

새로운 별표 2의2(Annex 2A)에서의 CHAPTER 6 QUALITY CONTROL 요구사항은?

첨단바이오의약품 제조와 관련된 규정(별표 2의2, Annex 2A)의 개정에 따라 요구사항이 증가하였으므로, 누락됨이 없이 요구사항을 도입하여서 GMP운영을 하시기를 바랍니다.

관련 규정에서 **CHAPTER 6 QUALITY CONTROL(품질관리)**와 관련된 내용을 주요 발췌하였으니 업무에 많은 도움이 되시기를 바랍니다.

관련 규정

- PIC/S GMP Annex 2A MANUFACTURE OF ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE(202209)
- 별표 2의2 첨단바이오의약품 제조(의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정, 202312)
 - 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정[시행 2023. 12. 28.] [식품의약품안전처 고시 제2023-94호]
 - 부칙 <제2023-94호, 2023. 12. 28.>
 - 제1조(시행일) 이 고시는 고시한 날부터 시행한다. 다만, 별표 2 및 별표 2의2의 개정규정은 고시 후 1년이 경과한 날부터 시행하며, 별표 1의 개정 규정은 다음 각 호의 구분에 따른 날부터 시행한다.



SUPPLEMENTARY PROVISIONS TO PIC/S GMP GUIDE PART I**용어****Biosafety level (BSL)**

The containment conditions required to safely handle organisms of different hazards ranging from BSL1 (lowest risk, unlikely to cause human disease) to BSL4 (highest risk, cause severe disease, likely to spread and no effective prophylaxis or treatment available).

러. "생물안전등급(Biosafety level, BSL)"이란 BSL1(최저 위험, 사람에게 질병을 유발시킬 가능성이 없는 경우)부터 BSL4(최고 위험, 심각한 질병을 유발시키고 전염될 가능성이 있으며 효과적인 예방 또는 치료 방안이 없는 경우)까지의 각기 다른 위험을 지닌 유기체를 안전하게 다루는 데 필요한 차폐 수준을 말한다.

Campaign manufacture

The manufacture of a series of batches of the same product in sequence in a given period of time followed by strict adherence to accepted control measures before transfer to another product. The products are not run at the same time but may be run on the same equipment.

초. "캠페인 생산(Campaign manufacture)"이란 다른 제품으로 교체하기 전까지 적절한 관리 조치를 엄격하게 수행하고 주어진 기간 안에 동일한 제품의 일련의 제조단위를 차례로 제조하는 것을 말하며, 다양한 제품들이 동일한 장비를 이용할 수는 있으나 동시에 사용하지 않는다.

Closed system

Where an active substance or product is not exposed to the immediate room environment during manufacture.

토. "폐쇄식 시스템(Closed system)"이란 유효성분 또는 제품이 제조되는 동안 작업소 환경에 직접적으로 노출되지 않는 제조 시스템을 말한다.

Contained use

An operation, in which genetically modified organisms are cultured, stored, used, transported, destroyed or disposed of and for which barriers (physical / chemical / biological) are used to limit their contact with the general population and the environment.

차. "밀폐식 사용(Contained use)"이란 유전자변형생물체의 배양, 보관, 사용, 운송, 폐기 또는 처분과 관련된 작업에 있어 물리적, 화학적, 생물학적 장벽을 사용하여 그 외 구역 및 환경과 유전자변형생물체의 접촉을 제한하는 것을 말한다.

Master cell bank (MCB)

An aliquot of a single pool of cells, which generally has been prepared from the selected cell clone under defined conditions, dispensed into multiple containers and stored under defined conditions. The MCB is used to derive all working cell banks.

사. "마스터세포은행(Master cell bank, MCB)"이란 특성이 규명된 세포주를 동일한 조건에서 단일 배양으로 얻은 균질한 세포 부유액을 여러 개의 용기에 같은 양으로 분주한 것을 말한다. 마스터 세포은행은 모든 제조용 세포은행을 만드는 데 사용된다.

