

one year after the expiry date of the batch assigned by the manufacturer, or for three years after distribution of the batch, whichever is the longer. For APIs with retest dates, similar reserve samples should be retained for three years after the batch is completely distributed by the manufacturer.

API 배치별로 적절하게 식별 표시한 보관 검체를 제조업체가 부여한 그 배치의 유효 일자 이후 1년 또는 그 배치의 출하 이후 3년 가운데 더 긴 기간 동안 보관한다. 재시험 일자가 부여된 API인 경우에는 해당 배치가 제조업체에서 모두 출하된 이후 3년 동안 보관 검체를 보관한다.

- 11.72 The reserve sample should be stored in the same packaging system in which the API is stored or in one that is equivalent to or more protective than the marketed packaging system. Sufficient quantities should be retained to conduct at least two full compendial analyses or, when there is no pharmacopoeial monograph, two full specification analyses.

보관 검체는 API 보관을 위한 것과 동일한 포장 시스템 또는 시판용 포장 시스템과 동등 이상의 보호 상태로 보관한다. 공정서에 규정된 모든 시험을 최소 2회 실시할 수 있는 충분한 수량을 보관하거나, 약전에 해당 항목이 없는 경우에는 규격 문서에 의거한 모든 시험을 2회 실시할 수 있는 충분한 수량을 보관한다.

12. 밸리데이션(VALIDATION)

12.1 밸리데이션 방침(Validation Policy)

- 12.10 The company's overall policy, intentions, and approach to validation, including the validation of production processes, cleaning procedures, analytical methods, in-process control test procedures, computerized systems, and persons responsible for design, review, approval and documentation of each validation phase, should be documented.

생산 공정, 세척 절차, 분석 방법, IPC 시험 방법, 컴퓨터화 시스템의 밸리데이션을 포함하여 회사의 전반적인 밸리데이션 방침, 목표, 방식과 각 밸리데이션 단계의 디자인, 검토, 승인, 문서 관리를 책임지는 자를 문서화한다.

- 12.11 The critical parameters/attributes should normally be identified during the development stage or from historical data, and the ranges necessary for the reproducible operation should be defined. This should include:

다음과 같이 개발 단계에서 또는 과거 데이터를 통해 중요 파라미터/특성 요소를 파악하고 재현 가능한 공정에 필수적인 범위를 규정한다.

- Defining the API in terms of its critical product attributes;
API의 주요 제품 특성 규정
- Identifying process parameters that could affect the critical quality attributes of the API;
API의 주요 품질 특성에 영향을 줄 수 있는 공정 파라미터 파악
- Determining the range for each critical process parameter expected to be used during routine manufacturing and process control.
정기 제조 및 공정 관리에 적용될 것으로 예상되는 각 주요 공정 파라미터의 범위 결정.

12.12 Validation should extend to those operations determined to be critical to the quality and purity of the API.

API의 품질과 순도에 중요하다고 판단되는 작업까지 밸리데이션을 실시한다.

12.2 밸리데이션 문서(Validation Documentation)

12.20 A written validation protocol should be established that specifies how validation of a particular process will be conducted. The protocol should be reviewed and approved by the quality unit(s) and other designated units.

특정 공정의 밸리데이션 실시 방법을 구체적으로 규정한 밸리데이션 프로토콜을 작성한다. 품질 조직과 기타 지정 조직이 프로토콜을 검토하고 승인한다.

12.21 The validation protocol should specify critical process steps and acceptance criteria as well as the type of validation to be conducted (e.g. retrospective, prospective, concurrent) and the number of process runs.

중요 공정 단계와 허용 기준, 그리고 밸리데이션의 유형(예, 회고적, 예측적, 동시적), 공정 횟수를 밸리데이션 프로토콜에 지정한다.

12.22 A validation report that cross-references the validation protocol should be prepared, summarising the results obtained, commenting on any deviations observed, and

drawing the appropriate conclusions, including recommending changes to correct deficiencies.

밸리데이션 프로토콜을 상호 참조하여, 결과의 요약 정리, 일탈에 대한 의견, 적절한 결론 도출 및 문제점 해결에 필요한 변경 권고 등을 포함하는 밸리데이션 보고서를 작성한다.

