting, temperature, humidity and ventilation should be appropriate and such that they do not adversely affect, directly or indirectly, either the medicinal products during their manufacture and storage, or the accurate functioning of equipment.

3.12. Production areas should be effectively ventilated, with air control facilities (including temperature and, where necessary, humidity and filtration) appropriate both to the products handled, to the operations undertaken within them and to the external environment.

기 준

제3조(완제의약품 작업소의 시설 기준) 인체에 직접 적용하는 완제의약품(의료용 고압가스 및 방사성의약품은 제외한다. 이하 같다) 작업소의 시설은 제2조에 따른 기준 외에 다음 각 호의 기준에 따라야 한다.

2. 원료의 칭량작업, 의약품의 조제·충전작업 및 의약품의 마개를 막는 작업이나 밀봉작업을 하는 작업실은 다음 각 목의 기준에 따를 것

가. 천장은 먼지가 떨어질 우려가 없도록 마무리되고, 바닥과 벽은 표면이 매끄럽고 먼지나 오물을 쉽게 제거할 수 있도록 되어 있을 것

해 설

원자재 및 일차포장자재, 반제품 또는 벌크 제품이 환경에 노출되는 경우, 내부표면(벽, 바닥 및 천장)은 매끈하고 갈라진 틈이나 노출된 접합 부분이 없어야 하며 미립자를 방출하지 않고 쉽고 효과적으로 청소, 필요한 경우 소독할 수 있어야 한다.

참고자료

PIC/S PART I

3.9 Where starting and primary packaging materials, intermediate or bulk products are exposed to the environment, interior surfaces (walls, floors and ceilings) should be smooth, free from cracks and open joints, and should not shed particulate matter and should permit easy and effective cleaning and, if necessary, disinfection.

기 준

제3조(완제의약품 작업소의 시설 기준) 인체에 직접 적용하는 완제의약품(의료용 고압가스 및 방사성의약품은 제외한다. 이하 같다) 작업소의 시설은 제2조에 따른 기준 외에 다음 각 호의 기준에 따라야 한다.

2. 원료의 칭량작업, 의약품의 조제·충전작업 및 의약품의 마개를 막는 작업이나 밀봉작업을 하는 작업실은 다음 각 목의 기준에 따를 것

나. 실내의 배관은 청소하기 쉽고 배관이 벽을 통과할 경우 틈이 없도록 마무리되어 있을 것

해 설

작업소에 설치된 배관 등과 관련하여, PIC/S PART I 에서는 다음과 같이 제시하고 있다.

참고자료

PIC/S PART I
3.10 배관, 조명부품, 환기구 및 기타 시설은 청소하기 어려운 후미진 곳이 생기지 않도록 설계하고 배치하여야 한다.
3.10 Pipe work, light fittings, ventilation points and other services should be designed and sited to avoid the creation of recesses which are difficult to clean. As far as possible, for maintenance purposes, they should be accessible from outside the manufacturing areas.

2-3. 무균제제 작업소의 시설 기준

기 준

제4조(무균제제 작업소의 시설 기준) 무균제제 작업소의 시설은 제2조와 제3조에 따른 기준 외에 다음 각 호의 기준에 따라야 한다.

1. 작업소에는 다음 각 목의 시설을 설치할 것
   가. 용기의 세척시설, 세척 후 건조·멸균에 필요한 시설 및 멸균상태를 유지할 수 있는 보관시설(해당 시설이 있는 작업실은 제3조제2호 각 목에 적합하여야 한다)
   나. 무균제제의 종류에 따른 멸균시설 또는 제균시설(가열멸균시설인 경우 멸균작업 중 그 시설안의 어떠한 부분에서도 필요한 멸균조건을 유지할 수 있는 시설이어야 한다)
   다. 이물(異物)검사에 필요한 시설 및 기구

라. 밀봉검사에 필요한 시설 및 기구(밀봉상태의 검사를 하는 경우에만 해당한다)

2. 원료의 칭량작업, 의약품의 조제·충전작업 및 밀봉작업을 하는 작업실과 복도 등 무균작업에 필요한 관리구역은 다음 각 목의 기준에 따를 것

가. 제균된 공기를 공급하는 시설을 설치할 것

나. 천장·바닥 및 벽의 표면은 소독액을 뿌려 세척하는 것에 견딜 수 있도록 되어 있을 것

다. 작업실 안으로 원료·자재 등을 반입하기 위한 작업준비실을 설치할 것

라. 작업원의 출입을 위하여 무균작업에 필요한 관리구역과 연결된 작업원 전용(專用) 탈의실 및 소독시설을 설치할 것

3. 무균적 조작이 필요한 무균원료의 칭량 및 조제작업실과 무균제제의 충전 및 밀봉작업실은 제2호 각 목의 기준에 따라야 하고, 아울러 무균실이나 무균적 조건을 갖춘 무균시설을 설치할 것

해 설

무균제제 작업소의 시설기준에 대해서는 'PIC/S GMP Annex 1. Manufacture of sterile medicinal Products'를 참고한다.

참고자료

PIC/S GMP ANNEX 1

건물

46. 먼지날림, 미립자 또는 미생물의 축적을 최소화하고 세제 및 소독제를 반복적으로 사용할 수 있도록 청정구역 내 모든 노출된 표면은 매끈하고 불침투성이며 파손된 부분이 없어야 한다.

47. 먼지가 쌓이는 것을 막고 청소를 용이하게 하기 위해 청소하기 힘든 후미진 부분이 없도록 하고 돌출된 선반, 찬장, 벽장 및 설비를 최소화하여야 한다. 문도 이러한 청소하기 힘든 후미진 부분이 없도록 설계하여야 하며 이러한 이유로 미닫이문은 바람직하지 않을 수 있다.

PREMISES

46. In clean areas, all exposed surfaces should be smooth, impervious and unbroken in order to minimise the shedding or accumulation

of particles or micro-organisms and to permit the repeated application of cleaning agents, and disinfectants where used.

47. To reduce accumulation of dust and to facilitate cleaning there should be no uncleanable recesses and a minimum of projecting ledges, shelves, cupboards and equipment. Doors should be designed to avoid those uncleanable recesses; sliding doors may be undesirable for this reason.

