

Guidance for Industry
OOS 시험 결과 조사
(Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results
for Pharmaceutical Production)

gmpeye

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

May 2022

Pharmaceutical Quality/Manufacturing Standards
Current Good Manufacturing Practice (CGMP)

Revision 1

Guidance for Industry
OOS 시험 결과 조사
(Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results
for Pharmaceutical Production)

Additional copies are available from:
Office of Communications, Division of Drug Information
Center for Drug Evaluation and Research
Food and Drug Administration
10001 New Hampshire Ave., Hillandale Bldg., 4th Floor
Silver Spring, MD 20993-0002
Phone: 855-543-3784 or 301-796-3400; Fax: 301-431-6353
Email: druginfo@fda.hhs.gov
<https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugs>

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

May 2022

Pharmaceutical Quality/Manufacturing Standards
Current Good Manufacturing Practice (CGMP)

Revision 1
Pharmaceutical CGMPs

[목차]

- I. 서론(INTRODUCTION)
- II. 배경(BACKGROUND)
- III. OOS 시험 결과 파악 및 평가 - 단계 I: 시험실 조사(IDENTIFYING AND ASSESSING OOS TEST RESULTS — PHASE I: LABORATORY INVESTIGATION)
 - A. 시험자의 책임(Responsibility of the Analyst)
 - B. 시험 관리자의 책임(Responsibilities of the Laboratory Supervisor)
- IV. OOS 시험 결과 조사 - 단계 II: 전면적 OOS 조사(INVESTIGATING OOS TEST RESULTS — PHASE II: FULL-SCALE OOS INVESTIGATION)
 - A. 생산 검토(Review of Production)
 - B. 추가 시험(Additional Laboratory Testing)
 - 1. 재시험(Retesting)
 - 2. 재검체채취(Resampling)
 - C. 시험 결과 보고(Reporting Testing Results)
 - 1. 평균값 계산(Averaging)
 - 2. 이상치 검정(Outlier Tests)
- V. 조사 종결(CONCLUDING THE INVESTIGATION)
 - A. 조사 결과의 해석(Interpretation of Investigation Results)
 - B. 주의(Cautions)
 - 1. 최초 검체로 여러 검액을 조제하고 시험하여 얻은 결과의 평균값 계산(Averaging results from multiple sample preparations from the original sample)
 - 2. 동일한 최종 검액을 시험하여 얻은 결과의 평균값 계산(Averaging results from same final sample preparation)
 - 3. 규격에 적합하지만 경계 부위에 있는 결과(Borderline results that are within specification)
 - C. FAR(Field Alert Reports)

GUIDANCE FOR INDUSTRY¹
Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results
for Pharmaceutical Production

This guidance represents the current thinking of the Food and Drug Administration (FDA or Agency) on this topic. It does not establish any rights for any person and is not binding on FDA or the public. You can use an alternative approach if it satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations. To discuss an alternative approach, contact the FDA office responsible for this guidance as listed on the title page.

이 가이드 문서는 이 주제에 대한 FDA의 방침을 제시한다. 이 문서는 어느 누구에게 일체의 권리를 부여하지 않으며 FDA 또는 일반 대중을 구속하지도 않는다. 관련 법규에 제시된 기준을 만족시킬 수 있는 다른 방법이 있다면, 그 방법을 활용할 수도 있다. 다른 방법을 협의하고자 한다면, 표지에 기재된 바와 같이 이 가이드 문서를 책임지는 FDA 담당 부서에 문의한다.

I. 서론(INTRODUCTION)

This guidance for industry provides the Agency's current thinking on how to evaluate out-of-specification (OOS) test results. For purposes of this document, the term OOS results includes all test results that fall outside the specifications or acceptance criteria established in drug applications, drug master files (DMFs), official compendia, or by the manufacturer. The term also applies to all in-process laboratory tests that are outside of established specifications.²

¹ This guidance has been prepared by the Office of Pharmaceutical Quality in the Center for Drug Evaluation and Research (CDER). You may submit comments on this guidance at any time. Submit comments to Docket No. FDA-1998-D-0019 (available at <https://www.regulations.gov/docket/FDA-1998-D-0019>).

이 가이드 문서는 CDER의 OPQ가 작성했다. 이 가이드 문서에 대한 의견을 언제든지 제출할 수 있다. 의견 제출처: Docket No. FDA-1998-D-0019(<https://www.regulations.gov/docket/FDA-1998-D-0019>)

² In certain instances, in-process testing is done solely to determine the need for real-time equipment or system adjustments to prevent process drift. This guidance does not address these situations.

이 가이드 문서는 OOS 시험 결과의 평가 방법에 관한 FDA 방침을 제시한다. 이 문서에서 "OOS 결과"라 함은 의약품 신청 문서, DMF, 공식 공정서에 규정된 규격이나 허용 기준, 또는 제조업체가 설정한 규격이나 허용 기준을 벗어난 모든 시험 결과를 의미한다. 또한 공정 시험 결과가 설정 규격을 벗어난 경우에도 적용한다.

This guidance applies to chemistry-based laboratory testing of drugs regulated by CDER. It is directed toward traditional drug testing and release methods. These laboratory tests are performed on active pharmaceutical ingredients, excipients and other components, in-process materials, and finished drug products³ to the extent that current good manufacturing practice (CGMP) regulations (21 CFR parts 210 and 211) and the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (the Act) (section 501(a)(2)(B)) apply. The principles in this guidance also apply to in-house testing of drug product components that are purchased by a firm. This guidance can also be used by contract firms performing production and/or laboratory testing responsibilities. Specifically, the guidance discusses how to investigate OOS test results, including the responsibilities of laboratory personnel, the laboratory phase of the investigation, additional testing that may be necessary, when to expand the investigation outside the laboratory, and the final evaluation of all test results.

이 가이드 문서는 CDER이 규제하는 의약품의 화학적 시험에 적용된다. 전통적인 의약품 시험 및 승인 방법을 대상으로 한다. CGMP 규정(21 CFR 파트 210/211)과 연방식품의약품화장품법(FD&C법)(섹션 501(a)(2)(B))이 적용되는 API, 첨가제, 기타 원료, 공정 물품, 최종 의약품을 시험한다. 이 가이드 문서에 제시된 원칙을, 구매 대상 의약품 원료의 자체 시험에도 적용한다. 또한 생산 및/또는 품질 시험 업무를 수행하는 계약 업체도 이 가이드 문서를 활용할 수 있다. 더 구체적으로 설명하면, 시험 작업자의 책임, 시험실 차원의 조사, 필요한 경우에 실시하는 추가 시험, 조사 범위를 시험실 이상으로 확대하는 시점, 모든 시험 결과의 최종 평가를 포함하여 OOS 시험 결과의 조사 방법을 이

공정 드리프트 방지를 위한 설비 또는 시스템의 실시간 조정 필요성을 결정할 목적으로 공정 시험을 하는 경우도 있다. 이러한 경우는 이 문서에서 다루지 않는다.

³ Chemistry-based laboratory testing of biotechnology products that are under the jurisdiction of CDER is within the scope of this guidance. While this guidance is not intended to address biological assays (e.g., in vivo, immunoassays) it does briefly discuss Design and Analysis of Biological Assays (USP <111>).

CDER 규제 대상인 생명공학 제품의 화학적 시험은 이 가이드 문서의 적용 범위에 속한다. 생물학적 분석(예, 체내, 면역 분석)은 이 가이드 문서의 적용 대상이 아니지만, "생물학적 시험 방법 설계 및 분석"(USP <111>)을 간단하게 살펴본다.

가이드 문서에서 제시한다.

The Agency, in accordance with its August 2002 "Pharmaceutical CGMPs for the 21st Century" initiative, encourages modern approaches to manufacturing, monitoring, and control to enhance process predictability and efficiency. Process Analytical Technology (PAT) takes a different approach to quality assurance by using process controls and in-process data as the release specification instead of relying on single laboratory determinations to make batch acceptability decisions. This guidance is not intended to address PAT approaches, as routine in-process use of these methods might include other considerations. For information on timely in-process testing, see the CGMP guidance entitled PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance (September 2004).

"21세기 제약 CGMP" 프로젝트(2002년 8월)에 따라, FDA는 공정 예측성과 효율성 향상을 위하여 현대적인 제조, 모니터링, 관리 방식을 권장한다. PAT는 배치의 적합성 결정에 있어서 시험 결과에만 의존하기보다는, 공정 관리와 공정 데이터를 출하 승인 규격으로 활용하여 품질을 보증하는 방식이다. 이 가이드 문서는 PAT 방식을 설명하기 위한 것이 아니다. 이 방법을 공정 관리에 일상적으로 사용하기 위해서는 고려해야 할 부분이 많다. 적시 공정 시험에 관한 자세한 사항은, CGMP 가이드 문서 "PAT - 혁신적인 의약품 개발, 제조, 품질 보증 프레임워크(2004년 9월)"를 참조한다.

The contents of this document do not have the force and effect of law and are not meant to bind the public in any way, unless specifically incorporated into a contract. This document is intended only to provide clarity to the public regarding existing requirements under the law. FDA guidance documents, including this guidance, should be viewed only as recommendations, unless specific regulatory or statutory requirements are cited. The use of the word should in Agency guidance means that something is suggested or recommended, but not required.