- 12.23 Any variations from the validation protocol should be documented with appropriate justification.

밸리데이션 프로토콜과 다른 부분을 기록하고 타당성을 기술한다.

12.3 적격성평가(Qualification)

- 12.30 Before starting process validation activities, appropriate qualification of critical equipment and ancillary systems should be completed. Qualification is usually carried out by conducting the following activities, individually or combined:

공정 밸리데이션을 시작하기 전에, 주요 설비와 부대 시스템의 적격성평가를 적절하게 완료한다. 다음 항목을 개별적으로 또는 조합하여 적격성평가를 실시한다.

- Design Qualification (DQ): documented verification that the proposed design of the facilities, equipment, or systems is suitable for the intended purpose.
설계 적격성평가(DQ): 시설, 설비 또는 시스템의 디자인이 예정 목적에 적합한지 확인하고 문서화한다.

- Installation Qualification (IQ): documented verification that the equipment or systems, as installed or modified, comply with the approved design, the manufacturer's recommendations and/or user requirements.

설치 적격성평가(IQ): 설치 상태 또는 변형 상태의 설비나 시스템이 승인된 디자인, 제조업체의 권고 사항 및/또는 사용자 기준에 부합하는지 확인하고 문서화한다.

- Operational Qualification (OQ): documented verification that the equipment or systems, as installed or modified, perform as intended throughout the anticipated operating ranges.

운전 적격성평가(OQ): 설치 또는 변형 상태의 설비나 시스템이 예상 운전 범위에서 의도한 바의 성능을 발휘하는지 확인하고 문서화한다.

- Performance Qualification (PQ): documented verification that the equipment and ancillary systems, as connected together, can perform effectively and reproducibly based on the approved process method and specifications.

성능 적격성평가(PQ): 설비와 부대 시스템이 서로 연결된 상태에서 승인된 공정 방법과 규격에 따라 효과적이고 재현성 있게 성능을 발휘하는지 확인하고 문서화한다.

12.4 공정 밸리데이션 방식(Approaches to Process Validation)

- 12.40 Process Validation (PV) is the documented evidence that the process, operated within established parameters, can perform effectively and reproducibly to produce an intermediate or API meeting its predetermined specifications and quality attributes.

공정 밸리데이션(PV)은 설정된 파라미터 이내에서 공정을 진행할 때, 사전 설정 규격과 품질 특성에 부합하는 중간 제품이나 API가 효과적이고 재현성 있게 생산될 수 있다는 증거 문서를 확보하는 활동이다.

- 12.41 There are three approaches to validation. Prospective validation is the preferred approach, but there are exceptions where the other approaches can be used. These approaches and their applicability are listed below.

3가지 밸리데이션 방식이 있다. 예측적 밸리데이션이 바람직하지만 다른 방식을 적용할 수 있는 예외적인 경우도 있다. 밸리데이션 방식과 각 방식의 적용 대상은 아래와 같다.

- 12.42 Prospective validation should normally be performed for all API processes as defined in 12.12. Prospective validation performed on an API process should be completed before the commercial distribution of the final drug product manufactured from that API.

일반적으로 12.12에 규정된 바와 같이 모든 API 공정에 대해 예측적 밸리데이션을 실시한다. API를 투입하여 제조된 최종 완제 의약품의 상업적 유통 이전에 API 공정의 예측적 밸리데이션을 완료한다.

- 12.43 Concurrent validation can be conducted when data from replicate production runs are unavailable because only a limited number of API batches have been produced,

API batches are produced infrequently, or API batches are produced by a validated process that has been modified. Prior to the completion of concurrent validation, batches can be released and used in final drug product for commercial distribution based on thorough monitoring and testing of the API batches.

제한된 수의 API 배치가 생산되거나, API 배치가 부정기적으로 생산되거나, API 배치가 밸리데이션된 공정의 변형을 통해 생산되어 생산 공정의 반복을 통한 데이터 확보가 가능하지 않은 경우에 동시적 밸리데이션을 할 수 있다. API 배치의 철저한 모니터링과 시험에 근거하여, 동시적 밸리데이션의 완료 이전에 배치가 출하되어 상업적 판매용 최종 완제 의약품 제조에 사용될 수 있다.

