

공정 밸리데이션: 일반 원칙과 실제
(Guidance for Industry: Process Validation: General Principles and Practices)

gmpeye

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
Center for Veterinary Medicine (CVM)

January 2011
Current Good Manufacturing Practices (CGMP)
Revision 1

공정 밸리데이션: 일반 원칙과 실제 (Guidance for Industry: Process Validation: General Principles and Practices)

Additional copies are available from:

Office of Communications

Division of Drug Information, WO51, Room 2201

10903 New Hampshire Ave.

Silver Spring, MD 20993

Phone: 301-796-3400; Fax: 301-847-8714

druginfo@fda.hhs.gov

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

and/or

Office of Communication, Outreach and Development, HFM-40

Center for Biologics Evaluation and Research

Food and Drug Administration

1401 Rockville Pike, Rockville, MD 20852-1448

(Tel) 800-835-4709 or 301-827-1800

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

and/or

Communications Staff, HFV-12

Center for Veterinary Medicine

Food and Drug Administration

7519 Standish Place,

Rockville, MD 20855

(Tel) 240-276-9300

<http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/default.htm>

**U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
Center for Veterinary Medicine (CVM)**

January 2011

Current Good Manufacturing Practices (CGMP)

Revision 1

[목차]

- I. 서론(INTRODUCTION)
- II. 배경(BACKGROUND)
 - A. 공정 밸리데이션과 의약품 품질(Process Validation and Drug Quality)
 - B. 공정 밸리데이션 방식(Approach to Process Validation)
- III. 공정 밸리데이션 관련 법적 기준(STATUTORY AND REGULATORY REQUIREMENTS FOR PROCESS VALIDATION)
- IV. 권고 사항(RECOMMENDATIONS)
 - A. 공정 밸리데이션 일반 사항(General Considerations for Process Validation)
 - B. 1단계 - 공정 디자인(Stage 1 – Process Design)
 - 1. 공정 지식 및 이해의 확보와 축적(*Building and Capturing Process Knowledge and Understanding*)
 - 2. 공정 관리 전략의 확립(*Establishing a Strategy for Process Control*)
 - C. 2단계 - 공정 적격성평가(Stage 2 – Process Qualification)
 - 1. 시설의 디자인과 유틸리티/설비의 적격성평가(*Design of a Facility and Qualification of Utilities and Equipment*)
 - 2. PPQ(*Process Performance Qualification*)
 - 3. PPQ 프로토콜(*PPQ Protocol*)
 - 4. PPQ 프로토콜 실행 및 보고(*PPQ Protocol Execution and Report*)
 - D. 3단계 - 지속적 공정 베리피케이션(Stage 3 – Continued Process Verification)
- V. PPQ 배치의 동시적 출하(CONCURRENT RELEASE OF PPQ BATCHES)
- VI. 문서화(DOCUMENTATION)
- VII. 분석 방법(ANALYTICAL METHODOLOGY)
- 용어 정의(GLOSSARY)
- 참고 문헌(REFERENCES)

Guidance for Industry¹
Process Validation: General Principles and Practices

This guidance represents the Food and Drug Administration's (FDA's) 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. You can use an alternative approach if the approach satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations. If you want to discuss an alternative approach, contact the FDA staff responsible for implementing this guidance. If you cannot identify the appropriate FDA staff, call the appropriate number listed on the title page of this guidance.

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. 다른 방법을 협의하고자 한다면, 이 가이드 문서의 시행을 책임지는 FDA 담당자에게 문의한다. 관련 FDA 담당자가 누구인지 모른다면, 이 문서의 표지에 기재된 번호로 전화한다.

I. 서론(INTRODUCTION)

This guidance outlines the general principles and approaches that FDA considers appropriate elements of process validation for the manufacture of human and animal drug and biological products, including active pharmaceutical ingredients (APIs or drug substances), collectively referred to in this guidance as drugs or products. This guidance incorporates principles and approaches that all manufacturers can use to validate manufacturing processes.

이 가이드 문서는 API 또는 원료의약품을 포함해 사람 및 동물 의약품과 생물학적제제(통칭하여 "의약품" 또는 "제품")의 제조와 관련하여 적절한 공정 밸리데이션

¹ This guidance has been prepared by the Division of Manufacturing and Product Quality, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), in cooperation with CDER's Office of Pharmaceutical Sciences, the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), the Office of Regulatory Affairs (ORA) and the Center for Veterinary Medicine (CVM) at the Food and Drug Administration.

이 가이드 문서는 CDER의 OPS, CBER, ORA, CVM과 협력하여 CDER의 DMPQ가 작성했다.

요소라고 FDA가 생각하는 일반 원칙과 방식을 설명한다. 이 가이드 문서는 모든 제조업체가 제조 공정을 밸리데이션할 때 활용할 수 있는 원칙과 방식을 제시한다.

This guidance aligns process validation activities with a product lifecycle concept and with existing FDA guidance, including the FDA/International Conference on Harmonisation (ICH) guidances for industry, *Q8(R2) Pharmaceutical Development*, *Q9 Quality Risk Management*, and *Q10 Pharmaceutical Quality System*.² Although this guidance does not repeat the concepts and principles explained in those guidances, FDA encourages the use of modern pharmaceutical development concepts, quality risk management, and quality systems at all stages of the manufacturing process lifecycle.

이 가이드 문서는 FDA/ICH Q8(R2) "의약품 개발", Q9 "품질 리스크 관리", Q10 "제약 품질 시스템"을 포함한 FDA 가이드 문서 및 제품 라이프사이클 개념과 공정 밸리데이션 활동을 연계시켜 설명한다. 이들 문서에 제시된 개념과 원칙을 이 문서에서 다시 반복하여 설명하지 않지만, 최신 의약품 개발 개념, 품질 리스크 관리, 품질 시스템을 제조 공정 라이프사이클의 모든 단계에 적용할 것을 권장한다.

