

제1판

# 원료의약품 제조 및 품질관리 가이드라인

---

2011. 11.

# 목 차

<b>1. 개요</b> .....	<b>1</b>
1.1. 들어가기 .....	1
1.2. 일반사항 .....	2
1.3. 적용범위 .....	2
1.4. 고려사항 .....	3
1.5. 참고해야 할 자료 .....	3
<b>2. 품질 경영</b> .....	<b>3</b>
2.1. 원칙 .....	3
2.2. 품질 부서의 책임 .....	4
2.3. 생산 활동에 대한 책임 .....	5
2.4. 내부감사(자율 점검) .....	7
2.5. 제품 품질 평가 .....	7
<b>3. 작업원</b> .....	<b>8</b>
3.1. 작업원의 자격 조건 .....	8
3.2. 작업원 위생 .....	8
3.3. 자문위원 .....	9
<b>4. 건물 및 시설</b> .....	<b>9</b>
4.1. 설계 및 건설 .....	9
4.2. 유틸리티 .....	11
4.3. 용수 .....	12
4.4. 봉쇄 .....	12
4.5. 조명 .....	13
4.6. 하수 및 폐기물 .....	13
4.7. 위생 및 유지관리 .....	13
<b>5. 공정 설비</b> .....	<b>14</b>
5.1. 설계 및 건설 .....	14

5.2. 설비 유지 관리 및 세척 .....	15
5.3. 교정 .....	16
5.4. 컴퓨터 시스템 .....	16
<b>6. 문서 및 기록 .....</b>	<b>18</b>
6.1. 문서 시스템 및 규격 문서 .....	18
6.2. 설비 세척 및 사용 기록서 .....	19
6.3. 원료, 반제품, API 라벨링 및 포자자재 기록서 .....	20
6.4. 마스터 생산 지시 문서(마스터 생산 및 관리 기록서) .....	20
6.5. 제조 기록서(배치 생산 및 관리 기록서) .....	21
6.6. 시험 관리 기록서 .....	22
6.7. 제조 기록서 검토 .....	23
<b>7. 물질 관리 .....</b>	<b>24</b>
7.1. 일반 관리 .....	24
7.2. 입고 및 격리 보관 .....	25
7.3. 입고 생산 물질의 검체 채취 및 시험 .....	26
7.4. 보관 .....	27
7.5. 재평가 .....	27
<b>8. 생산 및 공정관리 .....</b>	<b>27</b>
8.1. 생산 작업 .....	27
8.2. 시간 제한 .....	29
8.3. 공정관리용 검체 채취 및 관리 .....	29
8.4. 반제품 또는 API 제조단위의 혼합 .....	30
8.5. 오염 관리 .....	31
<b>9. API 및 반제품 포장과 표시 라벨링 .....</b>	<b>32</b>
9.1. 공통 .....	32
9.2. 포장 자재 .....	32
9.3. 라벨 발행 및 관리 .....	33
9.4. 포장 및 라벨링 작업 .....	34
<b>10. 보관 및 출하 .....</b>	<b>35</b>

10.1. 보관 절차 .....	35
10.2. 출하 절차 .....	35
<b>11. 시험 관리 .....</b>	<b>36</b>
11.1. 공통 .....	36
11.2. 반제품 및 주성분의 시험 .....	38
11.3. 시험방법 밸리데이션 .....	38
11.4. 성적서 .....	38
11.5. API 안정성 모니터링 .....	39
11.6. 유효일자 및 재시험일자 .....	40
11.7. 보관용 검체 .....	40
<b>12. 밸리데이션 .....</b>	<b>41</b>
12.1. 밸리데이션 방침 .....	41
12.2. 밸리데이션 문서 .....	42
12.3. 적격성평가 .....	42
12.4. 공정 밸리데이션 방법 .....	42
12.5. 공정밸리데이션 프로그램 .....	44
12.6. 밸리데이션된 시스템의 주기적 검토 .....	44
12.7. 세척 밸리데이션 .....	45
12.8. 시험방법 밸리데이션 .....	46
<b>13. 변경관리 .....</b>	<b>47</b>
<b>14. 물질의 부적합 처리 및 재사용 .....</b>	<b>48</b>
14.1. 부적합 처리 .....	48
14.2. 재가공 .....	48
14.3. 재작업 .....	49
14.4. 물질 및 용매의 회수 .....	50
14.5. 반품 .....	50
<b>15. 불만처리 및 회수 .....</b>	<b>51</b>

## 1. 개요

### 1.1 들어가기

1.10 완제의약품 제조에 있어 사용되어지는 원료약품의 품질 확보는 매우 중요하다. 이러한 이유는 완제의약품 제조업자에게는 제조공정의 일관성을 가능하게 하여 최종적으로는 소비자를 보호하기 위함일 것이다.

1.11 이러한 맥락에서, 식품의약품안전청에서는 원료의약품 품질 보증을 위한 많은 제도(원료의약품 GMP 도입 및 DMF 확대 등)를 시행하게 되었다. 이는 최종 의약품 품질 담보를 위한 최소한의 조치로 여겨진다.

1.12 이러한, 조치 이외에도 보다 적절한 품질 관리 시스템 하에서의 약리 활성이 있는 원료의약품(API) 제조를 위한 가이드라인은 필요하다고 생각한다.

1.13 이는 API가 목표로 하거나 보유하고 있는 것으로 표시된 품질과 순도 기준에 부합하도록 하기 위한 것이다.

1.14 이 가이드라인에서는 원료의약품 제조시 필요한 일반사항을 다루고 있으며 브로커 등 특수 유통구조에 관한 사항, 위수탁 관계, 세포배양(발효)에 의해 제조되는 API 및 임상시험용 API 부분은 다루지 않는다.

1.15 이 가이드는 허가(신고)기준을 규정하기 위한 것이 아닌 정보 제공용이다.

1.16 우리나라의 경우 GMP 기준이 제정된 이후 지금까지 완제의약품의 GMP 규정을 원료의약품 GMP 규정과 동일하게 적용하다 보니 원료의약품 제약 산업의 특성이 반영되지 않고 국가 간 상호 인정받는 GMP 기준에 대한 정보가 다소 부족 했던 것 같다.

1.17 따라서, 동 안내서를 통해 원료의약품의 중요성이 본질적으로 이해되기를 바라는 바이다.

## 1.2 일반사항

- 1.20 본 안내서는 원료의약품을 제조 및 품질 관리할 때 원료의약품 특성이 반영된 세부 사항에 대한 정보를 제공 하는데 그 목적이 있다.
- 1.21 여기에 기술된 내용은 법적인 구속력을 가지지 않으며, 원료의약품 제조·품질 관련 사항의 국제적인 기준에 대한 내용을 전달하기 위함이다.
- 1.22 동 가이드라인을 통해 원료의약품 제조업자가 유럽, 미국 및 일본의 원료의약품 제조 및 품질 관리 기준 요건을 좀 더 명확하게 이해할 수 있기를 바란다.

## 1.3 적용범위

- 1.30 동 가이드라인의 경우 인체용 의약품 제조에 사용되는 약리 활성이 있는 원료의약품(API, Active Pharmaceutical Ingredient)의 제조에 적용된다. 무균 API의 경우에는 API를 무균 상태로 만드는 직전까지만 적용된다. 무균 API의 멸균 및 무균 처리는 이 가이드라인의 대상이 아니다. 이 가이드라인은 화학적 합성 API를 주요 대상으로 한다. 세포 배양, 발효에 의한 API, 임상시험용 원료의약품 등에는 적용이 제한될 수 있다.
- 1.31 제조업체는 API의 생산이 시작되는 부분에 대한 근거를 정하고 문서화해야 한다. 합성 공정의 경우에 이 부분은 "API 출발물질"이 공정에 도입되는 시점에 해당된다. 다른 공정(예, 발효, 추출, 정제 등)의 경우에 각각의 경우별로 그 근거를 설정해야 한다.
- 1.32 공정이 초기 단계에서 정제(Purification) 및 포장 등 마지막 단계로 갈수록, API 제조에 적용되는 GMP의 엄격성이 더욱 커져야 한다. 과립화(Granulation), 코팅(Coating) 또는 입도의 물리적 조작(예, 밀링, 마이크

로나이징) 같은 API의 물리적 처리 공정은 적어도 이 가이드라인의 기준에 따라 실시해야 한다.

1.33 이 가이드라인의 경우 "API 출발물질"의 투입 이전 단계에는 적용되지 않는다.

## 1.4. 고려사항

1.40 본 가이드라인은 선택된 주제만을 다루고 있으며 원료의약품의 모든 측면에 대해 기술하고 있지는 않다. 다시 말해 원료의약품에 관하여 제한된 정보만을 제공한다.

## 1.5. 참고해야 할 자료

1.50 본 가이드라인과 함께 별표2(의약품 제조 및 품질관리 기준), 의약품등 밸리데이션 실시에 관한 규정 및 식품의약품안전청에서 발간한 무균의약품제조 제조 지침 안내서, 방사성의약품 제조·품질관리 안내서, 의료용 고압가스 제조·품질관리 안내서, 의약품 제조소 시설기준(구조·시설) 안내서, 제조지원설비 등 밸리데이션 프로토콜, 세척 밸리데이션 프로토콜 등을 참고하여야 한다.

## 2. 품질 경영

### 2.1 원칙

2.10 품질은 제조와 관련된 모든 사람의 책임이다.

2.11 제조업자는 경영진과 관련 제조 작업원이 적극 참여하는 효과적인 품질 경영 시스템을 수립하고 문서화하고 구축해야 한다.

2.12 품질 경영 시스템은 약리활성이 있는 원료의약품(API)의 품질과 순도가 목표 규격에 부합한다는 신뢰성의 보증에 필요한 활동뿐만 아니라 조직 체계, 절차, 공정 및 자원을 포괄한다. 모든 품질 관련 활동을

규정하고 문서화해야 한다.

- 2.13 생산 부문과 독립적이며 품질 보증(Quality Assurance)과 품질 관리(Quality Control) 업무를 책임지는 품질 부서조직(Quality Unit)이 있어야 한다. 조직의 규모와 구조에 따라 품질 보증(QA)와 품질 관리(QC)를 별도로 두거나 한 개인 또는 그룹이 맡을 수도 있다.
- 2.14 반제품 및 약리활성이 있는 원료의약품(API)의 출하 승인 책임자를 지정해야 한다.
- 2.15 모든 품질 관련 활동을 실행 시점에 기록해야 한다.
- 2.16 규정 절차를 벗어난 모든 일탈 사항을 기록하고 그에 대한 설명이 있어야 한다. 중대한 일탈 사항에 대해서는 조사를 실시하고, 조사 내용과 결론을 문서화해야 한다.
- 2.17 품질 부서(QU)에 의한 평가 작업이 만족스럽게 완료되기 전에는 어떠한 물질도 불출하거나 사용해서는 안 된다. 다만 그러한 경우를 대비한 적절한 시스템이 갖추어져 있는 경우에는 그러하지 않을 수 있다(예, 10.20항에 설명된 바에 따른 격리 보관 하에서의 불출 또는 평가 작업 중에 원료 또는 반제품의 사용).
- 2.18 규제 당국의 실사, 심각한 GMP 결함, 제품 이상 및 관련 조치 사항(예, 품질 관련 불만, 출하제품의 회수, 규제 조치 등)을 책임 경영진에게 적시에 보고하는 절차를 갖추어야 한다.

## **2.2 품질 부서의 책임(Responsibilities of the Quality Unit(s))**

- 2.20 품질 부서(QU)는 모든 품질 관련 문제에 관여해야 한다.
- 2.21 품질 부서(QU)는 모든 품질 관련 문서를 검토하고 승인해야 한다.
- 2.22 독립적인 품질 부서(QU)의 주요 책임 업무를 위임할 수 없다. 이들

책임 업무를 문서화하여야 하며, 여기에는 다음 사항이 포함되나 이에 국한되지 않는다.

