

### Question:

**Do CGMP regulations require three successful process validation batches before a new active pharmaceutical ingredient (API) or a finished drug product is released for distribution?**

**새로운 API 또는 완제의약품을 출하 승인하기에 앞서 공정 밸리데이션 배치 3개가 모두 적합해야 하는가?**

---

### Answer:

No. Neither the CGMP regulations nor FDA policy specifies a minimum number of batches to validate a manufacturing process. The current FDA guidance on APIs (see guidance for industry ICH Q7 for APIs) also does not specify a specific number of batches for process validation.

아니다. CGMP 기준이나 FDA 정책 모두 제조 공정 밸리데이션을 위한 배치의 최소 수를 규정하고 있지 않다. API에 관한 현행 FDA 가이드 문서(ICH Q7 가이드 문서)도 공정 밸리데이션을 위한 배치 수를 구체적으로 규정하지 않는다.

FDA recognizes that validating a manufacturing process, or a change to a process, cannot be reduced to so simplistic a formula as the completion of three successful full-scale batches. The Agency acknowledges that the idea of three validation batches became prevalent in part because of language used in past Agency guidance. FDA's process validation guidance now recommends a product lifecycle approach. The emphasis for demonstrating validated processes is placed on the manufacturer's process design and development studies in addition to its demonstration of reproducibility at scale, a goal that has always been expected.

제조 공정 밸리데이션 또는 공정 변경 시의 밸리데이션을 "실제 규모 3개 배치의 성공적 완료" 같은 단순한 공식으로 간단하게 표현할 수 없다. 3개 밸리데이션 배치라는 인식이 널리 퍼져 있다는 점은 인정한다. 이렇게 된 이유 가운데 하나는 FDA가 발행했던 가이드 문서의 표현 때문이다. FDA의 현행 공정 밸리데이션 가이드 문서는 제품 라이프사이클 방식을 권장한다. 밸리데이션된 공정임을 증명할 때 강조점을 두어야 할 부분은, 실제 스케일에서 재현성 증명 이외에도 제조업체의 공정 디자인과 연구 개발이다. 이것이 FDA가 항상 기대했던 목표이다.

However, a minimum number of conformance (a.k.a. validation) batches necessary to validate the manufacturing processes is not specified. The manufacturer is expected to have a sound rationale for its choices in this regard. The Agency encourages the use of science-based approaches to process validation.

하지만 제조 공정 밸리데이션에 필요한 최소 적합성 증명 배치(또는 밸리데이션 배치)의 수가 규정되어 있지 않다. 제조업체는 이와 관련하여 합리적인 논리에 근거로 해 배치 수를 결정해야 한다. FDA는 과학적인 방식으로 공정 밸리데이션을 수행할 것을 권장한다.

In March 2004, FDA revised the Compliance Policy Guide (CPG) Sec. 490.100 on Process Validation Requirements for Drug Products and Active Pharmaceutical Ingredients Subject to Pre-Market Approval. The CPG describes the concept that, after having identified and establishing control of all critical sources of variability, conformance batches are prepared to demonstrate that under normal conditions and operating parameters, the process results in the production of an acceptable product. Successful completion of the initial conformance batches would normally be expected before commercial distribution begins, but some possible exceptions are described in the CPG. For example, although the CPG does not specifically mention concurrent validation for an API in short supply, the Agency would consider the use of concurrent validation when it is necessary to address a true short-supply situation, and if the concurrent validation study conforms to the conditions identified in the CPG (see paragraph 4, a-c).

2004년 3월 FDA는 "시판전 승인 대상 의약품 및 API의 공정 밸리데이션 기준"에 관한 CPG 섹션 490.100를 개정했다. 모든 핵심 편차 요소를 파악하고 관리 방법을 확립한 다음에 적합성 증명 배치를 제조하여 정상 조건 및 운전 파라미터에서 적합 제품을 생산할 수 있는 공정임을 증명해야 한다는 개념이 이 CPG에 기술되어 있다. 상업적 유통을 시작하기 전에 일반적으로 최초 적합성 증명 배치가 성공적으로 생산되어야 하지만, 일부 예외 상황도 CPG에 기술되어 있다. 예를 들어 공급 부족 상태인 API의 동시적 밸리데이션이 이 CPG에 구체적으로 언급되어 있지 않지만, 실제 공급 부족 상황을 해결할 필요가 있고 동시적 밸리데이션이 CPG에 규정된 조건에 부합한다면 동시적 밸리데이션의 적용을 고려할 수 있다(4번 항목의 a-c 참조).

The conditions outlined in the CPG include expanded testing for each batch intended to address a short-supply situation. Expanded testing conducted according to an established validation protocol could provide added assurance that the batch meets all established and appropriate criteria before the API is used in the finished drug product. Additionally, confidence in the API manufacturing process may be gained by enhanced sampling (larger

sample size representative of the batch) and perhaps the testing of additional attributes. Validated analytical methods are needed for testing every batch, including validation batches. The Agency would also expect the manufacturer to use a validation protocol that includes a review and final report after multiple batches are completed, even though the earlier batches may have been distributed or used in the finished drug product.

CPG에 규정된 조건에는 공급 부족 상황에 대처하기 위한 각 배치의 확대 시험이 포함된다. 밸리데이션 프로토콜에 따라 확대 시험을 실시하면, API를 완제의약품 제조에 사용하기 전에 그 배치가 모든 확립된 허용 기준에 부합함을 추가적으로 보증할 수 있다. 이외에도 검체 규모를 확대하고(배치를 대표하는 검체량의 확대) 추가 항목을 시험함으로써 API 제조 공정에 대한 신뢰를 확보할 수 있다. 밸리데이션 배치를 포함한 모든 배치의 시험에 밸리데이션된 분석 방법이 필요하다. 또한 제조업체는 앞서 제조한 배치가 이미 유통되거나 완제의약품 제조에 사용되었을 수 있다고 해도, 밸리데이션 프로토콜에 따라 여러 배치를 제조한 다음에 검토하고 최종 보고서를 작성해야 할 것이다.

### **References:**

- 21 CFR 211.100: Written procedures; deviations
- 21 CFR 211.110: Sampling and testing of in-process materials and drug products
- Compliance Policy Guide Sec. 490.100 Process Validation Requirements for Drug Products and Active Pharmaceutical Ingredients Subject to Pre-Market Approval
- FDA Guidance for Industry, 2001, ICH Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients
- FDA Guidance for Industry, 2011, Process Validation: General Principles and Practices