

품질 관리 시험실 실사 가이드
(Guide To Inspections of Pharmaceutical Quality
Control Laboratories)

gmpeye

Note: This document is reference material for investigators and other FDA personnel. The document does not bind FDA, and does not confer any rights, privileges, benefits, or immunities for or on any person(s).

이 문서는 실사자 및 기타 FDA 직원을 위한 참고용 자료이다. 이 문서는 FDA의 공식 규정이 아니며 어느 누구에게 일체의 권리, 특권, 혜택 또는 면제를 부여하지도 않는다.

[목차]

1. 서론(INTRODUCTION)
2. 목적(OBJECTIVE)
3. 실사 준비(INSPECTION PREPARATION)
4. 실사 방법(INSPECTION APPROACH)
 - A. 공통(General)
 - B. 승인전(Pre-Approval)
5. 이상(OOS) 시험 결과(FAILURE (OUT-OF-SPECIFICATION) LABORATORY RESULTS)
 - A. 시험 오류(LABORATORY ERRORS)
 - B. 시험실 조사(LABORATORY INVESTIGATIONS)
 - C. 공식 조사(FORMAL INVESTIGATIONS)
 - D. 조사 관련 문서(INVESTIGATION DOCUMENTATION)
 - E. 조사 일정(INVESTIGATION TIME FRAMES)
6. 제품 이상(PRODUCT FAILURES)
7. 재시험(RETESTING)
8. 재검체채취(RESAMPLING)
9. 분석 결과의 평균(AVERAGING RESULTS OF ANALYSIS)
10. 블렌드 검체 채취와 시험(BLEND SAMPLING AND TESTING)
11. 미생물 시험(MICROBIOLOGICAL)
12. 검체 채취(SAMPLING)
13. 시험 기록서와 문서(LABORATORY RECORDS AND DOCUMENTATION)
14. 시험 표준 용액(LABORATORY STANDARD SOLUTIONS)
15. 시험 방법 밸리데이션(METHODS VALIDATION)
16. 설비(EQUIPMENT)
17. 원료 시험(RAW MATERIAL TESTING)
18. 공정 관리(IPC) 및 규격(IN PROCESS CONTROLS AND SPECIFICATIONS)
19. 안정성(STABILITY)
20. 컴퓨터화 시험실 데이터 획득 시스템(COMPUTERIZED LABORATORY DATA ACQUISITION SYSTEMS)
21. 시험실 관리(LABORATORY MANAGEMENT)

1. 서론(INTRODUCTION)

The pharmaceutical quality control laboratory serves one of the most important functions in pharmaceutical production and control. A significant portion of the CGMP regulations (21 CFR 211) pertain to the quality control laboratory and product testing. Similar concepts apply to bulk drugs.

의약품 품질 관리 시험실은 의약품 생산 및 관리에 있어서 가장 중요한 곳 가운데 하나이다. CGMP 규정(21 CFR 211)의 상당 부분은 품질 관리 시험실 및 제품 시험에 관한 것이다. 이와 유사한 개념이 벌크 의약품에도 적용된다.

This inspection guide supplements other inspectional information contained in other agency inspectional guidance documents. For example, Compliance Program 7346.832 requiring pre-approval NDA/ANDA inspections contains general instructions to conduct product specific NDA/ANDA inspection audits to measure compliance with the applications and CGMP requirements. This includes pharmaceutical laboratories used for in-process and finished product testing.

이 실사 가이드는 FDA의 다른 실사 가이드 문서에 기술된 정보를 보충한다. 예를 들어 승인전 NDA/ANDA 실사에 관한 CP 7346.832는, 신청 문서와 CGMP 기준의 준수 여부 평가를 위한 제품별 NDA/ANDA 실사에 대한 일반적인 사항을 제시한다. 여기에는 공정 시험과 완제품 시험을 위한 의약품 시험실에 대한 것도 포함된다.

2. 목적(OBJECTIVE)

The specific objective will be spelled out prior to the inspection. The laboratory inspection may be limited to specific issues, or the inspection may encompass a comprehensive evaluation of the laboratory's compliance with CGMP's. As a minimum, each pharmaceutical quality control laboratory should receive a comprehensive GMP evaluation each two years as part of the statutory inspection obligation.

실사에 앞서 목적을 명확하게 규정한다. 특정 사안에 국한하여 시험실을 실사할 수도 있고, 시험실이 CGMP 기준을 준수하는지 종합적으로 평가할 수도 있다. 기본적으로 각 의약품 품질 관리 시험실은 실사 규정에 따라 2년에 한 번은 전반적인 GMP 평가를 받아야 한다.

In general these inspections may include;

실사 대상은 일반적으로 다음과 같다.

- the specific methodology which will be used to test a new product
새로운 제품의 시험에 적용할 특정 시험 방법
- a complete assessment of laboratory's conformance with GMP's
시험실의 GMP 기준 준수 여부에 대한 종합 평가
- a specific aspect of laboratory operations
시험실 운영에 있어서 특정 부분

3. 실사 준비(INSPECTION PREPARATION)

FDA Inspection Guides are based on the team inspection approach and our inspection of a laboratory is consistent with this concept. As part of our effort to achieve uniformity and consistency in laboratory inspections, we expect that complex, highly technical and specialized testing equipment, procedures and data manipulations, as well as scientific laboratory operations will be evaluated by an experienced laboratory analyst with specialized knowledge in such matters.

FDA 실사 가이드는 팀 실사 방식을 바탕으로 하며, 시험실 실사 역시 이 개념에 따라 실시한다. 시험실 실사의 통일성과 일관성 확보를 위해, 복잡하고 기술적으로 상당히 전문화된 시험 설비, 절차, 데이터 처리, 과학적인 시험 업무를 해당 분야의 전문 지식을 갖추고 경험도 풍부한 시험자가 평가한다.

District management makes the final decision regarding the assignment of personnel to inspections. Nevertheless, we expect investigators, analysts and others to work as teams and to advise management when additional expertise is required to complete a meaningful inspection.

실사 인력 배치와 관련하여 지구 운영 책임자가 최종 결정을 내린다. 그러나 실사자, 시험자, 기타 전문가가 하나의 팀을 이루어 일하고, 유의미한 실사를 위해 전문가가 추가로 필요하다면 지구 운영 책임자에게 요청해야 할 것이다.

Team members participating in a pre-approval inspection must read and be familiar with Compliance Program 7346.832, Pre-Approval Inspections/Investigations. Relevant sections of the NDA or ANDA should be reviewed prior to the inspection; but if the application is not available from any other source, this review will have to be conducted using the company's copy of the application.

승인전 실사에 참여하는 팀원은 CP 7346.832 "승인전 실사/조사"를 반드시 읽고 숙지해야 한다. NDA 또는 ANDA의 관련 부분을 실사에 앞서 검토한다. 신청 문서를 구할 수 없는 경우에는 실사 대상 회사가 갖고 있는 신청 문서 사본을 검토한다.

Team members should meet, if possible, prior to the inspection to discuss the approach to the inspection, to define the roles of the team members, and to establish goals for completion of the assignment. Responsibilities for development of all reports should also be established prior to the inspection. This includes the preparation of the FDA 483.

가능하면 실사에 앞서 팀원이 모여 회의를 하며, 실사 방법을 논의하고 팀원의 역할을 규정하며 임무 완수를 위한 목표를 설정한다. 모든 보고서의 작성 책임 또한 실사에 앞서 정한다. FDA 483 문서의 작성 담당자도 정한다.

The Center for Drug Evaluation and Research (CDER) may have issued deficiency letters listing problems that the sponsor must correct prior to the approval of NDA/ANDA's and supplements. The inspection team is expected to review such letters on file at the district office, and they are expected to ask the plant for access to such letters. The team should evaluate the replies to these letters to assure that the data are accurate and authentic. Complete the inspection even though there has been no response to these letters or when the response is judged inadequate.

CDER은 NDA/ANDA와 변경 신청 문서의 승인에 앞서 신청업체가 보완해야 할 문제점을 정리한 공문을 발행하기도 한다. 실사팀은 지구 사무소에 보관된 이 공문을 검토하고 제조업체에도 공문을 요청한다. 또한 이 공문에 대한 답변서를 평가하여 데이터가 정확하고 사실인지 확인한다. 공문에 적절한 답변을 하지 않았거나 답변이 부적절한 것으로 판정되어도 실사를 마무리한다.