1. 모든 약리 활성이 있는 원료의약품(API)의 출하 승인 또는 부적합 판정. 제조업자의 관리 범위 밖에서 사용될 반제품의 출하 승인 또는 부적합 판정.
2. 원료, 반제품, 포장 및 라벨링 자재의 승인 또는 부적합 판정 시스템 구축.
3. 약리 활성이 있는 원료의약품(API)의 출하 승인에 앞서, 작성 완료된 주요 공정 단계의 제조기록서 및 품질 관리 기록서 검토.
4. 중대한 일탈 사항의 조사 및 해결에 관한 승인.
5. 모든 규격 및 표준제조지시서의 승인.
6. 반제품 또는 약리 활성이 있는 원료의약품의 품질에 영향을 주는 모든 절차의 승인.
7. 내부 감사(자율 점검) 실시의 승인.
8. 계약에 따른 반제품 및 약리 활성이 있는 원료의약품 제조업체의 승인.
9. 반제품 또는 약리 활성이 있는 원료의약품의 품질에 영향을 줄 가능성이 있는 변경 사항의 승인.
10. 밸리데이션 계획서 및 보고서의 검토와 승인.
11. 품질 관련 불만 사항의 조사 및 해결의 승인.
12. 중요 설비의 유지 관리 및 교정을 위한 효과적인 시스템의 구축의 승인.
13. 물질(materials)의 적절한 시험 및 결과 보고의 승인.
14. 필요시 반제품 및/또는 약리 활성이 있는 원료의약품의 재시험일자 또는 유효일자 및 보관 조건을 뒷받침하는 안정성 데이터 확보의 승인
15. 제품 품질 평가의 실시(2.5항 참조)

### 2.3 생산 활동에 대한 책임(Responsibility for Production Activities)

생산 활동에 대한 책임을 문서로 작성해야 하며, 여기에는 다음 사항이 포함되나 이에 국한되지 않는다.

1. 문서화된 절차에 따른 반제품 또는 약리 활성이 있는 원료의약품의 생산을 위한 지시서의 작성, 검토, 승인 및 배포.
2. 사전 승인된 지시 문서에 따른 약리 활성이 있는 원료의약품 및 반제품의 생산.
3. 모든 제조기록서의 검토 및 모든 제조기록서의 작성이 완료되고 서명이 되어 있는지에 대한 확인.
4. 생산 과정 중에 발생한 모든 일탈 사항의 보고 및 평가와 중대한 일탈 사항의 조사와 그 결론이 기록되는지에 대한 확인
5. 생산 시설의 청결 상태 유지 및 필요한 경우에는 소독 작업 실시의 확인.
6. 필요한 교정의 실시 및 기록서 유지 보관의 확인.
7. 시설 및 설비의 유지 관리와 기록서 유지 보관의 확인.
8. 밸리데이션 계획서와 보고서의 검토 및 승인의 확인.
9. 제품, 공정 또는 설비와 관련한 제안된 변경 사항에 대한 평가.
10. 신규 시설 및 설비와 해당되는 경우 변형된 시설 및 설비의 적격성평가의 확인.

## 2.4 내부감사(자율 점검)(Internal Audits (Self Inspection))

2.40 약리 활성이 있는 원료의약품 GMP 원칙의 준수 여부 확인을 위해 승인된 일정에 따라 정기적으로 내부 감사(자율점검)를 실시해야 한다.

2.41 감사 결과와 시정 조치 사항을 문서화하고 이를 회사의 책임 경영진에게 보고해야 한다. 합의된 시정 조치 사항은 시의 적절하게 효과적인 방법으로 완료되어야 한다.

## 2.5 제품 품질 평가(Product Quality Review)

2.50 공정의 일관성 확인을 위하여 정기적으로 약리 활성이 있는 원료의약품의 품질 평가를 실시해야 한다. 품질 평가 작업은 일반적으로 해마다 실시하여 문서화해야 하며, 적어도 다음의 사항이 포함되어야 한다.

- 중요 공정관리 및 반제품 및 완제품 시험 결과 검토.
- 설정된 규격에 부합하지 않았던 모든 제조단위의 검토.
- 모든 중대한 일탈 또는 부적합(non-conformances) 사항 및 관련 조사 내용의 검토.
- 시험 방법 또는 공정 상의 모든 변경 사항 검토.
- 안정성 모니터링 프로그램 결과의 검토.
- 모든 품질 관련 반품, 불만 사항, 출하 제품의 회수에 대한 검토.
- 시정 조치의 적절성 검토

2.51 품질 검토 결과를 평가하고 시정 조치나 재발리테이션의 필요성을 검토해야 한다. 시정 조치가 필요하면 그 이유를 문서화해야 한다. 합의된 시정 조치 사항은 시의 적절하게 효과적인 방법으로 이루어져야 한다.

### 3.     **작업원(PERSONNEL)**

#### 3.1    **작업원의 자격 조건(Personnel Qualifications)**

3.10   반제품 및 약리 활성이 있는 원료의약품 제조 작업을 수행하고 감독할 수 있는 적절한 교육, 훈련 및/또는 경험을 통하여 자격을 갖춘 적절한 수의 작업원이 있어야 한다.

3.11   반제품 및 약리 활성이 있는 원료의약품 제조에 관여하는 모든 작업원의 책임 업무를 구체적으로 문서화해야 한다.

3.12   교육 및 훈련은 적합한 자격을 갖춘 자가 정기적으로 실시해야 하며, 교육 및 훈련 내용은 최소한 해당 작업원이 수행하는 특정 업무와 그 작업원의 업무와 관련된 GMP를 대상으로 해야 한다. 교육 기록서를 유지하고 교육 및 훈련 정도에 대한 주기적인 평가가 있어야 한다.

#### 3.2    **작업원 위생(Personnel Hygiene)**

3.20   작업원은 우수한 위생 및 건강 습관을 갖추고 있어야 한다.

3.21   작업원은 관련 제조 행위에 적합한 깨끗한 복장을 착용해야 하며, 필요에 따라 작업복을 교체해야 한다. 반제품과 약리 활성이 있는 원료의약품이 오염되지 않도록 머리, 얼굴, 손, 팔 덮개와 같은 추가적인 보호 장비를 필요에 따라 착용하여야 한다.

3.22   작업원은 반제품 또는 약리 활성이 있는 원료의약품과의 직접적인 접촉을 피해야 한다.

3.23   흡연, 껌 및 음식물 섭취 행위와 음식물 보관은 제조 지역과 분리된 별도의 지정된 장소에서만 할 수 있도록 제한해야 한다.

3.24 전염병에 걸리거나 신체의 노출 부위에 상처가 있는 작업자는 약리 활성이 있는 원료의약품의 품질을 훼손시킬 수 있는 업무에 참여해서는 안 된다. (건강 검진 또는 관리자의 관찰 결과에 의해) 명백한 질병이나 외상이 발견된 작업자는 해당 질환이 치유되거나 자격을 갖춘 의료진이 그 사람을 작업에 참여 시켜도 약리 활성이 있는 원료의약품의 안전성 또는 품질을 손상시키지 않는다고 판단할 때까지, 약리 활성이 있는 원료의약품의 품질에 부정적인 영향을 줄 수 있는 작업에서 배제시켜야 한다.

### 3.3 자문위원(Consultants)

3.30 반제품 또는 약리 활성이 있는 원료의약품의 제조 및 관리와 관련하여 조언을 하는 자문위원은 해당 주제에 대해 조언을 할 수 있을 정도로 충분한 교육, 훈련 및 경험을 갖추어야 하며, 또는 이들을 복합적으로 갖고 있어야 한다.

3.31 자문위원이 제공한 서비스의 종류, 위원 이름, 주소, 자격 사항을 기술한 기록서를 유지해야 한다.

## 4. 건물 및 시설(BUILDINGS AND FACILITIES)

### 4.1 설계 및 건설(Design and Construction)

4.10 반제품 및 약리 활성이 있는 원료의약품의 제조에 사용되는 건물, 시설은 제조 단계 및 유형에 따라 적절하게 세척, 유지 관리 및 운전 작업을 용이하게 수행할 수 있도록 설계, 배치하고 시공하여야 한다. 또한 시설은 오염 가능성을 최소화 할 수 있도록 설계해야 한다. 반제품 또는 약리 활성이 있는 원료의약품에 대한 미생물 규격이 설정되어 있는 경우, 특정 미생물 오염물체의 노출을 제한하도록 시설을 설계해야 한다.

- 4.11 건물 및 시설은 혼입과 오염을 방지할 수 있도록 설비와 물품을 순서대로 배치할 수 있는 적절한 공간을 갖추어야 한다.
- 4.12 설비 자체가 물품을 적절하게 보호할 수 있는 경우(예, 폐쇄 시스템 또는 봉쇄 시스템), 그와 같은 설비를 실외에 배치할 수도 있다.
- 4.13 건물 또는 시설 사이의 물질 및 작업원 이동 흐름은 혼입 또는 오염을 방지할 수 있도록 설계해야 한다.
- 4.14 다음의 활동들은 지정된 지역 또는 기타 관리 시스템하에서 행해져야 한다.
- 입고 물질의 접수, 입고검사, 채취 및 적부 판정이 나기까지의 격리 보관.
  - 승인 또는 부적합 판정이 날 때까지 반제품 및 API의 격리 보관.
  - 반제품 및 API의 검체 채취.
  - 최종 처리방법을 정하기 전(예, 반품 처리, 재가공, 또는 폐기)까지 부적합 처리된 물질의 보관.
  - 적합 승인된 물질의 보관.
  - 생산 작업.
  - 포장 및 라벨링 작업.
  - 시험실 작업.
- 4.15 작업원을 위한 적절하고 깨끗한 수세 시설 및 화장실이 제공되어야 한다. 수세 시설에는 필요에 따라 냉온수, 비누 또는 세제, 에어 드라이기 또는 일회용 타월이 구비되어 있어야 한다. 수세 시설 및 화장실은 제조 지역과 분리되어 있어야 하나, 제조 지역에서 쉽게 접근할 수 있어야 한다. 필요에 따라 적절한 개의 시설 및 샤워 시설을 갖추어야 한다.
- 4.16 일반적으로 시험 지역/작업은 생산 지역과 분리되어 있어야 한다. 일

부 시험 지역, 특히 공정관리(IPC) 지역은 생산 지역 내에 위치할 수도 있다. 다만 생산 공정 작업이 시험의 정확성에 부정적인 영향을 주지 말아야 하며 시험 지역 및 시험 작업이 생산 공정이나 반제품 또는 API에 부정적인 영향을 주지 않아야 한다.

## 4.2 유틸리티(Utilities)

4.20 제품 품질에 영향을 줄 수 있는 모든 유틸리티(예, 스팀, 가스, 압축 공기, 공조기)는 그 적격성을 평가하고 적절하게 모니터링 하며, 기준을 초과하는 경우가 발생하면 조치를 취해야 한다. 이들 유틸리티 시스템의 도면을 갖추고 있어야 한다.

4.21 필요한 경우에 적절한 환기, 공기 여과 및 배기 시스템을 갖추고 있어야 한다. 이들 시스템은 오염 및 교차 오염의 위험성을 최소화 할 수 있도록 설계하고 시공해야 하며, 제조 단계별로 필요에 따라 차압, 미생물(해당되는 경우), 먼지, 습도, 온도의 관리를 위한 설비가 있어야 한다. API가 환경에 노출되는 지역에는 특히 주의를 기울여야 한다.

4.22 공기가 재순환되면서 생산 지역에 공급되는 경우, 오염과 교차 오염의 위험을 관리할 수 있는 적절한 방안을 갖추어야 한다.

4.23 고정 설치된 배관은 적절하게 식별 표시되어야 한다. 개개 라인별 표시, 문서화, 컴퓨터 관리 시스템, 또는 기타 다른 수단을 통해 확인하는 방법을 사용할 수 있다. 배관은 반제품이나 API의 오염 위험을 피할 수 있도록 배열되어야 한다.

4.24 배수구는 적절한 크기여야 하며 역류를 방지할 수 있는 에어 브레이크(air break)나 적절한 장치를 구비해야 한다.

### 4.3 용수(Water)

- 4.30 API의 제조에 사용되는 용수는 목적 용도에의 적합성이 검증되어야 한다.
- 4.31 별도로 타당성을 검증할 수 없는 경우, 제조 용수는 최소한 대한약전 상수 또는 WHO의 음용수 수질의 품질 기준에 부합해야 한다.
- 4.32 대한약전 상수 또는 WHO의 음용수가 API의 품질을 확보하기에 충분하지 못하고, 보다 엄격한 화학적 및/또는 미생물학적 용수 품질 규격이 필요한 경우, 이화학적 특성, 총생균수, 특정 미생물 및/또는 엔도톡신 규격을 적절하게 설정해야 한다.
- 4.33 제조 용수를 제조업체가 처리하여 규정 품질을 확보하는 경우, 그 처리 공정을 밸리데이션 해야 하며 적절한 조치 기준을 설정하고 모니터 해야 한다.
- 4.34 비무균 API의 제조업체가 비무균원료를 무균 의약품 제조를 위한 차후 공정에 사용되기에 적합하다고 주장하는 경우, 최종 분리 및 정제 단계에 사용되는 용수에 대해 총생균수, 특정 미생물, 엔도톡신 항목을 모니터하고 관리해야 한다.