2-3. 무균제제 작업소의 시설 기준

기 준

제5조(페니실린제제, 성호르몬제제, 세팔로스포린제제 또는 세포독성 항암제제 작업소의 시설 기준)

① 페니실린제제, 성호르몬제제, 세팔로스포린제제 또는 세포독성 항암제제 작업소의 시설은 제2조와 제3조에 따른 기준 외에 다음 각 호의 기준에 따라야 한다. <개정 2010.9.20>

1. 작업소와 연결된 작업원 전용 탈의실 및 수세시설을 설치할 것
2. 작업실 안으로 원료·자재 등을 반입하기 위한 작업준비실을 설치할 것
3. 다른 의약품 작업소와 별도로 된 공기조화장치를 설치하고, 페니실린제제 작업소용 공기조화장치는 방출 공기의 종말처리시설을 갖출 것

② 페니실린제제, 성호르몬제제, 세팔로스포린제제 또는 세포독성 항암제제의 무균제제를 제조하는 경우에는 제1항제1호부터 제3호까지의 기준 외에 제4조의 시설 기준에 따라야 한다. <개정 2010.9.20> [시행일 : 2012.9.21]

해 설

교차 오염으로 인한 심각한 의학적 위해의 위험을 최소화하기 위하여 고민감성 물질(예를 들어 페니실린) 또는 생물학적 제제 (예를 들어 살아있는 미생물로 만든 제제)와 같은 특정 의약품 제조에는 전용 시설 및 자체봉쇄 시설을 사용하여야 한다.

참고자료

PIC/S PART I
PRODUCTION AREA 3.6

WHO GMP
12.24 교차오염에 의한 심각한 의학적 위해 위험을 최소화하기 위하여, 고민감성 물질(예, 페니실린)이나 생물학적 제제(예, 살아있는 미생물) 같은 특정의약품의 생산에는 전용시설과 자가 컨테인먼트 시설을 구비해야 한다. 일부 항생제, 호르몬, 세포독성 성분, 특정 비의약품 등 기타 고활성 제품을 동일 시설에서 생산해서는 안 된다. 예외적으로 동일시설에서 캠페인 작업을 하는 것은 허용될 수 있다. 다만 특이적인 주의 조치를 취하고 밸리데이션(세척 밸리데이션 포함)을 실시해야 한다. 살충제와 제초제 같은 독성 물질을 의약품 제조용 시설에서 제조해서는 안 된다.
12.24 In order to minimize the risk of a serious medical hazard due to cross-contamination, dedicated and self-contained facilities must be available for the production of particular pharmaceutical products, such as highly sensitizing materials (e.g. penicillins) or biological preparations (e.g. live microorganisms). The production of certain other highly active products, such as some antibiotics, hormones, cytotoxic substances and certain non-pharmaceutical products, should not be conducted in the same facilities. In exceptional cases, the principle of campaign working in the same facilities can be accepted provided that specific precautions are taken and the necessary validations (including cleaning validation) are made. The manufacture of technical poisons, such as pesticides and herbicides, should not be allowed in premises used for the manufacture of pharmaceutical products.

미국 Title 21 CFR Part 211
Subpart C - 건물 및 시설

§211.42 설계 및 시공특성

(d) 페니실린의 제조, 가동 및 포장과 관련된 작업은 다른 사람용 의약품 작업과 분리된 별도의 시설에서 수행해야 한다.

Subpart C-Buildings and Facilities

Sec. 211.42 Design and construction features.

(d) Operations relating to the manufacture, processing, and packing of penicillin shall be performed in facilities separate from those used for other drug products for human use.

캐나다 GMP 가이드라인

11.2 Self-contain 시설은 아래 경우에 필수적이다:

11.2.1 Penicillin과 cephalosporin과 같이 매우 민감한 특정 의약품 클래스

11.2.2 Potent steroids, cytotoxics 또는 pathogenic한 의약품(예: 생백신) 등, 밸리데이트된 세척과정과 inactivation 절차가 확립되지 않은 (잔여물의 수용 레벨이 검출 한계 이하인 경우 등) 강력한 의약품 클래스

11.3 위에 명시된 해설 11.2.1, 11.2.2에 명시된 제품들의 경우, 최종 포장용기와 1차 포장의 의약품 잔여물로 인한 외부 오염이 설립된 한도를 초과하지 않아야 한다.

11.3.1 제품이 최종 포장용기에 동봉되고 교차 오염의 위험을 최소화하는 장치들이 존재하는 경우에 한해서 제품을 일반 지역에 저장할 수 있다.

11.4 살충제나 제초제 같은 매우 독성이 강한 non-pharmaceutical 제품들은 의약품이 제조되는 시설에서 생산되어서는 안 된다.

11.2 Self-contain facilities are required for:

11.2.1 certain classes of highly sensitizing drugs such as penicillins and cephalosporins.

11.2.2 other classes of highly potent drugs such as potent steroids, cytotoxics, or potentially pathogenic drugs (e.g., live vaccines), for which validated cleaning or inactivation procedures cannot be established (e.g., the acceptable level of residue is below the limit of detection by the best available analytical methods)

11.3 For the types of products listed in interpretations 11.2.1 and 11.2.2,

external contamination with drug product residues of the final container and primary packaging does not exceed established limits.

11.3.1 Storage in common areas is allowed once the products are enclosed in their immediate final containers and controls are in place to minimize risks of cross-contamination.

11.4 No production activities of highly toxic non-pharmaceutical materials, such as pesticides and herbicides, are conducted in premises used for the production of drugs.

2-4. 생물학적 제제 작업소의 시설 기준

기 준

제6조(생물학적 제제 작업소의 시설 기준) 생물학적 제제 작업소의 시설은 제2조와 제3조의 기준 외에 다음 각 호의 기준에 따라야 한다.