The lifecycle concept links product and process development, qualification of the *commercial manufacturing process*³, and maintenance of the process in a state of control

² To make sure you have the most recent version of a guidance, check the CDER guidance page at <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>, the CBER guidance page at <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>, or the CVM guidance page at <http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/default.htm>

아래 웹페이지에서 최신 문서를 확인한다. CDER 가이드 문서 웹페이지: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>, CBER 가이드 문서 웹페이지: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>, CVM 가이드 문서 웹페이지: <http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/default.htm>

³ In this guidance, the term *commercial manufacturing process* refers to the

during routine commercial production. This guidance supports process improvement and innovation through sound science.

라이프사이클 개념은 제품/공정 개발, 상업적 제조 공정의 적격성평가, 그리고 일상 상업적 생산 단계에서 공정 관리 상태 유지를 통합한 것이다. 이 가이드 문서는 합리적인 과학을 통한 공정 개선과 혁신을 지지한다.

This guidance covers the following categories of drugs:

이 가이드 문서가 적용되는 의약품 종류는 다음과 같다.

- Human drugs
사람 의약품
- Veterinary drugs
동물 의약품
- Biological and biotechnology products
생물학적 제품과 생명공학 제품
- Finished products and active pharmaceutical ingredients (API or drug substance)⁴

manufacturing process resulting in *commercial product* (i.e., drug that is marketed, distributed, and sold or intended to be sold). For the purposes of this guidance, the term *commercial manufacturing process* does not include clinical trial or treatment IND material.

이 문서에서 "상업적 제조 공정"이라 함은 상업적 제품(즉, 마케팅, 유통, 판매 대상 의약품이나 판매할 의도로 만든 의약품)을 만드는 제조 공정을 의미한다. 임상 시험 제품 또는 치료 IND 제품은 "상업적 제조 공정"에 포함되지 않는다.

⁴ Separate current good manufacturing practice (CGMP) regulations for drug components such as APIs (drug substances) and intermediates have not published as of the date of this guidance, but these components are subject to the statutory CGMP requirements of section 501(a)(2)(B) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (the Act) (21 U.S.C. 351(a)(2)(B)). Process validation for APIs is discussed in the FDA/ICH guidance for industry, *Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients* (ICH Q7), available on the Internet at <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>. Section XII of ICH Q7 describes in detail the principles for validating API processes.

API(원료의약품) 및 중간 제품 등 의약품 원료의 CGMP 규정이 아직까지 공표되지

완제의약품과 API 또는 원료의약품

- The drug constituent of a combination (drug and medical device) product
복합 제품(의약품과 의료기기)의 의약품 구성 부분

This guidance does not cover the following types of products:

다음 제품은 이 가이드 문서의 대상이 아니다.

- Type A medicated articles and medicated feed
A형 약품 첨가 제품과 사료
- Medical devices⁵
의료기기
- Dietary supplements
식품보조제
- Human tissues intended for transplantation regulated under section 361 of the Public Health Service Act⁶
PHS법 섹션 361에 의거하여 규제되는 이식용 사람 조직

않았지만, 이들 원료 성분에도 연방식품의약품화장품법 섹션 501(a)(2)(B)(21 USC 351(a)(2)(B))의 법적 CGMP 기준이 적용된다. API의 공정 밸리데이션은 FDA/ICH 가이드 문서 Q7 "API GMP 가이드"를 참조한다(<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>). ICH Q7의 섹션 XII에 API 공정 밸리데이션 원칙이 상세히 설명되어 있다.

⁵ Guidance on process validation for medical devices is provided in a separate document, Quality Management Systems – Process Validation, edition 2, available at <http://www.ghmf.org.sg3/sq3-final.html>. See *infra* note 6.

의료기기 공정 밸리데이션은 별도의 문서에서 다룬다. "품질 경영 시스템 - 공정 밸리데이션"(2판). <http://www.ghmf.org.sg3/sq3-final.html>. 아래 주 6 참조.

⁶ See the FDA guidance for industry, *Validation of Procedures for Processing of Human Tissues Intended for Transplantation*, available on the Internet at <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.

FDA 가이드 문서 "이식용 사람 조직 공정의 밸리데이션"을 참조한다. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

This guidance does not specify what information should be included as part of a regulatory submission. Interested persons can refer to the appropriate guidance or contact the appropriate Center in determining the type of information to include in a submission.

이 가이드 문서는 규제 기관 제출 문서에 포함시켜야 할 정보를 규정하지 않는다. 제출 문서에 포함시켜야 할 정보의 종류를 정할 때는, 관련 가이드 문서를 참조하거나 관련 센터에 문의한다.

This guidance also does not specifically discuss the validation of automated process control systems (i.e., computer hardware and software interfaces), which are commonly integrated into modern drug manufacturing equipment. This guidance is relevant, however, to the validation of processes that include automated equipment in processing.

자동화 공정 관리 시스템(즉, 컴퓨터 하드웨어와 소프트웨어 인터페이스)의 밸리데이션을 이 문서에서 구체적으로 설명하지 않는다. 이와 같은 시스템은 일반적으로 오늘날의 의약품 제조 설비에 통합되어 있다. 하지만 이 가이드 문서는 자동화 설비를 포함하는 공정의 밸리데이션과 연관이 있다.