Multi-product facility

A facility that manufactures, concurrently or in campaign mode, a range of different ATMPs active substances and products and within which equipment train either may or may not be dedicated to specific substances or products.

라. "다품목 제조시설(Multi-product facility)"이란 동시적 또는 캠페인 방식으로 각기 다른 첨단바이오횰약품 유효성분(원료의약품) 및 완제의약품을 제조하는 시설로서, 해당 시설 내 일련의 장비는 특정 원료나 제품에 전용으로 사용될 수도 있고 그렇지 않을 수도 있다.

Principles of GMP:

The Annex 2A in conjunction with PIC/S GMP guidelines and annexes describes the manufacture of ATMP active substances and ATMP drug products. However, aspects of these guidelines are also relevant for early stages in the ATMP manufacture (e.g. manufacture of viral vectors, plasmids) where full GMP is not required under national legislation. As a result, the ATMP manufacturer should make sure that all relevant GMP aspects for the manufacturing of those materials are implemented that ensure process control and consistency, investigation of anomalies and control of change.

가. 제조 및 품질관리기준의 원칙(Principles of GMP)

이 고시의 다른 별표와 연계된 이 별표(첨단바이오횰약품 부문)는 첨단바이오횰약품 유효성분 및 첨단바이오횰약품(완제품)의 제조에 대한 제조 및 품질관리기준에 대해 기술하고 있다. 그러나 이 별표는 관련 규정에서 완전한 제조 및 품질관리기준 준수를 요구하지 않는 첨단바이오횰약품 제조의 초기 단계(예: 바이러스 벡터, 플라스미드의 제조)에도 관련된다. 결과적으로 첨단바이오횰약품 제조업자는 이러한 물질의 제조에 대한 모든 관련 제조 및 품질관리기준이 실행되어 공정 관리 및 일관성, 이상 사례 조사 및 변경 관리를 보장하도록 해야 한다.

Viral vector

A vector derived from a virus and modified by means of molecular biology techniques in a way as to retain some, but not all, the parental virus genes; if the genes responsible for virus replication capacity are deleted, the vector is made replication-incompetent.

카. "바이러스 벡터(Viral vector)"란 바이러스에서 유래되었으며, 전부는 아니지만 일부 모(母)바이러스 유전자를 보유할 수 있도록 분자생물학적 기술로 변형된 벡터를 말한다. 만일 바이러스 복제 능력을 갖는 유전자가 제거되는 경우, 벡터는 복제 능력을 잃게 된다.

Viral Vector replication incompetent / devoid

No ability of the vector to replicate.

타. "복제 무능·불능 바이러스 벡터(Viral Vector replication incompetent/devoid)"란 복제할 능력이 없는 벡터를 말한다.

Viral Vector replication limited / defective / conditional replication

A constrained ability to replicate where the intent is for the vector may be to target a particular tissue or target cell type with a planned integration required for clinical efficacy of the gene therapy.

파. "복제 제한·결함·조건부 복제 바이러스 벡터(Viral Vector replication limited/defective/ conditional replication)"란 의도하는 곳에서 벡터의 복제하는 제한된 능력은 유전자 요법의 임상적 효능에 필요한 계획된 적용으로 특정 조직 또는 표적 세포 유형을 표적으로 하는 것일 수 있다.

Working cell bank (WCB)

A homogeneous pool of cells preferably derived from a MCB, which are distributed uniformly into a number of containers, stored in such a way to ensure stability and intended for use in production.

도. "제조용세포은행(Working cell bank, WCB)"이란 마스터 세포은행으로부터 일정한 계대수까지 추가로 배양한 세포은행을 말한다. "

CHAPTER 6 QUALITY CONTROL 9. 품질관리

6.1 In-process controls have a greater importance in ensuring the consistency of the quality of ATMPs than for conventional products.

In-process control testing should be performed at appropriate stages of production to control those conditions that are important for the quality of the finished product.

가. 첨단바이오횰약품의 경우 전통적인 의약품보다 품질의 일관성을 보증하기 위해서 공정 중 관리(In-Process Control, IPC)가 더 중요하다.