### 4.4 봉쇄(Containment)

- 4.40 페니실린 및 세팔로스포린 같은 고민감성 물질의 생산에는, 시설, 공기 조화 설비 및/또는 공정 설비를 포함하는 전용의 생산 지역을 구비해야 한다.
- 4.41 감염성 물질이나 약리학적 활성이 높은 물질, 독성 물질(예, 일부 스테로이드 물질이나 세포 독성 항암제)을 제조하는 경우, 밸리데이션된 불활화 및/또는 세척 절차를 확립하여 유지하지 않는 한, 전용의 생산 지역을 고려해야 한다.

4.42 한 전용 작업 지역에서 다른 전용 작업 지역으로 이동하는 작업자나 물질 등에 의한 교차 오염 방지 대책을 적절하게 확립하고 실행해야 한다.

4.43 제초제나 살충제 같은 고독성 비제약 물질의 생산과 관련된 업무(칭량, 밀링, 포장 포함)를 API 생산용 건물 및/또는 설비에서 실시해서는 안 된다. 이러한 고독성 비제약 물질의 취급 및 보관은 API와 분리된 곳에서 해야 한다.

#### 4.5 조명(Lighting)

4.50 세척, 유지 관리, 적절한 작업이 용이하게 진행되도록 하기 위해, 모든 지역에 적당한 조명이 제공되어야 한다.

#### 4.6 하수 및 폐기물(Sewage and Refuse)

4.60 건물 및 인접 주변 지역에서 발생하는 하수, 폐기물 및 기타 쓰레기(예, 제조 과정에서 발생한 고체, 액체, 또는 기체성 부산물)는 안전하고 위생적인 방법으로 적시에 처리해야 한다. 폐기물 용기 및/또는 파이프는 명확하게 표시되어 있어야 한다.

#### 4.7 위생 및 유지관리(Sanitation and Maintenance)

4.70 반제품 및 API의 제조가 이루어지는 건물은 적절하게 유지·관리 보수하며 깨끗한 상태로 유지되어야 한다.

4.71 위생 관리 업무 책임을 규정하고 청소 일정과 방법, 건물 및 시설의 청소 사용되는 물질과 설비를 기술한 절차 문서를 수립해야 한다.

4.72 필요한 경우에는 적합한 살서제, 살충제, 향진균제, 훈증제, 세척제 및 위생처리제의 사용에 관한 절차 문서가 있어야 하며, 이들의 사용으로 인해 설비, 원료, 포장/라벨링 자재, 반제품, API가 오염되지 않도록 해야 한다.

## 5. 공정 설비(PROCESS EQUIPMENT)

### 5.1 설계 및 설치(Design and Construction)

- 5.10 반제품 및 API 제조용 설비는 용도와 세척, 위생처리(해당되는 경우) 및 유지 관리에 용이하도록 설계되고 적당한 크기로 적합하게 위치되어야 한다.
- 5.11 원료, 반제품 또는 API와 접촉하는 표면 때문에 반제품과 API의 품질이 공인된 규격 또는 기타 설정 규격 범위 이상으로 변화되지 않도록 설비를 제작해야 한다.
- 5.12 생산 설비는 적격 운전 범위 이내에서만 사용해야 한다.
- 5.13 반제품 또는 API 생산에 사용되는 주요 설비(예, 반응기, 저장 컨테이너)와 영구적으로 설치된 공정 라인을 적절하게 표시해야 한다.
- 5.14 윤활유, 가열 매체 또는 냉각제와 같이 설비 운전과 관련된 모든 물질은 반제품 또는 API와 접촉하여 반제품과 API의 품질이 공인 규격이나 기타 설정 규격을 벗어나도록 해서는 안 된다. 이 기준에서 벗어나는 일탈 사항이 있는 경우에는 해당 물질의 용도 적합성에 치명적인 영향을 주는지 평가해야 한다. 가능하면 식품급의 윤활유와 오일을 사용해야 한다.
- 5.15 가능하면 폐쇄형 또는 봉쇄형 설비를 사용해야 한다. 노출형 설비가 사용되거나 설비가 노출되면, 오염 위험 최소화를 위해 적절한 주의 조치를 취해야 한다.
- 5.16 설비 및 중요 설치물(예, 계측 장치 및 유틸리티 시스템)의 현 상태 도면을 유지해야 한다.

## 5.2 설비 유지 관리 및 세척(Equipment Maintenance and Cleaning)

5.20 설비의 예방적 유지 관리를 위한 일정 및 절차(업무 분장 포함)를 수립해야 한다.

5.21 반제품 및 API 제조에 사용되는 설비의 세척과 설비의 사용 승인에 관한 절차 문서가 설정되어 있어야 한다. 세척 절차 문서는 충분히 상세하게 작성하여 작업자가 모든 유형의 설비를 재현성 있고 효과적인 방식으로 세척할 수 있어야 한다. 세척 절차 문서에는 다음 사항이 포함되어야 한다.

- 설비 세척을 위한 업무 분장.
- 적절한 경우에는 위생 처리 일정을 포함한 세척 일정.
- 설비 세척용 세척제의 희석을 포함하여, 세척 방법 및 사용 물질에 대한 충분한 설명.
- 필요한 경우, 적합한 세척을 위한 각 설비의 분해와 조립에 대한 설명.
- 이전 제조와 관련된 표시물의 제거 또는 삭제 방법.
- 사용하기 전까지 세척된 깨끗한 설비를 오염으로부터 보호하기 위한 방법.
- 실제적으로 가능한 경우, 사용 바로 직전에 설비의 청결도 검사.
- 적절한 경우, 공정 완료 이후부터 설비 세척까지의 최대 경과 시간 설정.

5.22 반제품 또는 API의 품질의 공인 규격이나 기타 설정 규격을 벗어나게 할 수 있는 물질의 전이 또는 오염을 방지하기 위하여, 설비와 용구를 세척하고 보관한다. 필요한 경우에는 멸균 또는 위생 처리를 해야 한다.

5.23 설비를 동일 반제품이나 API의 연속 생산 또는 캠페인 방식 생산에 사용되는 경우, 오염물(예, 분해물 또는 부적절한 수준의 미생물)이 쌓여 전이되는 것을 방지하기 위해 적절한 주기로 설비를 세척해야 한다.

5.24 비전용 설비는 교차 오염 방지를 위해 각기 다른 물품의 생산 작업 사이에 세척해야 한다.

5.25 잔류물의 허용 기준과 세척 절차 및 세척제의 선택 과정을 규정하고 그에 대한 타당성을 증명해야 한다.

5.26 설비의 청결 상태를 적절한 수단으로 표시해야 한다.

### 5.3 교정(Calibration)

5.30 반제품 또는 API의 품질 보증에 중요한 관리, 칭량, 측정, 모니터, 시험 설비는 절차 문서와 정해진 일정에 따라 교정해야 한다.

5.31 공인 표준 물질이 존재하는 경우, 공인 표준 물질과의 관계를 추적할 수 있는 표준 물질을 활용해 설비를 교정해야 한다.

5.32 교정 기록서를 유지해야 한다.

5.33 중요 설비의 현 교정 상태를 알 수 있고 확인할 수 있어야 한다.

5.34 교정 기준에 부합하지 않는 계측기를 사용해서는 안 된다.

5.35 중요 계측기에 대한 교정 결과가 승인된 기준을 벗어나는 이탈 상황이 발생하면, 조사를 실시하여 마지막으로 적합했던 교정 이후로 그 설비를 이용해 제조된 반제품 또는 API의 품질이 영향을 받았는지 확인해야 한다.

### 5.4 컴퓨터 시스템(Computerized Systems)

5.40 GMP 관련 컴퓨터 시스템을 밸리데이션 해야 한다. 밸리데이션의 정

도와 범위는 컴퓨터화 장치의 다양성, 복잡성, 중요성에 따라 결정한다.

- 5.41 적절한 설치적격성평가 및 운전적격성평가를 통해 컴퓨터 하드웨어와 소프트웨어가 지정 업무를 수행하는데 적합한지 검증해야 한다.
- 5.42 적격성이 입증된 시중에서 구입 가능한 소프트웨어에 대해서는 동일한 수준의 시험이 필요하지 않다. 기존 시스템이 설치 시점에 밸리데이션 되지 않았다면, 관련 문서가 있는 경우에 회고적 밸리데이션을 실시할 수 있다.
- 5.43 컴퓨터 시스템은 승인 받지 않은 데이터 접근이나 데이터의 변경을 방지할 수 있는 충분한 관리 체계를 갖추어야 한다. 데이터 삭제 방지를 위한 관리 체계가 구비되어 있어야 한다(예, 시스템 가동 중단 시 데이터가 저장되지 않는 경우). 데이터 변경 사항, 이전 입력 사항, 변경자, 변경 시기에 대한 기록서가 있어야 한다.
- 5.44 컴퓨터 시스템의 운전과 유지관리를 위한 절차 문서가 있어야 한다.
- 5.45 중요한 데이터를 수작업으로 입력하는 경우, 입력의 정확성을 추가로 점검해야 한다. 다른 작업자가 확인할 수도 있고 시스템 자체에 그런 기능이 있을 수도 있다.
- 5.46 반제품 또는 API의 품질 또는 기록서나 시험 결과의 신뢰성에 영향을 줄 수 있는 컴퓨터 시스템과 관련된 문제점을 기록하고 조사해야 한다.
- 5.47 컴퓨터 시스템의 변경은 변경 절차에 따라 이루어져야 하며, 승인을 받고 문서화 하며 시험을 거쳐야 한다. 하드웨어, 소프트웨어, 시스템 주요 구성 요소의 변형과 개선을 포함한 모든 변경에 대해 기록서를 유지해야 한다. 이들 기록서는 시스템이 밸리데이션된 상태로 유지되

고 있음을 보여 주어야 한다.

5.48 시스템 고장이나 문제로 인하여 기록서가 영구히 소실될 수 있는 경우에 대비하여 백업 시스템이 있어야 한다. 모든 컴퓨터 시스템에 데이터 보호 수단이 구비되어야 한다.

5.49 컴퓨터 시스템과 별도의 추가적인 2차적 수단에 의해 데이터를 기록할 수 있다.

## 6. 문서 및 기록(DOCUMENTATION AND RECORDS)

### 6.1 문서 시스템 및 규격 문서(Documentation System and Specifications)

6.10 반제품 또는 API 제조와 관련된 모든 문서를 절차 문서에 따라 작성하고 검토하고 승인하고 배포해야 한다. 이들 문서는 종이 형태일 수도 있고 전자적 형태일 수도 있다.

6.11 모든 문서의 발행, 개정, 폐기, 회수 절차를 관리해야 하며 개정 내역을 유지해야 한다.

6.12 모든 관련 문서의 보관 절차가 수립되어 있어야 한다(예, 개발 내역 보고서, 스케일업 보고서, 기술 이전 보고서, 공정 밸리데이션 보고서, 훈련 기록서, 생산 기록서, 관리 기록서, 유통 기록서). 이들 문서의 보관 기간을 규정해야 한다.

6.13 생산, 관리, 유통 관련 모든 기록서는 해당 제조단위의 유효일자 이후 최소 1년간 보관해야 한다. 재시험일자가 부여된 API의 경우에는 해당 제조단위가 모두 출하된 이후 최소 3년간 보관해야 한다.

6.14 기록서에 정보 사항을 기재하는 경우에는, 행위를 수행한 바로 직후에 지정된 공간에 지워지지 않게 기재해야 하며 기재한 사람을 확인할 수 있어야 한다. 기재 사항의 수정 시에도 일자를 기재하고 서명

하여야 하며, 최초 기재 사항을 알아볼 수 있어야 한다.

6.15 기록서 원본 또는 사본은 그 기록서에 기술된 업무 행위가 이루어진 시설에서 보관 기간 동안 용이하게 활용할 수 있어야 한다. 전자 시스템이나 기타 수단에 의해 다른 장소로부터 즉시 가져올 수 있는 방식도 가능하다.

6.16 규격 문서, 지시 문서, 절차 문서, 기록서는 원본이나 복사본, 마이크로필름, 마이크로피시(microfiche), 기타 원본 기록서의 정확한 복제물 등 진정한 사본의 방식으로 보관할 수 있다. 전자 기록서 또는 마이크로필름 같은 기술을 사용하는 경우에는, 적합한 검색 설비와 하드 카피를 만들 수 있는 수단이 구비되어 있어야 한다.

