

**Sec. 490.100 Process Validation Requirements for Drug Products and Active
Pharmaceutical Ingredients Subject to Pre-Market Approval**

This guidance document represents the Food and Drug Administration's (FDA) current thinking on this topic. It does not create or confer any rights for or on any person and does not operate to bind FDA or the public. An alternative approach may be used if such approach satisfies the requirements of the applicable statute and regulations.

이 가이드 문서는 이 주제에 대한 FDA의 방침에 해당된다. 이 문서는 어느 누구에게 일체의 권리를 부여하거나 인정하지 않으며 FDA 또는 일반 대중을 구속하지도 않는다. 관련 법규에 제시된 기준을 만족시킬 수 있는 다른 방법이 있다면, 그 방법을 활용할 수도 있다.

배경(BACKGROUND):

This Compliance Policy Guide (CPG) explains the Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), and Center for Veterinary Medicine (CVM) enforcement policy regarding the timing of the completion of certain process validation activities for the products covered by this CPG.

이 CPG 문서의 대상이 되는 제품의 공정 밸리데이션 활동 완료 시기와 관련된 CDER, CBER, CVM의 방침을 설명한다.

This policy guide covers sterile as well as non-sterile manufacturing processes, but it does not address the methods and controls designed to ensure product sterility (e.g., aseptic fill validation). New drug applications for sterile products include information about the intended sterilization or aseptic processing procedures. The Centers evaluate this information as part of the application review process. CDER, CBER, and CVM may also issue assignments to the appropriate ORA offices (Office of Pharmaceutical Quality Operations (OPQO) or Office of Biological Product Operations (OBPO)) to audit and assess the filed information as well as any additional information that demonstrates the adequacy of the sterile process.

이 방침 문서는 무균 제조 공정과 비무균 제조 공정을 대상으로 하지만, 제품 무균성 보증을 위한 방법과 관리 대책(예, 무균 충전 밸리데이션)을 구체적으로 다루지 않는다. 무균 제품 NDA에 예정 멸균 또는 무균 공정 절차에 관한 정보를 포함시킨다. 해당 센터가 신청 문서 심사 시에 이 정보를 평가한다. 또한 CDER, CBER, CVM은 적절한 ORA

조직(OPQO 또는 OBPO)이 제출 정보와 무균 공정의 적절성을 증명하는 추가 정보를 감사하고 평가하도록 할 수 있다.

This CPG does not address products approved by a Biologics License Application (BLA) or recombinant protein drug products submitted in a New Drug Application (NDA).

BLA 승인을 받은 제품이나 NDA로 제출된 재조합 단백질 의약품은 이 CPG에서 다루지 않는다.

Validation of manufacturing processes is a requirement of the Current Good Manufacturing Practice (CGMP) regulations for finished pharmaceuticals (21 CFR 211.100 and 211.110), and is considered an enforceable element of current good manufacturing practice for active pharmaceutical ingredients (APIs) under the broader statutory CGMP provisions of section 501(a)(2)(B) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. A validated manufacturing process has a high level of scientific assurance that it will reliably produce acceptable product. The proof of validation is obtained through rational experimental design and the evaluation of data, preferably beginning from the process development phase and continuing through the commercial production phase. Refer also to Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices (January 2011, presently recognized by CDER, CBER, and CVM).

제조 공정 밸리데이션은 의약품 CGMP 규정(21 CFR 211.100과 211.110)에서 요구하는 기준이며, 연방식품의약품화장품법 섹션 501(a)(2)(B)의 법적 CGMP 조항에 의거하여 API CGMP의 강제 요소로 간주된다. 밸리데이션된 제조 공정은 적합한 제품을 신뢰할 수 있게 생산한다는 높은 수준의 과학적 보증을 구비해야 한다. 바람직하게는 공정 개발 단계부터 시작하여 상업적 생산 단계 내내 계속해서, 합리적인 실험 디자인과 데이터의 평가를 통해 밸리데이션 증거를 확보한다. "공정 밸리데이션 일반 원칙에 관한 가이드라인"(2011년 1월 발행, 현재 CDER, CBER, CVM이 인정)을 참조한다.