이 문서의 내용은 법적 효력을 갖지 않으며, 계약서에 구체적으로 통합되어 있지 않으면, 일반 대중을 구속하기 위한 것이 아니다. 이 문서는 법에 따른 기존 기준을 일반 대중에게 명확하게 설명하기 위한 것이다. 구체적인 법적 기준이 제시되어 있지 않으면, 이 가이드 문서를 포함하여 FDA 가이드 문서는 일종의 권고 사항으로 간주한다. FDA 가이드 문서에서 "should"라는 표현은 어떤 것을 제안 또는 권고한다는 의미이지 반드시 그래야 한다는 의미는 아니다.

II. 배경(BACKGROUND)

Laboratory testing, which is required by the CGMP regulations (§§ 211.160 and 211.165), is necessary to confirm that components, containers and closures, in-process materials, and finished products conform to specifications, including stability specifications.

CGMP 규정 (§§ 211.160, 211.165)에 따른 시험은 원료, 용기 및 마개, 공정 물품, 최종 제품이 안정성 규격을 포함하여 규격에 부합하는지 확인하기 위한 것이다.

Testing also supports analytical and process validation efforts.⁴ General CGMP regulations covering laboratory operations can be found in part 211, subparts I (Laboratory Controls) and J (Records and Reports). These regulations provide for the establishment of scientifically sound and appropriate specifications, standards, and test procedures that are designed to ensure that components, containers and closures, in-process materials, and finished drug products conform to the established standards. Section 211.165(f) of the CGMP regulations specifies that finished drug products that fail to meet established standards, specifications, or other relevant quality control criteria must be rejected.

또한 시험은 분석 방법 밸리데이션과 공정 밸리데이션을 뒷받침한다. 시험 작업에 관한 일반 CGMP 규정은 파트 211 서브파트 I(시험 관리)와 J(기록서 및 보고서)에 제시되어 있다. 이들 규정에 따라 원료, 용기 및 마개, 공정 물품, 최종 의약품이 설정 기준에 부합하는지 확인할 수 있도록 설계된, 과학적으로 타당하고 적절한 규격, 표준, 시험 절차를 확립해야 한다. CGMP 규정 211.165(f)에 의하면, 표준, 규격 또는 기타 관련 품질 관리 기준에

⁴ Specifications must be scientifically sound and appropriate (§ 211.160(b)), test procedures must be validated as to their accuracy, sensitivity, specificity, and reproducibility (§ 211.165(e)), and the suitability of the test procedures under actual conditions of use must be documented (§ 211.194(a)(2)). For products that are the subjects of new drug applications (NDAs), abbreviated new drug applications (ANDAs), or investigational new drug applications (INDs), specifications are contained in the application or DMF. Specifications for nonapplication products may be found in official compendia or established by the manufacturer.

규격은 과학적으로 타당하고 적절해야 하며(21 CFR 211.160(b)), 시험 절차의 정확성, 민감성, 특이성, 재현성을 밸리데이션하고 (§ 211.165(e)), 실제 조건에서 시험 절차의 적합성에 관한 문서를 구비해야 한다 (§ 211.194(a)(2)). NDA, ANDA, IND 대상 제품인 경우에 규격을 신청 문서 또는 DMF에 포함시킨다. 신청 대상이 아닌 제품의 규격은 공식 공정서를 적용하거나, 제조업체가 설정할 수 있다.

부합하지 않는 최종 의약품은 부적합으로 처리해야 한다.

Both finished pharmaceuticals and active pharmaceutical ingredients (APIs) are to be manufactured in accordance with current good manufacturing practice under section 501(a)(2)(B) of the Act. Current good manufacturing practice for APIs includes the performance of scientifically sound raw material testing, in-process monitoring, release and stability testing, process validation, and adequate investigations of any OOS result obtained from such testing. All citations to part 211 in this document pertain to finished pharmaceuticals, but these referenced regulatory requirements are also consistent with Agency guidance on CGMP for APIs with respect to laboratory controls, which include out-of-specification investigations. See FDA's guidance for industry Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients (September 2016) (ICH Q7) for specific recommendations.⁵

최종 의약품과 API 모두 FD&C법 섹션 501(a)(2)(B)에 의거하여 CGMP에 따라 제조해야 한다. API CGMP는 과학적으로 타당한 원료 시험, 공정 모니터링, 출하 승인 시험과 안정성 시험, 공정 밸리데이션, 그리고 OOS 시험 결과의 적절한 조사를 포함한다. 이 문서에 언급된 모든 파트 211 관련 기준은 최종 의약품에 관한 것이지만, OOS 조사를 포함한 시험 관리와 관련하여 API CGMP에 대한 FDA 가이드라인과도 일치한다. 자세한 사항은 "Q7 API GMP 가이드 문서(ICH Q7)(2016년 9월)"를 참조한다.

The responsibility of a contract testing laboratory in meeting these requirements is equivalent to that of a manufacturing firm.

이와 같은 기준의 준수에 있어서 계약 시험 시설의 책임은 제조업체의 책임과 동일하다.

III. OOS 시험 결과 파악 및 평가 - 단계 I: 시험실 조사(IDENTIFYING AND ASSESSING OOS TEST RESULTS — PHASE I: LABORATORY INVESTIGATION)

FDA regulations require that an investigation be conducted whenever an OOS test result is

⁵ We update guidances periodically. To make sure you have the most recent version of a guidance, check the CDER guidance page at <https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugs>.

FDA는 가이드 문서를 주기적으로 업데이트 한다. CDER 가이드 문서 페이지에서 최신 버전을 확인한다.

obtained (§ 211.192).⁶ The purpose of the investigation is to determine the cause of the OOS result. The source of the OOS result should be identified either as an aberration of the measurement process or an aberration of the manufacturing process. Even if a batch is rejected based on an OOS result, the investigation is necessary to determine if the result is associated with other batches of the same drug product or other products. Batch rejection does not negate the need to perform the investigation. The regulations require that a written record of the investigation be made, including the conclusions and follow-up (§ 211.192).

OOS 시험 결과가 발생하면 조사를 해야 한다 (§ 211.192). 조사의 목적은 OOS 결과의 원인을 밝혀내는 것이다. OOS 결과의 원인이 측정 과정의 이상 때문인지, 아니면 제조 공정의 이상 때문인지 파악해야 한다. OOS 결과에 근거하여 해당 배치를 부적합으로 처리하더라도, 조사를 하여 그 시험 결과가 동일 제품의 다른 배치 또는 다른 제품과 관련이 있는지 확인할 필요가 있다. 배치 부적합을 결정해도, 조사의 필요성이 부정되는 것은 아니다. CGMP 규정에 따르면, 조사 결론과 사후 조치를 포함하여 조사 기록서를 작성해야 한다 (§ 211.192).

To be meaningful, the investigation should be thorough, timely, unbiased, well-documented, and scientifically sound. The first phase of such an investigation should include an initial assessment of the accuracy of the laboratory's data. Whenever possible, this should be done before test preparations (including the composite or the homogenous source of the aliquot tested) are discarded. This way, hypotheses regarding laboratory error or instrument malfunctions can be tested using the same test preparations. If this initial assessment indicates that no causative errors were made in the analytical method used to arrive at the data, a full-scale OOS investigation should be conducted. For contract laboratories, the laboratory should convey its data, findings, and supporting documentation to the manufacturing firm's quality unit (QU). The manufacturing firm's QU should then initiate the Phase 2 (full-scale) OOS investigation, whenever no clearly causative laboratory error was identified.

유의미한 조사를 위해서는 적시에 편견을 갖지 않고 철저하게 조사하고 문서화하며 과학적으로 타당해야 한다. 조사의 첫 단계에서는 시험 데이터의 정확성을 먼저 평가한다.

⁶ Although the subject of this document is OOS results, much of the guidance may be useful for examining results that are out of trend.

이 문서의 주제가 OOS 결과이기는 하지만, 많은 부분이 OOT 결과의 조사에도 유용하다.

가능하면 검액(시험했던 분액의 출처에 해당되는 균질한 검액 또는 복합 검액 포함)을 폐기하기 전에 시험 데이터의 정확성을 평가한다. 이때 동일한 검액을 사용하여 시험 오류나 장치 오작동과 관련된 가설을 검정할 수 있다. 이러한 초기 평가를 통해 OOS 데이터가 발생한 분석 방법에서 원인이 되는 오류가 발견되지 않으면, 전면적인 OOS 조사를 실시한다. 계약 시험 시설은 데이터, 발견 사항, 근거 문서를 제조업체 QU에 전달한다. OOS의 원인으로 시험 오류가 명백하게 확인되지 않을 때는, 제조업체 QU가 전면적인 OOS 조사(단계 2)를 실시해야 한다.

A. 시험자의 책임(Responsibility of the Analyst)

The first responsibility for achieving accurate laboratory testing results lies with the analyst who is performing the test. The analyst should be aware of potential problems that could occur during the testing process and should watch for problems that could create inaccurate results.

정확한 시험 결과를 확보할 일차적인 책임이 그 시험을 하는 시험자에게 있다. 시험자는 시험 과정에서 발생할 수 있는 문제를 인식하고, 정확하지 않은 결과를 유발할 가능성이 있는 문제를 주시해야 한다.

In accordance with the CGMP regulations in § 211.160(b)(4), the analyst should ensure that only those instruments meeting established performance specifications are used and that all instruments are properly calibrated.

CGMP 규정(§211.160(b)(4))에 따라 시험자는 설정된 성능 규격에 부합하는 장치만 사용하고, 모든 장치가 적절하게 교정되었는지 확인한다.