완제품의 품질에 중요한 조건들을 관리하기 위해서 적절한 공정 단계에서 공정 중 관리(IPC) 시험을 실시해야 한다.

General 9.1 일반사항

6.2 The head of quality control is responsible for control of ATMP active substances, starting materials, raw materials and other materials such as primary packaging materials and any other material in direct contact with the product during manufacture as well as medical devices that are used in combined ATMPs. Further, the head of quality control is responsible to control the quality of the ATMP throughout all stages of manufacture.

In case of autologous products or allogeneic products in a donor-matched scenario, the match between the origin of the starting material and the recipient should be verified.

가. 품질관리부서 책임자는 첨단바이오횰약품 유효성분, 출발물질, 원자재 및 1차 포장재와 제조 공정에서 제품과 직접 접촉하는 기타 물질과 첨단바이오횰용복합제제에 사용되는 의료기기와 같은 기타 물품을 관리할 책임이 있다.

또한, 품질관리부서 책임자는 모든 제조 단계에서 첨단바이오횰약품의 품질을 관리할 책임이 있다.

자가 제품 또는 공여자 적합 동종 제품의 경우, 출발물질의 기원과 수여자 간 일치함을 확인하여야 한다.

6.3 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 worst-case part of a process (e.g. beginning or end of a process).

The sampling plan used should be appropriately justified and based on a risk management approach. Certain types of cells (e.g. autologous cells used in ATMPs) may be available in limited quantities and, where allowed in the CTA or MA, a modified testing and sample retention strategy may be developed and documented. (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 6.12)

나. 검체는 채취한 물질 또는 제품의 제조단위를 대표해야 한다.

공정의 최악조건 부분(예: 공정의 시작 또는 종료)을 모니터링하기 위해 추가 검체를 채취할 수도 있다.

사용된 검체채취 계획은 적절하게 정당화되어야 하며 위험관리 접근방식을 기반으로 해야 한다.

특정 유형의 세포(예: 첨단바이오횰약품에서 사용되는 자가 세포)는 제한된 수량으로 제공될 수 있으며, 품목허가증에서 허용되는 경우에 수정된 시험 및 검체 보관 전략을 개발하여 문서화할 수 있다.

이 경우 별표 17 제6.3.2호나목을 대체한다.

6.4 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.

They should be managed in a manner to minimize the risk of mix-up and to protect the samples from adverse storage conditions.

When containers are too small, the use of a qualified bar code or other means that permit access to this information should be considered. (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 6.13)

다. 검체 용기에는 **제조번호, 검체 채취일자 및 검체를 채취한 해당 용기와 함께 내용물을 표시하는 라벨이 있어야 한다.**

검체 용기는 혼동위험을 최소화하고 부적합한 보관조건으로부터 검체를 보호하는 방식으로 관리해야 한다. 검체 용기가 너무 작을 경우, 적격성평가 된 바코드 또는 이러한 정보에 대한 접근이 가능한 다른 수단 사용을 고려해야 한다.

이 경우 「별표 17 제5.4나목을 대체한다.

6.5 In line with requirements of Annex 19, **a reference sample of a batch of starting material, raw materials, packaging material and finished product** should be drawn.

As a general principle, **a reference sample** should be of sufficient size to permit the carrying out on at least two occasions of the full analytical controls on the batch foreseen in the CTA or MA.

In case of a continuous process, where the ATMP active substance will immediately be turned into the ATMP drug product, only a reference sample of the ATMP drug product needs to be drawn.

However, it is acknowledged that drawing reference samples may not always be feasible due to scarcity of the materials or limited size of the batches (e.g. autologous products, allogeneic products in a matched donor scenario, products for ultra-rare diseases, and products for use in first-in-man clinical trials with a very small-scale production).

In these cases, alternative approaches should be justified and authorised in the corresponding CTA/MA.