12.44 An exception can be made for retrospective validation for well established processes that have been used without significant changes to API quality due to changes in raw materials, equipment, systems, facilities, or the production process. This validation approach may be used where:

원료, 설비, 시스템, 시설 또는 생산 공정의 변경에 따른 API 품질의 중대한 변경 없이 사용되었던 확립된 공정인 경우에 예외적으로 회고적 밸리데이션을 할 수 있다. 이 밸리데이션 방식을 다음 경우에 적용할 수 있다.

- (1) Critical quality attributes and critical process parameters have been identified;
중요 품질 특성과 중요 공정 파라미터가 파악된 경우.
- (2) Appropriate in-process acceptance criteria and controls have been established;
적절한 공정 관리 허용 기준과 관리 방법이 확립된 경우.
- (3) There have not been significant process/product failures attributable to causes other than operator error or equipment failures unrelated to equipment suitability; and
설비 적합성과 관계 없는 작업자 실수나 설비 이상 이외의 다른 원인에 의한 중요 공정/제품 이상이 없었던 경우.
- (4) Impurity profiles have been established for the existing API.
기존 API의 불순물 프로파일이 확립된 경우.

12.45 Batches selected for retrospective validation should be representative of all batches made during the review period, including any batches that failed to meet

specifications, and should be sufficient in number to demonstrate process consistency. Retained samples can be tested to obtain data to retrospectively validate the process.

회고적 밸리데이션을 위해 선정된 배치는 규격에 적합하지 않았던 배치를 포함해 검토 기간에 제조된 모든 배치를 대표하고, 공정 일관성을 증명할 수 있을 정도로 충분해야 한다. 공정의 회고적 밸리데이션에 필요한 데이터를 확보하기 위해 보관 검체를 시험할 수도 있다.

12.5 공정 밸리데이션 프로그램(Process Validation Program)

- 12.50 The number of process runs for validation should depend on the complexity of the process or the magnitude of the process change being considered. For prospective and concurrent validation, three consecutive successful production batches should be used as a guide, but there may be situations where additional process runs are warranted to prove consistency of the process (e.g., complex API processes or API processes with prolonged completion times). For retrospective validation, generally data from ten to thirty consecutive batches should be examined to assess process consistency, but fewer batches can be examined if justified.

공정의 복잡도나 검토 대상 공정 변경의 규모에 따라 밸리데이션을 위한 공정 실행 횟수를 결정한다. 예측적 밸리데이션과 동시적 밸리데이션인 경우에 3회 연속 배치를 생산하여 적합한 결과를 확보하는 것을 목표로 할 수 있지만, 공정 일관성을 증명하기 위해 추가로 공정을 진행해야 하는 경우도 있다(예, API 공정이 복잡한 경우 또는 API 공정 완료까지 오래 걸리는 경우). 회고적 밸리데이션인 경우에 일반적으로 연속 10개 배치 내지 30개 배치의 데이터를 조사하여 공정의 일관성을 평가하지만, 타당성이 있으면 더 적은 수의 배치를 조사할 수도 있다.

- 12.51 Critical process parameters should be controlled and monitored during process validation studies. Process parameters unrelated to quality, such as variables controlled to minimize energy consumption or equipment use, need not be included in the process validation.

공정 밸리데이션 시에 중요 공정 파라미터를 관리하고 모니터링한다. 에너지 소비나 설비 사용을 최소화하기 위해 관리하는 변수 등 품질과 관련 없는 공정 파라미터는 공정 밸리데이션에 포함시킬 필요가 없다.

- 12.52 Process validation should confirm that the impurity profile for each API is within the

limits specified. The impurity profile should be comparable to or better than historical data and, where applicable, the profile determined during process development or for batches used for pivotal clinical and toxicological studies.

공정 밸리데이션을 통해 각 API의 불순물 프로파일이 지정 기준 이내임이 확인되어야 한다. 불순물 프로파일은 과거 데이터와 해당되는 경우에는 공정 개발 시에 확인된 프로파일이나 중추 임상 시험과 독성 시험에 사용된 배치의 불순물 프로파일과 비교하여 동등 이상이어야 한다.