Certain analytical methods have system suitability requirements, and systems not meeting these requirements should not be used. For example, in chromatographic systems, reference standard solutions may be injected at intervals throughout chromatographic runs to measure drift, noise, and repeatability. If reference standard responses indicate that the system is not functioning properly, all of the data collected during the suspect time period should be properly identified and should not be used. The cause of the malfunction should be identified and, if possible, corrected before a decision is made whether to use any data prior to the suspect period.

분석 방법에 따라서는 시스템 적합성 평가가 필요하며, 시스템 적합성 기준을 충족하지 못하는 시스템을 사용해서는 안 된다. 예를 들어 크로마토그래피 시스템인 경우에,

크로마토그래피 작업 중에 참조 표준 용액을 주기적으로 주입하여 드리프트, 노이즈, 반복성을 평가한다. 참조 표준 용액의 반응을 통해 시스템이 적절하게 작동되지 않는 것으로 밝혀지면, 의심스러운 기간 동안 얻은 모든 데이터를 적절하게 파악하고 그 데이터를 사용해서는 안 된다. 의심 기간 이전 데이터의 사용 여부를 결정하기 전에, 오작동 원인을 파악하고 가능하면 시정 조치를 취한다.

Analysts should check the data for compliance with test specifications before discarding test preparations or standard preparations. When unexpected results are obtained and no obvious explanation exists, test preparations should be retained, if stable, and the analyst should inform the supervisor. An assessment of the accuracy of the results should be started immediately.

검액이나 표준액을 폐기하기 전에 시험자는 데이터가 규격에 부합하는지 점검해야 한다. 예상치 못한 결과가 발생하고 명확하게 설명할 수 없는 경우에는, 검액을 보관하고(안정적인 경우) 시험자는 관리자에게 보고한다. 결과의 정확성 평가를 즉시 시작한다.

If errors are obvious, such as the spilling of a sample solution or the incomplete transfer of a sample composite, the analyst should immediately document what happened. Analysts should not knowingly continue an analysis they expect to invalidate at a later time for an assignable cause (i.e., analyses should not be completed for the sole purpose of seeing what results can be obtained when obvious errors are known).

검액을 었지르거나 검체 혼합물을 불완전하게 이전하는 경우 등 오류가 분명하다면, 시험자는 어떤 일이 발생했는지 즉시 기록한다. 이상 원인 때문에 나중에 무효화될 것으로 예상되는 분석 작업을 알면서도 계속 진행하지 않는다(즉, 명백한 오류를 알고 있는 상태에서 어떤 결과가 나올지 알아보기 위한 목적에서 분석을 계속 진행하지 않는다).

B. 시험 관리자의 책임(Responsibilities of the Laboratory Supervisor)

Once an OOS result has been identified, the supervisor's assessment should be objective and timely. There should be no preconceived assumptions as to the cause of the OOS result. Data should be assessed promptly to ascertain if the results might be attributed to laboratory error, or whether the results could indicate problems in the manufacturing process. An immediate assessment could include re-examination of the actual solutions, test units, and glassware used in the original measurements and preparations, which might provide more credibility for laboratory error hypotheses.

일단 OOS 결과가 파악되면, 관리자는 적시에 객관적으로 평가한다. OOS 결과의 원인에 대해 미리 가정을 세우지 않는다. 즉시 데이터를 평가하여 OOS 시험 결과가 시험 오류 때문인지, 아니면 제조 공정의 문제를 의미하는지 확인한다. 이때 최초 측정과 준비에 사용된 초자료, 시험 검체, 실제 용액을 다시 점검하면, 시험 오류 가설을 더 신뢰성 있게 조사할 수 있다.

The following steps should be taken as part of the supervisor's assessment:

관리자는 다음 단계를 포함하여 평가를 실시한다.

1. Discuss the test method with the analyst; confirm analyst knowledge of and performance of the correct procedure.
시험 방법을 시험자와 협의한다. 시험자가 절차를 제대로 알고 있는지, 그대로 실행했는지 확인한다.
2. Examine the raw data obtained in the analysis, including chromatograms and spectra, and identify anomalous or suspect information.
크로마토그램과 스펙트럼을 포함하여 분석 과정에서 확보한 기초 데이터를 조사하고 비정상적인 정보나 의심스러운 정보를 파악한다.
3. Verify that the calculations used to convert raw data values into a final test result are scientifically sound, appropriate, and correct; also determine if unauthorized or unvalidated changes have been made to automated calculation methods.
기초 데이터 값을 최종 시험 결과로 전환하는 계산이 과학적으로 타당하고 적절하며 정확한지 확인한다. 또한 자동 계산 방법을 허가 없이 또는 밸리데이션을 하지 않고 변경했는지 파악한다.
4. Confirm the performance of the instruments.
장치의 성능을 확인한다.
5. Determine that appropriate reference standards, solvents, reagents, and other solutions were used and that they met quality control specifications.
적절한 참조 표준품, 용매, 시약, 기타 용액을 사용했는지, 이와 같은 시액 등이 품질 관리 규격에 부합했는지 확인한다.

6. Evaluate the performance of the test method to ensure that it is performing according to the standard expected based on method validation data and historical data.
시험 방법의 성능을 평가하여, 시험 방법 밸리데이션 데이터와 과거 데이터에 근거해 예상되는 기준에 맞는지 확인한다.
7. Fully document and preserve records of this laboratory assessment.
시험 평가 결과를 문서화하고 보관한다.

The assignment of a cause for OOS results will be greatly facilitated if the retained sample preparations are examined promptly. Hypotheses regarding what might have happened (e.g., dilution error, instrument malfunction) should be tested. Examination of the retained solutions should be performed as part of the laboratory investigation.

보관 중인 검액을 즉시 검사하면, OOS 결과의 원인을 훨씬 용이하게 파악할 수 있다. 시험 중에 발생했을 상황에 대한 가설(예, 희석 오류, 장치 오작동)을 검정한다. 시험 조사의 일환으로 보관 중인 용액을 조사한다.

예(Examples):

- Solutions can be re-injected as part of an investigation where a transient equipment malfunction is suspected. Such hypotheses are difficult to prove. However, reinjections can provide strong evidence that the problem should be attributed to the instrument, rather than the sample or its preparation.
일시적인 설비 오작동이 의심되는 경우, 조사의 일환으로 용액을 다시 주입한다. 이 가설은 증명하기 어렵다. 그러나 재주입을 통해 검체나 검액이 아니라 장치에 문제가 있다는 강력한 증거를 확보할 수 있다.
- For release rate testing of certain specialized dosage form drugs that are not destroyed during testing, where possible, examination of the original dosage unit tested might determine whether it was damaged during laboratory handling in a way that affected its performance. Such damage would provide evidence to invalidate the OOS test result, and a retest would be indicated.
시험 시에 파괴되지 않는 일부 특수 제제의 방출을 시험인 경우, 시험했던 제품을 조사하여 성능에 영향을 주는 손상이 시험 시의 취급 과정에서 발생했는지 확인할 수 있다. 이와 같은 손상이 발견되면 OOS 시험 결과 무효 처리의 증거가 되며, 그에

따라 재시험을 할 수 있다.

- Further extraction of a dosage unit, where possible, can be performed to determine whether it was fully extracted during the original analysis. Incomplete extraction could invalidate the test results and should lead to questions regarding validation of the test method.

가능하면 제제를 더 추출하여, 최초 분석 시에 충분하게 추출되었는지 확인할 수 있다. 불완전한 추출이 확인되면 시험 결과를 무효 처리할 수 있으며, 이렇게 되면 시험 방법 밸리데이션에 문제가 있다고 판단할 수 있다.

It is important that each step in the investigation be fully documented. Laboratory management should ascertain not only the reliability of the individual value obtained, but also the significance these OOS results represent to the laboratory quality assurance program. Laboratory management should be especially alert to developing trends. As part of an effective quality system, a firm's upper management should appropriately monitor these trends and ensure that any problematic areas are addressed.

조사 단계별로 충분하게 문서화하는 것이 중요하다. 시험 관리자는 각 측정값의 신뢰성과 OOS 결과가 시험 품질 보증 프로그램에 미치는 의미를 검토한다. 시험 관리자는 특히 새로운 경향이 나타나는지 주의하여 살펴보아야 한다. 효과적인 품질 시스템의 일환으로, 고위 관리자는 이러한 경향을 적절하게 모니터링하고, 문제 영역을 파악하여 조치하도록 해야 한다.

Laboratory error should be relatively rare. Frequent errors suggest a problem that might be due to inadequate training of analysts, poorly maintained or improperly calibrated equipment, or careless work. Whenever laboratory error is identified, the firm should determine the source of that error and take corrective action to prevent recurrence. To ensure full compliance with the CGMP regulations, the manufacturer also should maintain adequate documentation of the corrective action.

시험 오류는 상대적으로 드물어야 한다. 오류가 빈번히 발생한다면, 시험자 교육 훈련이 부적절하거나 설비의 유지 관리나 교정이 제대로 실시되지 않았거나 부주의하게 작업하고 있다는 의미일 수 있다. 시험 오류로 파악되면, 그 오류의 원인을 파악하고 재발 방지를 위한 시정 조치를 추진한다. CGMP 규정 준수를 위해 제조업체는 시정 조치를 적절하게 문서화하여 유지해야 한다.