4. 실사 방법(INSPECTION APPROACH)

A. 공통(General)

In addition to the general approach utilized in a drug CGMP inspection, the inspection of a laboratory requires the use of observations of the laboratory in operation and of the raw laboratory data to evaluate compliance with CGMP's and to specifically carry out the commitments in an application or DMF. When conducting a comprehensive inspection of a laboratory, all aspects of the laboratory operations will be evaluated.

의약품 CGMP 실사에 적용되는 일반적인 방법 이외에도, 시험실 실사 시에는 작업 중인

시험 업무를 관찰하고 기초 시험 데이터를 검토하여, CGMP를 준수하는지 평가하며 신청 문서 또는 DMF에 지정된 것을 구체적으로 실행하는지 점검한다. 시험실을 종합적으로 실사할 때에는 모든 시험 업무를 평가한다.

Laboratory records and logs represent a vital source of information that allows a complete overview of the technical ability of the staff and of overall quality control procedures. SOPs should be complete and adequate and the operations of the laboratories should conform to the written procedures. Specifications and analytical procedures should be suitable and, as applicable, in conformance with application commitments and compendial requirements.

시험 기록서와 로그는 작업자의 기술적 능력과 전반적인 품질 관리 절차를 종합적으로 검토할 수 있는 중요한 정보에 해당된다. SOP는 완벽하고 적절해야 하며, 시험 업무는 절차 문서에 부합해야 한다. 규격서와 분석 절차 문서가 적합해야 하며, 해당되는 경우에는 신청 문서에 규정된 것과 공정서 기준에 부합해야 한다.

Evaluate raw laboratory data, laboratory procedures and methods, laboratory equipment, including maintenance and calibration, and methods validation data to determine the overall quality of the laboratory operation and the ability to comply with CGMP regulations.

기초 시험 데이터, 시험 절차와 방법, 유지관리와 교정을 포함한 시험 설비 관리, 시험 방법 밸리데이션 데이터를 검토하여, 시험 업무의 전반적인 품질과 CGMP 규정 준수 능력을 평가한다.

Examine chromatograms and spectra for evidence of impurities, poor technique, or lack of instrument calibration.

크로마토그램과 스펙트럼 자료를 조사하여 불순물, 기술적 문제, 장치 교정 결여의 증거를 찾는다.

Most manufacturers use systems that provide for the investigation of laboratory test failures. These are generally recorded in some type of log. Ask to see results of analyses for lots of product that have failed to meet specifications and review the analysis of lots that have been retested, rejected, or reworked. Evaluate the decision to release lots of product when the laboratory results indicate that the lot failed to meet specifications and determine who released them.

대다수 제조업체는 시험 문제 조사 시스템을 갖추고 있다. 이러한 시험 문제를 일반적으로 일정한 형식의 로그에 기록한다. 규격 부적합 제품 로트의 분석 결과를 요청하고, 재시험, 부적합 판정 또는 재작업 관련 로트의 분석 자료를 검토한다. 시험 결과를 보면 특정

로트가 규격에 적합하지 않았음에도 불구하고 그 로트의 출하를 승인했는지 평가하고, 출하 승인을 결정한 사람이 누구인지 확인한다.

B. 승인전(Pre-Approval)

Documents relating to the formulation of the product, synthesis of the bulk drug substance, product specifications, analysis of the product, and others are examined during the review process in headquarters. However, these reviews and evaluations depend on accurate and authentic data that truly represents the product.

제품 조제, 벌크 원료의약품 합성, 제품 규격, 제품 분석 등과 관련된 문서를 본청에서 심사할 때 평가한다. 그러나 이러한 검토와 평가를 위해서는, 해당 제품을 진정으로 대표하는 정확하고 믿을 수 있는 데이터가 있어야 한다.

Pre-approval inspections are designed to determine if the data submitted in an application are authentic and accurate and if the procedures listed in the application were actually used to produce the data contained in the application. Additionally, they are designed to confirm that plants (including the quality control laboratory) are in compliance with CGMP regulations.

승인전 실사는 신청 문서에 포함된 데이터가 사실이고 정확한지, 신청 문서에 기술된 방법이 실제로 신청 문서에 포함된 데이터를 생산하는데 사용된 것인지 확인하는데 목적이 있다. 또 다른 목적은 품질 관리 시험실을 포함해 해당 제조소가 CGMP 규정을 준수하는지 확인하는 것이다.

The analytical sections of drug applications usually contain only test results and the methods used to obtain them. Sponsors are not required to file all the test data because such action would require voluminous submissions and would often result in filing redundant information. Sponsors may deliberately or unintentionally select and report data showing that a drug is safe and effective and deserves to be approved. The inspection team must decide if there is valid and scientific justification for the failure to report data which demonstrates the product failed to meet its predetermined specifications.

의약품 신청 문서의 분석 관련 항목에는 일반적으로 시험 결과와 그 시험 결과를 얻는데 사용된 시험 방법을 기술한다. 신청업체가 모든 시험 데이터를 제출할 필요는 없다. 모든 시험 자료를 제출하면 제출할 문서의 양이 엄청날 것이며, 중복되는 정보가 포함될 수도 있기 때문이다. 의약품이 안전하고 유효하므로 승인을 받을 자격이 있음을 보여 주는 데이터만 신중하게 또는 별다른 의도 없이 신청업체가 선택하여 보고할 수 있다. 해당

제품이 사전 설정 규격에 부합하지 않았음을 보여 주는 데이터를 제출하지 않은 경우, 심사팀은 과학적으로 타당하고 유효한 이유가 있는지 파악해야 한다.

Coordination between headquarters and the field is essential for a complete review of the application and the plant. Experienced investigators and analysts may contact the review chemist (with appropriate supervisory concurrence) when questions concerning specifications and standards arise.

신청 문서와 제조소를 완벽하게 검토하려면 본청과 현장 사이의 협조가 필수적이다. 규격과 기준에 의문점이 있는 경우, 숙련된 조사관과 시험자가 (관리자의 협조를 얻어) 심사 담당자와 협의할 수도 있다.

Inspections should compare the results of analyses submitted with results of analysis of other batches that may have been produced. Evaluate the methods and note any exceptions to the procedures or equipment actually used from those listed in the application and confirm that it is the same method listed in the application. The analyst is expected to evaluate raw laboratory data for tests performed on the test batches (biobatches and clinical batches) and to compare this raw data to the data filed in the application.

제출 문서의 분석 결과와 생산된 다른 배치의 분석 결과를 비교한다. 시험 방법을 평가하고 신청 문서에 기술된 것과 실제로 사용된 절차 또는 설비를 비교해 다른 부분을 파악하고, 신청 문서에 기술된 것과 동일한 방법인지 확인한다. 시험자는 시험 배치(바이오 배치와 임상 배치)의 시험 기초 데이터를 평가하고 이 기초 데이터를 신청 문서에 포함된 데이터와 비교한다.

5. 이상(OOS) 시험 결과(FAILURE (OUT-OF-SPECIFICATION) LABORATORY RESULTS)

Evaluate the company's system to investigate laboratory test failures. These investigations represent a key issue in deciding whether a product may be released or rejected and form the basis for retesting, and resampling.

시험 이상 조사 시스템을 평가한다. 조사 결과를 바탕으로 제품의 적/부 또는 재시험/재검체채취를 결정한다.

In a recent court decision the judge used the term "out-of-specification" (OOS) laboratory result rather than the term "product failure" which is more common to FDA investigators and analysts. He ruled that an OOS result identified as a laboratory error by a failure investigation or an outlier test. The court provided explicit limitations on the use of outlier

tests and these are discussed in a later segment of this document. The court ruled on the use of retesting which is covered in a later segment of this document is not a product failure. OOS results fall into three categories:

최근 법원 판결에서 판사는 FDA 조사관과 시험자가 흔히 사용하는 “제품 이상”이라는 용어 대신 “OOS” 시험 결과라는 용어를 사용했다. 판사는 이상 조사나 이상치 시험을 통해 시험 오류로 파악된 “OOS 결과”는 제품 이상이 아니라고 판단했다. 법원은 이상치 시험의 활용에 명백하게 제한을 두었으며 이에 대해서는 이 문서의 뒷부분에서 설명한다. 법원은 이 문서의 뒷부분에서 다루는 재시험에 대해서도 판정했다. OOS 결과는 다음과 같이 세 가지로 구분된다.

- laboratory error
시험 오류
- non-process related or operator error
비 공정 관련 또는 작업자 오류
- process related or manufacturing process error
공정 관련 또는 제조 공정 오류

A. 시험 오류(LABORATORY ERRORS)

Laboratory errors occur when analysts make mistakes in following the method of analysis, use incorrect standards, and/or simply miscalculate the data. Laboratory errors must be determined through a failure investigation to identify the cause of the OOS. Once the nature of the OOS result has been identified it can be classified into one of the three categories above. The inquiry may vary with the object under investigation.