FDA's guidance documents, including this guidance, do not establish legally enforceable responsibilities. Instead, guidances describe the Agency's current thinking on a topic and should be viewed only as recommendations, unless specific regulatory or statutory requirements are cited. The use of the word *should* in Agency guidances means that something is suggested or recommended, but not required.

이 가이드 문서를 포함한 FDA 가이드 문서는 법적 강제성을 갖지 않는다. 다만 가이드 문서는 특정 주제에 대한 FDA의 생각을 기술하며, 구체적인 법적 기준이 제시되어 있지 않으면 일종의 권고 사항으로 간주한다. FDA 가이드 문서에서 "should"라는 표현은 어떤 것을 제안 또는 권고한다는 의미이지 반드시 그래야 한다는 의미는 아니다.

II. 배경(BACKGROUND)

In the *Federal Register* of May 11, 1987 (52 FR 17638), FDA issued a notice announcing the availability of a guidance entitled *Guideline on General Principles of Process Validation* (the 1987 guidance).⁷ Since then, we have obtained additional experience through our regulatory

⁷ The 1987 guidance was prepared by a working group that included representation from the Center for Devices and Radiological Health (CDRH). Since that time, CDRH

oversight that allows us to update our recommendations to industry on this topic. This revised guidance conveys FDA's current thinking on process validation and is consistent with basic principles first introduced in the 1987 guidance. The revised guidance also provides recommendations that reflect some of the goals of FDA's initiative entitled "Pharmaceutical CGMPs for the 21st Century — A Risk-Based Approach," particularly with regard to the use of technological advances in pharmaceutical manufacturing, as well as implementation of modern risk management and quality system tools and concepts.⁸ This revised guidance replaces the 1987 guidance.

1987년 5월 11일자 연방관보(52 FR 17638)를 통해 FDA는 "공정 밸리데이션 일반 원칙에 관한 가이드라인" 문서(1987년 가이드 문서)의 발행을 공표했다. 이후 FDA는 규제 활동을 통해 많은 경험을 축적했으며, 이를 통해 이 주제와 관련한 권고 사항을 업데이트할 수 있게 되었다. 이번에 개정된 가이드 문서는 공정 밸리데이션에 관한 FDA의 방침을 정리한 것이며, 1987년 가이드 문서에서 처음 제시했던 기본 원칙과도 일치한다. 또한 이 개정 가이드 문서는 특히 의약품 제조 분야의 최신 기술과 리스크 관리 및 품질 시스템 도구와 개념의 적용과 관련하여, FDA의 "21세기 제약 CGMP - 리스크 기반 방식" 프로젝트가 정한 목적 가운데 일부를 반영한 권고 사항도 제시한다. 이 개정 가이드 문서는 1987년 가이드 문서를 대체한다.

elected to reference a process validation guidance prepared in cooperation with the Global Harmonization Task Force (GHTF). The principles and recommendations in that document, *Quality Management Systems – Process Validation*, edition 2 (available on the Internet at <http://www.gh tf.org/sg3/sg3-final.html>) are also useful to consider for drug manufacturing processes.

1987년 가이드 문서는 CDRH를 포함한 실무 그룹이 작성했다. 이후 CDRH는 GHTF와 협력하여 작성한 공정 밸리데이션 가이드 문서를 적용하기로 했다. 이 문서(Quality Management Systems - Process Validation, edition 2)(<http://www.gh tf.org/sg3/sg3-final.html>)에 기술된 원칙과 권고 사항은 의약품 제조 공정에도 도움이 될 수 있다.

⁸ See "Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century — A Risk-Based Approach: Second Progress Report and Implementation Plan," available at <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/Manufacturing/QuestionsandAnsweronCurrentGoodManufacturingPracticescGMPforDrugs/ucm071836.htm>.

"21세기 제약 CGMP - 리스크 기반 방식: 이차 진행 보고서 및 추진 계획"을 참조한다.

(<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/Manufacturing/QuestionsandAnsweronCurrentGoodManufacturingPracticescGMPforDrugs/ucm071836.htm>)

FDA has the authority and responsibility to inspect and evaluate process validation performed by manufacturers. The CGMP regulations for validating pharmaceutical (drug) manufacturing require that drug products be produced with a high degree of assurance of meeting all the attributes they are intended to possess (21 CFR 211.100(a) and 211.110(a)).

FDA는 제조업체의 공정 밸리데이션 성과를 실시하고 평가할 권한과 책임을 갖는다. 의약품 제조 공정 밸리데이션과 관련된 CGMP 규정에 따르면, 의약품이 보유해야 할 모든 특성 기준에 부합함을 높은 수준으로 보증하며 의약품을 생산해야 한다(21 CFR 211.100(a), 211.110(a)).

A. 공정 밸리데이션과 의약품 품질(Process Validation and Drug Quality)

Effective process validation contributes significantly to assuring drug quality. The basic principle of quality assurance is that a drug should be produced that is fit for its intended use. This principle incorporates the understanding that the following conditions exist:

효과적인 공정 밸리데이션은 의약품 품질 보증에 크게 기여한다. 예정 용도에 적합한 의약품 생산은 품질 보증의 기본 원칙이다. 이 원칙은 다음 조건에 대한 이해를 전제로 한다.

- Quality, safety, and efficacy are designed or built into the product.
품질, 안전성, 유효성이 제품 자체에 통합되도록 설계한다.
- Quality cannot be adequately assured merely by in-process and finished-product inspection or testing.
공정 검사나 시험과 최종 제품 검사나 시험만으로 품질을 적절하게 보증할 수 없다.
- Each step of a manufacturing process is controlled to assure that the finished product meets all quality attributes including specifications.
각 제조 공정 단계를 관리하여 최종 제품이 규격을 포함한 모든 품질 특성 기준에 부합하도록 한다.