In summary, when clear evidence of laboratory error exists, laboratory testing results should be invalidated. When evidence of laboratory error remains unclear, a full-scale OOS investigation should be conducted by the manufacturing firm to determine what caused the unexpected results. OOS test results should not be attributed to analytical error without completing an investigation that clearly establishes a laboratory root cause. Both the initial laboratory assessment and the following OOS investigation should be documented fully.

결국 시험 오류라는 명확한 증거가 있는 경우, 시험 결과를 무효 처리한다. 시험 오류라는 증거가 명확하지 않은 경우, 예상치 못한 결과를 발생시킨 원인을 파악하기 위한 전면적인 OOS 조사를 실시한다. 조사를 하고 시험 관련 근본 원인을 명확하게 파악하지 않은 상태로 OOS 시험 결과가 분석 오류 때문이라고 판단해서는 안 된다. 일차 시험 평가와 이후 OOS 조사 결과를 충분히 문서화한다.

IV. OOS 시험 결과 조사 - 단계 II: 전면적 OOS 조사(INVESTIGATING OOS TEST RESULTS — PHASE II: FULL-SCALE OOS INVESTIGATION)

When the initial assessment does not determine that laboratory error caused the OOS result and testing results appear to be accurate, a full-scale OOS investigation using a predefined procedure should be conducted. The objective of such an investigation should be to identify the root cause of the OOS result and take appropriate corrective action and preventive action.⁷ A full-scale investigation should include a review of production and sampling procedures and will often include additional laboratory testing. Such investigations should be given the highest priority. Among the elements of this phase is evaluation of the impact of OOS result(s) on already distributed batches.

초기 평가에서 OOS 결과의 원인이 시험 오류라고 볼 수 없고 시험 결과가 정확한 것으로 보이면, 사전에 정한 절차에 따라 전면적 OOS 조사를 실시한다. 이 조사의 목적은 OOS

⁷ Please note that § 211.192 requires a thorough investigation of any discrepancy, including documentation of conclusions and follow-up. Implicit in this requirement for investigation is the need to implement corrective actions and preventive actions. Corrective action and preventive action are consistent with the principles in ICH guidance for industry Q10 Pharmaceutical Quality System (April 2009).

§ 211.192에 의하면, 결론 및 사후 조치의 문서화를 포함하여, 모든 차이를 철저하게 조사해야 한다. 조사에 대한 이 기준에는 시정 조치 및 예방 조치 추진 필요성이 포함되어 있다. 시정 조치와 예방 조치는 ICH 가이드 문서 Q10 "제약 품질 시스템(2009년 4월)"의 원칙과 일치한다.

결과의 근본 원인을 파악하고 적절한 시정 조치와 예방 조치를 추진하는 것이다. 전면적 조사에는 생산 및 검체 채취 절차의 검토가 포함되어야 하며, 추가 시험을 실시하기도 한다. 최우선의 중요도를 두고 조사를 실시한다. OOS 결과가 이미 출하된 배치에 미칠 영향도 평가한다.

A. 생산 검토(Review of Production)

The investigation should be conducted by the QU and should involve all other departments that could be implicated, including manufacturing, process development, maintenance, and engineering. In cases where manufacturing occurs off-site (i.e., performed by a contract manufacturer or at multiple manufacturing sites), all sites potentially involved should be included in the investigation. Other potential problems should be identified and investigated.

QU가 조사를 실시하며, 제조, 공정 개발, 유지 관리, 엔지니어링 등 기타 관련 부서 모두가 조사에 참여한다. 제조 작업이 다른 곳에서 실시된 경우(즉, 계약 제조업체가 제조했거나, 여러 제조소에서 제조한 경우), 모든 관련 시설을 조사한다. 다른 잠재적인 문제도 파악하고 조사한다.

The records and documentation of the manufacturing process should be fully reviewed to determine the possible cause of the OOS result(s).

제조 공정 관련 문서와 기록을 충분히 검토하여 OOS 결과의 원인을 파악한다.

A full-scale OOS investigation should consist of a timely, thorough, and well-documented review. A written record of the review should include the following information.

전면적 OOS 조사 시에 철저하게 적시에 검토하고 충분히 문서화한다. 다음 정보를 포함하여 검토 기록서를 작성한다.

1. A clear statement of the reason for the investigation.
조사 이유를 명확하게 기술한다.
2. A summary of the aspects of the manufacturing process that may have caused the problem.
문제를 유발했을 가능성이 있는 제조 공정 부분을 요약한다.

3. The results of a documentation review, with the assignment of actual or probable cause.
문서 검토 결과를 기술하고 실제 원인이나 가능성 있는 원인을 정한다.
4. The results of a review made to determine if the problem has occurred previously.
그 문제가 예전에도 발생한 적이 있는지 검토한다.
5. A description of corrective actions taken.
시정 조치를 기술한다.

If this part of the OOS investigation confirms the OOS result and is successful in identifying its root cause, the OOS investigation may be terminated and the product rejected. However, a failure investigation that extends to other batches or products that may have been associated with the specific failure must be completed (§ 211.192). If any material was reprocessed after additional testing, the investigation should include comments and the signatures of appropriate personnel, including production and QU personnel.

이 OOS 조사 단계에서 OOS 결과가 확정되고 근본 원인이 파악되면, OOS 조사를 종료하고 제품을 부적합 처리할 수 있다. 하지만 그 문제와 관련이 있을 수 있는 다른 배치나 제품까지 조사 범위를 확대해야 한다(§ 211.192). 추가 시험을 거친 다음에 물품을 재가공한다면, 생산 및 QU 작업자를 포함해 적절한 작업자가 조사 문서에 서명하고 의견을 기술한다.

OOS results may indicate a flaw in product or process design. For example, a lack of robustness in product formulation, inadequate raw material characterization or control, substantial variation introduced by one or more unit operations of the manufacturing process, or a combination of these factors can be the cause of inconsistent product quality. In such cases, it is essential that redesign of the product or process be undertaken to ensure reproducible product quality.⁸

OOS 결과를 통해 제품 또는 공정 디자인의 결함이 밝혀질 수 있다. 예를 들어 제품 조성의 견고성 결여, 부적절한 원료 특성 평가나 관리, 제조 공정 가운데 하나 이상 단위 작업에

⁸ OOS results might also be the result of the objectionable practice of making unauthorized or unvalidated changes to the manufacturing process.

OOS 결과는 제조 공정을 허가 없이 변경하거나 밸리데이션을 하지 않고 변경한, 바람직하지 않은 행위의 결과일 수 있다.

의한 편차, 또는 이들 요소의 조합이 제품 품질의 비일관성을 유발한 원인일 수 있다. 그러한 경우에는 제품 또는 공정을 다시 디자인하여, 제품 품질의 재현성을 확보하는 것이 필수적이다.

B. 추가 시험(Additional Laboratory Testing)

A full-scale OOS investigation may include additional laboratory testing beyond the testing performed in Phase I. These include (1) retesting a portion of the original sample and (2) resampling.

단계 I에서 실시한 시험 이외에도, 전면적 OOS 조사 시에 추가 시험을 할 수 있다. (1) 최초 검체의 일부를 이용한 재시험과 (2) 재검체 채취가 있다.

1. 재시험(Retesting)

Part of the investigation may involve retesting of a portion of the original sample. The sample used for the retesting should be taken from the same homogeneous material that was originally collected from the lot, tested, and yielded the OOS results. For a liquid, it may be from the original unit liquid product or composite of the liquid product; for a solid, it may be an additional weighing from the same sample composite prepared for the original test.

조사 작업의 일환으로 최초 검체의 일부를 재시험할 수 있다. 해당 로트에서 처음에 채취하고 시험해 OOS 결과가 발생했던 것과 동일한 균질한 물품에서 재시험용 검체를 취한다. 액체라면 최초의 단위 액체 제품 또는 액체 제품 혼합물에서 재시험용 검체를 채취하며, 고체인 경우에는 최초 시험을 위해 조제했던 것과 동일한 검체 혼합물에서 다시 칭량하여 재시험용 검체를 채취한다.

Situations where retesting is indicated include investigating testing instrument malfunctions or to identify a possible sample handling problem, for example, a suspected dilution error. Decisions to retest should be based on the objectives of the testing and sound scientific judgment. It is often important for the predefined retesting plan to include retests performed by an analyst other than the one who performed the original test. A second analyst performing a retest should be at least as experienced and qualified in the method as the original analyst.

시험 장치의 오작동 조사 또는 검체 취급 과정의 문제(예, 희석 오류가 의심되는 경우)를

파악하기 위해 재시험을 할 수 있다. 재시험 결정은 시험의 목적과 타당한 과학적 결정에 근거해야 한다. 재시험 계획을 미리 정해 놓고, 최초 시험자가 아닌 다른 시험자가 재시험을 하는 것이 중요하다. 재시험을 하는 다른 시험자는 최초 시험자와 마찬가지로 그 시험 방법에 대한 경험이 있고 자격을 갖추어야 한다.

The CGMP regulations require the establishment of specifications, standards, sampling plans, test procedures, and other laboratory control mechanisms (§ 211.160).

CGMP 규정에 따라 규격, 표준, 검체 채취 계획, 시험 절차, 기타 시험 관리 메커니즘을 확립해야 한다 (§211.160).