1. 작업소에는 다음 각 목의 시설을 설치할 것(생물학적 제제의 종류 및 제조방법에 따라 해당 제제를 제조하는 데에 필요하지 아니한 시설은 갖추지 아니할 수 있다)
   가. 미생물의 저장시설
   나. 제조 또는 시험에 사용하는 동물 중 미생물을 접종한 동물을 관리하는 시설
   다. 제조 또는 시험에 사용하는 동물을 처리하는 시설
   라. 미생물을 배지(培地)에 이식하는 시설
   마. 미생물의 배양시설
   바. 배양한 미생물의 채취·불활화(불활화 : 본래 가지고 있는 기능을 없애는 작용)·살균 등을 하는 시설
   사. 원액의 희석용액을 조제하는 시설
   아. 원액의 희석시설·분주(분주)시설과 용기의 밀봉시설
   자. 제조 또는 시험에 사용한 기구·기계 등의 소독시설
2. 제1호에 따른 시설이 있는 작업실은 천장·바닥 및 벽의 표면이 세척과 소독에 견딜 수 있고, 다른 장소로부터 분리되거나 구획되어 있을 것
3. 제1호가목·나목·라목·마목 또는 자목에 따른 시설이 폴리오병원체·유아포병원균 또는 결핵균을 취급하기 위한 것인 경우 그 시설이

있는 작업실은 해당 병원체의 종류별로 분리 또는 구획되어 전용할 수 있을 것

4. 제1호라목과 바목부터 아목까지에 따른 시설이 있는 무균작업에 필요한 관리구역은 제4조제2호 및 제3호의 기준에 따를 것
5. 작업소에는 제1호 각 목에 따른 시설 외에 다음 각 목의 시설을 두되, 다음 각 목의 시설이 있는 작업실은 제3조제2호의 기준에 따를 것
   가. 제조에 사용하는 동물을 식품의약품안전청장이 정하는 기간 이상 사육 및 관리할 수 있는 시설
   나. 시험에 사용하는 동물의 사육 및 관리에 필요한 시설
   다. 배지 및 희석용액의 조제시설
   라. 제조 또는 시험에 사용하는 기구·용기 등의 세척 및 멸균시설
6. 보관시설에는 항온장치, 자동온도기록계 및 그 밖에 필요한 계량기계를 갖추어 둘 것

해 설

가. 제6조제1호가항

1) 개요

미생물, 균주, 세포 등을 포함한 생물체를 보관할 수 있는 시설을 갖추어야 하며, 세포은행 (Master Cell Bank, Working Cell Bank)을 포함한다.

2) 설비

냉동고, 액체가스, 저장설비 등으로 구성되며 재해 상황을 대비한 예비 장비 및 설비를 고려하여야 한다.

3) 주요 고려사항

가) 액체질소저장설비 또는 -70℃ 이하 냉동고에 저장되며 설비는 온도센서, 레벨(Level)센서, 온도기록저장장치, 온도나 레벨 이상시 경보를 알리는 장치 등으로 구성된다.

나) 보관 용기의 보관 온도를 기록하고 액체 가스(LN_2, LCO_2 등) 수위(레벨)에 대한 적절한 모니터링을 실시하여야 한다.

다) 온도 값을 모니터링 및 기록할 수 있는 장치가 구비되어 있어야 한다.

라) 허가받은 작업자만이 이러한 물질을 취급할 수 있으며 이러한 취급은 책임자 감독 하에서만 실시하여야 한다. 보관된 물질에 대한 접근은 통제되어야 한다. 다른 시드로트 또는 세포은행은 혼동 또는 교차오염을 방지할 수 있도록 보관하여야한다. 시드로트와 세포은행을 분리하

여 각 부분을 다른 장소에 보관하여 전체 분실의 위험을 최소화하는 것이 바람직하다.

참고자료

PIC/S ANNEX 2.
제조 시드로트와 세포은행 시스템 32. 허가받은 작업자만이 이러한 물질을 취급할 수 있으며 이러한 취급은 책임자 감독 하에서만 실시하여야 한다. 보관된 물질에 대한 접근은 통제되어야 한다. 다른 시드로트 또는 세포은행은 혼동 또는 교차오염을 방지할 수 있도록 보관하여야한다. 시드로트와 세포은행을 분리하여 각 부분을 다른 장소에 보관하여 전체 분실의 위험을 최소화하는 것이 바람직하다.
PRODUCTION Seed lot and cell bank system 32. Only authorised personnel should be allowed to handle the material and this handling should be done under the supervision of a responsible person. Access to stored material should be controlled. Different seed lots or cell banks should be stored in such a way to avoid confusion or cross-contamination. It is desirable to split the seed lots and cell banks and to store the parts at different locations so as to minimise the risks of total loss.

나. 제6조제1호나항, 다항

1) 개요

생물학적제제의 제조 또는 시험에 사용되는 동물은 사용되는 미생물의 위험도에 따라 적합한 시설에서 관리되어야 한다.

2) 설비

제조 또는 시험에 사용하는 동물 관련 시설은 다음의 설비를 갖추어야 한다.

가) 동물을 종류별도 분리할 수 있는 사육실

나) 동물사육에 필요한 장비: 사육상자, 깔짚(bedding), 급이기, 급수기, 사육선반 등

다) 온·습도 조절 장치: 공조장치, 항온항습기 등

라) 실험실: 부검대, 마취장치, 시약장, 폐기물 수거함 등
마) 폐기물 보관실: 사체냉동고, 폐기물전용용기 등

3) 주요 고려사항

가) 동물 관련 시설은 “실험동물에 관한 법률”에 따라 사육실, 실험실, 폐기물 보관실을 갖추어야 한다.
나) 시설에서는 온도, 습도, 환기 등 사육 환경을 조절할 수 있는 설비를 두고 소독을 위한 설비를 갖추어야 한다.
다) 사육실은 교차오염이 발생하지 않도록 벽 등으로 분리하고 실험동물의 종류별로 사육실을 구획하여야 한다.
라) 사육실의 바닥과 벽은 청소나 소독이 편리한 마감재를 사용하여야 한다.
마) 세척실은 사육상자 등을 세척하고 관리할 수 있는 장치나 설비를 갖추어야 한다.
바) 공급되는 공조 및 용수등의 설비는 적격성평가를 실시하여야하고 동물사육시설은 별도의 출입구(동물출입구)와 공조시설을 갖추어 다른 구역과 완전히 격리시켜야 한다.

참고자료

PIC/S PART I
제3장 건물 및 설비 부대구역 3.33 동물사육시설은 별도의 출입구(동물출입구)와 공조시설을 갖추어 다른 구역과 완전히 격리시켜야 한다.
CHAPTER 3 PREMISES AND EQUIPMENT Ancillary Areas 3.33 Animal houses should be well isolated from other areas, with separate entrance (animal access) and air handling facilities.