라. 별표 16의 요구사항에 따라 **출발물질, 원자재, 포장재 및 완제품 제조단위의 참조검체**를 보관해야 한다. 일반적으로, 참조검체는 품목허가증에서 예상되는 제조단위에 대해 전 항목 분석시험을 두 번 이상 수행할 수 있는 충분한 양이어야 한다.

첨단바이오의약품 유효성분이 곧바로 첨단바이오의약품으로 변환되는 연속공정의 경우, 첨단바이오의약품의 참조 검체만 보관하면 된다.

다만 물질이 부족하거나 제조단위의 제한된 크기로 인해 참조 검체를 취하는 것이 항상 가능하지 않을 수 있다(예: 자가 이식 제품, 공여자 적합 동종 제품, 희귀의약품).

이러한 경우, 해당 품목허가증에서 대체 접근방식의 타당성을 입증하고 승인받아야 한다.

6.6 Samples of the starting materials should generally be kept for two years after the batch release. However, it is acknowledged that the retention of samples may be challenging due to scarcity of the materials.

Due to this intrinsic limitation, it is justified not to keep reference samples of the cells/tissues used as starting materials in the case of autologous ATMPs and certain allogeneic ATMPs (i.e. matched donor scenario). In other cases, where the scarcity of the materials is also a concern, the sampling strategy may be adapted based on risk assessment and appropriately implemented mitigation measures.

For cases where the starting material is an established cell bank system, there is no need to keep cell bank vials specifically for the purpose of reference samples.

마. 출발물질의 검체는 일반적으로 제조단위 출하승인 후 2년 동안 보관해야 한다.

그러나, 물량의 부족으로 인해 검체 보관이 어려울 수 있다.

이러한 본질적인 제한으로 인해 자가 이식 첨단바이오의약품 및 특정 동종 첨단바이오의약품(즉, 공여자 적합 제품)의 경우, 출발물질로 사용된 세포·조직의 참조 검체를 보관하지 아니할 수 있다.

원자재의 희소성이 우려되는 경우에는 위험평가 및 적절하게 적용된 완화조치를 기반으로 검체 채취 전략을 조정할 수 있다.

출발물질이 구축된 세포은행 시스템인 경우, 참조 검체를 위해 별도로 세포은행 바이알을 보관할 필요가 없다.

6.7 In line with requirements of Annex 19, a sample of a fully packaged unit (retention sample) should be kept per batch for at least one year after the expiry date (national requirements might differ).

A retention sample is, however, not expected in the case of autologous products or allogeneic products, where justified (e.g. in a matched donor scenario), as the unit produced with the patient's tissues/cells constitutes what should be administered to the patient.

When it is not possible to keep a retention sample, photographs or copies of the label are acceptable for inclusion in the batch records.

바. 별표 16의 요구사항에 따라, 완전 포장된 단위의 검체(보관 검체)를 사용기한 경과 후 최소 1년 동안 제조단위별로 보관해야 한다.

그러나, 환자의 조직·세포로 생산된 제품이 그 환자에게 투여되어야 하는 것으로 타당성이 입증되는 경우(예: 공여자 적합 제품), 자가 제품 또는 동종 제품의 보관 검체는 요구되지 않을 수 있다.

보관 검체를 보관할 수 없는 경우, 라벨의 사진 또는 사본을 제조기록서에 포함할 수 있다.

6.8 Shorter retention periods as mentioned in Section 6.6 and 6.7 might be justified based on the stability and shelf life of the product.

In cases of short shelf life, the manufacturer should consider if the retention of the sample under conditions that prolong the shelf life (such as cryopreservation) is representative for the intended purpose. For instance, cryopreservation of fresh-cells may render the sample inadequate for characterisation purposes but **the sample may be adequate for sterility or viral safety controls** (the volume of the samples can be reduced according to the intended purpose).

When cryostorage of a sample is considered inadequate for the intended purpose, the manufacturer should consider alternative approaches that are scientifically justified.

사. 제9.1호마목 및 바목에 언급된 보다 짧은 보관 기간은 제품의 안정성 및 사용기한을 기반으로 정당화될 수 있다.