FDA inspections have revealed that some firms use a strategy of repeated testing until a passing result is obtained, then disregarding the OOS results without scientific justification. This practice of "testing into compliance" is unscientific and objectionable under CGMP. The maximum number of retests to be performed on a sample should be specified in advance in a written standard operating procedure (SOP). The number may vary depending upon the variability of the particular test method employed, but should be based on scientifically sound principles. The number of retests should not be adjusted depending on the results obtained. The firm's predetermined retesting procedures should contain a point at which the additional testing ends and the batch is evaluated. If the results are unsatisfactory at this point, the batch is suspect and must be rejected or held pending further investigation (§ 211.165(f)). Any deviation from this SOP should be rare and done in accordance with § 211.160(a), which states that any deviations from written specifications, sampling plans, test procedures, or other laboratory control mechanisms shall be recorded and justified. In such cases, before starting additional retesting, a protocol should be prepared (subject to approval by the QU) that describes the additional testing to be performed and specifies the scientific and/or technical handling of the data.

FDA 실사에 의하면, 적합 결과가 나올 때까지 시험을 반복하고, 과학적인 타당성 없이 OOS 결과를 무시하는 회사도 있었다. 이와 같이 "적합할 때까지 시험"하는 방법은 비과학적이고 CGMP에도 맞지 않다. 검체의 최대 재시험 횟수를 미리 SOP에 규정한다. 재시험 횟수는 시험 방법의 편차에 따라 다를 수 있으나, 과학적으로 타당한 원칙에 따라 정한다. 시험 결과에 따라 재시험 횟수를 조정해서는 안 된다. 사전에 규정한 재시험 절차에 추가 시험을 종료하고 배치를 평가하는 시점이 포함되어야 한다. 이 시점에서 시험 결과가 부적합하면, 해당 배치의 품질을 확신할 수 없으므로, 그 배치를 부적합으로 처리하거나 추가 조사를 진행하는 동안 따로 보관해야 한다 (§211.165(f)). 이 SOP의 일탈이 발생해서는 안 되며

§211.160(a)에 따라 관리한다. §211.160(a)은 규격 문서, 검체 채취 계획, 시험 절차, 기타 시험 관리 메커니즘 문서의 일탈을 기록하고 타당성을 제시하도록 요구한다. 그와 같은 경우에는 추가 재시험을 시작하기에 앞서 프로토콜을 작성하고(QU 승인 대상), 이 프로토콜에 추가 시험에 관한 사항을 기술하며 데이터의 과학적/기술적 처리 방법을 규정한다.

In the case of a clearly identified laboratory error, the retest results would substitute for the original test result. However, all original data must be retained (§ 211.180) and an explanation should be recorded.⁹ This record should be initialed and dated by the involved persons and include a discussion of the error and supervisory comments. (See section III of this guidance for more details on a laboratory investigation.)

명확하게 시험 오류로 파악된 경우, 재시험 결과로 최초 시험 결과를 대체할 수 있다. 그러나 최초 데이터를 유지하고(§ 211.180), 그에 대한 설명을 기록해야 한다. 이 기록서에 관련자가 이니셜과 일자를 기재하며, 오류에 대한 설명과 관리자의 의견을 포함시킨다(시험실 조사에 관한 자세한 사항은 이 가이드 문서의 섹션 III 참조).

If no laboratory or calculation errors are identified in the first test, there is no scientific basis for invalidating initial OOS results in favor of passing retest results. All test results, both passing and suspect, should be reported¹⁰ and considered in batch release decisions.

첫 시험에서 시험 오류나 계산 오류가 발견되지 않으면, 재시험 결과로 적합 처리하기 위해 최초 OOS 결과를 무효 처리하는 것은 과학적인 근거가 없다. 모든 시험 결과(적합 결과이건 의심스러운 것이건)를 보고하며, 배치 출하 승인 단계에서 검토해야 한다.

2. 재검체채취(Resampling)

While retesting refers to analysis of the original, homogenous sample material, resampling

⁹ See §§ 211.68 and 211.188. See also FDA guidance for industry Data Integrity and Compliance With Drug CGMP (December 2018).

211.68과 211.188을 참조한다. 또한 FDA 가이드 문서 "데이터 완전성 및 의약품 CGMP 준수"(2018년 12월)를 참조한다.

¹⁰ In other words, all data are reported in, for example, quality control reports, batch records, Certificates of Analysis, in accordance with §§ 211.188 and 211.192.

달리 말하면, 211.188과 211.192에 의거하여, 모든 데이터를 품질 관리 보고서, 배치 기록서, COA 같은 문서에 기록한다.

involves analyzing a specimen from any additional units collected as part of the original sampling procedure or from a new sample collected from the batch, should that be necessary.

재시험은 최초의 균질한 검체를 다시 분석하는 행위이고, 재검체채취는 최초 검체 채취 과정에서 확보한 것 가운데 다른 검체를 분석하거나 필요한 경우에는 해당 배치에서 새로 검체를 채취하여 분석하는 것이다.

The original sample from a batch should be sufficiently large to accommodate additional testing in the event an OOS result is obtained. In some situations, however, it may be appropriate to collect a new sample from the batch. Control mechanisms for examination of additional specimens should be in accordance with predetermined procedures and sampling strategies (§ 211.165(c)).

배치에서 처음 검체를 채취할 때는 OOS 결과 발생 시의 추가 시험을 감안해 충분한 수량을 확보한다. 하지만 배치에서 새로운 검체를 채취하는 것이 적절한 경우도 있다. 사전에 규정한 절차와 검체 채취 전략에 따라 추가 검체의 검사를 관리한다(§ 211.165(c)).

When all data have been evaluated, an investigation might conclude that the original sample was prepared improperly and was therefore not representative of the batch quality (§ 211.160(b)(3)). Improper sample preparation might be indicated, for example, by widely varied results obtained from several aliquots of an original composite (after determining there was no error in the performance of the analysis). Resampling should be performed by the same qualified, validated methods that were used for the initial sample. However, if the investigation determines that the initial sampling method was inherently inadequate, a new accurate sampling method must be developed, documented, and reviewed and approved by the QU (§§ 211.160 and 211.165(c)).

모든 데이터를 평가한 결과, 최초 검체가 부적절하게 처리되어 해당 배치의 품질을 대표하지 못한다는 결론이 내려질 수 있다(§211.160(b)(3)). 예를 들어 (분석 과정에 오류가 없음을 확인한 이후) 최초 혼합물의 여러 분액을 시험한 결과가 다양하게 나타나면, 검액 조제 과정이 부적절했다는 의미일 수 있다. 재검체채취는 최초 검체에 적용된 것과 동일한 적합하고 밸리데이션된 방법으로 실시한다. 그러나 조사를 통해 최초 검체 채취 방법이 부적절한 것으로 밝혀지면, 정확한 검체 채취 방법을 새로 개발하고 문서화한 다음에 QU의 검토와 승인을 받아야 한다(§§ 211.160, 211.165(c)).

C. 시험 결과 보고(Reporting Testing Results)

Practices used in reporting and interpretation of test results include (1) averaging and (2) outlier tests.

시험 결과의 보고 및 해석 방법으로는 (1) 평균값 계산과 (2) 이상치 검정이 있다.

1. 평균값 계산(Averaging)

There are both appropriate and inappropriate uses of averaging test data during original testing and during an OOS investigation:

최초 시험과 OOS 조사 시에 시험 데이터의 평균값 계산을 적절하게 활용하는 경우도 있고 부적절하게 활용하는 경우도 있다.

a. 적절한 활용(Appropriate uses)

Averaging data can be a valid approach, but its use depends upon the sample and its purpose. For example, in an optical rotation test, several discrete measurements are averaged to determine the optical rotation for a sample, and this average is reported as the test result. If the sample can be assumed to be homogeneous, (i.e., an individual sample preparation designed to be homogenous), using averages can provide a more accurate result. In the case of microbiological assays, the U.S. Pharmacopeia (USP) prefers the use of averages because of the innate variability of the biological test system.

시험 데이터의 평균값을 구하는 것은 유효한 방법이 될 수도 있으나, 검체와 시험 목적에 따라 이 방법의 활용 여부가 결정된다. 일례로 선광도 시험에서 다수의 개개 측정값을 평균 내어 검체의 선광도를 정하며, 이 평균값을 시험 결과로 보고한다. 검체가 균질하다고 가정할 수 있는 경우(즉, 균질하게 조제한 검액), 평균값을 통해 보다 정확한 결과를 얻을 수 있다. 미생물 시험인 경우에 USP는 생물학적 시험 시스템 자체의 변동성 때문에 평균값 활용을 선호한다.

It should be noted that a test might consist of a specific number of replicates to arrive at a result. For instance, an HPLC assay result may be determined by averaging the peak responses from a number of consecutive, replicate injections from the same preparation (usually 2 or 3). The assay result would be calculated using the peak response average. This determination is considered one test and one result.¹¹ This is a distinct difference from the

¹¹ See section V.B Cautions for further clarification.

analysis of different portions from a lot, intended to determine variability within the lot, and from multiple full analyses of the same homogenous sample. The use of replicates to arrive at a single reportable¹² result, and the specific number of replicates used, should be specified in the written, test method approved by the QU. Acceptance limits for variability among the replicates should also be specified in the method. Unexpected variation in replicate determinations should trigger remedial action as required by § 211.160(b)(4). If acceptance limits for replicate variability are not met, the test results should not be used.