B. 공정 밸리데이션 방식(Approach to Process Validation)

For purposes of this guidance, *process validation* is defined as the collection and evaluation

of data, from the process design stage through commercial production, which establishes scientific evidence that a process is capable of consistently delivering quality product. Process validation involves a series of activities taking place over the lifecycle of the product and process. This guidance describes process validation activities in three stages.

이 가이드 문서에서 공정 밸리데이션이라 함은 공정 디자인 단계부터 상업적 생산 내내 데이터를 수집하고 평가하여, 특정 공정이 고품질의 제품을 일관되게 생산할 수 있다는 과학적 증거를 확립하는 것을 의미한다. 공정 밸리데이션은 제품 및 공정 라이프사이클 전체에 걸쳐 실시되는 일련의 활동으로 구성된다. 이 가이드 문서는 공정 밸리데이션 활동을 3개 단계로 나누어 설명한다.

- Stage 1 – Process Design: The commercial manufacturing process is defined during this stage based on knowledge gained through development and scale-up activities.
1단계 - 공정 디자인: 개발 및 스케일업 활동을 통해 확보한 지식에 근거하여 이 단계에서 상업적 제조 공정을 규정한다.
- Stage 2 – Process Qualification: During this stage, the process design is evaluated to determine if the process is capable of reproducible commercial manufacturing.
2단계 - 공정 적격성평가: 이 단계에서는 공정 디자인을 평가하여 상업적 제조를 재현성 있게 수행할 수 있는 공정인지 확인한다.
- Stage 3 – Continued Process Verification: Ongoing assurance is gained during routine production that the process remains in a state of control.
3단계 - 지속적 공정 베리피케이션: 일상 생산을 진행하며 공정이 관리 상태에 있음을 지속적으로 확인한다.

This guidance describes activities typical of each stage, but in practice, some activities might occur in multiple stages.

단계별로 대표적인 활동을 설명하지만, 실제로 일부 활동은 여러 단계에서 반복하여 실시할 수 있다.

Before any batch from the process is commercially distributed for use by consumers, a manufacturer should have gained a high degree of assurance in the performance of the manufacturing process such that it will consistently produce APIs and drug products meeting those attributes relating to identity, strength, quality, purity, and potency. The

assurance should be obtained from objective information and data from laboratory-, pilot-, and/or commercial-scale studies. Information and data should demonstrate that the commercial manufacturing process is capable of consistently producing acceptable quality products within commercial manufacturing conditions.

생산 배치를 소비자가 사용할 수 있도록 상업적으로 유통하기 전에, 제조업체는 제조 공정이 확인, 함량, 품질, 순도, 역가 관련 품질 특성 기준에 부합하는 API와 의약품을 일관되게 생산할 수 있다는, 제조 공정 성능에 대한 높은 수준의 보증을 확보해야 한다. 실험실 스케일, 파일럿 스케일, 및/또는 상업적 스케일에서 축적한 객관적인 정보와 데이터를 통해 이와 같은 보증을 확보한다. 상업적 제조 조건에서 적합한 품질의 제품을 일관되게 생산할 수 있는 상업적 제조 공정임을 증명하는 정보와 데이터를 확보해야 한다.

A successful validation program depends upon information and knowledge from product and process development. This knowledge and understanding is the basis for establishing an approach to control of the manufacturing process that results in products with the desired quality attributes. Manufacturers should:

제품 및 공정 개발을 통해 확보한 정보와 지식이 밸리데이션 프로그램의 성공에 중요한 역할을 한다. 이 지식과 이해는 바람직한 품질 특성을 구비한 제품을 생산할 수 있는 제조 공정 관리 방법을 확립하는데 토대가 된다. 제조업체는 다음 기준을 충족해야 한다.

- Understand the sources of variation
편차의 출처를 이해해야 한다.
- Detect the presence and degree of variation
편차의 존재와 정도를 파악해야 한다.
- Understand the impact of variation on the process and ultimately on product attributes
편차가 공정, 그리고 궁극적으로 제품 특성 요소에 미칠 영향을 이해해야 한다.
- Control the variation in a manner commensurate with the risk it represents to the process and product
편차에 따른 공정과 제품의 리스크 수준에 부합하는 방식으로 편차를 관리해야 한다.

Each manufacturer should judge whether it has gained sufficient understanding to provide a

high degree of assurance in its manufacturing process to justify commercial distribution of the product. Focusing exclusively on qualification efforts without also understanding the manufacturing process and associated variations may not lead to adequate assurance of quality. After establishing and confirming the process, manufacturers must maintain the process in a state of control over the life of the process, even as materials, equipment, production environment, personnel, and manufacturing procedures change.⁹

각 제조업체는 충분한 이해를 확보하여 제조 공정을 높은 수준으로 보증하고 제품의 상업적 유통이 타당함을 증명할 수 있는지 판단해야 한다. 제조 공정과 관련 편차에 대한 이해 없이 적격성평가 활동에만 중점을 둔다면, 적절한 품질 보증이 가능하지 않을 것이다. 공정을 확립하고 확증한 다음, 제조업체는 물품, 설비, 생산 환경, 작업자, 제조 절차가 변경되더라도 공정의 일생에 걸쳐 공정이 관리 상태를 유지하도록 해야 한다.

Manufacturers should use ongoing programs to collect and analyze product and process data to evaluate the state of control of the process. These programs may identify process or product problems or opportunities for process improvements that can be evaluated and implemented through some of the activities described in Stages 1 and 2.