사용기한이 짧은 경우, 제조업자는 사용기한을 연장하는 조건(예: 동결보존)에서 검체를 보관하는 것이 의도한 목적에 적합한지 고려하여야 한다.

예를 들어, 신선한 세포의 동결보존이 검체의 특성화 시험 목적에는 부적합하지만 **검체의 무균 또는 바이러스 안전성 시험 목적에 적합할 수 있다**(검체의 양은 의도하는 목적에 따라 감소될 수 있음).

검체의 동결보존이 의도한 목적에 부적절하다고 판단되면 제조업자는 과학적으로 타당한 대체 접근방식을 고려해야 한다.

On-going stability programme 9.2 시판 후 안정성시험 계획

6.9 The protocol for the on-going stability programme can be different from that of the initial long term stability study as submitted in the MA dossier provided that this is justified and documented in the protocol (e.g. the frequency of testing, or when updating to ICH/VICH recommendations).

Stability studies on the reconstituted and thawed product are performed during product development and need not be monitored on an on-going basis.

The use of surrogate materials (i.e. material derived from healthy volunteers) or alternative scientifically sound approaches are acceptable in case of autologous products (or matched donor scenario) where the entire batch needs to be administered to the patient. (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 6.31)

가. 시판 후 안정성시험 계획서는 그 타당성이 입증되고 문서화되어 있는 경우에 품목허가 서류에 제출된 초기 장기 안정성시험 계획서와 다를 수 있다(예: 시험 빈도 또는 ICH 권고사항 업데이트 시).

재구성되고 해동된 제품에 대한 안정성시험은 제품 개발 중에 수행되므로 지속적으로 모니터링 할 필요가 없다.

전체 제조단위를 환자에게 투여해야 하는 자가 제품(또는 공여자 적합 제품)의 경우, 대체물질(즉, 건강한 자원자로부터 유래된 물질) 또는 과학적으로 타당한 대체 접근방식을 사용할 수 있다.

이 경우 별표 17 제6.3.4호바목을 대체한다.

Release 9.3 출하승인

6.10 In general, batches of ATMPs should only be released for sale or supply to the market after certification by an Authorised Person.

The batch release specifications are not limited to analytical results (also refer to out of specification (OOS) results).

In line with PIC/S GMP Guide Part I Sections 1.4 (xv), 2.6. and 6.34 the Authorised Person should assess the quality of each batch considering processing records, results from environmental monitoring, monitoring of process parameters, analytical results and all deviations from standard procedures and protocols.

Until a batch is certified, it should remain at the site of manufacture or be shipped **under quarantine** to another site, which has been approved for that purpose by the relevant Competent Authority (if applicable) and is controlled appropriately within the manufacturer's quality system.

Generally, a finished product that does not meet release specifications should not be administered to a patient unless otherwise justified.

가. 일반적으로, 첨단바이오의약품 제조단위는 반드시 제조관리자(품질)가 인증한 후에 판매 또는 공급 목적으로 출하되어야 한다.

제조단위 출하 승인 기준규격은 시험분석 결과에 국한되지 않는다(기준일탈 결과도 참조).

별표 17 제1.4호나목, 제2.3호나목, 6.3.4호차목에 따라 제조관리자(품질)는 공정기록, 환경모니터링 결과, 공정 변수 모니터링, 시험분석 결과와 표준절차서 및 계획서의 모든 일탈 사항을 고려하여 각 제조단위의 품질을 평가해야 한다.

제조단위가 인증될 때까지 제조 현장에 보관하거나 **격리된 상태로** 다른 장소로 이송되어야 한다.

이 장소는 식품의약품안전처장(해당하는 경우)에 의해 해당 목적으로 허가 받고 제조업자의 품질시스템 내에서 적절하게 관리되어야 한다. 일반적으로, 출하 승인 기준규격에 부적합한 완제품은 달리 정당화되지 않는 한 환자에게 투여되어서는 안된다.