Before commercial distribution begins, a manufacturer is expected to have accumulated enough data and knowledge about the commercial production process to support post-approval product distribution. Normally, this is achieved after satisfactory product and process development, scale-up studies, equipment and system qualification, and the successful completion of the initial conformance batches. Conformance batches (sometimes referred to as "validation" batches and demonstration batches) are prepared to demonstrate that, under normal conditions and defined ranges of operating parameters, the commercial

scale process appears to make acceptable product. Prior to the manufacture of the conformance batches the manufacturer should have identified and controlled all critical sources of variability.

상업적 유통을 시작하기에 앞서, 제조업체는 승인 이후 제품 유통을 뒷받침하는 상업적 생산 공정에 대해 축적된 충분한 데이터와 지식을 구비해야 할 것이다. 일반적으로 이러한 데이터와 지식은 제품 및 공정 개발, 스케일업 시험, 설비/시스템 적격성평가, 최초 적합성 확증 배치 제조의 성공적 완료를 통해 확보된다. 정상 조건과 지정 운전 파라미터 범위에서 상업적 스케일의 공정이 적합한 제품을 생산할 것임을 증명하기 위하여 적합성 확증 배치(또는 "밸리데이션 배치", "증명 배치")를 제조한다. 적합성 확증 배치 제조에 앞서 제조업체는 모든 중요 편차 요소를 파악하고 관리해야 한다.

방침(POLICY):

1. 적합성 확증 배치(Conformance batches):

New drug applications may be approved by the Center prior to the completion of the initial conformance batch phase of process validation. The manufacture of the initial conformance batches should be successfully completed prior to commercial distribution, except as identified below.

공정 밸리데이션의 최초 적합성 확증 배치 단계가 완료되기 전에 해당 센터가 NDA를 승인할 수도 있다. 아래에 정리된 경우를 제외하고, 최초 적합성 확증 배치 제조는 상업적 유통에 앞서 성공적으로 완료되어야 한다.

2. 승인전 실사 시의 밸리데이션 활동 실사(Inspection of validation activities during a pre-approval inspection):

If a pre-approval inspection is performed, the inspection team should audit and assess any available process validation protocols, activities, data, and information, whether or not completed, and report to the firm any deficiencies. The appropriate division within the OPQO or OBPO should recommend withholding approval of an application, if any completed validation efforts include data of questionable integrity or demonstrate that the process is not under control and the firm has not committed to making appropriate changes. Refer also to the Center pre-approval inspection compliance programs for additional guidance.

승인전 실사를 하는 경우, 심사팀은 완료 여부와 상관없이 가능한 모든 공정 밸리데이션 프로토콜, 활동, 데이터, 정보를 감사하고 평가하며 결함 사항이 있으면 지적한다. 완료된 밸리데이션 결과에서 의심스러운 데이터가 발견되거나 공정이 관리 상태에 있지 않으며 해당 업체가 적절한 변경 조치를 추진하지 않은 것으로 밝혀지면, OPQO나 OBPO의 담당 부서가 신청 문서 승인의 보류를 권고해야 한다. 자세한 사항은 해당 센터의 승인전 실사 프로그램을 참조한다.

If during a pre-approval inspection, process validation activities are found significantly deficient for an approved product made by a process similar to that of the subject of the pre-approval inspection and for which a warning letter or regulatory action will be proposed, the appropriate division within the respective OPQO or OBPO should recommend withholding approval of the application.

승인전 실사 과정에서 승인전 실사 대상 제품과 유사한 공정으로 만든 기승인 제품의 공정 밸리데이션에서 중요 결함이 발견되고 이에 대하여 경고 공문을 발행하거나 규제 조치를 취할 예정인 경우, OPQO나 OBPO의 담당 부서가 해당 신청 문서 승인의 보류를 권고해야 한다.