6.17 원료, 필요한 경우 반제품, API 및 라벨링과 포장 자재의 규격을 정하여 문서화 해야 한다. 또한 공정 보조물, 개스킷 또는 품질에 증대한 영향을 줄 수 있는 반제품 또는 API의 생산에 사용되는 기타 물질 등 특정 물질에 대해서도 규격 문서가 필요할 수 있다. 공정관리(IPC)의 경우에도 허용 기준을 정하고 문서화 해야 한다.

6.18 전자 서명을 활용하는 경우, 이를 인증하고 보안성을 갖추어야 한다.

## 6.2 설비 세척 및 사용 기록서(Equipment Cleaning and Use Record)

6.20 주요 설비의 사용, 세척, 위생 처리 및/또는 멸균, 유지관리 기록서에는 해당 설비에서 처리된 각 제조단위의 일자, 시간(해당되는 경우), 제품, 제조번호 및 세척과 유지관리 업무 작업자가 기재되어 있어야 한다.

6.21 설비를 한 종류의 반제품 또는 API 제조에 전용으로 사용하는 경우, 그 반제품 또는 API 제조단위가 추적 가능한 순서에 따라 제조되면

개별적인 설비 기록서가 필요하지 않다. 전용 설비를 사용하는 경우에 세척, 유지 관리, 사용 기록서는 제조 기록서의 일부로 만들 수 있으며, 아니면 별도로 관리할 수도 있다.

### 6.3 원료, 반제품, API 라벨링 및 포장자재 기록서(Records of Raw Materials, Intermediates, API Labelling and Packaging Materials)

6.30 다음 사항이 포함된 기록서를 유지해야 한다.

- 제조업소명, 원료, 반제품 또는 API용 라벨링 및 포장자재 각 제조단위의 매 입고별 확인 및 수량, 납품업체 명칭, 납품업체의 관리번호(알 수 있는 경우) 또는 기타 확인 번호, 입고 시에 부여된 번호, 입고 일자 등.
- 시험 또는 검사 결과 및 이에 따른 결론.
- 물질 사용 및 추적 기록서.
- 설정 규격에 대한 API 라벨링 및 포장자재의 검사 및 검토 문서.
- 부적합한 원료, 반제품 또는 API 라벨링 및 포장자재에 대한 최종 결정.

6.31 발행 라벨과의 비교를 위한 마스터(승인된) 라벨을 유지해야 한다.

### 6.4 마스터 생산 지시 문서(마스터 생산 및 관리 기록서)(Master Production Instructions (Master Production and Control Records))

6.40 제조단위간 균일성 확보를 위해 각 반제품 및 API별로 마스터 생산 지시 문서를 작성하고 한 사람이 일자를 기재하고 서명한 다음, 별도로 품질 부서(QU)에 소속된 자가 점검하고 일자를 기재한 다음 서명해야 한다.

6.41 마스터 생산 지시 문서에는 다음 사항이 포함되어야 한다.

- 제조 대상 반제품 또는 API의 명칭 및 해당되는 경우 문서 확인 코드.

- 특별한 품질 특성을 파악하기에 충분한 정도의 구체적인 명칭 또는 코드별 원료 및 반제품 전체 목록.
- 측정 단위를 포함하여 각 원료 또는 반제품의 수량 또는 비율에 대한 정확한 설명. 수량이 고정되어 있지 않은 경우에는 제조단위별 또는 생산 비율별 계산 방법이 포함되어야 한다. 타당성이 있는 경우, 수량의 편차를 포함한다.
- 생산 지역 및 주요 생산 설비.
- 다음을 포함한 상세한 생산 지시 사항.
  - 작업 순서.
  - 공정 변수 범위.
  - 검체 채취 방법 및 공정관리(IPC)와 해당되는 경우에는 허용 기준.
  - 해당되는 경우, 개개 공정 단계 및/또는 전체 공정의 완료 시한.
  - 해당 공정 단계 또는 시간별 예상 수율 범위.
  - 해당되는 경우, 특별한 설명 및 주의 사항 또는 이에 대한 참조 표시.
  - 라벨링 및 포장자재를 포함하여, 반제품 또는 API의 품질보증을 위한 보관 지시 및 해당되는 경우 보관 기간과 특별 보관 조건.

## 6.5 제조 기록서(배치 생산 및 관리 기록서)(Batch Production Records (Batch Production and Control Records))

6.50 각 반제품 및 API 별로 제조 기록서를 작성하여야 하며, 여기에는 각 제조단위의 생산 및 관리와 관련된 정보가 충분히 포함되어 있어야 한다. 제조기록서는 발행에 앞서 정확한 버전이며 해당 마스터 생산 지시 문서를 판독 가능하게 정확히 사본한 것인지 점검해야 한다. 별도의 마스터 문서로 제조 기록서를 만드는 경우, 그 문서에는 현행 마스터 생산 지시 문서에 대한 참조 표기가 포함되어야 한다.

6.51 이들 기록서에 고유한 제조 또는 확인 번호를 기재하고 발행 시점에 일자를 기재하고 서명해야 한다. 연속 생산의 경우, 최종 번호가 할당 되기까지 제품 코드와 일자 및 시간을 고유한 식별자로 활용할 수 있다.

6.52 제조기록서(배치 생산 및 관리 기록서)의 주요 단계별로 공정이 완료되면 다음 사항을 포함해 기록해야 한다.

- 일자 및 해당되는 경우에는 시간.
- 주요 설비(예, 반응기, 건조기, 밀링기 등)의 표시.
- 원료, 반제품, 또는 기타 제조 중에 투입된 재가공 물질의 중량, 측정량, 제조 번호를 포함한 각 제조단위별 구체적인 사항.
- 주요 공정 변수별 실제 결과.
- 검체 채취 관련 사항.
- 주요 공정 단계의 작업자 및 감독자 또는 점검자의 서명.
- 공정관리(IPC) 결과 및 시험실 시험 결과.
- 공정 단계 또는 시간별 실제 수율.
- 반제품 또는 API 포장 자재 및 라벨에 대한 설명.
- API 또는 시판용 반제품의 대표 라벨.
- 모든 일탈 사항, 그에 대한 평가, 조사 내용 또는 별도로 보관된 경우에는 조사 결과에 대한 언급.
- 출하 시험 결과.

6.53 반제품 또는 API 배치가 규격에 부합하지 못하거나 중대한 일탈을 보이는 경우에 이에 대한 조사를 위한 절차 문서가 확립되어 있어야 하며 이를 준수해야 한다. 해당 부적합 사항 또는 일탈과 관계가 있을 수 있는 다른 제조단위에 대해서도 조사가 확대되어야 한다.

## 6.6 시험 관리 기록서(Laboratory Control Records)

6.60 시험 관리 기록서는 다음과 같이 점검 사항 및 정량 분석을 포함하여 설정된 규격과 기준에의 부합 여부 확인을 위해 실시한 모든 시험 데이터를 포함해야 한다.

- 물질 명칭 또는 출처, 제조번호 또는 기타 고유 식별 코드, 검체 채취

일자, 검체 수량 및 시험 접수 일자를 포함하여 시험용으로 접수한 검체에 관한 설명.

- 각 시험 방법에 대한 설명 또는 언급.
- 시험 방법에 규정된 바에 따라 각 시험에 사용된 검체의 중량 또는 측정량에 대한 설명, 참조 표준품(Reference standard), 시약, 표준액의 조제와 시험에 관한 데이터 또는 참조 표시.
- 시험 장치에서 출력된 그래프, 차트, 스펙트럼 이외에도, 각 시험에서 확보한 모든 기초 데이터를 포함한 기록. 각 시험 대상 물질 및 제조단위에 대한 사항이 적절하게 확인 가능해야 한다.
- 측정 단위, 환산계수(conversion factors), 등가율(equivalency factors)을 포함하여 시험과 관련해 실시한 모든 계산 기록.
- 시험 결과 및 설정된 허용 기준과의 비교 방법.
- 시험 실시자의 서명과 시험 실시 일자.
- 최초 기록의 정확성, 완전성, 설정 기준에의 부합 여부에 대해 검토하였음을 보여 주는 다른 작업자의 서명 및 일자.

6.61 또한 다음 사항에 대한 기록서를 유지해야 한다.

- 확립된 분석 방법의 변형.
- 실험 장비, 기구, 게이지, 기록 장치의 주기적 교정.
- API에 대해 실시한 모든 안정성 시험.
- 기준일탈 결과 조사.

## 6.7 제조 기록서 검토(Batch Production Record Review)

6.70 제조단위의 출하 승인 또는 유통에 앞서, 반제품 또는 API가 설정 규격에 부합하는지 여부를 결정하기 위해, 포장 및 라벨링을 포함하여 제조 및 시험 관리 기록서를 검토하고 승인하는 절차 문서가 확립되어 있어야 하며 이를 준수해야 한다.

6.71 API 제조단위의 출하 승인 또는 유통에 앞서, 주요 공정 단계의 제조

단위 생산 및 시험 관리 기록서를 품질 부서(QU)가 검토하고 승인해야 한다. 중요도가 떨어지는 공정 단계에 대한 생산 및 시험 관리 기록서는 품질 조직(QU)이 승인한 절차에 따라 적합한 자격을 갖춘 생산 작업자나 기타 부서에서 검토할 수 있다.

6.72 제조단위 출하 승인에 앞서 모든 일탈 사항, 조사 내용, 기준일탈 보고서를 제조기록서 검토의 일환으로 검토해야 한다.

6.73 제조사의 관리 범위 밖으로 나가는 경우를 제외하고, 품질 부서(QU)가 반제품의 승인 책임과 권한을 생산 부서에 위임할 수도 있다.

## 7. 물질 관리(MATERIALS MANAGEMENT)

### 7.1 일반 관리(General Controls)

7.10 물질 인수, 확인, 격리보관, 보관, 취급, 검체 채취, 시험, 적/부 판정 절차를 기술한 절차 문서가 있어야 한다.

7.11 반제품 및/또는 API 제조업체는 중요 물질 납품업체의 평가 시스템을 갖추어야 한다.

7.12 품질 부서(QU)에서 승인한 납품업체로부터 규정된 규격에 따라 물질을 구입해야 한다.

7.13 중요 물질 납품업체가 그 물질의 제조업체가 아닌 경우에는 실제 제조업체의 명칭과 주소를 반제품 및/또는 API 제조업체에서 파악하고 있어야 한다.

7.14 중요 원료 공급원의 변경은 13항의 변경관리 절차에 따라 처리해야 한다.

## 7.2 입고 및 격리 보관(Receipt and Quarantine)

- 7.20 물질이 입고되면 이를 인수하기 전에, 물질의 각 컨테이너별로 또는 컨테이너 그룹별로 라벨링의 정확성(납품업체가 사용하는 명칭과 자체 명칭이 다른 경우 이의 상관 관계 포함), 컨테이너 파손 여부, 밀봉 손상 여부 및 임의 변경이나 오염의 징후를 육안으로 점검해야 한다. 검체를 채취하여 필요에 따라 시험이나 점검을 실시하고 사용 승인이 나기까지, 해당 물질을 격리 상태에서 보관해야 한다.
- 7.21 입고 물질을 기존 재고(예, 사일로(저장고)에 보관된 용매나 재고 물질)와 혼합하기 전에, 입고 물질 정확성, 해당되는 경우에는 시험 실시 여부, 사용 승인 여부를 확인해야 한다. 입고 물질을 기존 재고와 잘못되게 혼합하는 사태를 방지하기 위한 절차 문서가 있어야 한다.
- 7.22 전용이 아닌 탱크에 담은 상태로 벌크 원료를 납품 받는 경우, 탱크에 의한 교차 오염이 없도록 해야 한다. 이를 위한 방법으로써 다음 사항을 하나 이상 갖추어야 한다.
- 세척 증명서
  - 미량 불순물에 대한 시험
  - 납품업체 감사
- 7.23 큰 저장 컨테이너 및 이에 부착된 매니폴드, 충전 및 토출 라인을 적절하게 표시해야 한다.
- 7.24 각 물질 컨테이너 또는 컨테이너(제조단위) 그룹별로 고유한 코드, 제조 또는 입고 번호를 부여하고 표시해야 한다. 각 제조단위의 처리 기록에 이 번호를 사용해야 한다. 각 제조단위의 상태를 표시하는 시스템이 갖추어져 있어야 한다.