시험 오류는 시험자가 시험 방법에 따라 시험하는 과정에서 실수를 하거나 잘못된 표준품을 사용하거나 단순히 데이터 계산 과정에서 오류를 범한 경우에 발생한다. 조사를 통해 OOS 결과의 원인을 밝혀 시험 오류인지 결정한다. OOS 결과의 특성이 밝혀지면, 상기 세 가지 카테고리 가운데 하나로 분류할 수 있다. 조사 대상에 따라 조사 방법이 다양할 수 있다.

B. 시험실 조사(LABORATORY INVESTIGATIONS)

The exact cause of analyst error or mistake can be difficult to determine specifically and it is unrealistic to expect that analyst error will always be determined and documented.

Nevertheless, a laboratory investigation consists of more than a retest. The inability to identify an error's cause with confidence affects retesting procedures, not the investigation inquiry required for the initial OOS result.

시험자 오류나 실수가 발생한 정확한 이유를 구체적으로 파악하기 어려울 수 있으며, 시험자 오류가 항상 밝혀지고 문서화될 것이라고 기대하는 것은 비현실적이다. 그렇지만 재시험 이상의 것을 포함하여 시험실 조사를 실시해야 한다. 오류의 원인을 확실하게 파악하지 못하면 최초 OOS 결과에 대한 조사가 아니라 재시험 절차에 영향을 준다.

The firm's analyst should follow a written procedure, checking off each step as it is completed during the analytical procedure. We expect laboratory test data to be recorded directly in notebooks; use of scrap paper and loose paper must be avoided. These common sense measures enhance the accuracy and integrity of data.

제조업체 시험자는 절차 문서에 따라 작업을 하며, 분석 과정에서 각 단계가 완료되면 점검해야 한다. 시험 데이터를 노트북에 바로 기재하며, 종이 쪽지나 낱장 종이를 사용하지 않는다. 이와 같은 상식적인 대책이 데이터의 정확성과 완전성을 강화한다.

Review and evaluate the laboratory SOP for product failure investigations. Specific procedures must be followed when single and multiple OOS results are investigated. For the single OOS result the investigation should include the following steps and these inquiries must be conducted before there is a retest of the sample:

제품 이상 조사 SOP를 검토하고 평가한다. 단일 OOS 결과나 여러 OOS 결과를 조사할 때 지정 절차를 준수해야 한다. 단일 OOS 결과인 경우에 다음 단계에 따라 조사를 한다. 검체를 재시험하기 전에 이와 같은 조사를 실시해야 한다.

- the analyst conducting the test should report the OOS result to the supervisor
시험을 실시한 시험자가 OOS 결과를 관리자에게 보고한다.
- the analyst and the supervisor should conduct an informal laboratory investigation which addresses the following areas:
시험자와 관리자가 다음 사항을 중심으로 비공식 시험실 조사를 실시한다.
 1. discuss the testing procedure
시험 절차를 검토한다.
 2. discuss the calculation

계산 과정을 검토한다.

3. examine the instruments
장치를 검사한다.
4. review the notebooks containing the OOS result
OOS 결과가 기재된 노트북을 검토한다.

An alternative means to invalidate an initial OOS result, provided the failure investigation proves inconclusive, is the "outlier" test. However, specific restrictions must be placed on the use of this test.

이상 조사 결과가 확정적이지 않으면, 최초 OOS 결과를 무효화 할 수 있는 다른 방법이 "이상치" 시험이다. 하지만 이상치 시험의 활용에는 제한이 따른다.

1. Firms cannot frequently reject results on this basis.
제조업체는 이에 근거하여 결과를 빈번하게 기각할 수 없다.
2. The USP standards govern its use in specific cases only.
USP는 특별한 경우에만 이상치 시험을 활용하도록 규정했다.
3. The test cannot be used for chemical testing results. An initial content uniformity test was OOS followed by a passing retest. The initial OOS result was claimed the result of analyst error based on a statistical evaluation of the data. The court ruled that the use of an outlier test is inappropriate in this case.
화학 시험 결과에는 적용할 수 없다. 최초 함량 균일성 시험 결과가 OOS였어도 재시험에서 적합한 경우가 있었다. 예를 들어 데이터의 통계적 평가에 근거하여 최초 OOS 결과가 시험자 오류 때문이라고 주장했다. 그러나 법원은 이 경우에 이상치 시험을 적용한 것은 부적절하다고 판결했다.
4. It is never appropriate to utilize outlier tests for a statistically based test, i.e., content uniformity and dissolution.
함량 균일성과 용출 같은 통계 기반 시험인 경우에 이상치 시험을 적용하는 것은 절대적으로 부적절하다.

Determine if the firm uses an outlier test and evaluate the SOP.

제조업체가 이상치 시험 방법을 사용하는지 확인하고 SOP를 평가한다.

Determine that a full scale inquiry has been made for multiple OOS results. This inquiry involves quality control and quality assurance personnel in addition to laboratory workers to identify exact process or non process related errors. When the laboratory investigation is inconclusive (reason for the error is not identified) the firm:

여러 OOS 시험 결과에 대해서 전면적인 조사를 실시했는지 확인한다. 공정 관련 오류 또는 비공정 관련 오류인지 확인하기 위해 시험실 작업자 이외에도 품질 관리 및 품질 보증 작업자도 전면 조사에 참여한다. 시험실 조사에서 오류의 원인이 밝혀지지 않아 확실한 결론을 내릴 수 없으면, 제조업체는 다음과 같이 해야 한다.

1. Cannot conduct 2 retests and base release on average of three tests
재시험을 2회 실시하여 3개 시험 결과의 평균값에 의거해 적합으로 판정할 수 없다.
2. Cannot use outlier test in chemical tests
화학 시험인 경우에는 이상치 시험을 할 수 없다.
3. Cannot use a re-sample to assume a sampling or preparation error
검체 채취 과정이나 조제 과정의 오류를 가정하여 재검체 채취를 할 수 없다.
4. Can conduct a retest of different tablets from the same sample when a retest is considered appropriate (see criteria elsewhere)
재시험이 적절하다고 판단되는 경우에는(재시험 기준 참조), 동일 검체의 다른 정제로 재시험을 실시할 수 있다.

C. 공식 조사(FORMAL INVESTIGATIONS)

Formal investigations extending beyond the laboratory must follow an outline with particular attention to corrective action. The company must:

시험실 이외 부분까지 확대하여 공식 조사를 하는 경우에는 시정 조치에 특히 유의하면서 진행한다. 다음 사항을 준수해야 한다.

1. State the reason for the investigation

조사 이유를 분명히 한다.

2. Provide summation of the process sequences that may have caused the problem
문제를 유발했을 가능성이 있는 공정 단계를 요약한다.
3. Outline corrective actions necessary to save the batch and prevent similar recurrence
해당 배치를 살리고 유사 사태의 재발을 방지하는데 필요한 시정 조치를 기술한다.
4. List other batches and products possibly affected, the results of investigation of these batches and products, and any corrective action. Specifically:
영향을 받았을 가능성이 있는 다른 배치와 제품을 파악하고, 이들 배치와 제품의 조사 결과와 시정 조치를 문서화한다. 특히 다음 사항을 조사한다.
 - examine other batches of product made by the errant employee or machine
잘못된 기계나 문제 있는 작업자가 제조한 다른 배치를 조사한다.
 - examine other products produced by the errant process or operation
잘못된 공정이나 작업으로 생산된 다른 제품을 조사한다.
5. Preserve the comments and signatures of all production and quality control personnel who conducted the investigation and approved any reprocessed material after additional testing
조사를 실시하고 추가 시험 이후에 모든 재가공 물품을 승인한 생산 및 품질 관리 관련 모든 작업자의 의견과 서명을 구비한다.

D. 조사 관련 문서(INVESTIGATION DOCUMENTATION)

Analyst's mistakes, such as undetected calculation errors, should be specified with particularity and supported by evidence. Investigations along with conclusions reached must be preserved with written documentation that enumerates each step of the investigation. The evaluation, conclusion and corrective action, if any, should be preserved in an

investigation or failure report and placed into a central file.