3. 승인후 실사 시의 밸리데이션 활동 실사(Inspection of validation activities during a post-approval inspection):

If the initial conformance batch validation activities for a particular approved product were not substantially inspected and found satisfactory during the pre-approval inspection, the appropriate division within OPQO or OBPO should cover this activity for the approved application or a substantially similar process/product during the next routine CGMP inspection (see Compliance Programs 7356.002 for human drugs, and 7371.001 for animal drugs).

승인된 특정 제품의 최초 적합성 확증 배치 밸리데이션 활동을 승인전 실사 단계에서 충분히 실사하고 적합한지 평가하지 않았다면, 다음 정기 CGMP 실사 시에 승인된 신청 제품 또는 실질적으로 유사한 공정/제품의 밸리데이션 활동을 OPQO나 OBPO의 담당 부서가 평가해야 한다(사람 의약품: CP 7356.002, 동물 의약품: CP 7371.001).

The appropriate division within OPQO or OBPO should inspect the firm's validation activities for the new product within the first year of manufacture at commercial scale (if not inspected during the pre-approval inspection), if any of the following conditions apply:

다음에 해당되는 경우에는 상업적 규모의 제조 이후 1년 이내에 새로운 제품의 밸리데이션 활동을 OPQO나 OBPO의 담당 부서가 실시해야 한다(승인전 실사 시에 실시하지 않은 경우).

- a. the new drug is the first produced by the manufacturing site;
새로운 의약품이 해당 제조 시설에서 처음으로 제조되는 제품인 경우.
- b. the firm has had previous problems validating a similar process for another product;
다른 제품의 유사한 공정을 밸리데이션할 때 문제가 발생했던 경우.
- c. the product is manufactured by equipment or process that is substantially different from equipment or processes previously used by this firm; or,
해당 업체가 예전에 사용했던 설비나 공정과 실질적으로 다른 설비나 공정으로 제품을 제조하는 경우.
- d. the product is made by a process involving inherently variable unit operations or complex operations or procedures (see Compliance Programs 7356.002 for human drugs, and 7371.001 for animal drugs; and consult further with the respective Center's reviewing office for the product being inspected and/or the Office of Compliance subject contact for further guidance).
내재적으로 가변적인 단위 작업 또는 복잡한 작업이나 절차로 구성된 공정으로 제품을 제조하는 경우(사람 의약품: CP 7356.002, 동물 의약품: CP 7371.001, 자세한 사항은 실사 대상 제품의 심사 담당 부서 및/또는 OC에 문의).

If none of the above conditions apply, the district should evaluate validation activities for new products during the next routine CGMP program inspection (7356.002). Alternatively, for sites with a history of successful validation efforts for related products made by similar processes the appropriate division within OPQO or OBPO may request the process validation protocol and report to be sent to the appropriate division office within OPQO or OBPO for audit and assessment. Based on the review of this information, additional on-site inspection, evaluation, and documentation of the information received may, or may not, be

conducted at the appropriate OPQO or OBPO division office discretion unless directed otherwise.

위의 경우에 모두 해당되지 않으면, 다음 정기 CGMP 실사 시에 새로운 제품의 밸리데이션 활동을 평가한다(7356.002). 또는 유사한 공정으로 만든 연관 제품의 밸리데이션을 성공적으로 수행한 적이 있는 시설인 경우, 공정 밸리데이션 프로토콜과 보고서를 OPQO나 OBPO의 담당 부서로 보낼 것을 OPQO나 OBPO의 담당 부서가 요청하여 감사하고 평가할 수 있다. 별도 지시가 없으면 이 정보의 검토 결과를 토대로 OPQO나 OBPO의 담당 부서가 자체적으로 판단해, 추가 현장 실사, 평가, 입수 정보의 문서화를 수행할 수도 있고 하지 않을 수도 있다.

If a firm's validation activities for the new product are found to have significant deficiencies (e.g., the initial conformance batch phase was not completed, the protocol was not followed or is inadequate, or validation data indicates process is not adequate), and one or more batches have been distributed, the appropriate division office within OPQO or OBPO should recommend regulatory action.