사) 개인보호장비를 갖춘 자만이 출입을 할 수 있어야 한다.
아) 사육상자와 사육선반을 위생적으로 보관하여야 한다.
자) 방충, 방서에 필요한 설비를 갖추어야 한다.
차) 사료, 물, 깔짚 등으로 인하여 실험동물의 감염 및 실험 동물간의 감염이 일어나지 않도록 사육 환경을 관리하여야 한다.
카) 생백신 제조에 사용하는 동물을 관리하는 작업자는 다른 동물들에 대

한 접촉이 동일한 작업일에는 제한되어야 한다.

타) 생물학적제제의 생산 및 품질관리에 사용하는 동물의 사육시설은 생산 작업장과 품질관리 실험실과 분리하여야 한다.

파) 반입된 동물의 검사를 위한 격리구역을 구비하여야 한다.

하) 다른 구역으로부터 명확히 분리된 사육실을 구비하여야 한다. 다만, 야외에서의 사육이 필요한 대형 동물 등을 사육하는 경우에는 적절한 사육을 하는 데 지장이 없다고 인정되면 그러하지 아니한다.

거) 필요한 경우 동물에 항원 등을 접종하기 위한 접종실을 구비하여야 하며, 이 경우 접종실과 부검실은 분리되어야 한다.

너) 제조에 사용하는 동물의 사육실과 시험검사에 사용하는 동물의 사육실은 분리되어야 한다.

다. 제6조제1호라항

1) 개요

배양기에서 미생물이나 세포 등을 배양하기 전에 충분한 수의 미생물 또는 세포를 제조하는 시설과 배양기에 미생물 또는 세포 등을 무균적으로 접종 할 수 있는 시설이 있어야 한다.

2) 공정

가) 미생물 또는 세포 해동

외부 미생물 등의 오염을 방지하기 위한 BSC(Bio-Safety Cabinet) 등의 시설에서 바이알 또는 앰플 내의 세포 또는 미생물 등을 항온조 등의 온도 장비를 이용하여 녹인 후 배지가 담긴 플라스크에 접종한다.

나) 플라스크 배양

배양기 접종에 적합한 세포 또는 미생물 농도 및 계수로 배양하기 위하여 세포 또는 미생물이 접종된 플라스크에 배지 또는 배양액을 첨가하거나 새로운 플라스크에 접종하여 인큐베이터에서 계대배양한다. 무균적으로 샘플을 취하여 세포 또는 미생물의 농도, 계수를 주기적으로 확인한다.

다) 배양기 접종

튜브 웰더(Tube Welder), 셉텀(Septum) 등의 멸균된 무균 접종 장비 등을 이용하여 배양기에 세포 또는 미생물을 이송한다.

3) 설비

인큐베이터, 원심분리기, 항온조, 교반기, BSC, 냉장고, 세포계수기, 튜브용접기 등이 있다.

4) 주요 고려사항

가) 미생물, 세포 등의 생물체를 접종하는 시설은 무균적으로 관리되어야

한다.

나) 인큐베이터와 항온조는 정기적으로 청소, 살균하고 설정한 온도로 유지되는지 모니터하고 기록하여야 한다.

다) 여과, 멸균 등의 방법으로 배지 또는 배양액을 무균적으로 제조하고 멸균된 배지와 자재를 보관할 수 있는 장비 또는 시설이 있어야 한다

라) 생물체의 농도, 수, 생존력 등 공정관리 항목과 기준을 수립하고 접종된 플라스크에서 무균적으로 샘플을 취하여 계대 배양을 위한 조건과 배양기로의 이송 단계를 제어하여야 한다.

마) 생물위해성 폐기물(Bio-hazardous waste)의 불활화 및 처리시설이 있어야 한다.

바) 사용하는 생물체의 생물학적안전성(Bio-safety)을 바탕으로 시설 및 장비를 관리하여야 한다.

- 제1위험군: 건강한 성인에게는 질병을 일으키지 않는 것으로 알려진 생물체
- 제2위험군: 사람에게 감염되었을 경우 증세가 심각하지 않고 예방 또는 치료가 비교적 용이한 질병을 일으킬 수 있는 생물체
- 제3위험군: 사람에게 감염되었을 경우 증세가 심각하거나 치명적일 수도 있으나 예방 또는 치료가 가능한 질병을 일으킬 수 있는 생물체
- 제4위험군: 사람에게 감염되었을 경우 증세가 매우 심각하거나 치명적이며 예방 또는 치료가 어려운 질병을 일으킬 수 있는 생물체

사) BSC는 생물체, 샘플을 포함한 취급 물질의 오염방지와 작업자의 안전 및 환경을 보호를 위하여 사용하는 기본적인 안전 장비이며, 장비 내 유입 및 배출공기의 흐름과 재순환 수준 등에 따라 Class I, Class II, Class III으로 분류된다.

라. 제6조제1호마항

1) 개요

미생물, 세포와 같은 생물체를 배양하기 위한 배양기, 배양액 또는 배지를 생산하고 공급하는 설비, 배양 조건을 제어하고 모니터링하기 위한 시설을 갖추어야 한다.

2) 공정

미생물, 세포와 같은 생물체를 멸균 배양기 등을 이용하여 목적하는 물질, 제품을 생산하는 단계로서, 생물체 배양을 위한 배양액 또는 배지를 무균적으로 공급하고 배양기 내 조건(예) pH, 온도, 용존산소량 등)을 제어하고 모니터링한다. 공정관리, 반제품을 모니터링하기 위한 기준과 방법을 수립

한다.

3) 설비

배양기, 배지탱크, 크린벤치, 크린부스, 교반 장치, 온도조절장치, 가스(Air, CO2 등) 공급장치, 데이터 기록장치, 세척 및 멸균 장치, 샘플링 장치 등으로 구성된다.

4) 주요 고려사항

가) 생산 규모에 따라 여러 단계의 증식 배양기를 연결하여 배치할 수 있으며, 교차오염과 미생물 등의 오염을 방지하기 위하여 폐쇄식 시스템을 고려하여야 한다.

나) 배양기, 이송 배관 등을 포함한 제품과 접촉하는 모든 부위는 세척 및 멸균되어야 하고, 장비 및 설비의 설계를 바탕으로 적절한 세척 및 멸균 시스템을 수립하여야 한다. 세척과 멸균 시스템으로 CIP(Clean In Place), SIP(Steam In Place), COP(Clean Out of Place) 등을 고려하고 이에 대한 밸리데이션을 수행하여야 한다.