### 7.3 입고 생산 물질의 검체 채취 및 시험(Sampling and Testing of Incoming Production Materials)

- 7.30 7.32항에 기술된 물질을 제외하면, 적어도 물질 각 제조단위의 확인을 위한 한 가지 시험을 실시해야 한다. 기타 시험의 경우에는 납품업체의 성적서(Certificate of Analysis)로 대체할 수 있다. 다만 납품업체 평가 시스템을 구축하고 있어야 한다.
- 7.31 납품업체 승인을 위해서는 그 납품업체가 규격에 부합하는 물질을 일관되게 공급할 수 있다는 적절한 증거(예, 과거 품질 내역)를 제시하는 평가가 필요하다. 자체 시험을 축소하기 전에 적어도 3개 배치에 대해 모든 분석을 실시해야 한다. 그러나 최소한 적절한 주기로 모든 분석 항목을 시험하여 성적서와 비교해야 한다. 성적서의 신뢰성을 주기적으로 점검해야 한다.
- 7.32 공정 보조물, 유해성 또는 독성 원료, 기타 특수 물질 또는 회사의 관리 범위 안에서 다른 부서로 이전되는 물질은 시험할 필요가 없다. 다만 이들 원료가 설정 규격에 부합한다는 점을 보여 주는 제조업체의 성적서를 확보해야 한다. 이들 물질의 확인에 용기의 육안 점검, 라벨, 제조 번호 기록이 도움이 된다. 이들 물질에 대한 시험을 하지 않았다면, 이에 대한 타당성을 검증하고 문서화해야 한다.
- 7.33 검체는 검체가 채취된 해당 물질 제조단위를 대표할 수 있어야 한다. 검체 채취 대상 컨테이너의 수, 컨테이너 가운데 검체 채취 부위, 컨테이너별 검체 채취량이 규정된 검체 채취 방법이 있어야 한다. 물질의 중요성, 물질 변이성, 납품업체의 과거 품질 내역, 분석에 필요한 양을 고려한 검체 채취 계획에 근거하여 검체 채취 대상 컨테이너의 수 및 검체량을 결정해야 한다.
- 7.34 지정된 장소에서 검체 채취 대상 물질의 오염과 기타 물질의 오염을 방지할 수 있는 방법으로 검체를 채취해야 한다.

7.35 검체 채취 대상 컨테이너를 조심스럽게 개봉하고 다시 밀봉해야 한다. 컨테이너에 검체가 채취되었음을 보여 주는 표시를 해야 한다.

#### **7.4 보관(Storage)**

7.40 물질은 분해, 오염, 교차오염을 방지할 수 있는 방식으로 취급하고 보관해야 한다.

7.41 파이버 드럼, 백, 박스에 보관된 물질은 바닥에서 공간을 띄워 보관해야 하며, 세척과 점검을 위한 적절한 공간을 두고 보관해야 한다.

7.42 물질의 품질에 부정적 영향을 주지 않는 조건과 기간 동안 물질을 보관해야 하며, 가장 오래된 재고를 가장 먼저 사용할 수 있도록 관리해야 한다.

7.43 적합한 컨테이너에 담은 일부 물질은 야외에 보관할 수도 있다. 다만 표시 라벨의 기록 사항이 유지되어야 하고 컨테이너를 개봉하여 사용하기 전에 적절히 세척해야 한다.

7.44 부적합 물질은 그 상태를 표시하고 허가 없이 제조에 사용되는 일이 없도록 격리 상태에서 관리해야 한다.

#### **7.5 재평가(Re-evaluation)**

7.50 물질이 사용하기에 적합한지 결정하기 위해 물질을 적절하게 재평가해야 한다(예, 장기 보관 이후 또는 열이나 습기에 노출된 이후).

### **8. 생산 및 공정관리(PRODUCTION AND IN-PROCESS CONTROLS)**

#### **8.1 생산 작업(Production Operations)**

8.10 반제품 및 API 제조용 원료는 이들 물질의 사용 적합성에 영향을 주

지 않는 적절한 조건에서 칭량하거나 측정해야 한다. 칭량 및 측정 장치는 사용 용도에 적합한 정확성을 갖추어야 한다.

8.11 물질을 다음 생산 작업에 투입하기 위해 소분하는 경우, 적절한 소분 용기를 사용해야 하며 다음 정보 사항을 표시해야 한다.

- 물질명 및/또는 물질 코드
- 입고 또는 관리 번호
- 새로운 용기에 담긴 물질의 중량 또는 측정량
- 필요한 경우에는 재평가일자 또는 재시험일자

8.12 중요한 칭량, 측정, 또는 소분 작업을 입회하여 지켜보거나 그와 동등한 수준으로 관리해야 한다. 물질 투입에 앞서 생산 작업자는 제조 대상 반제품 또는 API 제조용 제조기록서에 규정된 물질인지 여부를 확인해야 한다.

8.13 기타 중요한 작업 행위를 입회하여 지켜 보거나 그와 동등한 수준으로 관리해야 한다.

8.14 생산 공정의 지정 단계별로 예상 수율과 실제 수율을 비교해야 한다. 이전의 시험 자료, 파일럿 규모 생산 자료, 제조 내역 자료에 근거하여 예상 수율과 적정 범위를 설정해야 한다. 중요한 공정 단계에서 수율 이탈이 발생하면, 이에 대한 조사 작업을 실시하여 관련 제조단위의 품질에 미치는 영향 또는 영향의 가능성을 확인해야 한다.

8.15 모든 이탈 사항을 문서화하고 설명해야 한다. 중대한 이탈 사항에 대해서는 조사를 실시해야 한다.

8.16 주요 설비의 공정 상태는 개개 설비에 또는 적절한 문서, 컴퓨터 관리 시스템, 또는 기타의 수단으로 표시해야 한다.

8.17 재가공 또는 재작업 대상 물질의 허가 받지 않은 사용을 방지하기 위해 이들을 적절히 관리해야 한다.

## 8.2 시간 제한(Time Limits)

8.20 마스터 생산 지시 문서(6.41항 참조)에 시간 제한이 규정되어 있는 경우, 반제품 및 API의 품질 보증을 위해 시간 제한을 준수해야 한다. 시간 제한을 준수하지 못하는 경우에는 그 사항을 문서화하고 평가해야 한다. 목표치에 맞추기 위한 공정 작업을 실시할 때에는(예, pH 조정, 수화(hydrogenation)작업, 설정 규격에 맞춘 건조 작업) 공정관리(IPC)용 검체 채취 및 시험에 의해 반응 또는 공정 단계의 완료 여부가 결정되므로, 이 경우에는 시간 제한이 부적절할 수 있다.

8.21 추가 공정을 위해 반제품을 보관하는 경우에는 사용 적합성을 보증하는 적절한 조건에서 보관해야 한다.

## 8.3 공정관리(IPC)용 검체 채취 및 관리(In-process Sampling and Controls)

8.30 반제품 및 API의 품질 특성을 변화 시키는 공정 단계를 관리하고 진행 상황을 모니터링하기 위한 절차 문서가 수립되어야 한다. 공정관리(IPC) 및 허용 기준은 개발 단계에서 확보한 정보나 과거 자료를 바탕으로 정해야 한다.

8.31 반제품 또는 API의 특성, 반응 또는 공정 단계, 공정에 따른 제품 품질의 변화 정도에 따라 허용 기준과 시험 종류 및 범위가 결정될 수 있다. 초기 공정 단계에서는 공정관리(IPC)가 덜 엄격할 수도 있지만, 후기 공정 단계에서는 엄격하게 관리하는 것이 적절하다(예, 분리 및 정제 단계).

8.32 관리 포인트 및 방법을 포함한 중요 공정관리(IPC)(및 중요 공정 모

니터) 사항을 문서로 작성하고 이를 품질조직(QU)이 승인해야 한다.

8.33 생산부서 작업자가 공정 관리를 실시하고 품질 단위의 사전 승인이 공정을 조정할 수 있다. 단, 품질 부서(QU)가 승인한 설정된 범위 내에서 조정이 이루어져야 한다. 모든 시험 및 그 결과는 제조 기록서의 일부로 문서화되어야 한다.

8.34 공정중 물질, 반제품, API의 검체 채취 방법에 대한 절차 문서가 있어야 한다. 과학적으로 타당한 검체 채취 방법에 근거하여 검체 채취 계획과 절차를 정해야 한다.

8.35 공정관리용 검체 채취는 검체 채취 대상 물질 및 기타 반제품 또는 API의 오염을 방지할 수 있는 절차에 의해 실시되어야 한다. 채취 이후 검체의 완전성을 보증할 수 있는 절차가 갖추어져 있어야 한다.

8.36 공정 모니터 및/또는 공정 조정을 목적으로 실시되는 공정관리 시험의 경우에는 일반적으로 기준일탈 조사 작업이 필요하지 않다.

#### 8.4 반제품 또는 API 제조단위의 혼합(Blending Batches of Intermediates or APIs)

8.40 이 문서에서 혼합(blending)이라 함은 동일 규격 이내의 물품을 결합하여 균일한 반제품 또는 API를 생산하는 공정을 의미한다. 단일 제조단위의 부분들을 공정 중에 섞는 것(예, 단일 결정화 제조단위에서 여러 차례 원심 분리하여 그 결과물을 수집하는 경우) 또는 여러 제조단위의 부분들을 추가 처리를 위해 결합하는 것은 생산 공정의 일부로 간주되며 혼합으로 보지 않는다.

8.41 규격에 부합 시킬 목적으로 기준일탈 제조단위를 다른 제조단위와 혼합해서는 안 된다. 혼합 대상 각 제조단위는 확립된 공정에서 제조된

것이고, 혼합에 앞서 개별적으로 시험했을 때 규격에 부합한다는 점이 밝혀진 것이어야 한다.

8.42 허용 대상 혼합 작업은 다음의 경우를 포함하되 이에 국한하지 않는다.

- 제조단위 규모의 확대를 위한 소규모 제조단위의 혼합
- 동일 반제품 또는 API 배치에서 테일링 부분(즉, 상대적으로 소량의 분리 물질)을 혼합하여 단일 배치를 만드는 경우

8.43 혼합 공정을 적절하게 관리하고 문서화하여야 하며, 혼합 배치에 대해 설정 규격에의 적합 여부를 시험해야 한다.

8.44 혼합 공정 제조 기록서에는 혼합물을 구성하는 개개 제조단위를 추적할 수 있는 기록이 있어야 한다.

8.45 API의 물리적 특성이 중요한 경우(예, 내용 고형제 또는 현탁제 제조용 API), 혼합 작업을 밸리데이션하여 혼합 제조단위의 균질성을 보여 주어야 한다. 밸리데이션 작업 시에는 혼합 공정에 의해 영향을 받을 가능성이 있는 중요한 특성(예, 입도 분포, 벌크밀도, 탭밀도)에 대한 시험이 포함되어야 한다.

8.46 혼합에 의해 안정성이 부정적인 영향을 받을 수 있는 경우, 최종 혼합 배치에 대한 안정성 시험을 실시해야 한다.

8.47 혼합 배치의 유효일자 또는 재시험일자는 혼합물 중에서 가장 오래된 제조단위 또는 테일링 부분의 제조 일자를 기준으로 정해야 한다.

## 8.5 오염 관리(Contamination Control)

8.50 적절한 관리가 이루어진다면 동일 반제품 또는 API 연속 제조단위에서 잔류물의 이월도 가능하다. 예를 들어 마이크로나이지어의 내벽에

고착된 잔류물, 원심분리용기 내에 잔류한 축축한 크리스탈 잔류층, 다음 공정 단계로 물질 이전할 때 공정 용기에서 유체 또는 결정의 불완전한 배출이 있을 수 있다. 상기의 이월에 의해 API의 불순물 프로파일을 부정적으로 변화 시킬 수 있는 분해산물 또는 미생물 오염물도 같이 이월되어서는 안 된다.

8.51 다른 물질에 의한 반제품 또는 API의 오염을 방지할 수 있는 방식으로 생산 작업을 실시해야 한다.

8.52 정제 이후에 API를 취급할 때는 오염 방지를 위해 주의가 필요하다.

## 9. API 및 반제품 포장과 표시 라벨링(PACKAGING AND IDENTIFICATION LABELLING OF APIs AND INTERMEDIATES)

### 9.1 공통(General)

9.10 포장 및 라벨링 자재의 입고, 확인, 격리 보관, 검체 채취, 검사 및/또는 시험, 사용 승인 및 취급 절차를 기술한 문서가 있어야 한다.