드러나지 않은 계산 오류 같은 시험자 실수를 구체적으로 명기하고 관련 증거를 확보한다. 결론 도출까지의 조사 과정을 단계별로 기술한 문서를 만들고 보관한다. 평가, 결론, 시정 조치를 포함한 조사 또는 이상 보고서를 작성하고 중앙 문서 파일에 보관한다.

E. 조사 일정(INVESTIGATION TIME FRAMES)

All failure investigations should be performed within 20 business days of the problem's occurrence and recorded and written into a failure or investigation report.

모든 이상 조사는 문제 발생 시점부터 20업무일 이내에 실시하고 이상 보고서 또는 조사 보고서를 작성한다.

6. 제품 이상(PRODUCT FAILURES)

An OOS laboratory result can be overcome (invalidated) when laboratory error has been documented. However, non-process and process related errors resulting from operators making mistakes, equipment (other than laboratory equipment) malfunctions, or a manufacturing process that is fundamentally deficient, such as an improper mixing time, represent product failures.

시험 오류라고 결론이 나면, OOS 시험 결과를 무효화할 수 있다. 그러나 작업자 실수, 설비(시험 설비 이외) 오작동, 또는 부적절한 혼합 시간 등 기본적인 제조 공정 문제로 인해 발생한 비공정 및 공정 관련 오류는 제품 이상에 해당된다.

Examine the results of investigations using the guidance in section 5 above and evaluate the decision to release, retest, or rework products.

상기 5항에 의한 조사 결과를 검토하고 제품 승인, 재시험 또는 재작업 결정을 평가한다.

7. 재시험(RETESTING)

Evaluate the company's retesting SOP for compliance with scientifically sound and appropriate procedures. A very important ruling in one recent court decision sets forth a procedure to govern the retesting program. This district court ruling provides an excellent guide to use in evaluating some aspects of a pharmaceutical laboratory, but should not be considered as law, regulation or binding legal precedent. The court ruled that a firm should have a predetermined testing procedure and it should consider a point at which testing

ends and the product is evaluated. If results are not satisfactory, the product is rejected.

제조업체의 재시험 SOP가 과학적으로 타당하고 적절한지 평가한다. 최근 법원에서 재시험 프로그램과 관련하여 매우 중요한 판결을 내린 바 있다. 이 판결은 의약품 시험실을 평가하는데 적용할 수 있는 훌륭한 가이드라인을 제공하지만, 이 판결을 법이나 규정, 법적 구속력이 있는 선례로 간주할 수는 없다. 이에 따르면 제조업체는 미리 정해 놓은 시험 절차를 구비해야 하며 시험을 종료하고 제품을 평가할 시점을 정해 놓을 필요가 있다. 결과가 적합하지 않으면 해당 제품을 부적합으로 처리한다.

Additionally, the company should consider all retest results in the context of the overall record of the product. This includes the history of the product. The court ordered a recall of one batch of product on the basis of an initial content uniformity failure and no basis to invalidate the test result and on a history of content uniformity problems with the product, type of test performed, and in-process test results. Failing assay results cannot be disregarded simply on the basis of acceptable content uniformity results.

또한 제조업체는 해당 제품에 대한 전반적인 기록을 바탕으로 모든 재시험 결과를 평가해야 한다. 이때 제품 이력도 포함하여 검토한다. 법원은 최초 함량 균일성 시험 결과 부적합과 해당 제품, 시험 종류, 공정 시험 결과에서 나타난 함량 균일성 관련 문제의 이력에 근거하여 최초 시험 결과를 무효화할 근거가 없다고 보면서, 한 배치의 리콜을 명령했다. 또한 함량 균일성 시험 결과가 적합하였다고 하여, 부적합 함량 시험 결과를 무시해서는 안 된다.

The number of retests performed before a firm concludes that an unexplained OOS result is invalid or that a product is unacceptable is a matter of scientific judgment. The goal of retesting is to isolate OOS results but retesting cannot continue ad infinitum.

제조업체가 설명되지 않은 OOS 결과를 무효화하거나 어떤 제품을 부적합으로 판정하기 전에 실시하는 재시험 횟수를 과학적으로 결정해야 한다. 재시험의 목적은 OOS 결과를 분리하는 것이다. 하지만 재시험을 무한정 계속해서는 안 된다.

In the case of non-process and process-related errors, retesting is suspect. Because the initial tests are genuine, in these circumstances, additional testing alone cannot contribute to product quality. The court acknowledged that some retesting may precede a finding of non-process or process-based errors. Once this determination is made, however, additional retesting for purposes of testing a product into compliance is not acceptable.

비공정 관련 오류와 공정 관련 오류인 경우에 재시험은 적절하지 않다. 왜냐하면 최초 시험 결과가 진짜이므로, 이러한 상황에서는 추가 시험만으로 제품 품질을 확인할 수 없기

때문이다. 비공정 또는 공정 관련 오류를 밝히기에 앞서 재시험을 일부 할 수도 있음을 법원도 인정했다. 하지만 그렇게 하더라도, 기준에 맞는 결과를 얻을 목적으로 추가 재시험을 하는 것은 옳지 않다.

For example, in the case of content uniformity testing designed to detect variability in the blend or tablets, failing and non-failing results are not inherently inconsistent and passing results on limited retesting do not rule out the possibility that the batch is not uniform. As part of the investigation firms should consider the record of previous batches, since similar or related failures on different batches would be a cause of concern.

예를 들어 블렌드 또는 정제의 편차를 파악하기 위한 함량 균일성 시험인 경우, 적합 결과와 부적합 결과는 본질적으로 일관성이 없지 않으며, 제한된 재시험에서 적합 결과가 확보되어도 그 배치가 균일하지 않을 가능성이 배제되지 않는다. 다른 배치에서도 유사한 문제나 관련된 문제가 발생할 수 있으므로, 제조업체는 조사 시에 예전 배치의 기록서도 검토해야 한다.

Retesting following an OOS result is ruled appropriate only after the failure investigation is underway and the failure investigation determines in part whether retesting is appropriate. It is appropriate when analyst error is documented or the review of analyst's work is "inconclusive", but it is not appropriate for known and undisputed non-process or process related errors.

이상 조사를 진행하고 그 결과에 따라 재시험이 적절하다고 판단되는 경우에만, OOS 결과 발생 이후 재시험 실시가 적절한 것으로 볼 수 있다. 시험자 오류가 밝혀지거나 시험자 작업의 검토 결과가 "확실하지 않은 경우"에 재시험이 적절할 수 있다. 그러나 이미 알려진 사실이고 재론의 여지가 없는 비공정 또는 공정 관련 오류인 경우에는 재시험이 적절하지 않다.

The court ruled that retesting:

재시험에 대해 법원은 다음과 같이 판결했다.

- must be done on the same, not a different sample
다른 검체가 아니라 동일 검체로 재시험을 해야 한다.
- may be done on a second aliquot from the same portion of the sample that was the source of the first aliquot
1차 시험 분액의 출처였던 검체의 동일 부분에서 2차 분액을 확보해 재시험을

할 수 있다.

- may be done on a portion of the same larger sample previously collected for laboratory purposes
시험 목적으로 채취했던 것과 동일한 검체의 일부를 사용해 재시험을 할 수 있다.

8. 재검체채취(RESAMPLING)

Firms cannot rely on resampling. The court ordered the recall of one batch of product after having concluded that a successful resample result alone cannot invalidate an initial OOS result to release a product that has failed testing and retesting unless the failure investigation discloses evidence that the original sample is not representative or was improperly prepared. Evaluate each resampling activity for compliance with this guidance.

재검체채취에 의존해서는 안 된다. 이상 조사를 통해 최초 검체가 대표성이 없거나 부적절하게 조제되었다는 증거가 확보되지 못한 상태에서, 재검체를 채취하여 시험한 결과만으로 최초 OOS 결과를 무효화하고 최초 시험과 재시험을 통과하지 못했던 제품을 적합으로 판정하고 출하할 수 없다고 결론을 내리고, 법원이 해당 제품 배치의 리콜을 명령했다. 각 재검체채취 행위가 이 가이드라인에 부합하는지 평가한다.

9. 분석 결과의 평균(AVERAGING RESULTS OF ANALYSIS)

Averaging can be a rational and valid approach when the object under consideration is total product assay, but as a general rule this practice should be avoided. The court ruled that the firm must recall a batch that was released for content uniformity on the basis of averaged test results. because averages hide the variability among individual test results. This phenomenon is particularly troubling if testing generates both OOS and passing individual results which when averaged are within specification. Here, relying on the average figure without examining and explaining the individual OOS results is highly misleading and unacceptable. Content uniformity and dissolution results never should be averaged to obtain a passing value.