일정 횟수의 반복 시험을 통해 하나의 결과를 얻는 시험도 있다. 예를 들어 HPLC 시험은 동일 검액을 연속으로 여러 차례 주입하고(보통 2회 또는 3회), 이때 나타나는 피크 반응의 평균을 구하여 결과를 정한다. 분석 결과는 피크 반응의 평균값을 이용해 계산된다. 이러한 방법은 "하나의 시험/하나의 결과"로 간주된다. 이 방법은 로트 자체의 변동성을 파악하기 위해 해당 로트의 여러 부분을 분석하는 방법, 그리고 전체 분석 절차에 따라 균질한 동일 검체를 여러 차례 분석하는 것과는 분명히 다르다. 반복 시험을 통해 하나의 보고 대상 결과를 얻는 방법과 반복 횟수를 QU가 승인한 시험 방법 문서에 지정한다. 반복 시험 결과의 편차에 대한 허용 기준을 규정한다. 반복 시험에서 예상치 못한 편차가 발생하면, §211.160(b)(4)에 의거하여 시정 조치를 취한다. 반복 시험 편차의 허용 기준이 충족되지 않으면, 그 시험 결과를 사용해서는 안 된다.

In some cases, a series of complete tests (full run-throughs of the test procedure), such as assays, are part of the test method. It may be appropriate to specify in the test method that the average of these multiple assays is considered one test and represents one reportable result. In this case, limits on acceptable variability among the individual assay results should be based on the known variability of the method and should also be specified in the test methodology.¹³ A set of assay results not meeting these limits should not be used.

일련의 완전한 시험(시험 절차 전체 시행)(예, 정량)이 시험 방법의 일부에 해당하는 경우도

자세한 사항은 V.B "주의" 참조.

¹² The term reportable result as used in this document means a final analytical result. This result is appropriately defined in the written approved test method and derived from one full execution of that method, starting from the original sample.

이 문서에서 말하는 "보고 대상 결과"는 최종 분석 결과를 의미한다. 이 결과를 승인 받은 시험 방법 문서에 적절하게 규정하며, 최초 검체부터 시작하여 그 방법 전체를 1회 실행하여 도출한다.

¹³ See footnote 11.

각주 11 참조.

있다. 이러한 복수 분석 결과의 평균을 구하는 것이 하나의 시험으로 간주되며 그 평균값이 하나의 보고 대상 결과에 해당됨을 시험 방법에 규정하는 것이 적절하다. 이러한 경우에 개개 분석 결과의 편차에 대한 허용 기준은, 그 시험 방법에 대해 알고 있는 편차에 근거하여 정하며, 시험 방법에 규정해야 한다. 이 기준에 맞지 않는 분석 결과 세트를 사용해서는 안 된다.

These appropriate uses of averaging test data should be used during an OOS investigation only if they were used during the original testing that produced the OOS result.

OOS 결과가 발생한 최초 시험 시에 시험 데이터의 평균값을 구하는 방법이 적절하게 사용된 경우에만, OOS 조사에서도 그러한 평균값 계산을 적용한다.

b. 부적절한 활용(Inappropriate uses)

Reliance on averaging has the disadvantage of hiding variability among individual test results. For this reason, all individual test results should normally be reported as separate values. Where averaging of separate tests is appropriately specified by the test method, a single averaged result can be reported as the final test result. In some cases, a statistical treatment of the variability of results is reported. For example, in a test for dosage form content uniformity, the standard deviation (or relative standard deviation) is reported with the individual unit dose test results.

평균값에 의존하는 방식은 각 시험 결과 사이의 편차를 숨기는 단점이 있다. 이러한 이유 때문에 일반적으로는 모든 개개 시험 결과를 별도로 보고해야 한다. 여러 시험 결과의 평균값 계산이 시험 방법에 적절하게 규정되어 있다면, 하나의 평균값을 최종 시험 결과로 보고할 수 있다. 때로는 결과의 편차를 통계적으로 처리하여 보고한다. 예를 들어 제제 함량 균일성 시험인 경우에 각 시험 결과와 표준 편차(또는 상대 표준 편차)를 보고한다.

Averaging can also conceal variations in different portions of a batch, or within a sample. For example, the use of averages is inappropriate when performing powder blend/mixture uniformity or dosage form content uniformity determinations. In these cases, testing is intended to measure variability within the product, and individual results provide the information for such an evaluation.

평균값 계산 방법은 검체 내부 또는 배치의 서로 다른 부분에 존재하는 편차를 은폐할 수 있다. 예를 들어 파우더 블렌드/혼합물 균일성 또는 제제 함량 균일성 시험 시에 평균값을 사용하는 것은 부적절하다. 이러한 경우에는 제품의 편차를 측정하는 것이 시험 목적이므로,

이와 같은 평가를 위해서는 개개 시험 결과를 보고해야 한다.

In the context of additional testing performed during an OOS investigation, averaging the result(s) of the original test that prompted the investigation with additional retest or resample results obtained during the OOS investigation is not appropriate because it hides variability among the individual results. Relying on averages of such data can be particularly misleading when some of the results are OOS and others are within specifications. It is critical that the laboratory provide all individual results for evaluation and consideration by the QU, which is responsible for approving or rejecting, e.g., drug products, in-process materials (§ 211.22).

OOS 조사를 하면서 추가 시험을 하는 경우에, 조사의 원인이 되었던 최초 시험 결과와 OOS 조사에서 확보한 추가 재시험 또는 재검체 시험 결과를 평균내면, 각 시험 결과 사이의 편차를 숨기게 되므로 적절하지 않다. 일부 시험 결과는 OOS이고 다른 시험 결과는 규격 이내인 경우에 시험 데이터의 평균값에 의존하면 잘못된 판단을 내릴 수 있다. 모든 시험 결과를 제시하여 QU가 평가하고 검토하는 것이 중요하다. 그리고 QU는 예를 들어 의약품, 공정 물품의 적/부를 판정한다(§ 211.22).

For example, in an assay of a finished drug with a specification of 90 to 110 percent, an initial OOS result of 89 percent followed by additional retest results of 90 percent and 91 percent would produce an average of 90 percent. While this average would meet specification,¹⁴ the additional test results also tend to confirm the original OOS result. However, in another situation with the same specifications, an initial OOS result of 80 percent followed by additional test results of 85 percent and 105 percent would also produce an average of 90 percent but present a much different picture. These results do not confirm the original OOS result but show high variability and may not be reliable. In both examples, the individual results, not the average, should be used to evaluate the quality of the product.

예를 들어 기준이 90~110%인 최종 의약품의 함량 시험에서, 최초 OOS 결과가 89%이고, 추가 재시험 결과가 90%와 91%인 경우, 이들의 평균값은 90%이다. 이 평균값은 규격

¹⁴ When arriving at a batch disposition decision, it is important for a firm to assess whether the low assay value may project to a subpotency failure before the product's labeled expiration date.

배치의 적/부를 결정할 때, 낮은 분석 값이 제품의 표시 유효 기간 이전에 역가가 기준 이하로 떨어질 수 있다는 의미는 아닌지 평가할 필요가 있다.

이내이지만, 추가 시험 결과도 최초 결과가 OOS임을 뒷받침하는 경향이 있다. 그러나 동일 규격에서 최초 OOS 결과가 80%이고, 추가 시험에서 85%와 105%가 나오면, 평균값은 90%가 된다. 하지만 앞서의 예와는 상황이 완전히 다르다고 할 수 있다. 이 경우에 최초 결과가 OOS라고 확신할 수 없지만, 편차가 크고 신뢰성이 떨어진다는 의미일 수 있다. 이 두 가지 예에서는 평균값이 아니라 각각의 결과를 바탕으로 제품 품질을 평가해야 한다.

2. 이상치 검정(Outlier Tests)

The CGMP regulations require that statistically valid quality control criteria include appropriate acceptance and/or rejection levels (§ 211.165(d)). On rare occasions, a value may be obtained that is markedly different from the others in a series obtained using a validated method. Such a value may qualify as a statistical outlier. An outlier may result from a deviation from prescribed test methods, or it may be the result of variability in the sample. It should never be assumed that the reason for an outlier is error in the testing procedure, rather than inherent variability in the sample being tested.

CGMP 규정에 따르면 통계적으로 유효한 품질 관리 기준에 적절한 적합 및/또는 부적합 수준이 포함되어야 한다 (§211.165(d)). 벨리데이션된 방법으로 시험하여 얻은 일련의 결과 가운데 다른 것과 현저하게 차이가 나는 값이 나오는 경우도 드물게 발생한다. 이와 같은 값은 통계적 이상치라 할 수 있다. 이상치는 지정 시험 방법의 일탈로 인해 발생하거나, 아니면 검체 자체의 변동성 때문일 수 있다. 이상치가 발생한 이유를 시험 대상 검체 자체의 내재적 변동성이 아닌 시험 절차의 오류로 가정해서는 안 된다.

Outlier testing is a statistical procedure for identifying from an array those data that are extreme. The possible use of outlier tests should be determined in advance. This should be written into SOPs for data interpretation and be well documented. The SOPs should include the specific outlier test to be applied with relevant parameters specified in advance. The SOPs should specify the minimum number of results required to obtain a statistically significant assessment from the specified outlier test.

이상치 검정은 일련의 시험 데이터에서 극단적인 값을 파악하는 통계 방법이다. 이상치 검정의 적용 여부를 미리 결정해 놓는다. 또한 데이터 해석에 대한 SOP에 이상치 검정 절차를 규정한다. 적용할 특정 이상치 검정 방법과 관련 파라미터를 SOP에 포함시킨다. 지정 이상치 검정 방법으로 통계적으로 유의미하게 평가하는데 필요한 최소한의 결과 개수를 SOP에 지정한다.