다) 공정관리 및 반제품의 모니터링(예) 온도, 교반 속도, pH, 용존산소량, 생물체의 농도, 수, 생존력 등)을 위한 기준을 수립하고 샘플링 방법과 시험방법 등을 설정하여야 한다.

라) 제품간의 교차오염을 방지하기 위하여 제조소에서 생산되는 제품의 수, 제제 특성과 성분, 제조 공정, 장비들의 특성을 바탕으로 분리, 구분, 구획의 수준을 결정하여야 하며, 제조 공정 과정에서의 교차 오염을 방지하기 위하여 제조소, 설비, 장비 사용과 관련하여 다음과 같은 사항을 반드시 고려하여야 한다.

- 전용(Dedicated) 제조소 및 장비 사용
- 폐쇄식(Closed) 기계설비 사용
- 캠페인(Campaign) 제조방식: 제조소에서 계획된 제조 일정에 의하여 일정 기간 동안 한 제품만 생산하는 제조 방식
- 1회용 배양설비(Single Use) 사용 등

마) 캠페인(Campaign) 제조 방식일 경우에는 교차오염을 방지하기 위하여 다음 사항을 고려하여야 한다.

- 세척 밸리데이션
- 제품 교체 절차서
- 구분 및 구획 방법
- 적격성평가 및 밸리데이션 프로그램
- 각 제제를 제조하기 위하여 필요한 공정 및 공정흐름 등

마. 제6조제1호바항

1) 개요

배양한 미생물, 세포 등의 생물체를 회수(Harvest)하는 설비를 갖추고 정제 공정을 통하여 제품의 특성에 알맞게 순도를 높이고, 바이러스 등을 불활화하며 장비의 세정, 살균, 멸균을 할 수 있는 시설을 갖추어야 한다.

2) 공정

이 공정은 생물체의 파쇄(세포파쇄기: Bead Mill, Homogenizer, Micro Fluidizer 등), 원심분리 등의 방법을 이용하여 생물체, 생물체 부산물 등을 배양액으로부터 분리하고 여과하여 정제공정에 적합한 조건으로 용액을 저장하고 여과, 크로마토그래피 등의 정제 공정을 거쳐 제품의 순도를 높이는 공정이다.

3) 설비

회수공정에는 세포파쇄기, 원심분리기, 여과 시스템 등이 사용되고, 정제공정에는 제품의 특성에 맞는 크로마토그래피, 한외여과기 등이 사용된다.

4) 주요 고려사항

가) 배양한 미생물 또는 세포를 채취하기 위해서는 적절한 설비(세포 파쇄기, 원심분리기, 여과 시스템 등)을 갖추어야 한다.

나) 회수 방법(원심분리, 여과 등)을 설정하여야 한다.

다) 모든 필요한 바이러스 제거 또는 불활화 공정 밸리데이션에 신중한 주의를 기울여야 한다.제조 중 바이러스 불활화 또는 제거 공정을 실시하는 경우 비처리 제품에 의해 처리된 제품이 재오염될 위험을 방지하기 위한 조치를 취하여야 한다.

참고자료

PIC/S ANNEX 2.

제조

작업원칙

38. 모든 필요한 바이러스 제거 또는 불활화 공정 밸리데이션에 신중한 주의를 기울여야 한다.
39. 제조 중 바이러스 불활화 또는 제거 공정을 실시하는 경우 비처리 제품에 의해 처리된 제품이 재오염될 위험을 방지하기 위한 조치를 취하여야 한다.

PRODUCTION

Operating principles

38. Careful consideration should be given to the validation of any necessary virus removal or inactivation undertaken.

39. In cases where a virus inactivation or removal process is performed during manufacture, measures should be taken to avoid the risk of recontamination of treated products by non-treated products.

라) 반제품의 모니터링 방법, 샘플링 방법, 시험방법 등을 설정하여야 한다.

마) 반제품의 안전성과 미생물을 제어하기 위하여 온도 조절 등 적절한 조건을 설정하여야 한다.

바) 장비 및 탱크의 세척, 살균 및 멸균 방법을 설정하여야 한다.

사) 크로마토그래피, 여과 방법 및 유지관리방법을 설정하여야 한다.

아) 사용하는 필터들에 대해서는 완전성 시험(integrity test)을 실시하여야 한다.

자) 공기 벤트필터(vent filter)는 소수성 필터이어야 하고 완전성 시험(integrity test)을 실시하여야 한다.

차) 크로마토그래피는 전용으로 사용하는 것이 바람직하며, 각 배치 간에는 세척 및 평형(equiliblium)을 확인하여야 한다. 크로마토그래피 컬럼에 대한 허용(사용) 기준, 사용기간 또는 횟수, 세척 방법 등을 수립해야 한다.

바. 제6조제1호사항

1) 개요

원액(Bulk)을 희석 등 조제(Formulation) 시 사용하는 버퍼(Buffer) 용액 등을 조제하는 시설이 있어야 한다.

2) 설비

조제탱크, 교반장치, 저울, 여과 시스템 등

3) 주요 고려사항

필요한 경우 조제 탱크에는 저온 유지를 위한 장치(냉각을 위한 이중 Jacket 등)을 갖추어야 한다.

사. 제6조제1호아항

1) 개요

원액(Bulk)을 버퍼(Buffer) 용액으로 희석하는 등 조제(Formulation) 공정

을 거쳐 최종원액(Final Bulk)를 만들고, 분주 또는 충전하여 밀봉하는 시설을 갖추어야 한다.

2) 설비

가) 원액의 희석시설 : 최종원액 조제(Fomulation)에 필요한 조제탱크, 교반기, 버퍼용액으로 원액을 희석하는데 필요한 설비

나) 분주(分注)시설 : 일정량씩 분주하여 프리필드시린지, 바이알, 앰플 충전기 등 용기에 나누는 시설

다) 용기의 밀봉시설: Capping 기기 등

3) 주요 고려사항

가) 원액(Bulk)과 버퍼용액은 필요에 따라 제균필터(0.2㎛나 0.22㎛ 이하)로 여과한다.