해당 시험 항목이 총 제품 함량에 관한 것이라면 평균값을 구하는 방식이 합리적이고 유효할 수 있으나, 이 방법을 일반적으로 적용하는 것은 피해야 한다. 법원은 시험 결과의 평균을 구하여 함량 균일성을 평가하고 이를 근거로 출하한 제품 배치를 리콜해야 한다고 판결한 바 있다. 왜냐하면 평균값은 개별 시험 결과 사이의 편차를 은폐하기 때문이다. OOS 결과와

적합 결과가 모두 있고 평균값이 규격 이내라면 특히 문제가 된다. 여기서 각 OOS 결과를 조사하거나 설명하지 않고 평균값에 근거하여 평가하는 것은 상당히 잘못되고 인정할 수 없는 방법이다. 함량 균일성과 용출 시험 결과의 평균값을 구하고, 이 평균값을 토대로 적합으로 판정해서는 안 된다.

In the case of microbiological turbidimetric and plate assays an average is preferred by the USP. In this case, it is good practice to include OOS results in the average unless an outlier test (microbiological assays) suggests the OOS is an anomaly.

미생물 탁도 및 플레이트 분석인 경우에 USP는 평균값 방식을 선호한다. 이 경우에 이상치 시험(미생물 분석)에서 OOS가 이례적인 것으로 나타나지 않으면, OOS 결과를 평균값 계산에 포함시키는 것은 문제가 되지 않는다.

10. 블렌드 검체 채취와 시험(BLEND SAMPLING AND TESTING)

The laboratory serves a vital function in blend testing which is necessary to increase the likelihood of detecting inferior batches. Blend uniformity testing cannot be waived in favor of total reliance on finished product testing because finished product testing is limited.

시험실은 잘못된 배치를 찾아낼 가능성을 높이는데 필수적인 블렌드 시험에서 중요한 역할을 한다. 최종 제품 시험에만 의존하여 블렌드 균일성 시험을 생략해서는 안 된다. 최종 제품 시험은 제한적이기 때문이다.

One court has ruled that sample size influences ultimate blend test results and that the sample size should resemble the dosage size. Any other practice would blur differences in portions of the blend and defeat the object of the test. If a sample larger than the unit must be taken initially, aliquots which resemble the dosage size should be carefully removed for the test, retests, and reserve samples. Obviously, the initial larger sample should not be subjected to any additional mixing or manipulation prior to removing test aliquots as this may obscure non-homogeneity.

검체량이 블렌드 시험 결과에 영향을 주며, 제품 투여량과 유사해야 한다는 판결이 있었다. 이와 다른 방법을 적용하면 블렌드 부위별 차이가 가려질 수 있으며, 시험 목적에 위배되기도 한다. 처음에 단위 용량보다 많은 검체를 채취해야 한다면, 제품 투여량과 유사한 분량을 시험, 재시험, 보관품 용도로 채취한다. 처음 채취한 다량의 검체를 추가로 혼합하거나 조작한 다음에 일정 시험액을 취해서는 안 된다. 이러한 행위는 비균질성을 은폐하는 결과로 이어질 수 있기 때문이다.

Multiple individual blend uniformity samples taken from different areas cannot be composited. However when variation testing is not the object of assay testing, compositing is permitted.

다양한 부분에서 취한 여러 개의 블렌드 균일성 검체를 섞어서는 안 된다. 그러나 편차 시험이 함량 시험의 목적이 아닌 경우에는 섞을 수도 있다.

If firms sample product from sites other than the blender, they must demonstrate through validation that their sampling technique is representative of all portions and concentrations of the blend. This means that the samples must be representative of those sites that might be problems; e.g. weak or hot spots in the blend.

블렌더 이외 위치에서 제품 검체를 채취하는 경우, 검체 채취 기법이 블렌드의 모든 부분과 농도를 대표함을 밸리데이션을 통해 증명해야 한다. 이는 검체가 문제 부위(예, 블렌드 가운데 취약 부위 또는 위험 부위)를 대표해야 한다는 의미이다.

11. 미생물 시험(MICROBIOLOGICAL)

The review of microbiological data on applicable dosage forms is best performed by the microbiologist (analyst). Data that should be reviewed include preservative effectiveness testing, bioburden data, and product specific microbiological testing and methods.

해당 제제의 미생물 시험 자료를 미생물 전문가(시험자)가 검토하는 것이 가장 좋다. 검토해야 할 자료로는 보존제 효능 시험, 바이오버든 데이터, 제품 특이적 미생물 시험과 방법이 있다.

Review bioburden (before filtration and/or sterilization) from both an endotoxin and sterility perspective. For drug substance labs evaluate methods validation and raw data for sterility, endotoxin testing, environmental monitoring, and filter and filtration validation. Also, evaluate the methods used to test and establish bioburdens. Refer to the Microbiological Inspection Guide for additional information concerning the inspection of microbiological laboratories.

엔도톡신과 무균 측면에서 (여과 및/또는 멸균 이전의) 바이오버든을 검토한다. 원료의약품 시험실인 경우에 무균 시험, 엔도톡신 시험, 환경 모니터링, 필터 및 여과 밸리데이션의 기초 데이터와 시험 방법 밸리데이션을 평가한다. 또한 바이오버든 시험과 확립 방법도 평가한다. 미생물 시험실 실사와 관련된 자세한 사항은 "미생물 시험실 실사 가이드"를 참고한다.

12. 검체 채취(SAMPLING)

Samples will be collected on pre-approval inspections. Follow the sampling guidelines in CP 7346.832, Part III, pages 5 and 6.

승인전 실사 시에 검체를 채취한다. 이때 CP 7346.832(파트 III, 5/6페이지)에 기술된 가이드라인에 따라 검체를 채취한다.

13. 시험 기록서와 문서(LABORATORY RECORDS AND DOCUMENTATION)

Review personal analytical notebooks kept by the analysts in the laboratory and compare them with the worksheets and general lab notebooks and records. Be prepared to examine all records and worksheets for accuracy and authenticity and to verify that raw data are retained to support the conclusions found in laboratory results.

시험실 작업자가 갖고 있는 개인 시험 노트를 검토하고, 이를 각종 워크시트, 일반 시험 노트 및 기록서와 비교한다. 모든 기록서와 워크시트가 정확하고 진실한지 점검하고, 시험 결과와 결론을 뒷받침하는 기초 데이터를 보관하고 있는지 확인한다.

Review laboratory logs for the sequence of analysis versus the sequence of manufacturing dates. Test dates should correspond to the dates when the sample should have been in the laboratory. If there is a computer data base, determine the protocols for making changes to the data. There should be an audit trail for changes to data.

시험 로그를 검토하여 제조 일자 순서와 분석 순서를 비교한다. 검체가 시험실에 있었어야 하는 일자와 시험 일자가 맞아야 한다. 컴퓨터 데이터베이스가 있다면 데이터 변경 프로토콜을 확인한다. 데이터 변경에 대한 감사 추적 정보가 있어야 한다.

We expect raw laboratory data to be maintained in bound, (not loose or scrap sheets of paper), books or on analytical sheets for which there is accountability, such as prenumbered sheets. For most of those manufacturers which had duplicate sets of records or "raw data", non-numbered loose sheets of paper were employed. Some companies use discs or tapes as raw data and for the storage of data. Such systems have also been accepted provided they have been defined (with raw data identified) and validated.

시험 기초 데이터를 (날장이나 메모지가 아니라) 제본된 책자에 기록하여 보관하거나, 페이지 번호가 미리 매겨진 용지 같이 신뢰성을 갖춘 분석 시트에 기록하여 보관해야 한다. "기초 데이터" 또는 기록서의 사본을 만들어 사용한 제조업체를 보면, 번호가 부여되지 않은 날장 상태인 곳이 대다수였다. 일부 회사는 디스크나 테이프를 기초 데이터로 사용하며,

데이터 저장 용도로도 사용한다. 절차를 명확하게 규정하고(기초 데이터 규정) 밸리데이션된 경우에만 이러한 방식이 인정된다.

Carefully examine and evaluate laboratory logs, worksheets and other records containing the raw data such as weighings, dilutions, the condition of instruments, and calculations. Note whether raw data are missing, if records have been rewritten, or if correction fluid has been used to conceal errors. Results should not be changed without explanation. Cross reference the data that has been corrected to authenticate it. Products cannot be "tested into compliance" by arbitrarily labeling out-of-specification lab results as "laboratory errors" without an investigation resulting in scientifically valid criteria.