9.11 포장 및 라벨링 자재는 설정된 규격에 부합해야 한다. 규격에 부합하지 않는 자재는 부적합 처리하여 작업에 투입되지 않도록 해야 한다.

9.12 라벨 및 포장 자재 매 입고분별로 입고 사항, 검사 또는 시험, 적/부 여부를 보여 주는 기록서를 유지해야 한다.

### 9.2 포장 자재(Packaging Materials)

9.20 용기는 운송 및 보관 조건 하에서 발생할 수 있는 반제품 또는 API의 오염이나 변질을 적절하게 방지할 수 있어야 한다.

9.21 용기는 청결해야 하며 반제품 또는 API의 특성과 사용 목적을 고려하여 필요시 위생 처리해야 한다. 용기는 반제품 또는 API의 품질을

설정 범위 이상으로 변화 시킬 수 있는 반응성, 첨가성, 또는 흡수성이 없어야 한다.

9.22 용기를 재사용하는 경우, 절차 문서에 따라 세척해야 하며 이전에 부착된 모든 라벨을 제거하거나 훼손시켜야 한다.

### 9.3 라벨 발행 및 관리(Label Issuance and Control)

9.30 허가 받은 작업자만이 라벨 보관 지역에 접근할 수 있어야 한다.

9.31 발행, 사용, 반환된 라벨의 수량 관리 절차가 있어야 하며, 라벨 부착 용기 수량과 발행 라벨 수량 사이의 차이를 평가하는 절차가 있어야 한다. 차이가 있다면 이에 대해 조사를 실시하고 그 조사 결과를 품질 부서(QU)에서 승인해야 한다.

9.32 제조(배치) 번호나 기타 배치 관련 정보가 인쇄된 여분의 라벨은 모두 폐기해야 한다. 반환된 라벨은 혼입을 방지하고 적절하게 확인할 수 있는 방식으로 유지하고 보관해야 한다.

9.33 구라벨 및 오래된 라벨은 폐기해야 한다.

9.34 포장 작업용 라벨을 인쇄하는 인쇄 장치는 모든 인쇄 사항이 제조 기록서 상에 규정된 내용과 일치되도록 출력하고 있는지를 관리해야 한다.

9.35 배치 제조용으로 발행되어 인쇄된 라벨에 대해서는 원본 규격(Master 라벨)에 부합하는지 여부와 적합성을 세심하게 점검해야 한다. 이 점검 결과를 문서화해야 한다.

9.36 사용된 라벨을 대표하는 인쇄 라벨을 제조 기록서에 포함시켜야 한다.

## 9.4 포장 및 라벨링 작업(Packaging and Labelling Operations)

- 9.40 포장 자재와 라벨의 사용에 대한 문서화된 절차가 있어야 한다.
- 9.41 혼입을 방지할 수 있도록 라벨링 작업을 설계해야 한다. 다른 반제품 또는 API와 관련된 라벨 작업과는 물리적 또는 공간적으로 분리되어야 한다.
- 9.42 반제품 또는 API 용기에 부착되는 라벨에는 품명 또는 식별 코드, 제품의 제조번호 및 보관 조건 등 반제품 또는 API의 품질 보증에 중요한 정보가 나타나 있어야 한다.
- 9.43 반제품 또는 API가 제조업체 물품 관리 시스템의 통제 범위 외부로 이송되는 경우, 제조업체 명칭 및 주소, 내용물의 양, 특별 운송 조건 및 특별 법적 기준 또한 라벨에 포함되어야 한다. 유효일자가 설정된 반제품 또는 API의 경우, 라벨 및 성적서에 유효일자가 표시되어야 한다. 재시험일자가 설정된 반제품 또는 API의 경우, 라벨 및/또는 성적서에 재시험 일자가 표시되어야 한다.
- 9.44 포장 및 라벨링 작업 시설은 사용하기 바로 전에 점검하여 다음 포장 작업에 필요하지 않은 물품은 모두 치우도록 해야 한다. 이 점검 결과를 제조 기록서, 시설 관리 대장, 또는 기타 문서에 기록해야 한다.
- 9.45 포장하고 라벨을 부착한 반제품 또는 API를 점검하여 용기와 포장재에 적절한 라벨이 부착되었는지 확인해야 한다. 이와 같은 점검 작업은 포장 작업의 일부로 실시한다. 점검 결과를 제조 기록서 또는 별도의 관리 기록서에 기록해야 한다.
- 9.46 제조업체의 관리 범위 외부로 운송되는 반제품 또는 API 용기는, 봉합이 파손되거나 훼손된 경우에는 내용물이 변질되었을 가능성이 있

음을 수령자가 알 수 있는 봉합 장치를 설치해야 한다.

## 10. 보관 및 출하(STORAGE AND DISTRIBUTION)

### 10.1 보관 절차(Warehousing Procedures)

10.10 모든 물품을 적절한 조건(예, 필요한 경우 온도 및 습도 관리)에 보관할 수 있는 보관 시설이 있어야 한다. 물품의 품질 특성 유지에 중요한 경우, 보관 시설의 온습도 등 관리 기록을 유지해야 한다.

10.11 격리 보관 물품, 부적합 물품, 반품, 회수 물품을 실수로 또는 허가받지 않고 사용하는 경우를 방지하기 위한 다른 장치가 없다면, 이들 물품의 처리와 관련된 결정이 나기까지 임시로 보관하기 위한 별도 보관 지역이 있어야 한다.

### 10.2 출하 절차(Distribution Procedures)

10.20 품질 부서(QU)에서 출하 승인을 한 다음에 API 및 반제품을 제 3자에게 출하해야 한다. 품질 부서(QU)에서 승인하고 적절한 관리와 문서가 갖추어져 있는 경우, API 및 반제품을 격리 상태에서 회사의 통제 범위 이내에 있는 다른 조직으로 이송할 수 있다.

10.21 API 및 반제품의 품질이 영향을 받지 않는 방식으로 API와 반제품을 이송해야 한다.

10.22 API 또는 반제품의 특정 운송 조건 또는 보관 조건을 라벨에 표시해야 한다.

10.23 제조업체는 API 또는 반제품의 운송을 맡은 계약업체가 적절한 운송 조건과 보관 조건을 이해하고 이를 준수하도록 해야 한다.

10.24 회수가 가능하도록 반제품 및/또는 API 각 제조단위의 출하 사항을 쉽게 파악할 수 있는 시스템이 갖추어져 있어야 한다.

## 11. 시험 관리(LABORATORY CONTROLS)

### 11.1 공통(General Controls)

- 11.10 독립적인 품질 부서(QU)는 자체의 적절한 시험 설비를 갖추고 있어야 한다.
- 11.11 검체 채취, 시험, 물품의 적/부 판정, 시험 데이터의 기록 및 보관에 관한 문서화된 절차가 있어야 한다. 6.6항에 따라 시험 기록서를 유지해야 한다.
- 11.12 원료, 반제품, API, 라벨 및 포장 자재가 설정된 품질 및/또는 순도 기준에 부합하도록, 모든 규격 문서, 검체 채취 계획, 시험 절차는 과학적으로 타당하고 적절해야 한다. 규격 문서 및 시험 절차는 등록/신고 서류에 포함된 것과 일치해야 한다. 등록/신고 서류에 포함된 것에 자체적으로 추가하여 규격 문서를 만들 수 있다. 규격 문서, 검체 채취 계획, 시험 절차 및 이들의 변경 사항은 적절한 조직 단위에서 초안을 작성하고 품질 부서(QU)가 검토 및 승인해야 한다.
- 11.13 승인된 기준에 의거하여 API의 규격을 적절하게 설정해야 하며 이는 제조 공정과 부합해야 한다. 규격에는 불순물의 관리도 포함되어야 한다(예, 유기 불순물, 무기 불순물, 잔류 용매). 미생물 순도 규격이 있는 API의 경우에는 총 생균수와 특정 미생물에 대한 적절한 조치 기준(action limit)을 설정하고 이를 준수해야 한다. 또한 엔도톡신 규격이 있는 API의 경우에도 적절한 조치기준을 설정하고 이를 준수해야 한다.
- 11.14 시험 관리 절차를 준수하고 업무 행위 시점에 문서화해야 한다. 위에 기술한 절차에서 벗어난 경우, 그 내용을 문서화하고 설명해야 한다.

- 11.15 기준일탈 결과가 발생하면 절차에 따라 조사를 실시하고 문서화해야 한다. 이때 데이터의 분석, 중대한 문제의 존재 여부 평가, 시정 조치를 위한 업무 분장, 결론이 포함되어야 한다. 기준일탈 결과에 따른 재 검체채취 및/또는 재시험은 문서화된 절차에 따라 실시되어야 한다.
- 11.16 시약과 표준용액을 문서화된 절차에 따라 조제하고 표시 라벨을 부착해야 한다. 분석 시약 또는 표준 용액의 "사용 기한"을 적절하게 정해야 한다.
- 11.17 API 제조업체의 경우에 일차 표준품(Primary reference standards)을 확보해야 한다. 각 일차 표준품의 출처를 문서화해야 한다. 공급업체의 권고 사항에 따른 각 일차 표준품의 보관 및 사용에 관한 기록서를 유지해야 한다. 공식적으로 인정된 곳에서 확보한 일차 표준품은 공급업체의 권고 사항과 일치하는 조건에서 보관된 경우에는 일반적으로 시험 없이 사용할 수 있다.
- 11.18 일차 표준품을 공식적으로 인정된 기관에서 구입할 수 없는 경우, 자체 일차 표준품을 설정해야 한다. 일차 표준품의 순도와 확인을 충분히 밝히기 위한 적절한 시험을 실시해야 한다. 이 시험에 대한 문서를 유지해야 한다.
- 11.19 이차 표준품을 적절하게 조제하고 확인하고 시험하고 승인하고 보관해야 한다. 이차 표준품 각 배치를 최초로 사용하기에 앞서, 일차 표준품에 대비한 비교를 통해 이차 표준품의 적합성을 확인해야 한다. 이차 표준품 각 배치를 프로토콜 문서에 의거하여 적격성을 주기적으로 재평가해야 한다.

## 11.2 반제품 및 API의 시험(Testing of Intermediates and APIs)

- 11.20 반제품 및 API 배치별로 적절한 시험을 실시하여 규격의 부합 여부를 확인해야 한다.
- 11.21 규정된 생산 공정을 통해 생산된 대표 배치에 존재하는 확인 및 미확인 불순물에 대한 프로파일을 API별로 설정해야 한다. 불순물의 명칭 또는 정성적 분석 명칭(예, 유지 시간), 관찰된 각 불순물의 양(범위), 각 확인 불순물의 분류(예, 무기 불순물, 유기 불순물, 용매)가 불순물 프로파일에 포함되어야 한다. 불순물 프로파일은 일반적으로 API의 기원 및 생산 공정에 따른다.
- 11.22 불순물 프로파일은 원료, 설비 운전 변수, 또는 생산 공정의 변화에 따른 API의 불순물 프로파일 변화를 알기 위해, 규제 당국에 제출한 서류상의 불순물 프로파일이나 기존의 데이터와 대비하여 적절한 주기로 불순물 프로파일을 비교해야 한다.
- 11.23 미생물 기준이 정해진 경우, 반제품 및 API 배치별로 적절한 미생물 시험을 실시해야 한다.

## 11.3 시험방법 밸리데이션(Validation of Analytical Procedures) 12항 참조.

## 11.4 성적서(Certificates of Analysis)

- 11.40 반제품 또는 API 배치별로 성적서를 발행하고 관리해야 한다.
- 11.41 반제품 또는 API 품명 및 해당되는 경우에는 등급, 배치 번호, 출하 승인 일자 정보가 성적서에 기재되어야 한다. 유효일자가 지정된 반제품 또는 API의 경우, 라벨 및 성적서에 유효일자가 표시되어야 한다. 재시험일자가 지정된 반제품 또는 API의 경우, 라벨 및/또는 성

적서에 재시험일자가 표시되어야 한다.

11.42 성적서에는 공정서 기준 또는 고객 요구 기준에 따라 실시한 시험 항목, 허용 기준, 시험 결과 수치(시험 결과가 수치로 나오는 경우)를 기재해야 한다.

11.43 성적서는 품질 부서(QU)의 허가된 작업자가 일자를 기재하고 서명해야 하며, 최초 제조업체의 명칭, 주소, 전화번호 등을 표기해야 한다.