6.11 Where authorised by national law, the administration of a product that does not meet the release specification might be performed under exceptional circumstances (such as when there is no alternative treatment available that would provide the same therapeutic outcome and the administration of the failed products could be lifesaving).

나. 관련 규정에 의해 식품의약품안전처장이 인정한 경우, 출하 승인 기준규격을 충족하지 못한 제품의 투여가 예외적인 상황에서 수행될 수 있다(예: 동일한 치료 결과를 제공할 수 있는 대체 치료 방법이 없고, 기준규격 부적합 제품의 투여가 환자의 생명을 살릴 가능성이 있는 경우).

예외적 상황에서의 출하 승인 관련 사항은 관련 규정에 따른다.

6.12 In cases, referred to in point 6.11, where product does not meet release specification, the responsibility and the decision of the patient treatment are solely of the treating physician and are beyond the remit of this PIC/S annex.

The Authorised Person, the MAH and/or the Sponsor of the clinical trial should consider the following in making the product available:

다. 품목허가를 받은 자는 제품이 출하 승인 기준규격 미충족이지만 치료를 위해 출하 승인될 수 있는 경우, 취해야 할 단계를 설명하는 절차를 갖추고 있어야 한다.

이러한 프로그램이 관련 규정에 명시되어 있다면, 출하 승인 기준규격을 충족하지 못하는 개별 사례는 제조단위별 출하 승인 프로그램 및 특정 사례별 위험기반 평가를 통해 다뤄질 수 있다.

The treating physician should provide in writing a rationale and/or request to the Authorised Person and MAH.

별표 2의 2: N/A

(a) Batch manufacturing records and documentation provided to the treating physician should clearly state that the batch has failed the release specifications and describe the parameters that have not been met.

(b) When responding to a treating physician's request, the MAH should provide its evaluation of the risks of product administration. However, it is solely the physician's decision to administer the finished product that does not meet release specifications.

(c) The Authorised Person (or delegate) should report the supply of the product to the relevant Competent Authorities, on behalf of the MAH in accordance with their legal obligations.

6.13 The clinical trial Sponsor or MAH should have procedures in place that describe steps to be taken if product does not meet release specification but may be released to permit treatment. Individual instances that do not meet release specifications may be addressed through lot-by-lot release programmes and specific case-by-case, risk-based assessments, where such programs exist within national law.

별표 2의 2: N/A

6.14 For ATMPs with a short shelf life, where established analytical tests might not permit batch certification prior to product administration, alternative methods of obtaining equivalent data **should be considered** (e.g. rapid microbiological methods).

Subject to approval from the Competent Authority, batch certification of short shelf life products performed prior to completion of all product quality control is permitted when the testing timelines would not allow for effective distribution to a patient.

라. **사용기한이 짧은 첨단바이오횰약품의 경우**, 확립된 분석적 시험 기간 때문에 제품 투여 전 제조단위 인증이 불가능할 수 있으므로 **동등한 데이터를 얻는 대체 방법(예: 신속 미생물 시험 방법)을 고려해야 한다.** 식품의약품안전처장의 승인에 따라 모든 품질관리를 완료하기 전에 수행되는 사용기한이 짧은 제품의 제조단위 인증은 시험 일정이 환자에게 효과적인 공급을 불가능하게 할 경우에 허용된다.

(a) A **suitable control strategy** must be in place, built on enhanced understanding of the product and process performance.

This must take into account the controls and attributes of starting materials, raw materials and intermediates.

1) 제품 및 공정 성능에 대한 이해도를 높이고 적절한 관리 전략이 반드시 있어야 한다.

이것은 출발물질, 원자재 및 반제품의 관리와 속성을 고려해야 한다.

(b) The procedure for batch certification should provide an exact and detailed description of the entire release procedure, including responsibilities of the different personnel involved in assessment of production and analytical data.

2) 제조단위 인증 절차는 생산 및 분석 데이터의 평가와 관련된 여러 작업자의 책임을 포함하여 전체 출하 승인 절차에 대한 정확하고 자세한 설명을 제공해야 한다.