나) 최종 원액제품을 무균적으로 이송하기 위한 방법을 설정하여야 한다.

다) 살균 및 멸균방법을 설정하여야 한다.

라) 환경모니터링 방법, 공정검사를 위한 샘플링 방법, 기준 및 시험방법 등을 설정하여야 한다.

마) 미생물 오염을 방지하기 위한 방법을 고려하여야 한다.

아. 제6조제1호자항

1) 개요

제조 또는 시험에 사용한 기구, 용기 등을 세척하고 소독할 수 있는 시설을 갖추어야 한다.

2) 주요 고려사항

가) 제조 또는 시험에 사용되는 장비에 대한 적격성평가를 실시하여야 하며, 세척 방법에 대한 세척 밸리데이션을 실시하여야 한다.

나) 세척된 기구들은 세척되지 않은 기구들과 구분하여 보관해야 하며, 세척된 장비들과 세척되지 않은 장비들을 확인할 수 있는 방법을 수립하여야 한다.

다) 장비 및 설비의 설계를 바탕으로 적절한 세척 및 멸균 시스템을 수립하여야 한다. 필요에 따라 세척과 멸균 시스템으로 CIP (Clean In Place), SIP (Steam In Place), COP (Clean Out of Place), 고압증기멸균기(Autoclave), 건열멸균기(Hot Air Sterilizer) 등의 설비를 갖추어 밸리데이션을 실시하여야 한다..

자. 제6조제2호

1) 개요

생물학적제제등의 제조소의 무균구역과 청정구역은 실내의 벽, 바닥 및 천정은 매끄럽고 틈이 없으며 먼지를 발생하지 않는 구조이어야 한다.

참고자료

PIC/S PART I
3.9 출발물질 및 일차포장자재, 반제품 또는 벌크 제품이 환경에 노출되는 경우, 내부표면(벽, 바닥 및 천장)은 매끈하고 갈라진 틈이나 노출된 접합부위가 없어야 하며 미립자를 방출하지 않고 쉽고 효과적으로 청소, 필요한 경우 소독할 수 있어야 한다.
3.9 Where starting and primary packaging materials, intermediate or bulk products are exposed to the environment, interior surfaces (walls, floors and ceilings) should be smooth, free from cracks and open joints, and should not shed particulate matter and should permit easy and effective cleaning and, if necessary, disinfection.

2) 주요 고려사항

가) 무균제제 공정 작업장은 양압을 유지하여야 하나 병원체에 노출되는 공정과 같은 특정 공정에서는 음압을 고려하여야 하며, 이 경우주변 지역은 양압으로 유지되어야 한다.

나) 병원체를 제조에 사용하는 경우에는 제조에 사용되는 병원체의 공기 확산을 방지하기 위한 조치를 수립하여야 하며 필요에 따라서는 작업실에 전용 공조시스템을 고려하여야 한다.

다) 살아있는 병원체를 취급하는 작업장에서는 공기가 재순환되지 않아야 한다.

차. 제6조제3호

1) 개요

폴리오병원체, 결핵균, 유아포병원균과 병원성 바이러스를 취급하는 작업장의 작업자는 다른 제품이 제조되는 작업장에 대한 출입이 제한되어야 한다.

2) 주요고려사항

가) 폴리오백신 (Polio Vaccine)

- 다른 제품과의 교차 오염을 방지하기 위하여 전용 제조소를 사용하여

야 한다. 폴리오백신을 다루는 공정이 진행되는 작업장에서 다른 미생물을 다루는 작업 또는 실험이 수행되어서는 안 된다.

나) 유아포병원균

- 포자(Spore)는 미생물이나 균들에 비하여 고온, 저온, 항균제, 화학소독제, 방사선 등에 대해 강한 저항성을 갖고 있으며, 무성의 박테리아 세포에서 발아할 수 있다. 이러한 포자의 특성에 따라 유아포병원균을 취급하는 작업장에서는 포자가 다른 작업장으로 오염되는 것을 방지하기 위한 설비, 절차 등을 수립하여야 한다.
- 포자에 의한 교차 오염을 방지하기 위하여 전용 설비를 고려하여야 한다.

다) 결핵균(Tuberculin)

- 결핵 제품 생산을 위해 생물체를 취급하거나 BCG 백신을 제조할 때는 전용 제조소와 장비를 사용해야 한다.

라) 공조 배기 시에는 배기를 급기로부터는 충분히 멀리 위치시킨다. 필요하면 배기구에 HEPA 또는 화학적 처리시설을 갖추어야 한다.

마) 공정 중에서 BSC 등을 사용하여 미생물, 균, 바이러스로부터 작업자를 보호해야 한다.

카. 제6조제4호제4항 및 제5호가항, 나항

⇒ 기준 1. 나. 제조 또는 시험에 사용하는 동물 중 미생물을 접종한 동물을 관리하는 시설의 기준 해설을 따른다.

타. 제6조제5호다항

1) 개요

생물체를 배양하기 위한 배양액 또는 배지와 희석용액(Buffer) 제조하기 위한 조건을 제어하고 모니터하기 위한 시설을 갖추어야 한다.

2) 공정

생물체 배양을 위한 배양액 또는 배지를 무균적으로 공급하고 정제 공정을 위한 희석용액을 제조하기 위한 기준과 방법을 확립한다.

3) 설비

배지탱크, 교반 장치, 온도조절장치, 세척 및 멸균 장치, 샘플링 장치 등으로 구성 된다.

4) 주요 고려사항

배양액 또는 배지와 희석 용액 이송 배관은 세척 및 멸균되어야 하며, 이에 대한 밸리데이션을 수행하여야 한다.

파. 제6조제5호라항

기준 5. 라. 제조 또는 시험에 사용하는 기구·용기 등의 세척 및 멸균시설은 기준 1. 자. 제조 또는 시험에 사용한 기구·기계 등의 소독시설의 해설을 따른다.

파. 제6조제6호

1) 개요

생물학적제제등은 자동온도측정장치가 부착된 전용 냉장고 또는 냉동고 등 전용의 보관시설을 이용하여 보관하며 저장온도가 항상 유지되도록 관리하여야 한다. (생물학적제제등의 제조, 판매관리 규칙 제5조(보관) 참조)

2) 주요 고려사항

가) 보관시설의 항온장치와 온도기록계의 온도 센서는 교정을 해야 한다. 교정 중 허용 오차 범위에서 벗어난 값이 확인되면, 보관시설과 보관 제품에 대한 영향 평가를 실시해야 한다.