제조업체는 제품 및 공정 데이터를 지속적으로 수집하고 분석하는 프로그램을 운영하여, 공정의 관리 상태를 평가해야 한다. 이러한 프로그램을 통해 공정 또는 제품 관련 문제나 공정 개선 기회를 파악할 수 있으며, 이러한 부분은 1단계와 2단계 활동 일부를 통해 평가하고 추진할 수 있다.

Manufacturers of legacy products can take advantage of the knowledge gained from the original process development and qualification work as well as manufacturing experience to continually improve their processes. Implementation of the recommendations in this guidance for legacy products and processes would likely begin with the activities described in Stage 3.

레거시 제품 제조업체는 제조 경험과 최초 공정 개발 및 적격성평가 활동을 통해 얻은

⁹ The statute and regulations described in section III of this guidance explain the requirement that the methods and facilities used for the manufacturing of drugs be operated and maintained under control sufficient to assure that the identity, strength, purity, and quality of a drug are as they purport or are represented to possess.

이 가이드 문서의 섹션 III에 기술된 법규에 의하면, 의약품 제조 방법과 시설은 의약품이 목표로 하거나 보유하는 것으로 표시된 확인, 함량, 순도, 품질을 보증하기에 충분한 관리 상태로 운영되고 유지되어야 한다.

지식을 활용하여 공정을 지속적으로 개선할 수 있다. 레거시 제품과 공정에 대하여 이 가이드 문서에 제시된 권고 사항을 이행할 때, 3단계 활동부터 시작할 수 있을 것이다.

III. 공정 밸리데이션 관련 법적 기준(STATUTORY AND REGULATORY REQUIREMENTS FOR PROCESS VALIDATION)

Process validation for drugs (finished pharmaceuticals and components) is a legally enforceable requirement under section 501(a)(2)(B) of the Act (21 U.S.C. 351(a)(2)(B)), which states the following:

의약품(완제의약품과 원료) 공정 밸리데이션은 법 섹션 501(a)(2)(B)(21 USC 351(a)(2)(B))에 다음과 같이 규정된 법적 의무 기준이다.

A drug . . . shall be deemed to be adulterated . . . if . . . the methods used in, or the facilities or controls used for, its manufacture, processing, packing, or holding do not conform to or are not operated or administered in conformity with current good manufacturing practice to assure that such drug meets the requirements of this Act as to safety and has the identity and strength, and meets the quality and purity characteristics, which it purports or is represented to possess.

의약품의 제조, 가공, 포장, 또는 보관 방법이나 시설 또는 이를 위한 관리 대책이 CGMP에 부합하지 않거나 CGMP에 부합하게 운영 또는 관리되지 않아 그 의약품이 안전성과 관련한 이 법의 기준을 충족하며 목표로 하거나 보유하는 것으로 표시된 품질 및 순도 특성과 확인 및 함량 기준을 충족한다고 보증할 수 없다면, 그 의약품은 불량약품으로 간주된다.

FDA regulations describing current good manufacturing practice (CGMP) for finished pharmaceuticals are provided in 21 CFR parts 210 and 211.

완제의약품 CGMP와 관련된 FDA 규정은 21 CFR 파트 210과 211에 제시되어 있다.

The CGMP regulations require that manufacturing processes be designed and controlled to assure that in-process materials and the finished product meet predetermined quality requirements and do so consistently and reliably. Process validation is required, in both general and specific terms, by the CGMP regulations in parts 210 and 211. The foundation for process validation is provided in § 211.100(a), which states that "[t]here shall be written procedures for production and process control *designed to assure* that the drug products

have the identity, strength, quality, and purity they purport or are represented to possess..." (emphasis added). This regulation requires manufacturers to design a process, including operations and controls, which results in a product meeting these attributes.

공정 물품과 최종 제품이 사전 설정 품질 기준에 부합하고 일관되고 신뢰성 있게 그렇게 되도록 제조 공정을 설계하고 관리할 것을 CGMP 규정은 요구한다. 21 CFR 파트 210 및 211의 CGMP 규정은 일반적인 표현과 구체적인 표현으로 공정 밸리데이션을 요구하고 있다. 공정 밸리데이션의 근거가 §211.100(a)에 제시되어 있는데, 이 조항에 따르면 "의약품이 목표로 하거나 보유하는 것으로 표시한 확인, 함량, 품질 및 순도를 *보증할 수 있게 설계된* 생산 및 공정 관리에 대한 절차 문서를 구비해야 한다." (강조 부분 표시) 이 규정에 따라 제조업체는 이러한 특성 요소에 부합하는 제품을 생산하는 공정(작업 및 관리 포함)을 설계해야 한다.

Other CGMP regulations define the various aspects of validation. For example, § 211.110(a), *Sampling and testing of in-process materials and drug products*, requires that control procedures "... be established to monitor the output and *to validate* the performance of those manufacturing processes that may be responsible for causing variability in the characteristics of in-process material and the drug product" (emphasis added). Under this regulation, even well-designed processes must include in-process control procedures to assure final product quality. In addition, the CGMP regulations regarding sampling set forth a number of requirements for validation: samples must represent the batch under analysis (§ 211.160(b)(3)); the sampling plan must result in statistical confidence (§ 211.165(c) and (d)); and the batch must meet its predetermined specifications (§ 211.165(a)).