칭량, 희석, 장치 상태, 계산 등 기초 데이터를 포함하는 시험 로그, 워크시트, 기타 기록서를 주의 깊게 검토하고 평가한다. 기초 데이터가 누락된 것이 있는지, 기록이 다시 작성되었는지, 오류를 숨기기 위해 수정액을 사용했는지 확인한다. 설명 없이 결과를 변경해서는 안 된다. 수정된 데이터를 다른 것과 비교하여 진위를 확인한다. 조사를 통해 과학적으로 유효한 기준을 제시하지 않은 상태로, OOS 결과를 임의로 "시험 오류"로 규정하고 "기준에 적합할 때까지" 시험해서는 안 된다.

Test results should not have been transcribed without retention of the original records, nor should test results be recorded selectively. For example, investigations have uncovered the use of loose sheets of paper with subsequent selective transcriptions of good data to analyst worksheets and/or workbooks. Absorbance values and calculations have even been found on desk calendars.

원본 기록서를 보관하지 않고 시험 결과를 옮겨 적어서는 안 되며, 선택적으로 기록해서도 안 된다. 예를 들어 낱장 종이를 사용하면서 "좋은 데이터"만을 선별하여 시험 워크시트 및/또는 워크북에 옮겨 적은 행위가 실사에서 발견되기도 했다. 심지어 책상 달력에서 흡광도 값과 계산 결과가 발견되기도 했다.

Cut charts with injections missing, deletion of files in direct data entry systems, indirect data entry without verification, and changes to computerized programs to override program features should be carefully examined. These practices raise questions about the overall quality of data.

주입 자료가 누락된 절단한 차트, 직접 데이터 입력 시스템의 파일 삭제, 확인 단계가 없는 간접 데이터 입력, 프로그램 기능 오버라이드를 위한 컴퓨터화 프로그램 변경을 신중하게 조사한다. 이러한 행위가 발견되는 경우에는 데이터의 전반적인 품질이 의심스럽다고 생각할 수 있다.

The firm should have a written explanation when injections, particularly from a series are missing from the official work-sheets or from files and are included among the raw data. Multiple injections recorded should be in consecutive files with consecutive injection times recorded. Expect to see written justification for the deletion of all files.

공식 워크시트나 파일에 주입 자료(특히 일련의 주입 결과)가 없고 기초 데이터에는 있다면, 이에 대한 설명이 문서로 있어야 한다. 여러 번 주입한 것으로 기록된 경우에는 기록된 연속 주입 시간에 따라 연속 파일로 되어 있어야 한다. 파일 삭제에 대해서는 그 삭제의 타당성을 기록한 자료가 있어야 한다.

Determine the adequacy of the firm's procedures to ensure that all valid laboratory data are considered by the firm in their determination of acceptability of components, in-process, finished product, and retained stability samples. Laboratory logs and documents when cross referenced may show that data has been discarded by company officials who decided to release the product without a satisfactory explanation of the results showing the product fails to meet the specifications. Evaluate the justification for disregarding test results that show the product failed to meet specifications.

모든 유효 시험 데이터를 고려하여 원료, 공정 물품, 완제품, 안정성 검체의 적합성을 결정하도록 절차 문서에 규정되어 있는지 확인하고 절차 문서의 적절성을 평가한다. 시험 로그와 문서를 서로 비교하면, 규격 부적합을 보여주는 시험 결과에 대해 충분히 설명하지 않고, 제품 출하 승인을 결정한 자가 관련 데이터를 폐기했는지 찾아낼 수도 있다. 또한 제품이 규격에 부합하지 않음을 보여 주는 시험 결과를 무시한 경우에는 그에 대한 타당성을 평가한다.

14. 시험 표준 용액(LABORATORY STANDARD SOLUTIONS)

Ascertain that suitable standards are being used (i.e. in-date, stored properly). Check for the reuse of stock solutions without assuring their stability. Stock solutions are frequently stored in the laboratory refrigerator. Examine the laboratory refrigerators for these solutions and when found check for appropriate identification. Review records of standard solution preparation to assure complete and accurate documentation. It is highly unlikely that a firm can "accurately and consistently weigh" to the same microgram. Therefore data showing this level of standardization or pattern is suspect and should be carefully investigated.

적합한 표준품을 사용하는지 확인한다(예, 입고 일자, 보관 조건 등). 스톡 용액의 안정성을 확인하지 않고 다시 사용하는지 점검한다. 스톡 용액은 흔히 시험실 냉장고에 보관한다.

스톡 용액을 보관하는 시험실 냉장고를 점검하고 적절하게 표시되었는지 확인한다. 표준 용액 조제 기록을 검토하여 정확하고 완벽하게 문서화 하였는지 확인한다. 동일한 마이크로그램 단위까지 "정확하고 일관되게 칭량"하기는 어려울 수 있다. 그러므로 이러한 수준의 표정 또는 패턴을 보이는 데이터는 일단 의심하고 주의 깊게 조사한다.

15. 시험 방법 밸리데이션(METHODS VALIDATION)

Information regarding the validation of methods should be carefully evaluated for completeness, accuracy and reliability. In particular, if a compendial method exists, but the firm chooses to use an alternate method instead, they must compare the two and demonstrate that the in-house method is equivalent or superior to the official procedure. For compendial methods firms must demonstrate that the method works under the actual conditions of use.

시험 방법 밸리데이션과 관련된 정보의 완벽성, 정확성, 신뢰성을 주의 깊게 평가한다. 특히 공정서 방법이 있음에도 다른 방법을 사용하는 경우에는, 두 방법을 비교하여 회사 자체 방법이 공정서 방법과 비교해 동등 이상임을 증명해야 한다. 공정서 방법인 경우에는 그 방법이 실제 시험 조건에서 적합함을 증명해야 한다.

Methods can be validated in a number of ways. Methods appearing in the USP are considered validated and they are considered validated if part of an approved ANDA. Also a company can conduct a validation study on their method. System suitability data alone is insufficient for and does not constitute method validation.

시험 방법을 다양한 방식으로 밸리데이션할 수 있다. USP 시험 방법은 밸리데이션된 것으로 간주되며, 승인된 ANDA에 기술된 시험 방법도 밸리데이션된 것으로 간주된다. 또한 제조업체는 자체 방법을 밸리데이션할 수 있다. 시스템 적합성 데이터만으로는 시험 방법 밸리데이션을 했다고 하기에 충분하지 않으며 시험 방법 밸리데이션에 해당되지 않는다.

In the review of method validation data, it is expected that data for repetitive testing be consistent and that the varying concentrations of test solutions provide linear results. Many assay and impurity tests are now HPLC, and it is expected that the precision of these assays be equal or less than the RSD's for system suitability testing. The analytical performance parameters listed in the USP XXII, <1225>, under the heading of Validation of Compendial Methods, can be used as a guide for determining the analytical parameters (e.g., accuracy, precision, linearity, ruggedness, etc.) needed to validate the method.

시험 방법 밸리데이션 데이터를 검토할 때, 반복 시험 데이터가 일관성을 나타내고 다양한

농도의 시험 용액이 직선성을 나타내야 할 것이다. 요즘에는 대부분 HPLC를 사용하여 함량 시험과 불순물 시험을 하므로, 이들 분석 방법의 정밀성은 시스템 적합성 시험의 RSD 이하여야 한다. USP XXII <1225> "공정서 시험 방법 밸리데이션"에 기술된 분석 성능 파라미터를 참고하여, 시험 방법을 밸리데이션 하는데 필요한 분석 파라미터(정확성, 정밀성, 직선성, 완건성 등)를 결정한다.

16. 설비(EQUIPMENT)

Laboratory equipment usage, maintenance, calibration logs, repair records, and maintenance SOPs also should be examined. The existence of the equipment specified in the analytical methods should be confirmed and its condition noted. Verify that the equipment was present and in good working order at the time the batches were analyzed. Determine whether equipment is being used properly.

시험 설비 사용, 유지관리, 교정 로그, 수리 기록과 유지관리 SOP도 점검한다. 분석 방법에 명기된 설비가 존재하는지 확인하고 상태도 점검한다. 특정 배치를 분석한 시점에 설비가 있었고 잘 작동했는지 확인한다. 설비를 적절하게 사용하고 있는지 확인한다.

In addition, verify that the equipment in any application was in good working order when it was listed as used to produce clinical or biobatches. One would have to suspect the data that are generated from a piece of equipment that is known to be defective. Therefore, continuing to use and release product on the basis of such equipment represents a serious violation of CGMP's.