나) 항온장비와 보관시설에 대한 적격성평가를 실시해야 하며, 온도 분포를 정기적으로 평가해야 한다.

참고자료

PIC/S PART I
3.19 보관소는 우수한 보관조건을 확보할 수 있도록 설계하고 조정하여야 한다. 특히 보관소는 깨끗하고 건조하여야 하며 적절한 온도 범위 내로 유지되어야 한다. 특별한 보관조건(예를 들어 온도, 습도)이 요구되는 경우 이러한 조건을 제공하고 확인하고 모니터링하여야 한다.
3.19 Storage areas should be designed or adapted to ensure good storage conditions. In particular, they should be clean and dry and maintained within acceptable temperature limits. Where special storage conditions are required (e.g. temperature, humidity) these should be provided, checked and monitored.

2-5. 원료의약품 작업소의 시설 기준

기 준

제7조(원료의약품 작업소의 시설 기준) 원료의약품 작업소(한약재제조소의 작업소는 제외한다. 이하 같다)는 제2조에 따른 기준 외에 작업소의 종류에 따라 다음 각 호의 기준에 따라야 한다. <개정 2010.9.20>

1. 원료의약품 작업소 중 여과·분쇄·정제 및 충전 작업을 하는 작업실은 제3조 각 호의 기준
2. 무균제제의 원료의약품 작업소의 시설은 제4조 각 호(같은 조 제1호 다목 및 라목은 제외한다)의 기준
3. 페니실린제제의 원료의약품 작업소, 성호르몬제제의 원료의약품 작업소, 세팔로스포린제제의 원료의약품 작업소 또는 세포독성 항암제제의 원료의약품 작업소의 시설은 제5조제1항 각 호의 기준. 이 경우 해당 작업소의 시설은 다른 작업소의 시설과 분리되어 있어야 한다.
4. 생물학적 제제의 원료의약품 작업소의 시설은 제6조 각 호의 기준[시행일 : 2012.9.21] 제7조제3호

해 설

1) 이 규정은 원료의약품에 대한 시설 기준을 정한 것으로 GMP 일반 시설 원칙과 다르지 않다.
2) 한약재의 제조소는 이 기준의 적용을 받지 않는다.
3) 화학합성, 발효 또는 천연물 추출 등의 방법으로 원료의약품을 제조하는 제조공정 중 최종제품(원료의약품)의 품질에 영향을 미치는 중요공정(critical process step), 특히 정제, 여과, 건조, 분쇄, 충전 등 작업을 하는 작업실은 시설기준령 시행규칙 제3조 '완제의약품 작업소의 시설기준'의 적용을 받는다.
4) 무균제제, 특수제제 및 생물학적 원료의약품의 경우도 준용되는 시행규칙에 따라야 한다. 아울러, 원료의약품에 대한 구조·설비 등에 대해서는 동 시설기준령 및 시행규칙 외에 '무균의약품제제 제조 지침 안내서'와 PIC/S PART2를 참조한다.

2-6. 수탁자의 범위와 준수사항 등

기 준

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. <개정 2010.9.20>

1. 제조의 수탁자. 다만, 나목 및 다목의 수탁자는 의약외품의 제조 또는 시험을 위탁하는 경우에만 해당한다.
   가. 의약품등의 제조업자
   나. 의약품등 외의 물품 제조업자로서 자동에어로졸 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 수소화반응 공정을 수행하는 자
   마. 세포독성 항암제제 등 식품의약품안전처장이 고시하는 의약품의 생산시설을 갖춘 자
2. 시험의 수탁자. 다만, 마목의 수탁자는 상수(上水)(「약사법」 제51조에 따른 대한민국약전에 실린 것을 말한다.)의 시험을 위탁하는 경우에만 해당한다.
   가. 특별시·광역시·도 및 특별자치도의 보건환경연구원
   나. 법 제67조에 따라 조직된 사단법인인 한국의약품수출입협회
   다. 의약품등의 제조업자
   라. 법 제73조에 따라 식품의약품안전청장이 의약품등의 품질검사를 위하여 지정하는 기관

② 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 제공

하고, 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 시험기록에 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

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. 위수탁계약은 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.

사. 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.

아. 제조 및 품질 관련 계약서에는 다음의 사항을 포함하여야 한다.

1) 위탁자와 수탁자의 GMP 책임을 상세하게 규정 내용
2) 의약품 제조판매품목 허가(신고)된 내용을 준수하는 내용
3) 위탁자가 수탁자의 제조 및 품질관리(GMP) 시설의 GMP 준수여부를 평가(현장실사 포함)할 수 있도록 허용하는 내용
4) 위탁자가 수탁자의 제조 및 품질 관리기록서에 접근할 수 있도록 허용하는 내용 및 관련 기록의 보관기간
5) 공정, 설비, 시험방법, 규격 또는 기타 계약 요건은 위탁자가 이를 알고 승인하지 않는 한 변경하지 않는다는 내용
6) 기타 품질관리에 필요한 사항

자. 의약품제조업자가 '상수'를 사용하는 경우, 다음과 같이 위탁하여 관리할 수 있다.

대한민국약전 개정고시 중 '상수'의 시험 위수탁 범위 검토 결과 알림
[의약품품질과-1439호('13.7.30.)]

가. 의약품제조업자가 의약품의 시험을 위탁하고자 할 때에는, 「의약품 등의 제조업 및 수입자의 시설기준령 시행규칙」제11조제1항제2호에서 규정한 '시험의 수탁자' 범위에 적합하게 하여야 함.

나. 다만, '상수'는 약전에 수재되어 '의약품'이지만, 약전의 다른 의약품들과 달리, 그 시험항목 등 일체를 직접 규정하지 않고, 먹는물관리법의 '먹는물 수질기준'에 적합한 것으로 규정하고 있는 점,

1) 시설기준령 시행규칙에서 시험의 수탁자 범위를 기관 지정 등 형식으로 규정하고 있는 것은, 당해 시험기관의 공신력을 통해 시험결과의 신뢰성 확보를 그 입법 취지로 볼 수 있는 점 등을 종합할 때,
2) 의약품제조업자가 의약품 '상수'의 약전 규격 적합성을, 먹는물관리법에 의거 공신력이 인정된 '먹는물 수질검사기관'(지정 근거 : 먹는물관리법시행규칙 제35조, 현황 : 환경부 홈페이지 참조)에 위탁하여 시험하는 것은 가능할 것으로 판단됨.