이외에도 밸리데이션의 다양한 측면을 규정한 CGMP 기준이 있다. 예를 들어 섹션 211.110(a) "공정 물품과 의약품의 검체 채취와 시험"에 의하면, "공정 물품과 의약품의 특성 변화를 유발할 수 있는 제조 공정의 성능을 *밸리데이션*하고 결과물을 모니터링하기 위한 관리 절차를 확립"해야 한다(강조 부분 표시). 이 기준에 따르면, 잘 설계된 공정이라도 최종 제품의 품질을 보증하기 위한 IPC 절차를 구비해야 한다. 이외에도 검체 채취에 관한 CGMP 규정에 다음과 같이 밸리데이션 관련 기준이 다수 제시되어 있다. 검체는 분석 대상 배치를 대표해야 하고(§211.160(b)(3)), 검체 채취 계획은 통계적 신뢰성을 갖춰야 하며(§211.165(c)/(d)), 배치는 사전 설정 규격에 부합해야 한다(§211.165(a)).

In addition to sampling requirements, the CGMP regulations also provide norms for establishing in-process specifications as an aspect of process validation. Section 211.110(b) establishes two principles to follow when establishing in-process specifications. The first

principle is that “. . . in-process specifications for such characteristics [of in-process material and the drug product] shall be consistent with drug product final specifications” Accordingly, in-process material should be controlled to assure that the final drug product will meet its quality requirements. The second principle in this regulation further requires that in-process specifications “. . . shall be derived from previous acceptable process average and process variability estimates where possible and determined by the application of suitable statistical procedures where appropriate.” This requirement, in part, establishes the need for manufacturers to analyze process performance and control batch-to-batch variability.¹⁰

검체 채취 기준 이외에도, 공정 밸리데이션의 한 부분으로써 공정 관리 규격의 설정에 관한 기준도 CGMP 규정에 제시되어 있다. 섹션 211.110(b)는 공정 관리 규격 설정 시에 준수해야 할 두 가지 원칙을 제시하고 있다. 첫 번째 원칙은 “[공정 물품 및 의약품의] 특성에 대한 공정 관리 규격은 의약품 최종 규격과 일관성을 갖춰야 한다”는 것이다. 그러므로 최종 의약품이 품질 기준에 부합하도록 공정 물품을 관리해야 한다. 이 규정의 두 번째 원칙은 공정 관리 규격을 “가능하면 예전의 적합한 공정 평균 및 공정 편차 추정치를 토대로 설정하고, 적절한 경우에 적합한 통계 방법으로 결정”해야 한다는 것이다. 이 기준은 부분적으로 제조업체가 공정 성능을 분석하고 배치간 편차를 관리할 필요가 있음을 제시하고 있다.

The CGMP regulations also describe and define activities connected with process design, development, and maintenance. Section 211.180(e) requires that information and data about product quality and manufacturing experience be periodically reviewed to determine whether any changes to the established process are warranted. Ongoing feedback about product quality and process performance is an essential feature of process maintenance.

또한 CGMP 규정에는 공정 디자인, 개발, 유지관리와 관련된 활동이 규정되어 있다. 섹션 211.180(e)는 제품 품질 및 제조 경험과 관련된 정보 및 데이터를 주기적으로 검토하여 확립된 공정의 변경이 필요한지 결정할 것을 요구한다. 제품 품질과 공정 성능에 관한

¹⁰ The Agency further explains this principle in the preamble to the final rule on “Current Good Manufacturing Practice in Manufacture, Processing, Packing, or Holding” (43 FR 45013 at 45052, September 29, 1978) (available on the Internet at <http://www.fda.gov/cder/dmpq/preamble.txt>).

“제조, 가공, 포장, 보관 CGMP” 최종 규칙의 전문에 이 원칙이 자세히 설명되어 있다(43 FR 45013 at 45052, September 29, 1978) (<http://www.fda.gov/cder/dmpq/preamble.txt>).

지속적 피드백은 공정 유지관리에 필수적이다.

In addition, the CGMP regulations require that facilities in which drugs are manufactured be of suitable size, construction, and location to facilitate proper operations (§ 211.42). Equipment must be of appropriate design, adequate size, and suitably located to facilitate operations for its intended use (§ 211.63). Automated, mechanical, and electronic equipment must be calibrated, inspected, or checked according to a written program designed to assure proper performance (§ 211.68).

이외에도 CGMP 규정은 의약품 제조 시설이 적절한 작업을 용이하게 수행할 수 있는 적합한 규모, 구조, 위치를 갖추 것을 요구한다(21 CFR 211.42). 설비는 예정 용도에 맞게 작업할 수 있도록 적절한 디자인과 적당한 크기를 갖추고 적합한 곳에 위치해야 한다(21 CFR 211.63). 자동식, 기계식, 전자식 설비는 적절한 성능을 보증할 수 있게 설계된 프로그램 문서에 따라 교정, 검사 또는 점검을 해야 한다(21 CFR 211.68).

In summary, the CGMP regulations require that manufacturing processes be designed and controlled to assure that in-process materials and the finished product meet predetermined quality requirements and do so consistently and reliably.

요약하면, CGMP 규정은 공정 물품과 최종 제품이 사전에 설정한 품질 기준을 충족하고 일관되고 신뢰성 있게 그렇게 되도록 제조 공정을 설계하고 관리할 것을 요구한다.

IV. 권고 사항(RECOMMENDATIONS)

In the following sections, we describe general considerations for process validation, the recommended stages of process validation, and specific activities for each stage in the product lifecycle.

공정 밸리데이션 일반 사항, 권장 공정 밸리데이션 단계, 제품 라이프사이클에서 단계별 활동을 아래에서 설명한다.

A. 공정 밸리데이션 일반 사항(General Considerations for Process Validation)

In all stages of the product lifecycle, good project management and good archiving that capture scientific knowledge will make the process validation program more effective and efficient. The following practices should ensure uniform collection and assessment of information about the process and enhance the accessibility of such information later in the

product lifecycle.