(c) The procedure for batch certification and release of short shelf life ATMP may be carried out in two or more stages:

3) 제조단위 인증 및 사용기한이 짧은 첨단바이오횰약품 출하승인 절차는 다음 두 단계 이상으로 수행될 수 있다.

i. Assessment by designated person(s) of batch processing records, results from environmental monitoring (where available) which should cover production conditions, all deviations from standard procedures and protocols as well as the available analytical results for review in preparation for the initial certification by the Authorised Person.

가) 제조단위 공정기록, 생산 조건을 포괄해야 하는 환경 모니터링(사용 가능한 경우) 결과, 표준절차서 및 계획서의 모든 일탈뿐만 아니라 제조관리자(품질)에 의한 최초 인증 준비 검토를 위한 활용 가능한 분석 결과의 지정된 사람에 의한 평가

ii. Assessment of the final analytical tests and other information available for final certification by the Authorised Person.

A procedure should be in place to describe the measures to be taken (including liaison with clinical staff) where out of specification test results are obtained.

Such events should be fully investigated and the relevant **corrective and preventive actions** taken to prevent recurrence.

나) 제조관리자(품질)에 의한 최종 인증에 사용할 수 있는 최종 분석시험 및 기타 정보에 대한 평가. 기준규격을 벗어난 시험 결과를 얻은 경우에 취해야 할 조치를 설명하는 절차가 있어야 한다. 이러한 사건은 충분히 조사해야 하며 재발을 방지하기 위해 취해진 관련 시정 및 예방조치가 필요하다.

(d) Increased reliance on process validation should be considered as supporting data for batch release in absence of a complete analytical results panel, even in case of investigational ATMP.

별표 2의 2: N/A

(e) A continuous assessment of the effectiveness of the pharmaceutical quality system must be in place.

This includes the records being kept in a manner, which permits trend evaluation.

4) 경향 평가가 가능한 방식으로 기록을 보관하는 것을 포함하여 의약품품질시스템의 효율성에 대한 지속적인 평가가 이루어져야 한다.

Batch release process in cases of decentralised / point of care manufacturing

6.15 In the exceptional circumstances where approved by the Competent Authority and in accordance with CTA or MA or other national requirements, manufacturing of the ATMP may take place in sites close to the patient (e.g. ATMPs with short shelf life, clinical advantage of using fresh cells as opposed to freezing the starting materials/finished product, advantages of using automated equipment, etc.). This includes manufacturing models where partial manufacturing occurs at a central site and finishing occurs at a local site. It also includes manufacturing models where there are no steps occurring at a central site and the active substance is provided to a number of local sites where full manufacture occurs. In such cases, steps in the manufacturing of the ATMPs may occur in multiple sites that may be also located in treatment centres (point of care) including hospitals. National law might require GMP-manufacturing authorisations and/ or authorisations for the procurement and/or manufacture of blood, cells and tissues intended to be used for ATMP manufacturing at the central site and the satellite sites.

별표 2의 2: N/A

6.16 The batch certification and release process becomes particularly important in the case of ATMPs manufactured under a decentralised system as manufacturing in multiple sites increases the risk of variability for the product. In particular, through the batch certification and release process it must be ensured that each batch released at any of the sites has been manufactured and quality controlled in accordance with the requirements of the CTA or MA and other relevant regulatory requirements including compliance with GMP. The steps of the batch certification and release process should be clearly documented in a standard operating procedure (SOP). The following conditions need to be respected:

별표 2의 2: N/A

(a) A "responsible site", should be identified. The responsible site is responsible for the oversight of the decentralised sites. During the product life cycle, the responsible site:

- i. must have availability of an Authorised Person;
- ii. must ensure that those involved in the batch certification and release process are adequately qualified and trained for their tasks;
- iii. should perform audits to confirm compliance with the batch certification and release process (as described in SOP);
- iv. must ensure that there is a written contract/technical agreement between the responsible site and the decentralised sites establishing the responsibilities of each party, and
- v. must ensure that there are written arrangements to:
 - timely report quality defects, deviations or non-conformity to the central site;
 - ensure deviations are investigated to identify root cause(s) and implement corrective and preventive measures as appropriate; and
 - ensure deviations are approved by a delegated person (after having assessed the impact on quality, safety and efficacy), with the involvement of the Authorised Person as appropriate.