참고자료

PIC/S PART I

제7장

원칙

불만족스러운 품질의 제품 또는 작업을 유발할 수 있는 오해를 피하기 위해 위탁 제조 및 시험을 정확히 규정하고 합의하고 관리하여야 한다. 위탁자와 수탁자는 양자의 임무를 명확히 규정한 서면 계약을 맺어야 한다. 계약에는 제품의 각 제조단위에 대해 판매 승인하는 유권한자가 자신의 전체 책임을 수행하는 방식이 명확히 규정되어 있어야 한다.

개괄

7.1 계약에 의거한 제조 및/또는 시험과 이와 관련된 모든 기술적 합의사항을 규정한 서면계약서가 있어야 한다.

7.2 기술적 또는 기타 합의사항의 변경사항을 포함한 위탁제조 및 시험에 대한 모든 합의사항은 해당 제품의 판매 허가에 따라야 한다.

위탁자

7.3 위탁자는 수탁자가 요구되는 업무를 성공적으로 수행할 능력이 있는지 및 계약을 통해 수탁자가 GMP 원칙 및 지침을 이 안내서에 제시된 대로 따르도록 평가할 책임을 진다.

7.4 위탁자는 수탁자가 위탁된 작업을 판매허가 및 기타 법정 요건에 따라 정확히 수행하는데 필요한 모든 정보를 제공하여야 한다. 위탁자는 수탁자가 자신의 건물,설비, 직원, 기타 원자재 또는 기타 제품에 위해를 가할 수 있는 제품 또는 작업과 관련된 모든 문제점을 완전히 인지하고 있도록 하여야 한다.

7.5 위탁자는 수탁자로부터 납품받은 모든 제품과 원자재가 규격에 부합하도록 하거나 제품을 유권한자가 승인하도록 하여야 한다.

수탁자

7.6 수탁자는 위탁자가 주문한 작업을 만족스럽게 수행하기에 적절한 건물 및 설비,지식 및 경험, 그리고 자격있는 직원을 갖추고 있어야 한다. 위탁제조는 제조허가를 소지하고 있는 제조자만 할 수 있다.

7.7 수탁자는 납품받은 모든 제품 또는 원자재가 용도에 적합한지 확인하여야 한다.

7.8 수탁자는 위탁자의 사전 평가 및 승인 없이 계약에 따라 자신에게 위탁된 업무의 어떤 부분도 제3자에게 넘겨서는 아니 된다. 제조정보 및 시험정보는 수탁자와 모든 제3자 간에도 원위탁자와 수탁자 간에 맺어진 것과 동일하게 이용할 수 있어야 한다.

7.9 수탁자는 위탁자를 위해 제조 및/또는 시험하는 제품의 품질에 부정

적 영향을 미칠 수 있는 어떠한 행위도 하여서는 아니 된다.

Chapter 7

Principle

Contract manufacture and analysis must be correctly defined, agreed and controlled in order to avoid misunderstandings which could result in a product or work of unsatisfactory quality. There must be a written contract between the Contract Giver and the Contract Acceptor which clearly establishes the duties of each party. The contract must clearly state the way in which the authorised person releasing each batch of product for sale exercises his full responsibility.

GENERAL

7.1. There should be a written contract covering the manufacture and/or analysis arranged under contract and any technical arrangements made in connection with it.

7.2. All arrangements for contract manufacture and analysis including any proposed changes in technical or other arrangements should be in accordance with the marketing authorisation for the product concerned.

THE CONTRACT GIVER

7.3. The Contract Giver is responsible for assessing the competence of the Contract Acceptor to carry out successfully the work required and for ensuring by means of the contract that the principles and Guidelines of GMP as interpreted in this Guide are followed.

7.4. The Contract Giver should provide the Contract Acceptor with all the information necessary to carry out the contracted operations correctly in accordance with the marketing authorisation and any other legal requirements. The Contract Giver should ensure that the Contract Acceptor is fully aware of any problems associated with the product or the work which might pose a hazard to his premises, equipment, personnel, other materials or other products.

7.5. The Contract Giver should ensure that all processed products and materials delivered to him by the Contract Acceptor comply with their specifications or that the products have been released by an authorised person.

THE CONTRACT ACCEPTOR

7.6. The Contract Acceptor must have adequate premises and equipment, knowledge and experience, and competent personnel to carry out satisfactorily the work ordered by the Contract Giver. Contract manufacture may be undertaken only by a manufacturer who is the holder of a manufacturing authorisation.

7.7. The Contract Acceptor should ensure that all products or materials delivered to him are suitable for their intended purpose.

7.8. 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. Arrangements made between the Contract Acceptor and any third party should ensure that the manufacturing and analytical information is made available in the same way as between the original Contract Giver and Contract Acceptor.

7.9. The Contract Acceptor should refrain from any activity which may adversely affect the quality of the product manufactured and/or analysed for the Contract Giver.

실무작업 위원

연번	추천협회명	소속기관	직급	성명	비고
1	(사)한국제약협회	동아에스티㈜	이사	박희범	
2	(사)한국제약협회	전 ㈜한국페링제약	부장	이태현	
3	중부약우회	동아에스티㈜	부장	안병수	
4	중부약우회	㈜종근당	팀장	박치서	
5	중부제약기술회	씨제이헬스케어㈜	과장	정정현	

제·개정 이력

제·개정번호	승인일자	주요내용
C0-2011-2-003	2011.12.14. (개정)	새 GMP 해설서(제5개정판)
C0-2015-2-004	2015.03.13. (개정)	완제의약품 제조 및 품질관리기준(GMP) 가이던스

완제의약품 제조 및 품질관리기준 가이던스

발 행 일 2015년 3월

발 행 인 의약품안전국장 김관성

발 행 위 원 의약품안전국 의약품품질과
김상봉, 박공수, 김정연, 우선욱, 정명훈, 김강현, 최정현,
황혜령, 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 > 부패·공익신고 상담" 코너