For biological assays having a high variability, an outlier test may be an appropriate statistical analysis to identify those results that are statistically extreme observations. The USP describes outlier tests in the general chapter on Design and Analysis of Biological Assays (USP<111>). In these cases, the outlier observation is omitted from calculations. The USP also states that "arbitrary rejection or retention of an apparently aberrant response can be a serious source of bias...the rejection of observations solely on the basis of their relative magnitudes, without investigation as to cause, is a procedure to be used sparingly" (USP <111>).

변동성이 큰 생물학적 분석인 경우에 이상치 검정은 통계적으로 극치에 해당하는 결과값을 파악하는 적절한 통계 분석 방법이 될 수 있다. USP의 "생물학적 시험 방법 설계 및 분석<111>" 항목에 이상치 검정이 설명되어 있다. 이 경우에 이상치 결과값을 계산에서 제외한다. 또한 "명백하게 비정상적인 결과값을 임의로 제외하거나 포함시키면, 심각한 편향 문제를 유발할 수 있으며, 원인 조사 없이 상대적 규모에만 근거하여 결과값을 제외시키지 않아야 한다"고 USP에서 설명하고 있다(USP <111>).

For validated chemical tests with relatively small variance, and if the sample being tested can be considered homogeneous (for example, an assay of a composite of a dosage form drug to determine strength), an outlier test is only a statistical analysis of the data obtained from testing and retesting. It will not identify the cause of an extreme observation and, therefore, should not be used to invalidate the suspect result. Occasionally, an outlier test may be of some value in understanding how discordant from a data set a result is, but can be used solely in an informational capacity in the course of an investigation to determine the distance of a result from the mean.¹⁵

상대적으로 분산이 적은 밸리데이션된 화학 시험인 경우, 그리고 시험 대상 검체가 균질하다고 볼 수 있는 경우(예를 들어 완제의약품 혼합물의 함량 분석 시험), 이상치 검정은 시험 결과와 재시험 결과의 통계적 분석에 불과하다. 이 방법으로는 극치 결과값의 원인이 파악되지 않으므로, 의심스러운 결과의 무효 처리에 적용해서는 안 된다. 이상치 검정은 특정 결과가 데이터 세트와 어느 정도 일치하지 않는지 이해하는데 도움이 될 수

¹⁵ Outlier testing should not be used to invalidate chemical assays. See United States District Court for the District of New Jersey, U.S.A. v. Barr Laboratories, Inc., et al. Civil Action Number 92-1744, OPINION, February 4, 1993.

이상치 검정 방법을 화학적 분석 결과의 무효 처리에 사용해서는 안 된다. 미합중국 뉴저지 지방 법원 판결 결과를 참조한다(U.S.A. v. Barr Laboratories, Inc., et al. Civil Action Number 92-1744, OPINION, February 4, 1993).

있으나, 조사 시에 특정 결과가 평균과 어느 정도 차이 나는지 파악하는 참고 용도로만 활용한다.

Outlier tests have no applicability in cases where the variability in the product is what is being assessed, such as for content uniformity, dissolution, or release rate determinations. In these applications, a value perceived to be an outlier may in fact be an accurate result of a nonuniform product.

이상치 검정은 함량 균일성, 용출, 방출을 시험 같이 제품의 변동성을 평가하는 경우에는 적용할 수 없다. 이러한 경우에 이상치로 생각되는 결과값이 실제로는 균일하지 않은 제품의 정확한 결과일 수 있다.

When using these practices during the additional testing performed in an OOS investigation, the laboratory will obtain multiple results. It is again critical for the laboratory to provide all test results for evaluation and consideration by the QU in its final disposition decision. In addition, when investigation by a contract laboratory¹⁶ does not determine an assignable cause, all test results should be reported to the customer on the certificate of analysis.

OOS 조사 과정에서 추가 시험을 할 때 이 방법을 활용하면, 복수의 결과를 확보하게 된다. 시험실이 모든 시험 결과를 제공하여 QU가 종합적으로 평가하고 검토해 최종 결정을 내릴 수 있도록 하는 것이 중요하다. 또한 계약 시험 시설이 조사를 통해 이상 원인을 파악하지 못하면, COA에 모든 시험 결과를 정리하여 고객 업체에 보고해야 한다.

V. 조사 종결(CONCLUDING THE INVESTIGATION)

To conclude the investigation, the results should be evaluated, the batch quality should be determined, and a release decision should be made by the QU. The relevant SOPs should be followed in arriving at this point. Once a batch has been rejected, there is no limit to further testing to determine the cause of the failure so that a corrective action can be taken.

조사를 종결하려면 결과를 평가하고 배치 품질을 판단하며 QU가 출하 승인 여부를 결정해야 한다. 이 시점까지 관련 SOP를 준수한다. 일단 해당 배치를 부적합으로 처리하면, 원인을 밝히고 시정 조치를 취하기 위한 추가 시험에 제한이 없다.

¹⁶ The Agency also recommends that OOS investigation reports be provided to the customer.

FDA는 OOS 조사 보고서를 고객 업체에 제공할 것을 권고한다.

A. 조사 결과의 해석(Interpretation of Investigation Results)

The QU is responsible for interpreting the results of the investigation. An initial OOS result does not necessarily mean the subject batch fails and must be rejected. The OOS result should be investigated, and the findings of the investigation, including retest results, should be interpreted to evaluate the batch and reach a decision regarding release or rejection (§ 211.165).

QU는 조사 결과의 해석을 책임진다. OOS 결과가 나왔다고 해서, 반드시 해당 배치를 부적합으로 판정해야 한다는 의미는 아니다. OOS 결과를 조사하고 재시험 결과를 포함해 조사 결과를 해석하여 해당 배치를 평가하고 그 배치의 적/부를 결정한다(§211.165).

In those instances where an investigation has revealed a cause, and the suspect result is invalidated, the result should not be used to evaluate the quality of the batch or lot. Invalidation of a discrete test result may be done only upon the observation and documentation of a test event that can reasonably be determined to have caused the OOS result.

조사를 통해 원인이 밝혀지고 의심스러운 결과를 무효 처리하는 경우, 해당 배치 또는 로트의 품질을 평가하는데 그 결과를 이용하지 않는다. OOS 결과를 유발한 것으로 합리적으로 판단되는 시험 관련 문제에 대한 조사와 그 내용을 기록한 문서에 근거하여 특정 시험 결과의 무효를 결정할 수 있다.

In those cases where the investigation indicates an OOS result is caused by a factor affecting the batch quality (i.e., an OOS result is confirmed), the result should be used in evaluating the quality of the batch or lot. A confirmed OOS result indicates that the batch does not meet established standards or specifications and should result in the batch's rejection, in accordance with § 211.165(f), and proper disposition. For inconclusive investigations — in cases where an investigation (1) does not reveal a cause for the OOS test result and (2) does not confirm the OOS result — the OOS result should be given full consideration in the batch or lot disposition decision.

조사를 통해 OOS 결과가 배치 품질에 영향을 주는 요소에 의해 유발된 것으로 나타나는 경우(OOS 결과가 확정된 경우), 해당 시험 결과를 그 배치나 로트의 품질을 평가하는데 이용한다. 확정된 OOS 결과는 해당 배치가 지정 표준이나 규격에 부합하지 않으며, 결국 §211.165(f)에 의거하여 배치를 부적합 처리하고 적절하게 처분해야 한다는 의미이다. 결론이 나지 않는 경우((1) 조사 과정에서 OOS 시험 결과의 원인이 파악되지 않고, (2) OOS

결과가 확정되지 못한 경우)에는, OOS 결과를 충분히 고려하여 해당 배치나 로트의 처리를 결정한다.

In the first case (OOS confirmed), the investigation changes from an OOS investigation into a batch failure investigation, which must be extended to other batches or products that may have been associated with the specific failure (§ 211.192).

첫 번째 경우(OOS가 확정되는 경우)에는 OOS 조사에서 배치 이상 조사로 전환되며, 이때 해당 문제와 관련이 있을 수 있는 다른 배치나 제품까지 조사를 확대한다(§ 211.192).

In the second case (inconclusive), the QU might still ultimately decide to release the batch. For example, a firm might consider release of the product under the following scenario:

두 번째 경우(확실하게 결론을 내릴 수 없는 경우)에는 QU가 배치의 출하 승인 여부를 결정한다. 예를 들어 제품 출하 승인과 관련하여 다음과 같은 시나리오를 생각할 수 있다.

A product has an acceptable composite assay range of 90.0 to 110.0 percent. The initial (OOS) assay result is 89.5 percent. Subsequent sample preparations from the original sample yield the following retest results: 99.0, 98.9, 99.0, 99.1, 98.8, 99.1, and 99.0 percent. A comprehensive laboratory investigation (Phase 1) fails to reveal any laboratory error. Review of events during production of the batch reveals no aberrations or indication of unusual process variation.¹⁷ Review of the manufacturing process and product history demonstrates that the process is robust. The seven passing retest results are all well within the known limits of variability of the method used. Batch results from in-process monitoring, content uniformity, dissolution, and other tests are consistent with the passing retest results. After a thorough investigation, a firm's QU might conclude that the initial OOS result did not reflect the true quality of the batch.