또한 신청 문서에 기재된 설비가 임상 배치 또는 바이오배치 생산에 사용된 것으로 기재되어 있다면, 그 당시에 잘 작동되고 있었는지 확인한다. 결함이 있는 것으로 밝혀진 설비를 사용하여 생산된 데이터는 의심할 필요가 있다. 그러므로 그러한 설비를 계속 사용하여 시험한 결과를 근거로 제품의 출하를 승인한 것은 중대한 CGMP 기준 위반에 해당된다.

17. 원료 시험(RAW MATERIAL TESTING)

Some inspections include the coverage of the manufacturer of the drug substance. The safety and efficacy of the finished dosage form is largely dependent on the purity and quality of the bulk active drug substance. Examine the raw data reflecting the analysis of the drug substance including purity tests, charts, etc.

때로는 원료의약품 제조업체까지 실사 대상에 포함하기도 한다. 완제의약품의 안전성과

유효성은 벌크 원료의약품의 순도와 품질에 달렸다. 순도 시험, 각종 차트 등을 포함하여 원료의약품 분석 관련 기초 데이터를 점검한다.

Check the impurity profiles of the BPC used in the biobatch and clinical production batches to determine if it is the same as that being used to manufacture full scale production batches. Determine if the manufacturer has a program to audit the certificate of analysis of the BPC, and, if so, check the results of these tests. Report findings where there is substantial difference in impurity profiles and other test results.

바이오 배치와 임상 배치에 사용한 BPC의 불순물 프로파일을 점검하고, 실제 스케일의 생산 배치 제조에 사용된 것과 동일한지 확인한다. 제조업체가 BPC 성적서 감사 프로그램을 구비하고 있는지 확인한다. 만약 있다면 시험 결과를 점검한다. 불순물 프로파일과 기타 시험 결과에 뚜렷한 차이가 있으면 보고한다.

Some older compendial methods may not be capable of detecting impurities as necessary to enable the control of the manufacturing process, and newer methods have been developed to test these products. Such methods must be validated to ensure that they are adequate for analytical purposes in the control and validation of the BPC manufacturing process. The drug substance manufacturer must have complete knowledge of the manufacturing process and the potential impurities that may appear in the drug substance. These impurities cannot be evaluated without a suitable method and one that has been validated.

오래된 공정서 시험 방법 가운데 일부는 제조 공정을 관리할 수 있을 정도로 불순물을 검출하지 못하므로, 새로운 제품 시험 방법이 개발되었다. 이와 같은 시험 방법을 밸리데이션하여, BPC 제조 공정 관리와 밸리데이션 시에 분석 목적으로 적절한지 확인한다. 원료의약품 제조업체는 원료의약품에 있을지 모르는 불순물과 제조 공정에 대한 지식을 완벽하게 구비해야 한다. 밸리데이션된 방법과 적합한 방법이 없으면 이들 불순물을 평가할 수 없다.

Physical tests such as particle size for raw materials, adhesion tests for patches, and extrusion tests for syringes are essential tests to assure consistent operation of the production and control system and to assure quality and efficacy. Some of these tests are filed in applications and others may be established by the protocols used to manufacture the product. The validation of methods for such tests are as important as the test for chemical attributes.

원료의 입자 크기 시험, 패치의 접착 시험, 주사기의 실용량 시험 같은 물리적인 시험은

생산 및 관리 시스템의 일관성과 품질 및 유효성 보증에 필수적인 것이다. 이들 시험 가운데 일부는 신청 문서에 포함되며, 일부는 제품 제조 프로토콜에 규정되기도 한다. 이러한 시험 방법의 밸리데이션은 화학적 특성 시험만큼이나 중요하다.

Physical properties tests often require the use of unique equipment and protocols. These tests may not be reproducible in other laboratories, therefore, on site evaluation is essential. 물리적 특성 시험을 하려면 독특한 설비와 프로토콜이 필요하다. 다른 시험실에서 재현되지 않을 수 있으므로, 현장 평가가 필수적이다.

18. 공정 관리(IPC) 및 규격(IN PROCESS CONTROLS AND SPECIFICATIONS)

Evaluate the test results from in-process tests performed in the production areas or laboratory for conformance with established sampling and testing protocols, analytical methods, and specifications. For example, evaluate the tests for weight variation, hardness, and friability. These tests may be performed every fifteen or thirty minutes during tableting or encapsulating procedures. All testing must comply with CGMP's.

생산 지역이나 시험실에서 실시한 공정 시험(IPT) 결과가 설정된 검체 채취 및 시험 프로토콜, 분석 방법, 규격에 부합하는지 평가한다. 예를 들어 중량 편차, 경도, 마손도 시험을 평가한다. 타정 또는 캡슐 공정 중에 15분 또는 30분 마다 이들 시험을 할 수 있다. 모든 시험은 CGMP 기준에 부합해야 한다.

The drug application may contain some of the in-process testing plan, including methods and specifications. The inspection must confirm that the in-process tests were done, as described in the plan, and ascertain that the results were within specifications. The laboratory work for the lengthier tests should also be reviewed.

의약품 신청 문서에 시험 방법과 규격을 포함해 공정 시험 계획 일부를 포함시킬 수 있다. 이 계획에 기술된 바에 따라 공정 시험을 실시했는지, 결과가 규격 이내인지 확인한다. 오래 걸리는 시험 업무도 검토한다.

The methods used for in-process testing may differ from those used for release testings. Usually, whether the methods are the same or different, the specifications may be tighter for the in-process tests. A product with a 90.0%-110.0% assay release specification may have a limit of 95.0%-105.0% for the in-process blend. Some of the tests done may differ from those done at release. For example, a firm may perform disintegration testing as an in-process test but dissolution testing as a release test.

공정 시험 방법은 출하 승인 시험 방법과 다를 수 있다. 시험 방법이 동일하건 아니건, 일반적으로 공정 시험 규격이 더 엄격하다. 제품 함량 출하 승인 기준이 90.0%-110.0%이면, 공정 블렌드 시험 기준은 95.0%-105.0%가 될 수 있다. 또한 제품 출하 승인을 위한 시험 항목과 다른 것을 시험할 수도 있다. 예를 들어 공정 시험으로 봉해 시험을 실시하고, 출하 승인 시험으로 용출 시험을 할 수도 있다.

Expect to see consistent in-process test results within batches and between batches of the same formulation/process (including development or exhibit batches). If this is not the case, expect to see scientific data to justify the variation.

동일한 조성/공정(개발 배치 또는 허가 제출용 배치 포함)의 배치 사이, 그리고 배치 내부의 공정 시험 결과가 일관성을 보여야 한다. 그렇지 않으면, 편차의 타당성을 증명하는 과학적인 데이터가 있어야 할 것이다.

19. 안정성(STABILITY)

A stability-indicating method must be used to test the samples of the batch. If there is no stability-indicating assay additional assay procedures such as TLC should be used to supplement the general assay method. Evidence that the method is stability indicating must be presented, even for compendial methods.

안정성 지시성 방법으로 검체를 시험해야 한다. 안정성 지시성 함량 시험 방법이 없다면, TLC 같은 분석 방법을 추가로 사용하여 일반적인 함량 분석 방법을 보완한다. 해당 시험 방법이 안정성 지시성 방법이라는 증거가 있어야 한다. 공정서 수재 시험 방법이라도 마찬가지이다.

Manufacturers may be required to accelerate or force degradation of a product to demonstrate that the test is stability indicating. In some cases the sponsor of ANDA's may be able to search the literature and find background data for the specificity of a particular method. This information may also be obtained from the supplier of the drug substance. Validation would then be relatively straightforward, with the typical parameters listed in the USP in chapter <1225> on validation of compendial methods addressed as applicable.

제조업체는 해당 시험이 안정성 지시성 방법임을 증명하기 위해 제품의 분해를 가속시키거나 강제하여 시험할 필요가 있다. 때로 ANDA 신청업체가 특정 시험 방법의 특이성에 대한 참고 문헌을 검색하고 관련 자료를 확보하여 활용할 수도 있다. 또한 이러한 정보를 원료의약품 공급 업체로부터 입수할 수도 있다. 이때에는 밸리데이션이 상대적으로 간단할 수 있으며, USP <1225> "공정서 시험 방법의 밸리데이션"에 제시된 일반적인

파라미터를 대상으로 실시한다.

Evaluate the manufacturer's validation report for their stability testing. Again, review the raw laboratory data and the results of testing at the various stations to determine if the data actually reported matches the data found in on site records.