(b) The Authorised Person should have ultimate responsibility for the batch certification (responsibility cannot be delegated). However, it should be possible for the Authorised Person of the responsible site to rely on data/information that is transmitted to the Authorised Person by qualified and trained personnel at the decentralised sites.

When permitted by national law, the Authorised Person may delegate release to trained and qualified personnel at the decentralised site to act under the direction of the Authorised Person for exceptional situations (e.g. life threatening cases or off-hours). The following conditions apply:

i. There is a detailed algorithm that determines the cases when the product can be released at the local site without the preliminary approval of the Authorised Person, including deviations that do not require the intervention of the Authorised Person. If technology permits this step can be performed by a validated computer system.

ii. The Authorised Person reviews all releases that have occurred at a decentralised site within an appropriately justified timeframe to confirm the adequacy of the releases including:

determining that the local sites can continue release;

if any product needs to be recalled or a product alert needs to be issued (see recall section in Chapter 8);

if any provision in the release procedure and /or technical agreement needs modification;
and

the product has not been released

End of Document

바이오써포트는 2000년에 설립된 이래로 소중한 고객님 및 파트너님과 함께 성장하고 있습니다.
www.biosupport.co.kr / gmp@biosupport.co.kr / 031-446-7200

대한민국 No.1
GMP & Validation 솔루션 컨설팅, 바이오써포트



- GMP & Validation Solution Consulting Services**
- We know what YOU need in the area of GMP & Validation.
 - We offer a full scope of GMP & Validation Solution Consulting Services.

바이오써포트 밸류체인사업분야에서의 파트너(Our Partner)

바이오써포트는 다음의 파트너와 함께 “제약바이오 밸류체인 콜라보레이션 서비스(PharmaBio Value Chain Collaboration Service)”를 제공하고 있습니다.

	<p>Tofflon Science and Technology Group ~ ~ https://global.capa-city.cn/</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Aseptic Drug Product(DP + Lyophilization) Production Line Equipment(Total Solution) ✓ Clean Air Equipment(RABS, Isolator) for Production and QC Sterility Test <p>Tofflon Life Science ~ ~ https://www.tofflon-lifescience.com</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Biological Product(DS: USP & DSP) + DP) Production Line Equipment(Total Solution) ✓ Clean Air Equipment(RABS, Isolator) for Production and QC Sterility Test
	<p>Shanghai IVEN Pharmatech Engineering Co., Ltd. ~ ~ https://www.iven-pharma.com/</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Aseptic Drug Product(DP+Lyophilization) Production Line Equipment(Total Solution) ✓ Clean Air Equipment(RABS, Isolator) for Production and QC Sterility Test
	<p>Yichun Wonsen Intelligent Equipment Co., Ltd. ~ ~ http://www.wonsen.net/</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ OSD Production Line Equipment(Total Solution)
	<p>Hangzhou Shengde Machinery Co., Ltd.(SED Pharma) ~ ~ https://sedpharma.com/</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Aseptic Filling Line Equipment / OSD Production Line Equipment
	<p>Shanghai Pharmaceutical Machinery Co., Ltd (SPM) ~ ~ https://www.spm.so/</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Aseptic Filling Line Equipment / OSD Production Line Equipment
	<p>Lives International ~ ~ https://lives-international.com/</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ GMP Validator/Data Logger for Thermal Validation

“제약바이오 밸류체인 콜라보레이션 서비스(PharmaBio Value Chain Collaboration Service)”를 늘 여러분의 벗이자 파트너인 (주)바이오써포트와 함께 경험해 보시죠!!! **소통라인 : gmp@biosupport.co.kr**