### 11.5 API 안정성 모니터링(Stability Monitoring of APIs)

11.50 API의 안정성 특성을 모니터링하기 위한 문서화된 지속적인(on-going) 시험 프로그램을 갖추어야 하며, 그 결과를 통해 설정된 적절한 보관 조건과 재시험일자 또는 유효일자의 적절성을 확인해야 한다.

11.51 안정성 시험에 사용되는 시험 방법은 밸리데이션 되어야 하며, 경시 변화를 평가 할 수 있는 방법이어야 한다.

11.52 안정성 시험용 검체는 시판용 용기를 모의한 용기에 보관해야 한다. 예를 들어 API를 백에 담고 파이버 드럼에 넣어 시판한다면, 안정성 시험용 검체도 동일 재질의 백에 포장하고 시판용 드럼과 유사하거나 동일한 재질 조성의 보다 작은 드럼에 담아 보관할 수 있다.

11.53 일반적으로 최초 3개 생산 배치를 안정성 모니터링 프로그램에 투입하여 재시험일자 또는 유효일자를 확인해야 한다. 그러나 이전의 시험 데이터를 통해 API가 적어도 2년 동안 안정한 상태를 유지할 것으로 예상되는 경우에는 3개 미만의 배치를 적용할 수도 있다.

11.54 그 다음에는 해마다 최소 1개 배치를(전혀 생산하지 않는 경우가 아니라면) 안정성 모니터링 프로그램에 추가하고 적어도 1년에 한번은

시험하여 안정성을 확인해야 한다.

11.55 사용기간이 짧은 API의 경우에는 시험을 더 자주 해야 한다. 예를 들어 생물공학/생물학적 제품 및 사용기간이 1년 이하인 API의 경우에, 안정성 검체를 채취하여 최초 3개월 동안은 월마다 시험하고 그 이후에는 3개월 주기로 시험한다. API의 안정성이 훼손되지 않는다는 점을 보여 주는 데이터가 있는 경우에, 특정 시험 주기(예, 9개월차 시험)의 삭제를 고려할 수 있다.

11.56 안정성 보관 조건은 안정성에 관한 규정과 일치해야 한다.

#### **11.6 유효일자 및 재시험일자(Expiry and Retest Dating)**

11.60 반제품을 제조업체의 물품 관리 시스템 통제 범위 외부로 이송하고자 유효일자 또는 재시험일자를 부여하는 경우, 이를 뒷받침하는 안정성 자료가 구비되어 있어야 한다(예, 공표된 데이터, 시험 결과).

11.61 API의 유효일자 또는 재시험일자는 안정성 시험에서 확보한 데이터의 평가를 근거로 해야 한다. 일반적으로는 유효일자가 아닌 재시험일자를 채택한다.

11.62 (1) 실제 제조 규모의 최종 공정을 모방한 제조 방법과 절차를 채택하여 파일럿 배치를 만들며, (2) API의 품질이 판매용 규모로 만들어진 물품을 대표할 수 있는 경우, 파일럿 배치를 기준으로 API의 예비 유효일자 또는 재시험일자를 정할 수 있다.

11.63 재시험 수행을 목적으로 대표 검체를 취해야 한다.

#### **11.7 보관용 검체(Reserve/Retention Samples)**

11.70 나중에 API 배치의 품질을 평가할 목적으로 보관용 검체를 포장하여

보관하며, 이는 안정성 시험을 위한 것이 아니다.

- 11.71 API 배치별로 적절하게 확인된 보관용 검체를 제조업체가 부여한 그 배치의 유효일자 이후 1년간 또는 그 배치의 출하 이후 3년 동안 중에서 더 긴 기간 동안 보관해야 한다. 재시험 일자가 부여된 API의 경우에는 해당 배치가 제조업체에서 완전히 출하된 이후 3년 동안 보관용 검체를 보관해야 한다.
- 11.72 보관용 검체는 API의 보관을 위한 것과 동일한 포장 상태 또는 시판용 포장과 동등의 보호 상태로 보관해야 한다. 적어도 공정서 상의 모든 분석을 2회 실시할 수 있는 충분한 수량을 보관하거나, 공정서에 해당 항목이 없는 경우에는 규격 문서에 의거한 분석을 모두 2회 실시할 수 있는 충분한 수량을 보관해야 한다.

## 12. 밸리데이션(VALIDATION)

### 12.1 밸리데이션 방침(Validation Policy)

- 12.10 생산 공정, 세척 절차, 시험 방법, 공정관리(IPC) 시험 방법, 컴퓨터화 시스템의 밸리데이션을 포함하여 회사의 전반적인 밸리데이션 방침, 목적, 방법과 각 밸리데이션 단계의 설계, 검토, 승인, 문서 관리를 책임지는 자를 문서화해야 한다.
- 12.11 개발 단계 중에 또는 이전의 자료를 통해 중요 변수/특성을 파악해야 하며, 공정의 재현에 필요한 범위를 정해야 한다. 여기에는 다음 사항이 포함된다.
- API의 주요 제품 특성 규정
  - API의 주요 품질 특성에 영향을 줄 수 있는 공정 변수의 파악
  - 제조 및 공정 관리에 필요할 것으로 예상되는 주요 공정 변수의 범위 결정.

12.12 API의 품질 및 순도에 중요한 것으로 결정된 작업 범위까지 밸리데이션을 실시해야 한다.

## 12.2 밸리데이션 문서(Validation Documentation)

12.20 특정 공정의 밸리데이션 실시 방법을 구체적으로 규정한 밸리데이션 계획서를 작성해야 한다. 품질부서(QU) 및 기타 지정 부서가 계획서를 검토하고 승인해야 한다.

12.21 밸리데이션 계획서에는 중요 공정 단계 및 허용 기준과 밸리데이션의 유형(예, 회고적, 예측적, 동시적) 및 공정 가동 횟수가 지정되어 있어야 한다.

12.22 밸리데이션 계획서와 대응되는 결과의 요약 정리, 일탈 사항에 대한 의견, 적절한 결론의 도출 및 문제점 해결에 필요한 변경 사항 권고 등을 포함하는 밸리데이션 보고서를 작성해야 한다.

12.23 밸리데이션 계획서에서 정한 계획이 변경되는 경우에는 그에 대한 타당성 증명과 함께 그 사실을 문서화해야 한다.

## 12.3 적격성평가(Qualification)

12.30 공정 밸리데이션 작업을 시작하기에 앞서 주요 설비와 부대 시스템에 대한 적격성평가를 적절하게 완료해야 한다. 적격성평가는 다음 사항을 개별적으로 또는 조합하여 실시함으로써 수행된다. 용어 정의는 의약품등 밸리데이션 실시에 관한 고시를 참조한다.

## 12.4 공정 밸리데이션 방법(Approaches to Process Validation)

12.40 공정 밸리데이션은 설정된 변수 범위 이내에서 가동되었을 때 해당

공정이 사전 설정 규격 및 품질 특성에 부합하는 반제품이나 API를 효과적이고 재현성 있게 생산할 수 있다는 점을 보여 주는 문서화된 증거이다.

12.41 3가지 밸리데이션 방법이 있다. 예측적 밸리데이션이 바람직하지만 다른 방법을 채택할 수 있는 예외적인 경우도 있다. 이들 방법과 그 의 적용은 아래와 같다.

12.42 예측적 밸리데이션은 일반적으로 12.12에 규정된 바의 모든 API 공정에 대해 실시되어야 한다. 그 API를 투입하여 제조된 최종 의약품의 시판 이전에 API 공정의 예측적 밸리데이션을 완료해야 한다.

12.43 제한된 수의 API 배치가 생산되거나, API 배치가 부정기적으로 생산되거나, API 배치가 밸리데이션된 공정의 변형을 통해 생산되어 생산 공정의 반복을 통한 데이터의 확보가 가능하지 않은 경우에 동시적 밸리데이션을 실시할 수 있다. API 배치에 대한 완전한 모니터와 시험에 근거하여, 동시적 밸리데이션의 완료 이전에 배치를 출하하여 시판용 최종 의약품 제조에 투입될 수 있다.

12.44 원료, 설비, 시스템, 시설, 또는 생산 공정의 변화에 따른 API 품질의 중대한 변화 없이 사용되어 온 확립된 공정에 대해 회고적 밸리데이션을 실시할 수 있다. 이 밸리데이션 방법은 다음의 경우에 적용할 수 있다.

- (1) 중요한 품질 특성 및 중요한 공정 변수가 파악된 경우.
- (2) 적절한 공정관리(IPC) 허용 기준 및 관리 방법이 확립된 경우.
- (3) 설비 적합성과 관계 없는 운전자의 실수나 설비 이상 이외의 다른 원인에 의한 중대한 공정/제품 이상이 없었던 경우.
- (4) 기존 API 불순물 프로파일이 확립된 경우.

12.45 회고적 밸리데이션을 위해 선정된 배치는 규격에 적합하지 않았던 배

치를 포함해 검토 기간 중에 제조된 모든 배치를 대표할 수 있어야 하고, 그 수가 공정의 일관성을 증명할 수 있을 정도로 충분해야 한다. 공정의 회고적 밸리데이션에 필요한 데이터 확보를 위해 보관품을 시험할 수도 있다.

## 12.5 공정 밸리데이션 프로그램(Process Validation Program)

12.50 공정의 복잡도나 검토 대상 공정 변경의 규모에 따라 밸리데이션에 필요한 공정 가동 횟수를 결정한다. 예측적 밸리데이션 및 동시적 밸리데이션의 경우에, 일반적으로 연속 3회 생산 배치를 대상으로 실시하여 성공해야 하지만, 공정의 일관성을 증명하기 위해 추가로 공정을 가동해야 할 필요가 있는 경우도 있다(예, API 공정이 복잡한 경우 또는 API 공정 완료까지 장시간이 소요되는 경우). 회고적 밸리데이션의 경우에 일반적으로 연속 10개 배치 내지 30개 배치의 데이터를 조사하여 공정의 일관성을 평가해야 하지만, 타당성이 있으면 배치의 수를 적게 하여 점검할 수도 있다.

12.51 공정 밸리데이션 기간 중에 중요 공정 변수를 관리하고 모니터 해야 한다. 에너지 소모나 설비 사용을 최소화 하기 위해 관리하는 변수와 같이, 품질과 관련이 없는 공정 변수는 공정 밸리데이션에 포함시킬 필요가 없다.

12.52 공정 밸리데이션을 통해 각 API의 불순물 프로파일이 지정된 범위 이내에 있음이 확인되어야 한다. 불순물 프로파일은 이전 데이터 및 해당되는 경우에는 공정 개발 시에 확인된 프로파일이나 중요한 임상 시험 및 독성 시험에 사용된 배치의 불순물 프로파일과 동등 이상이어야 한다.

## 12.6 밸리데이션된 시스템의 주기적 검토(Periodic Review of Validated Systems)

12.60 시스템 및 공정을 주기적으로 평가하여 유효한 상태로 가동되고 있는지 확인해야 한다. 시스템이나 공정에 중대한 변화가 없고 해당 시스템이나 공정에서 규격에 부합하는 제품이 일관되게 생산된다는 점이 품질 평가를 통해 확인되면, 일반적으로 재밸리데이션을 할 필요가 없다.

## 12.7 세척 밸리데이션(Cleaning Validation)

12.70 세척 절차를 밸리데이션해야 한다. 일반적으로 세척 밸리데이션은 오염이나 물질의 전이로 인하여 API 품질에 큰 위해를 가할 가능성이 있는 공정 단계나 상황에 대해 실시해야 한다. 일례로 잔류물이 있다 해도 이후의 정제 과정을 거치면서 제거되는 경우의 생산 초기 단계에 해당되는 설비 세척 절차 밸리데이션은 필요하지 않을 수 있다.

12.71 세척 절차의 밸리데이션은 실제 설비 사용 패턴을 반영하여 실시해야 한다. 동일 설비에서 다양한 API 또는 반제품이 제조되며 그 설비를 동일한 방법으로 세척하는 경우, 대표 반제품이나 API를 선정해 세척 밸리데이션을 실시할 수 있다. 이때 용해성과 세척의 난이도를 고려해 선정해야 하며, 잔류물 기준은 역가, 독성, 안정성을 근거로 계산해야 한다.

12.72 세척 밸리데이션 계획서에는 세척 대상 설비, 세척 절차, 사용 물품, 허용 기준, 모니터 및 관리 대상 변수, 분석 방법이 기술되어 있어야 한다. 또한 채취 대상 검체의 유형과 검체 채취 방법 및 라벨 표시 방법이 나타나 있어야 한다.