안정성 시험을 위한 밸리데이션 보고서를 평가한다. 또한 여러 시점에서 실시한 시험 결과와 기초 시험 데이터를 검토하여, 보고된 데이터가 현장 기록과 일치하는지 확인한다.

Evaluate the raw data used to generate the data filed documenting that the method is stability indicating and the level of impurities.

불순물 수준과 안정성 지시성 시험 방법임을 뒷받침하기 위해 제출한 데이터의 기초 데이터를 평가한다.

20. 컴퓨터화 시험실 데이터 획득 시스템(COMPUTERIZED LABORATORY DATA ACQUISITION SYSTEMS)

The use of computerized laboratory data acquisition systems is not new and is addressed in the following CGMP guidance documents:

컴퓨터화 시험실 데이터 획득 시스템은 새로운 것이 아니며, 이미 다음과 같은 CGMP 가이드라인 문서가 발행되었다.

- Compliance Policy Guide 7132a.07 Computerized Drug Processing: Input/Output Checking.
CPG 7132a.07 컴퓨터화 의약품 제조: 입력/출력 점검
- Compliance Policy Guide 7132a.08 Computerized Drug Processing: Identification of "Persons" on Batch Production and Control Records.
CPG 7132a.08 컴퓨터화 의약품 제조: 배치 생산 및 관리 기록서의 "작업자"
- Compliance Policy Guide 7132a.11 Computerized Drug Processing: CGMP Applicability to Hardware and Software
CPG 7132a.11 컴퓨터화 의약품 제조: CGMP 측면의 하드웨어와 소프트웨어
- Compliance Policy Guide 7132a.12 Computerized Drug Processing: Vendor Responsibility

CPG 7132a.12 컴퓨터화 의약품 제조: 공급업체의 책임

- Compliance Policy Guide 7132a.15 Computerized Drug Processing: Source Code for Process Control Application Programs
CPG 7132a.15 컴퓨터화 의약품 제조: 공정 관리 애플리케이션 프로그램의 소스 코드
- Guide to Inspection of Computerized Systems in Drug Processing.
의약품 제조용 컴퓨터화 시스템 실사 가이드

It is important, for computerized and non computerized systems, to define the universe of data that will be collected, the procedures to collect it, and the means to verify its accuracy. 컴퓨터화 시스템 및 비컴퓨터화 시스템 모두, 수집 대상 데이터, 데이터 수집 절차, 데이터의 정확성 확인 방법을 규정하는 것이 중요하다.

Equally important are the procedure to audit data and programs and the process for correcting errors. Several issues must be addressed when evaluating computerized laboratory systems. These include data collection, processing, data integrity, and security. 또한 데이터와 프로그램 감사 절차와 오류 수정 절차도 중요하다. 컴퓨터화 시험 시스템을 평가할 때는 많은 사안을 검토해야 한다. 데이터 수집, 처리, 데이터 완전성, 보안 등을 검토한다.

Procedures should only be judged adequate when data are secure, raw data are not accidentally lost, and data cannot be tampered with. The system must assure that raw data are stored and actually processed.

데이터가 안전하며, 기초 데이터가 우발적으로 소실될 가능성이 없고, 데이터가 조작될 수 없는 절차여야 적절한 것으로 판단할 수 있다. 기초 데이터의 저장과 실제 처리가 보증되는 시스템이어야 한다.

The agency has provided some basic guidance on security and authenticity issues for computerized systems:

컴퓨터화 시스템의 보안과 신빙성에 관한 FDA의 기본 가이드라인은 다음과 같다.

- Provision must be made so that only authorized individuals can make data entries.

허가 받은 사람만 데이터를 입력할 수 있는 대책을 구비해야 한다.

- Data entries may not be deleted. Changes must be made in the form of amendments.
입력된 데이터가 삭제되지 않아야 한다. "정정" 형식으로 데이터를 변경해야 한다.
- The data base must be made as tamperproof as possible.
데이터베이스는 가능한 임의 조작을 할 수 없어야 한다.
- The Standard Operating Procedures must describe the procedures for ensuring the validity of the data.
데이터의 유효성 확인 절차를 SOP에 기술해야 한다.

One basic aspect of validation of laboratory computerized data acquisition requires a comparison of data from the specific instrument with that same data electronically transmitted through the system and emanating on a printer. Periodic data comparisons would be sufficient only when such comparisons have been made over a sufficient period of time to assure that the computerized system produces consistent and valid results.

시험실의 컴퓨터화 데이터 획득 시스템을 밸리데이션할 때는, 기본적으로 특정 장치에서 확보한 데이터와 시스템을 통해 전자적으로 전송되어 프린터로 출력된 동일 데이터를 비교할 필요가 있다. 컴퓨터화 시스템이 일관되고 유효한 결과를 생산함을 보증하기 위해 충분한 기간에 걸쳐 위와 같은 비교 작업을 했을 때만, 데이터 비교를 주기적으로 해도 된다.

21. 시험실 관리(LABORATORY MANAGEMENT)

Overall management of the laboratory work, its staff, and the evaluation of the results of analysis are important elements in the evaluation of a control laboratory. Span of supervisory control, personnel qualifications, turnover of analysts, and scope of the laboratory's responsibility are important issues to examine when determining the quality of overall management and supervision of work. Individually or collectively, these factors are the basis for an objection only when they are shown to result in inadequate performance of responsibilities required by the CGMPs.

시험실 업무, 시험자, 분석 결과 평가 등 전반적인 시험실 관리는 품질 관리 시험실 평가에

있어서 중요한 요소이다. 전반적인 운영과 업무 관리의 질적 수준을 평가할 때는 관리 감독 범위, 작업자 적격성평가, 시험자 이직 비율, 시험실 업무 책임의 범위를 점검할 필요가 있다. 이들 요소가 개별적으로 또는 집합적으로 CGMP에 의거한 책임 업무의 부적절한 수행으로 이어진 것이 밝혀지면 부적합으로 판정될 수 있다.

Review laboratory logs for the sequence of analysis and the sequence of manufacturing dates. Examine laboratory records and logs for vital information about the technical competence of the staff and the quality control procedures used in the laboratory.

시험 기록을 검토하면서 분석 순서와 제조 일자 순서를 맞춰본다. 시험 기록서와 로그를 점검하여 시험실 품질 관리 절차와 작업자의 기술적 역량에 관한 중요 정보를 확인한다.

Observe analysts performing the operations described in the application. There is no substitute for actually seeing the work performed and noting whether good technique is used. You should not stand over the analysts, but watch from a distance and evaluate their actions.

신청 문서에 기술된 작업을 하는 시험자를 관찰한다. 실제 작업 과정을 관찰하고 잘 하는지 반드시 점검해야 한다. 그러나 시험자 바로 옆에 서서 관찰해서는 안 된다. 적당한 거리에서 시험자의 행위를 평가한다.

Sometimes the company's employees have insufficient training or time to recognize situations that require further investigation and explanation. Instead they accept unexplained peaks in chromatograms with no effort to identify them. They may accept stability test results showing an apparent increase in the assay of the drug with the passage of time with no apparent question about the result. Also, diminishing reproducibility in HPLC chromatograms appearing several hours after system suitability is established is accepted without question.

제약업체 작업자는 추가 조사와 설명이 필요한 상황을 인식할 교육을 충분히 받지 못하거나 그러한 문제를 인식할 시간이 충분하지 않을 수 있다. 그래서 크로마토그램의 이상 피크를 확인하는 노력을 하지 않고 그대로 받아들인다. 심지어 안정성 시험 과정에서 시간 경과에 따라 의약품 함량이 분명히 증가해도 그 결과에 의문을 갖지 않고 그대로 수용하기도 한다. 또한 시스템 적합성 시험을 한 이후 불과 몇 시간 만에 HPLC 크로마토그램의 재현성에 문제가 생겨도 의문을 갖지 않고 그대로 수용한다.

Good manufacturing practice regulations require an active training program and the documented evaluation of the training of analysts.

GMP 기준은 적극적인 교육 훈련 프로그램과 시험자 교육 평가 결과의 문서화를 요구한다.

The authority to delete files and override computer systems should be thoroughly examined. Evaluate the history of changes to programs used for calculations. Certain changes may require management to re-examine the data for products already released.

컴퓨터 시스템 오버라이드 및 파일 삭제 권한을 철저하게 조사한다. 계산용 프로그램의 변경 내역을 평가한다. 변경에 따라서는 이미 출하 승인된 제품의 데이터를 다시 조사해야 할 필요도 있다.

gmpeye