새로운 제품의 밸리데이션 활동에 중대한 결함이 있는 것으로 밝혀지고(예, 최초 적합성 확증 배치 단계 미완료, 프로토콜 미준수 또는 부적절, 공정이 적절하지 않음을 보여 주는 밸리데이션 데이터) 하나 이상의 배치가 출하되었다면, OPQO나 OBPO의 담당 부서가 규제 조치를 권고해야 한다.

Seizure of distributed batches should be considered when there are significant deficiencies with validation or the evidence demonstrates the product does not comply with specifications. Injunction should be considered when there are significant deficiencies or data demonstrating the process is not capable of producing product meeting the established specifications.

밸리데이션에 중대한 결함이 있거나 제품이 규격에 적합하지 않다는 증거가 있으면, 출하된 배치의 압류를 검토한다. 중대한 결함이 있거나 설정 규격에 부합하는 제품을 생산할 수 없는 공정임을 보여 주는 데이터가 있으면, 금지 명령을 고려한다.

4. 상업적 유통 이전에 최초 적합성 확증 배치 제조 완료(Completion of initial conformance batch manufacture prior to commercial distribution):

For some products, the completion of the initial conformance batch phase of process validation before the distribution of any one batch would require the manufacture of

unnneeded batches (e.g., certain orphan drug products), which would not be in the interest of public health. In addition, the completion of multiple batches before first distribution may also be impractical for a product with a very short shelf-life or that is intended for limited use (e.g., some radiopharmaceuticals). Therefore, the need to manufacture multiple conformance batches in advance of initial product distribution may not be needed under these circumstances. In such cases, product distribution may have occurred concurrently with the release (or approval for release) of each conformance batch.

한 배치의 유통에 앞서 공정 밸리데이션의 최초 적합성 확증 배치 단계를 완료하려면 필요하지 않은 배치를 제조해야 하는 경우도 있으며(예, 일부 희귀의약품), 이것이 공중 보건에 도움이 되지 않을 수 있다. 또한 유효 기간이 매우 짧거나 제한된 용도로만 사용되는 제품(예, 일부 방사성 의약품)은 첫 유통에 앞서 여러 배치를 만들기가 현실적으로 가능하지 않을 수도 있다. 이러한 경우에는 최초 제품 유통에 앞서 여러 적합성 확증 배치를 제조할 필요가 없다고 볼 수 있다. 이럴 때는 각 적합성 확증 배치의 승인(또는 출하 승인)과 동시에 제품을 유통할 수 있다.

The agency's evaluation of a firm's decision to release batches concurrent with the manufacture of the initial conformance batches should include review and/or audit and assessment of:

최초 적합성 확증 배치의 제조와 동시에 배치를 출하하기로 업체가 결정한 경우, 다음 사항을 포함해 검토 및/또는 감사와 평가를 실시한다.

- a. the firm's basis for justifying the distribution of individual batches prior to completion of the initial conformance batches (to include review of the product/process development effort);
최초 적합성 확증 배치의 완료에 앞서 개별 배치의 유통을 결정한 근거와 타당성(제품/공정 개발 활동의 검토 포함).
- b. the firm's protocol/plan and available data to verify that there are adequate batch controls and testing prior to release for distribution of each batch, and provides for adequate and timely assessment of the validity of the process once all initial conformance batches have been manufactured; and,
각 배치의 출하에 앞서 배치 관리와 시험을 적절하게 했는지 확인하고, 모든 최초 적합성 확증 배치를 제조한 다음에 공정의 유효성을 적시에 적절하게 평가하기 위한 프로토콜/계획서 및 관련 데이터.

- c. the firm's program for monitoring distributed batches and provisions for a rapid response to information suggesting the process is not under control (e.g., subsequent batch failures, production problems related to process design or equipment performance, complaints).

공정이 관리 상태에 있지 않음을 보여 주는 정보(예, 후속 배치의 이상, 공정 디자인 또는 설비 성능 관련 생산 문제, 불만)에 신속하게 대응하기 위한 대책과 유통된 배치의 모니터링을 위한 프로그램.