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

- 12.60 Systems and processes should be periodically evaluated to verify that they are still operating in a valid manner. Where no significant changes have been made to the system or process, and a quality review confirms that the system or process is consistently producing material meeting its specifications, there is normally no need for revalidation.

시스템과 공정을 주기적으로 평가하여 유효한 상태로 운영되고 있는지 확인한다. 시스템이나 공정에 중대한 변경이 없고 시스템이나 공정이 규격에 부합하는 제품을 일관되게 생산한다는 것이 품질 검토를 통해 확인되면, 일반적으로 재밸리데이션을 할 필요가 없다.

12.7 세척 밸리데이션(Cleaning Validation)

- 12.70 Cleaning procedures should normally be validated. In general, cleaning validation should be directed to situations or process steps where contamination or carryover of materials poses the greatest risk to API quality. For example, in early production it may be unnecessary to validate equipment cleaning procedures where residues are removed by subsequent purification steps.

세척 절차를 밸리데이션한다. 일반적으로 세척 밸리데이션은 물질의 이월이나 오염으로 인하여 API 품질에 큰 리스크가 발생할 가능성이 있는 공정 단계나 상황을 대상으로 실시한다. 예를 들어 잔류물이 이후 정제 과정을 거치며 제거된다면, 생산 초기 단계에 사용되는 설비의 세척 절차 밸리데이션이 필요하지 않을 수도 있다.

- 12.71 Validation of cleaning procedures should reflect actual equipment usage patterns. If various APIs or intermediates are manufactured in the same equipment and the

equipment is cleaned by the same process, a representative intermediate or API can be selected for cleaning validation. This selection should be based on the solubility and difficulty of cleaning and the calculation of residue limits based on potency, toxicity, and stability.

실제 설비 사용 패턴을 반영하여 세척 절차를 밸리데이션한다. 동일 설비에서 다양한 API 또는 중간 제품이 제조되며 그 설비를 동일한 방법으로 세척하는 경우, 대표적인 중간 제품이나 API를 선정해 세척 밸리데이션을 할 수 있다. 이때 용해성과 세척의 어려움을 고려해 선정하며, 잔류물 기준은 역가, 독성, 안정성을 근거로 계산한다.

- 12.72 The cleaning validation protocol should describe the equipment to be cleaned, procedures, materials, acceptable cleaning levels, parameters to be monitored and controlled, and analytical methods. The protocol should also indicate the type of samples to be obtained and how they are collected and labelled.

세척 밸리데이션 프로토콜에 세척 대상 설비, 세척 절차, 사용 물품, 허용 수준, 모니터링 및 관리 대상 파라미터, 분석 방법을 기술한다. 또한 채취 대상 검체의 종류와 검체 채취 및 표시 방법을 프로토콜에 기술한다.

- 12.73 Sampling should include swabbing, rinsing, or alternative methods (e.g., direct extraction), as appropriate, to detect both insoluble and soluble residues. The sampling methods used should be capable of quantitatively measuring levels of residues remaining on the equipment surfaces after cleaning. Swab sampling may be impractical when product contact surfaces are not easily accessible due to equipment design and/or process limitations (e.g., inner surfaces of hoses, transfer pipes, reactor tanks with small ports or handling toxic materials, and small intricate equipment such as micronizers and microfluidizers).

검체 채취 방법으로는 스왑, 린스 또는 기타 용해성 및 불용성 잔류물 검출에 적절한 방법(예, 직접 추출)이 있다. 검체 채취 방법은 세척 이후 설비 표면에 존재하는 잔류물의 수준을 정량적으로 측정할 수 있어야 한다. 설비 디자인 및/또는 공정 제약(예, 호스의 내부 표면, 이송 파이프, 독성 물질을 취급하거나 작은 포트가 구비된 반응기 탱크, 마이크로나이저와 마이크로플루다이어 같은 작고 복잡한 설비) 때문에 제품 접촉 표면에 용이하게 접근할 수 없는 경우에는 스왑 검체 채취 방법이 현실적으로 어려울 수 있다.

- 12.74 Validated analytical methods having sensitivity to detect residues or contaminants

should be used. The detection limit for each analytical method should be sufficiently sensitive to detect the established acceptable level of the residue or contaminant. The method's attainable recovery level should be established. Residue limits should be practical, achievable, verifiable and based on the most deleterious residue. Limits can be established based on the minimum known pharmacological, toxicological, or physiological activity of the API or its most deleterious component.