제품 라이프사이클 전체에 걸쳐 프로젝트 관리 및 문서 관리를 제대로 하여 과학적 지식을 확보하면, 공정 밸리데이션 프로그램을 더 효과적이고 효율적으로 진행할 수 있다. 아래에 기술한 방식은 공정 관련 정보를 체계적으로 수집하고 평가하며 제품 라이프사이클 후기 단계에 이 정보의 활용성을 높이는데 기여할 것이다.

- We recommend an integrated team approach¹¹ to process validation that includes expertise from a variety of disciplines (e.g., process engineering, industrial pharmacy, analytical chemistry, microbiology, statistics, manufacturing, and quality assurance). Project plans, along with the full support of senior management, are essential elements for success.

공정 엔지니어링, 산업 약학, 분석 화학, 미생물학, 통계학, 제조, 품질 보증 등 여러 분야의 전문가로 통합적인 팀을 구성해 공정 밸리데이션을 추진하는 것이 바람직하다. 고위 경영진의 전폭적인 지원과 함께, 프로젝트 계획이 성공의 필수 요소이다.

- Throughout the product lifecycle, various studies can be initiated to discover, observe, correlate, or confirm information about the product and process. All studies should be planned and conducted according to sound scientific principles, appropriately documented, and approved in accordance with the established procedure appropriate for the stage of the lifecycle.

제품 라이프사이클 전체에 걸쳐 제품과 공정에 관한 정보를 발견하고 관찰하고 상관관계를 파악하고 확증하기 위한 각종 시험 활동을 실시할 수 있다. 타당한 과학적 원칙에 따라 모든 시험 활동을 계획하여 실시하고 적절하게 문서화하며, 해당 라이프사이클 단계에 맞는 적절한 절차 문서에 따라 승인한다.

- The terms *attribute(s)* (e.g., quality, product, component) and *parameter(s)* (e.g., process, operating, and equipment) are not categorized with respect to *criticality* in this guidance. With a lifecycle approach to process validation that employs risk based

¹¹ This concept is discussed in more detail in FDA's guidance for industry, *Quality Systems Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practice Regulations*, available at <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.

이 개념은 FDA 가이드 문서 "품질 시스템 방식의 제약 CGMP 규정"에 자세히 설명되어 있다(<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>).

decision making throughout that lifecycle, the perception of criticality as a continuum rather than a binary state is more useful. All attributes and parameters should be evaluated in terms of their roles in the process and impact on the product or in-process material, and reevaluated as new information becomes available. The degree of control over those attributes or parameters should be commensurate with their risk to the process and process output. In other words, a higher degree of control is appropriate for attributes or parameters that pose a higher risk. The Agency recognizes that terminology usage can vary and expects that each manufacturer will communicate the meaning and intent of its terminology and categorization to the Agency.

이 문서에서 "특성 요소"(예, 품질, 제품, 원료)와 "파라미터"(예, 공정, 운전, 설비)라는 용어는 "중요도" 측면에서 카테고리를 나누지 않는다. 라이프사이클 전체에 걸쳐 리스크 기반 의사 결정 방식을 채택하여 추진하는 라이프사이클 방식의 공정 밸리데이션에서, 중요도는 이분법이 아니라 일련의 연속체로 보는 것이 보다 유용하다. 공정에서의 역할과 제품 또는 공정 물품에 미칠 파급 영향을 고려하여 특성 요소와 파라미터를 평가하며, 새로운 정보가 확보되면 재평가를 실시한다. 이러한 특성 요소나 파라미터의 관리 수준은 공정과 공정 결과물에 미칠 리스크 수준을 감안하여 정한다. 달리 말하면, 리스크가 더 큰 특성 요소나 파라미터에 대해서는 보다 높은 수준의 관리가 적절하다. 업체마다 용어의 의미가 다를 수 있음을 인정하며, 용어와 분류 체계의 의미와 취지를 제조업체가 FDA에 제시할 필요가 있다.

- Many products are single-source or involve complicated manufacturing processes. Homogeneity within a batch and consistency between batches are goals of process validation activities. Validation offers assurance that a process is reasonably protected against sources of variability that could affect production output, cause supply problems, and negatively affect public health.

많은 제품이 싱글 소스 제품이거나 제조 공정이 복잡하다. 배치내 균질성과 배치간 일관성이 공정 밸리데이션 활동의 목적이다. 생산 결과물에 영향을 주고 공급 문제를 유발하며 공중 위생에 부정적인 영향을 줄 수 있는 편차 발생원으로부터 공정이 합리적으로 보호된다는 보증을 확보하는 활동이 밸리데이션이다.

B. 1단계 - 공정 디자인(Stage 1 – Process Design)

Process design is the activity of defining the commercial manufacturing process that will be reflected in planned master production and control records. The goal of this stage is to design a process suitable for routine commercial manufacturing that can consistently deliver a product that meets its quality attributes.

공정 디자인은 상업적 제조 공정을 규정하는 활동이며, 결과물이 마스터 생산 및 관리 기록서에 반영된다. 이 단계의 목적은 품질 특성 기준에 부합하는 제품을 일관되게 생산할 수 있는, 일상 상업적 제조에 적합한 공정을 설계하는 것이다.

1. 공정 지식 및 이해의 확보와 축적(*Building and Capturing Process Knowledge and Understanding*)

Generally, early process design experiments do not need to be performed under the CGMP conditions required for drugs intended for commercial distribution that are manufactured during Stage 2 (process qualification) and Stage 3 (continued process verification). They should, however, be conducted in accordance with sound scientific methods and principles, including good documentation practices. This recommendation is consistent with ICH *Q10 Pharmaceutical Quality System*.¹² Decisions and justification of the controls should be sufficiently documented and internally reviewed to verify and preserve their value for use or adaptation later in the lifecycle of the process and product.