Advanced pharmaceutical science and engineering principles and manufacturing control technologies can provide a high level of process understanding and control capability. Use of these advanced principles and control technologies can provide a high assurance of quality by continuously monitoring, evaluating, and adjusting every batch using validated in-process measurements, tests, controls, and process endpoints. For manufacturing processes developed and controlled in such a manner, it may not be necessary for a firm to manufacture multiple conformance batches prior to initial distribution. Agency staff (field and Center) should discuss the need for conformance batches prior to distribution with the designated agency contacts, when inspecting firms employing these advanced pharmaceutical science and engineering principles and control technologies.

최신 제약 과학 및 엔지니어링 원칙 및 제조 관리 기술은 높은 수준의 공정 이해와 관리 능력을 제공할 수 있다. 이러한 최신 원칙과 관리 기술을 활용하면, 밸리데이션된 공정 측정, 시험, 관리, 공정 엔드포인트를 활용해 모든 배치를 연속적으로 모니터링, 평가, 조정함으로써 높은 수준의 품질 보증을 확보할 수 있다. 이러한 방식으로 개발하고 관리되는 제조 공정이라면, 최초 유통에 앞서 적합성 확증 배치를 많이 제조할 필요가 없을 것이다. 이와 같은 최신 제약 과학 및 엔지니어링 원칙 및 관리 기술을 채택한 회사를 심사할 때는, 유통 이전의 적합성 확증 배치 제조의 필요성에 대하여 관련 부서가 논의한다.

The appropriate division within OPQO or OBPO should consult with the appropriate agency contact before initiating regulatory action based on insufficient validation under the above circumstances.

상기 상황에서 밸리데이션이 충분하지 않아 규제 조치를 취한다면, OPQO나 OBPO의 담당 부서는 해당 부서와 미리 협의해야 한다.

5. API(Active Pharmaceutical Ingredients):

Under the broader statutory CGMP provisions of section 501(a)(2)(B) of the Act, process validation, including the manufacture of initial conformance batches, is also expected for Active Pharmaceutical Ingredients (APIs), but the specific expectations differ somewhat from those required for dosage form products. Refer to the Guidance for Industry, Q7A, GMP Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients, issued August, 2001, for details.

법 섹션 501(a)(2)(B)의 CGMP 조항에 의거하여 API도 최초 적합성 확증 배치 제조를 포함해 공정 밸리데이션을 해야 한다. 하지만 구체적인 부분은 완제의약품과 약간 다르다. 자세한 사항은 2001년 8월 발행된 가이드 문서 "Q7A API GMP 가이드"를 참조한다.

If the API for an application under review is already used in other approved or marketed dosage form products, and is being made by substantially the same process and scale as for the application under consideration for approval, the inspection should cover full process validation data and activities (including conformance batches), unless covered during a previous inspection of the API manufacturer. If validation is covered and significant deficiencies are found, the district is to recommend withholding approval of the dosage form application and consider proposing action to address the use of that API in other dosage form products.

심사 대상 신청 제품에 사용되는 API가 이미 승인 받았거나 시판 중인 다른 완제의약품에 사용되고 있으며 검토 대상 신청 제품과 실질적으로 동일한 공정과 스케일로 제조되는 경우, API 제조업체를 대상으로 실시했던 예전 실사에서 다루지 않았다면 전체 공정 밸리데이션 데이터와 활동(적합성 확증 배치 포함)을 실사해야 한다. 밸리데이션에서 중대한 결함이 발견되면, 해당 완제의약품 신청 승인의 보류를 권고하고 다른 완제의약품 제조에 그 API를 사용하는 것에 대한 조치의 제안을 고려한다.

If the API for an application under review is a new molecular entity or is being manufactured by a process substantially new in design or scale to the site of manufacture, approval of the dosage form incorporating the API is not to be delayed by the performance of initial conformance batches for the API. However, the inspection team is to audit and assess any available process validation protocols, activities, data, and information, whether or not completed, and report to the firm any deficiencies. The appropriate division office within OPQO or OBPO should recommend withholding approval of an application if any completed API validation efforts include data of questionable integrity or demonstrate that the API process is not under control and the firm has not committed to making appropriate

changes.