잔류물이나 오염물을 검출할 수 있는 민감도를 지닌 밸리데이션된 분석 방법을 사용한다. 각 분석 방법의 검출 한계는 잔류물이나 오염물에 대해 설정된 허용 수준을 검출할 수 있을 정도로 충분히 민감해야 한다. 분석 방법의 달성 가능한 회수 수준을 확립한다. 잔류물 기준은 실제적이고 달성 가능하며 확인 가능해야 하고 가장 유해한 잔류물을 토대로 설정한다. API 또는 가장 유해한 성분의 최소 약리, 독성, 생리 활성을 근거로 기준을 정할 수 있다.

- 12.75 Equipment cleaning/sanitization studies should address microbiological and endotoxin contamination for those processes where there is a need to reduce total microbiological count or endotoxins in the API, or other processes where such contamination could be of concern (e.g., non-sterile APIs used to manufacture sterile products).

API에 존재하는 총 미생물 수 또는 엔도톡신의 감소가 필요한 공정이나 그러한 오염이 문제가 될 수 있는 공정(예, 무균 의약품 제조에 사용되는 비무균 API)인 경우에, 설비 세척/위생 처리 시험 시에 미생물 오염과 엔도톡신 오염 문제를 평가한다.

- 12.76 Cleaning procedures should be monitored at appropriate intervals after validation to ensure that these procedures are effective when used during routine production. Equipment cleanliness can be monitored by analytical testing and visual examination, where feasible. Visual inspection can allow detection of gross contamination concentrated in small areas that could otherwise go undetected by sampling and/or analysis.

밸리데이션 이후에 적절한 주기로 세척 절차를 모니터링하여 일상 생산 시에 해당 세척 절차가 효과적임을 확인한다. 설비 청결도를 분석 시험과 타당성이 있는 경우에 시각 검사로 모니터링할 수 있다. 검체 채취 및/또는 분석을 통해 확인할 수 없는, 작은 부분에 집중된 오염을 시각 검사 방법으로 찾아낼 수도 있다.

12.8 분석 방법 밸리데이션(Validation of Analytical Methods)

- 12.80 Analytical methods should be validated unless the method employed is included in the relevant pharmacopoeia or other recognised standard reference. The suitability of all testing methods used should nonetheless be verified under actual conditions of use and documented.

관련 약전 또는 기타 인정되는 참고 문헌에 기술된 방법을 사용하지 않는다면 분석 방법을 밸리데이션해야 한다. 그럼에도 불구하고 모든 시험 방법의 적합성을 실제 사용 조건에서 베리피케이션하고 문서화한다.

- 12.81 Methods should be validated to include consideration of characteristics included within the ICH guidelines on validation of analytical methods. The degree of analytical validation performed should reflect the purpose of the analysis and the stage of the API production process.

ICH의 분석 방법 밸리데이션에 관한 가이드라인에 기술된 특성을 고려하여 분석 방법을 밸리데이션한다. 분석 방법 밸리데이션의 정도는 분석의 목적과 API 공정 단계를 반영하여 정한다.

- 12.82 Appropriate qualification of analytical equipment should be considered before starting validation of analytical methods.

분석 방법 밸리데이션을 시작하기 전에 분석 설비의 적절한 적격성평가를 고려해야 한다.

- 12.83 Complete records should be maintained of any modification of a validated analytical method. Such records should include the reason for the modification and appropriate data to verify that the modification produces results that are as accurate and reliable as the established method.

밸리데이션된 분석 방법의 변경에 관한 완벽한 기록을 구비한다. 이때 변경 이유와 기존 방법과 동등한 정확성과 신뢰성을 갖춘 결과가 변경된 방법으로 확보됨을 보여 주는 적절한 데이터를 포함시킨다.

13. 변경 관리(CHANGE CONTROL)

- 13.10 A formal change control system should be established to evaluate all changes that may affect the production and control of the intermediate or API.

중간 제품 또는 API의 생산 및 관리에 영향을 미칠 가능성이 있는 모든 변경을