12.73 검체 채취 방법으로는 스왑(swabbing), 린스(Rinsing), 또는 기타 용해성 및 불용성 잔류물의 검출을 위한 적절한 방법(예, 직접 용출)이 있다. 검체 채취 방법은 세척 이후 설비 표면에 잔류하는 잔류물의 수준을 정량적으로 측정할 수 있어야 한다. 설비 설계 구조 및/또는

공정 제약 조건(예, 호스의 내부 표면, 이송 파이프, 독성 물질을 취급하거나 작은 포트가 구비된 반응기 탱크 및 마이크로나이저(micronizer) 및 마이크로플루다이저(microfluidizer) 같은 작고 복잡한 설비) 때문에 제품 접촉 표면에 쉽게 접근할 수 없는 경우에는 스왑 방법을 적용하기가 불가능할 수 있다.

12.74 잔류물이나 오염물을 검출할 수 있는 밸리데이션된 분석 방법을 사용해야 한다. 각 분석 방법의 검출 한계는 잔류물이나 오염물에 대해 설정된 허용 수준을 검출할 수 있을 정도로 충분히 민감해야 한다. 분석 방법의 달성 가능한 회수 수준을 정해야 한다. 잔류물 기준은 실제적이고 달성 가능하며 확인 가능하여야 하고 가장 유해한 잔류물을 기준으로 해야 한다. API 또는 API에서 가장 유해한 성분의 최소 약리, 독성, 생리 활성을 근거로 기준을 정할 수 있다.

12.75 설비 세척/위생 처리 시험에서는 API내의 총 미생물 수 또는 엔도톡신의 감소가 필요한 공정이나 기타 그러한 오염이 문제가 될 수 있는 공정(예, 무균 의약품 제조에 투입되는 비무균 API)에서의 미생물 및 엔도톡신 오염 문제를 다루어야 한다.

12.76 밸리데이션 이후에 적절한 주기별로 세척 절차를 모니터링 하여 생산 과정 중에 해당 세척 절차가 효과적임을 확인해야 한다. 설비의 청결도는 분석 시험 또는 타당성이 있는 경우에 육안 검사를 통해 모니터링 할 수 있다. 검체 채취 및/또는 분석을 통해 확인할 수 없는, 작은 부분에 집중된 오염은 육안 점검을 통해 확인할 수도 있다.

## 12.8 시험방법 밸리데이션(Validation of Analytical Methods)

12.80 의약품 등 밸리데이션 실시에 관한 규정에 따라 시험방법 밸리데이션을 생략할 수 있는 경우를 제외 하고는 시험방법을 밸리데이션해야 한다. 그럼에도 불구하고, 모든 시험방법의 적합성은 실제 사용 조건에서 확인(verification)하고 문서화 해야 한다.

- 12.81 의약품 등 시험방법 밸리데이션에 대한 가이드라인 적용을 위한 해설서 내용을 고려하여 시험방법을 밸리데이션해야 한다. 시험방법 밸리데이션의 정도는 분석의 목적과 API 공정 단계에 따라 결정한다.
- 12.82 시험방법 밸리데이션을 시작하기 전에 분석 설비에 대한 적절한 적격성평가를 고려해야 한다.
- 12.83 밸리데이션된 시험방법이 변경되면 이에 관한 완벽한 기록을 유지해야 한다. 여기에는 변경의 이유와 변경된 방법을 통해 기존의 것과 동등한 정확성과 신뢰성을 갖춘 결과를 얻을 수 있다는 점을 보여 주는 적절한 데이터가 포함되어야 한다.

### 13. 변경 관리(CHANGE CONTROL)

- 13.10 반제품 또는 API의 생산 및 관리에 영향을 줄 가능성이 있는 모든 변경 사항을 평가하는 변경 관리 시스템이 확립되어 있어야 한다.
- 13.11 원료, 규격, 시험 방법, 시설, 지원 시스템, 설비(컴퓨터 하드웨어 포함), 공정 단계, 라벨 및 포장자재, 컴퓨터 소프트웨어의 변경 사항 파악, 문서화, 적절한 검토, 승인을 위한 절차 문서가 있어야 한다.
- 13.12 GMP 관련 변경안을 해당 조직 단위에서 작성하고 검토하고 승인한 다음에, 품질 부서(QU)에서 검토하고 승인해야 한다.
- 13.13 변경이 반제품 또는 API 품질에 미칠 파급 효과를 평가해야 한다. 변경의 분류 절차를 갖추면 밸리데이션된 공정의 변경 타당성을 입증하는데 필요한 시험, 밸리데이션, 문서화의 수준을 결정하는데 도움이 된다. 변경의 특성과 정도, 변경이 공정에 미칠 영향에 따라 변경 사항을 분류할 수 있다(예, 중대 변경 또는 일반 변경). 밸리데이션된 공정 변경의 타당성을 입증하기 위해 어떤 적절한 추가 시험과 밸리

데이션 작업의 범위는 과학적 판단에 의해 결정해야 한다.

- 13.14 승인된 변경 사항을 도입할 때, 변경에 의해 영향을 받는 모든 문서를 개정하도록 하는 조치를 취해야 한다.
- 13.15 변경의 적용 이후에는 변경 조건에서 생산 또는 시험된 초기 배치(first batches)의 평가 작업이 있어야 한다.
- 13.16 중요한 변경의 결과로 기설정된 재시험일자 또는 유효일자가 영향을 가능성을 평가해야 한다. 필요하다면 변경 공정에 의해 생산된 반제품 또는 API 검체를 대상으로 가속 안정성 시험을 실시하거나 안정성 모니터링 프로그램에 추가하여 시험할 수 있다.
- 13.17 API의 품질에 영향을 줄 수 있는 기존 생산 및 공정 관리 절차의 변경 사항을 완제의약품 제조업체에 통지해야 한다.

#### 14. 물질의 부적합 처리 및 재사용(REJECTION AND RE-USE OF MATERIALS)

##### 14.1 부적합 처리(Rejection)

- 14.10 설정된 규격에 부합하지 못한 반제품 및 API는 그 상태를 표시하고 격리 보관해야 한다. 이들 반제품 또는 API는 아래에 기술한 바에 따라 재가공하거나 재작업할 수 있다. 부적합 처리된 물품의 최종 처리 사항을 기록해야 한다.

##### 14.2 재가공(Reprocessing)

- 14.20 표준 또는 규격에 부합하지 못한 것을 포함하여, 반제품 또는 API를 다시 공정에 투입해 결정화 단계나 기타 적절한 화학적 또는 물리적 조작 단계(예, 증류, 여과, 크로마토그래피, 밀링) 등 기 설정된 제조공정의 일부를 반복하여 재가공하는 것은 일반적으로 허용된다. 그러

나 그와 같은 재가공 작업을 대다수의 배치에서 실시한다면, 재가공 작업 자체가 표준 제조 공정의 일부로 포함되어야 한다.

14.21 공정관리(IPC) 시험에서 반응이 불완전한 것으로 나타나 공정 단계를 계속하는 경우에는 정상적인 공정의 일부로 간주된다. 이는 재가공으로 간주되지 않는다.

14.22 미반응 물품을 다시 공정에 투입하여 화학 반응을 반복하는 경우는, 이러한 행위가 설정된 공정의 일부가 아닌 한 재가공으로 간주된다. 이와 같은 재가공을 하기에 앞서, 반제품 또는 API의 품질이 부산물 및 과다 반응 물질의 형성에 의해 부정적인 영향을 받지 않는지 신중하게 평가해야 한다.

### 14.3 재처리(Reworking)

14.30 설정 표준 또는 규격에 부합하지 못한 배치를 재처리하기로 결정하기에 앞서, 부적합의 이유에 대한 조사 작업을 실시해야 한다.

14.31 재처리를 거친 제조단위는 재처리한 제품이 정규 공정에 따라 생산된 제품의 품질과 동등함을 보여주는 적절한 평가, 시험 및 정당한 이유가 있는 경우 안정성 시험을 거쳐야 하고 이를 문서화하여야 한다. 재처리 절차에 대한 밸리데이션 접근법으로는 보통 동시적 밸리데이션이 적절하다. 재처리 밸리데이션 계획서에는 재처리 절차, 수행방법 및 예상 결과를 규정한다. 한 개 제조단위에 대해서만 재처리를 실시하는 경우 보고서를 작성하고 이것이 적합으로 판정된 경우 제조단위를 출하할 수 있다.

14.32 설정된 공정으로 제조된 제조단위에 대해 재처리한 각 제조단위의 불순물 프로파일을 비교하는 절차를 갖추어야 한다. 일상적인 시험방법이 재처리한 제조단위의 특성을 분석하기에 부적절한 경우 추가적인

방법을 사용하여야 한다.

#### 14.4 물질 및 용매의 회수(Recovery of Materials and Solvents)

14.40 반응물, 반제품 또는 API의 회수(예, 모액 또는 여액으로부터)가 가능하다. 다만 승인된 회수 절차가 있어야 하며, 회수된 물품이 목적 용도에 적합한 규격에 부합해야 한다.

14.41 용매는 회수하여 재 사용 할 수 있으며 동일 공정 또는 다른 공정에 사용 할 수 있다. 다만 재사용 하거나 다른 적합한 물질과 섞기 전에 용매가 적절한 기준에 부합하도록 회수 절차를 관리하고 모니터링 해야 한다.

14.42 적절한 시험을 통해 투입하게 될 모든 제조 공정에 적합한 것으로 나타난 경우, 새로운 용매 및 시약과 회수된 것을 혼합할 수 있다.

14.43 회수된 용매, 모액, 기타 회수된 물품의 사용에 관한 내용을 적절하게 문서화해야 한다.

#### 14.5 반품>Returns)

14.50 반품된 반제품 또는 API는 그 상태를 표시하고 격리 보관해야 한다.

14.51 반제품 또는 API가 반품되기 전 또는 반품 도중에 보관/운송되었던 조건이나 용기의 상태에서 품질이 의심되는 경우, 반품된 반제품이나 API를 적절하게 재가공, 재처리, 또는 폐기해야 한다.

14.52 반품된 반제품이나 API에 관한 기록서를 유지해야 한다. 반품별로 다음의 내용이 포함된 문서를 작성해야 한다.

- 반품처의 명칭 및 주소
- 반제품 또는 API, 배치 번호, 반환 수량
- 반품 사유
- 반품된 반제품 또는 API의 사용 또는 폐기

## 15. 불만처리 및 제품회수(COMPLAINTS AND RECALLS)

15.10 구두 또는 문서로 접수된 품질 관련 모든 불만 사항은 문서화된 절차에 따라 기록하고 조사해야 한다.

15.11 불만처리 기록서에 다음 사항을 포함해야 한다.

- 불만제기자의 이름과 주소
- 불만 제출자의 이름(해당되는 경우에는 직책 포함)과 전화번호
- 불만의 특성(API 명칭 및 배치 번호 포함)
- 불만 접수 일자
- 최초 조치 사항(조치자의 신원 및 조치 일자 포함)
- 사후 조치 사항
- 불만제기자에게 제공한 답변(답변 일자 포함)
- 불만 발생된 반제품 또는 API 배치 또는 로트에 대한 최종 결정

15.12 불만처리 기록서를 유지하여 불만 경향과 제품 관련 발생 빈도, 심각성을 평가해 추가 시정 조치 및 적절한 경우에는 즉각적인 시정 조치를 취해야 한다.

15.13 반제품 또는 API의 회수를 고려해야 하는 조건을 규정한 절차 문서가 있어야 한다.

15.14 회수 절차는 해당 정보의 평가 관련자, 회수 개시 방법, 회수 사안의 통지 대상자, 회수 물품의 처리 방법을 규정해야 한다.

15.15 심각하거나 생명에 위협이 될 수 있는 상황인 경우, 규제 당국에 통지하여야 한다.

## 원료의약품 제조 및 품질관리 가이드라인

---

발 행 일 : 2011년 11월

편 집 위 원 장 : 의약품안전국장 장병원

편 집 위 원 : 식품의약품안전청 의약품품질과

이승훈, 최승진, 김정연, 신정곤, 이창윤, 안준섭,  
강신국, 성종호, 김강현, 서세은, 김지선, 김지원,  
홍성제, 김선정, 양동인, 전준식

원료의약품 제조 및 품질관리 가이드라인 마련을  
위한 전문위원

김병옥, 김세중, 김종학, 김준식, 김철회, 박인규,  
백미경, 어철규, 이용주, 최준호

발 행 부 서 : 의약품안전국 의약품품질과

---

연 락 처 : 식품의약품안전청 의약품안전국 의약품품질과

전 화 번 호 : 043) 719 - 2781~2784

팩 스 번 호 : 043) 719 - 2751