심사 대상 신청 제품에 사용되는 API가 NME이거나 해당 제조 시설에서 실질적으로 새로운 디자인 또는 스케일의 공정으로 제조된다면, 그 API를 투입하여 제조되는 완제의약품의 승인은 해당 API의 최초 적합성 확증 배치 수행 여부에 따라 지체되지 않는다. 하지만 실사팀은 완료 여부와 상관없이 가능한 모든 공정 밸리데이션 프로토콜, 활동, 데이터, 정보를 감사하고 평가하며 결함 사항이 있으면 지적한다. 완료된 밸리데이션 결과에서 의심스러운 데이터가 발견되거나 API 공정이 관리 상태에 있지 않으며 해당 업체가 적절한 변경 조치를 추진하지 않은 것으로 밝혀지면, OPQO나 OBPO의 담당 부서가 신청 문서 승인의 보류를 권고해야 한다.

Some biotech NDAs include information about the validation of the manufacturing process for the API, and this information is reviewed in conjunction with the other chemistry, manufacturing, and controls information in the application. In these cases, the inspection team should audit the accuracy and completeness of the data and information submitted to the application. Potentially objectionable findings should be handled consistent with the applicable compliance program and include consultation with the respective Center reviewer and/or compliance officer before making any formal objection to the firm.

일부 생명 공학 NDA에 API 제조 공정의 밸리데이션에 관한 정보를 포함시키며, 이 정보를 신청 문서 중의 다른 CMC 정보와 연계하여 심사한다. 이 경우에 실사팀은 신청 문서에 포함된 데이터와 정보의 정확성과 완벽성을 감사해야 한다. 문제 부분이 발견되면 해당 CP에 따라 처리하고, 공식 기각 결정을 내리기 전에 해당 센터 심사자 및/또는 CO와 협의한다.

If during a pre-approval inspection of the API manufacturer, process validation activities are found significantly deficient for an API made by a process similar to that of the API under inspection, and for which a warning letter or other regulatory action will be proposed, the appropriate division office within OPQO or OBPO should recommend withholding approval of the dosage form application. The appropriate division office within OPQO or OBPO should also recommend withholding approval if the API firm has not established or is not following an adequate initial conformance batch validation plan/protocol or when the process is not under control, as demonstrated by repeated batch failures due to manufacturing process variability.

API 제조업체의 승인전 실사 과정에서 실사 대상 API와 유사한 공정으로 만든 API의 공정 밸리데이션 활동에서 중요 결함이 발견되고 이에 대하여 경고 공문을 발행하거나 규제

조치를 취할 예정인 경우, OPQO나 OBPO의 담당 부서가 해당 완제의약품 신청 문서 승인의 보류를 권고해야 한다. 또한 API 업체가 적절한 최초 적합성 확증 배치 밸리데이션 계획서/프로토콜을 만들지 않았거나 이를 준수하지 않은 경우, 또는 제조 공정 편차로 인해 배치 이상이 반복해서 나타난 점에 비추어 공정이 관리 상태에 있지 않을 때는 OPQO나 OBPO의 담당 부서가 승인 보류를 권고해야 한다.

If batches have been distributed, the appropriate division office within OPQO or OBPO should consider recommending an appropriate regulatory action.

배치가 이미 유통되었다면 OPQO나 OBPO의 담당 부서는 적절한 규제 조치의 권고를 검토해야 한다.

NOTE: This compliance policy guide (CPG) also applies to pre-market approval applications submitted to the Center for Veterinary Medicine (NADAs or ANADAs). The CPG reference may be found at Sec. 638.100 (7125.38).

주: 이 CPG는 CVM에 제출된 시판전 승인 신청(NADA 또는 ANADA)에도 적용된다. CPG 참고 정보는 섹션 638.100(7125.38)에서 확인할 수 있다.

Issued: 08/30/1993

Revised: 03/12/2004