제품의 함량 분석 기준이 90.0~110.0퍼센트이고, 일차 (OOS) 시험 결과는 89.5%이다. 원래 검체로 다시 검액을 조제하여 재시험한 결과는 99.0, 98.9, 99.0, 99.1, 98.8, 99.1, 99.0퍼센트이다. 시험실 조사(단계 1)에서 시험 오류가 발견되지 않았다. 배치 생산 과정 검토에서도 비정상적인 공정 편차 징후나 이상 사항이 발견되지 않았다. 제조 공정과 제품 이력을 검토한 결과, 공정이 매우 견고한 것으로 나타났다. 7개의 재시험 결과가 모두

¹⁷ As an example, evaluation of process variation would determine if established equipment, facility, and process control limits were met.

예를 들어 공정 편차 평가를 통해 설비, 시설, 공정 관리 기준에 부합했는지 판단할 수 있다.

기준에 부합하고 해당 시험 방법의 편차 범위 이내에 있다. 공정 모니터링 결과, 함량 균일성 시험 결과, 용출 시험 결과, 기타 시험 결과도 재시험 결과와 일관성을 보인다. 철저한 조사를 거쳐, QU는 최초 OOS 결과가 그 배치의 진짜 품질을 반영하지 않는다는 결론을 내릴 수 있다.

It is noteworthy in this scenario that the original, thorough laboratory investigation failed to find any assignable cause. However, if subsequent investigation nonetheless concludes that the source of the OOS result was a cause unrelated to the manufacturing process, in response to this atypical failure to detect the laboratory deviation, it is essential that the investigation include appropriate follow-up and scrutiny to prevent recurrence of the laboratory error(s) that could have led to the OOS result.

이 시나리오에서는 시험실 조사에서 이상 원인을 밝혀내지 못했다. 하지만 이후 조사에서 OOS 결과가 제조 공정과 관련 없는 원인에 의한 것이었다는 결론이 내려지면, 시험 일탈을 파악하지 못한 점을 감안해, OOS 결과로 이어질 수 있는 시험 오류의 재발을 방지하기 위해 적절한 사후 관리 및 감시 체계를 구비할 필요가 있다.

As the above example illustrates, any decision to release a batch, in spite of an initial OOS result that has not been invalidated, should come only after a full investigation has shown that the OOS result does not reflect the quality of the batch. In making such a decision, the QU should always err on the side of caution.

위의 예에서 최초 OOS 결과가 무효화되지 못했지만, OOS 결과가 그 배치의 품질을 반영하지 못함을 조사를 통해 밝힌 다음에 배치의 출하 승인을 결정했다. 그러한 결정을 내릴 때, QU는 항상 신중하고 주의해야 한다.

B. 주의(Cautions)

1. *최초 검체로 여러 검액을 조제하고 시험하여 얻은 결과의 평균값 계산(Averaging results from multiple sample preparations from the original sample)*

In cases where a series of assay results (intended to produce a single reportable result) are required by the test procedure and some of the individual results are OOS, some are within specification, and all are within the known variability of the method, the passing results are no more likely to represent the true value for the sample than the OOS results. For this reason, a firm should err on the side of caution and treat the average of these values as an

OOS result, even if that average is within specification. This approach is consistent with the principle outlined in the USP General Notices that an official article shall comply with the compendial standard any time a compendial test is applied.¹⁸ Thus, every individual application of the official test should be expected to produce a result that meets specifications.

일련의 분석 결과(하나의 보고 대상 결과를 얻기 위하여)를 확보해야 하며 개별 결과 가운데 일부가 OOS이고 일부는 규격 이내이고, 모두 분석 방법의 편차 범위 이내라면, 적합 결과가 OOS 결과보다 검체의 참값을 대표할 가능성이 더 크다고 볼 수 없다. 그러므로 평균값이 규격 이내라도, 최대한 신중하게 평가하고 이들 값의 평균값을 OOS 결과로 처리해야 한다. 이러한 방식은 공정서 시험 방법을 적용할 때는 항상 공정서 기준에 부합해야 한다는 USP 총칙의 원칙과도 일치한다. 그러므로 공식 시험 방법을 적용할 때마다 규격에 부합하는 결과가 나와야 할 것이다.

2. 동일한 최종 검액을 시험하여 얻은 결과의 평균값 계산(Averaging results from same final sample preparation)

As noted in the Averaging section (IV.C.1.), there may be cases where the test method specifies appropriate acceptance criteria for variability and a pre-defined number of replicates from the final diluted sample solution to arrive at a result. For example, an HPLC test method may specify both acceptance criteria for variability and that a single reportable result be determined by averaging the peak response from a number of consecutive, replicate injections from the same test vial. In these cases, and given the acceptance criteria for variability are met, the result of any individual replicate in and of itself should not cause the reportable result to be OOS.

"평균값 계산" 항목(IV.C.1)에서 설명한 바와 같이, 시험 방법 편차에 대한 허용 기준을 적절하게 규정하고 시험 결과를 얻기 위해 희석한 최종 검액을 반복 시험하는 횟수를 사전에 지정한 경우도 있다. 예를 들어 HPLC 시험 방법의 편차 허용 기준을 규정하고

¹⁸ USP, General Notices, Section 7.10, "Test Results, Statistics, and Standards" states "Analytical results observed in the laboratory (or calculated from experimental measurements) are compared with stated acceptance criteria to determine whether the article conforms to compendial requirements."

USP 총칙 섹션 7.10 "시험 결과, 통계, 기준"에 "시험실에서 확보한 분석 결과(또는 실험적 측정 결과를 계산하여 구한 결과)를 지정 허용 기준과 비교하여 공정서 기준에 부합하는지 판단한다"고 기술되어 있다.

동일한 시험 바이알을 연속으로 여러 차례 반복하여 주입해 얻은 피크 반응의 평균값을 구해 하나의 보고 대상 결과를 정할 수 있다. 이 경우에 편차 허용 기준을 충족한다면, 각 반복 시험 결과 때문에 보고 대상 결과를 OOS 결과로 판단하지 않는다.

3. *규격에 적합하지만 경계 부위에 있는 결과(Borderline results that are within specification)*

An assay result that is low, but within specifications, should also raise a concern. One cause of the result could be that the batch was not formulated properly. Batches must be formulated with the intent to provide not less than 100 percent of the labeled or established amount of active ingredient (§ 211.101(a)). This would also be a situation where the analytical result meets specifications, but caution should be used in the release or reject decision.¹⁹

낮지만 규격 범위 이내인 분석 결과도 주의를 기울여야 한다. 해당 배치가 적절하게 조제되지 않아서 그와 같은 결과가 나왔을 수 있다. 활성 성분의 표시량 또는 설정된 양의 100% 이상을 함유하도록 배치를 조제해야 한다(§ 211.101 (a)). 분석 결과가 규격에 부합할 수 있지만, 출하 승인을 결정할 때는 주의해야 한다.

As with all analytical testing conducted to evaluate the quality of a drug, all records pertaining to the OOS test result should be retained. Records must be kept of complete data derived from all tests performed to ensure compliance with established specifications and standards (§ 211.194).

의약품 품질 평가를 위한 모든 분석 시험과 마찬가지로, OOS 시험 결과와 관련된 모든

¹⁹ As noted in the ICH guidance for industry Q1E Evaluation of Stability Data (2004), "[i]f the assay value of a batch is lower than 100 percent of label claim at the time of batch release, it might fall below the lower acceptance criterion before the end of the proposed shelf life." Appropriate actions must be taken if testing results indicate that a batch may fall below assay specifications prior to its expiration date (see § 211.137 and 211.165).

ICH 가이드 문서 Q1E "안정성 데이터 평가"(2004년)에 기술되어 있듯이, "배치의 함량 결과값이 배치 출하 승인 당시에 표시량의 100% 미만이라면, 예정 유효기간이 끝나기도 전에 하한 허용 기준 아래로 떨어질 가능성이 있다." 유효 일자 이전에 함량 기준에 부합하지 못할 가능성이 있는 시험 결과가 나오면, 적절하게 조치를 취해야 한다(§ 211.137, 211.165).

기록을 보관한다. 지정 규격과 표준에 부합하는지 확인하기 위해 실시한 모든 시험 데이터를 포함한 기록서를 구비해야 한다(§ 211.194).

C. FAR(Field Alert Reports)

For those products that are the subject of an approved new drug application or abbreviated new drug application, regulations require submitting within 3 working days a field alert report (FAR) of information concerning any failure of a distributed batch to meet any of the specifications established in an application (21 CFR 314.81(b)(1)(ii)).²⁰ OOS test results on these products are considered to be one kind of "information concerning any failure" described in this regulation. Unless the OOS result on the distributed batch is found to be invalid within 3 days, an initial FAR should be submitted. A follow-up FAR should be submitted when the OOS investigation is completed.

NDA 및 ANDA 대상 제품인 경우, 출하한 배치가 신청 문서에 명시된 규격을 충족하지 못하는 상황과 관련된 정보를 정리한 FAR을 3영업일 이내에 제출해야 한다(21 CFR 314.81(b)(1)(ii)). 이들 제품의 OOS 시험 결과도 이 규정에 기술된 "문제 상황과 관련된 정보"의 일종으로 간주된다. 출하된 배치와 관련된 OOS 결과가 3일 이내에 무효 처리되지 않는다면, 일차 FAR을 제출한다. OOS 조사가 종결되면, 추가 FAR을 제출한다.

²⁰ See FDA guidance for industry Field Alert Report Submission Questions and Answers (July 2021).

FDA 가이드 문서 "FAR 문서 제출: Q&A"(2021년 7월) 참조.