일반적으로 초기 공정 디자인 실험은 상업적 유통 대상 의약품에 대하여 요구되는 CGMP 조건에서 수행할 필요가 없다. 이러한 의약품은 2단계(공정 적격성평가)와 3단계(지속적 공정 베리피케이션)에서 제조된다. 하지만 우수 문서 관리 기준을 포함하여 타당한 과학적 방법과 원칙에 의거하여 실시해야 한다. 이 권고 사항은 ICH Q10 "제약 품질 시스템"에도 부합한다. 관리 대책의 결정과 타당성을 충분히 문서화하고 내부적으로 검토하여 가치를 확인하고 보존해, 해당 제품과 공정의 라이프사이클 동안 나중에 활용하거나 조정한다.

Although often performed at small-scale laboratories, most viral inactivation and impurity clearance studies cannot be considered early process design experiments. Viral and impurity clearance studies intended to evaluate and estimate product quality at commercial scale should have a level of quality unit oversight that will ensure that the studies follow sound scientific methods and principles and the conclusions are supported by the data.

¹² Available at

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.

실험실에서 작은 스케일로 실시하는 경우가 많지만, 대다수 바이러스 불활화 및 불순물 클리어런스 시험은 초기 공정 디자인 실험으로 볼 수 없다. 상업적 스케일에서 제품 품질을 평가하고 추정하기 위한 바이러스 및 불순물 클리어런스 시험을 품질 조직의 감독 아래 실시하며, 타당한 과학적 방법과 원칙에 따라 시험하고 데이터에 의해 뒷받침되는 결론을 도출해야 한다.

Product development activities provide key inputs to the process design stage, such as the intended dosage form, the quality attributes, and a general manufacturing pathway. Process information available from product development activities can be leveraged in the process design stage. The functionality and limitations of commercial manufacturing equipment should be considered in the process design, as well as predicted contributions to variability posed by different component lots, production operators, environmental conditions, and measurement systems in the production setting. However, the full spectrum of input variability typical of commercial production is not generally known at this stage. Laboratory or pilot-scale models designed to be representative of the commercial process can be used to estimate variability.

제품 개발 활동을 통해 공정 디자인 단계에 필요한 중요 정보(예, 예정 제형, 품질 특성 요소, 일반적인 제조 경로)가 확보된다. 제품 개발 활동을 통해 확보한 공정 정보를 공정 디자인 단계에서 활용할 수 있다. 상업적 제조 설비의 기능과 한계를 공정 디자인 단계에서 고려한다. 또한 생산 상황에서 원료 로트, 생산 작업자, 환경 조건, 측정 시스템 차이에 따른 편차에 기여하는 정도도 예측하고 고려한다. 하지만 상업적 생산에서 흔히 발생하는 모든 종류의 투입 요소 편차를 이 단계에서 다 파악하기 어렵다. 상업적 공정을 대표하도록 설계된 실험실 스케일 또는 파일럿 스케일 모델을 활용하여 편차를 추정할 수 있다.

Designing an efficient process with an effective process control approach is dependent on the process knowledge and understanding obtained. Design of Experiment (DOE) studies can help develop process knowledge by revealing relationships, including multivariate interactions, between the variable inputs (e.g., component characteristics¹³ or process parameters) and the resulting outputs (e.g., in-process material, intermediates, or the final

¹³ "Component means any ingredient [raw material] intended for use in the manufacture of a drug product, including those that may not appear in such drug product" (§ 210.3(b)(3)).

"원료는 의약품에 존재하지 않는 것을 포함하여, 의약품 제조에 사용되는 성분을 의미한다"(21 CFR 210.3(b)(3)).

product). Risk analysis tools can be used to screen potential variables for DOE studies to minimize the total number of experiments conducted while maximizing knowledge gained. The results of DOE studies can provide justification for establishing ranges of incoming component quality, equipment parameters, and in-process material quality attributes. FDA does not generally expect manufacturers to develop and test the process until it fails.

효과적인 공정 관리 방법을 갖춘 효율적인 공정을 디자인하려면, 공정 지식과 이해가 필수적이다. DOE 시험은 각종 투입 변수(예, 원료 특성 또는 공정 파라미터)와 산출 결과(예, 공정 물품, 중간 제품, 최종 제품) 사이의 다변량 상호작용을 포함한 관계를 파악함으로써 공정 지식을 축적하는데 도움이 될 수 있다. 리스크 분석 도구를 활용해 DOE 시험을 위한 변수를 선별하여, 최대한의 지식을 확보하면서 전체 실험 횟수를 최소화할 수 있다. DOE 시험을 통해 입고 원료 품질, 설비 파라미터, 공정 물품 품질 특성 요소의 범위 설정에 관한 근거를 확보할 수 있다. 문제가 발생하는 지점까지 공정을 개발하고 시험해야 한다고 생각하지는 않는다.

Other activities, such as experiments or demonstrations at laboratory or pilot scale, also assist in evaluation of certain conditions and prediction of performance of the commercial process. These activities also provide information that can be used to model or simulate the commercial process. Computer-based or virtual simulations of certain unit operations or dynamics can provide process understanding and help avoid problems at commercial scale. It is important to understand the degree to which models represent the commercial process, including any differences that might exist, as this may have an impact on the relevance of information derived from the models.

실험실 스케일이나 파일럿 스케일에서 실시하는 실험이나 증명 등 기타 활동은 특정 조건을 평가하고 상업적 공정의 성능을 예측하는데 도움이 된다. 또한 이러한 활동을 통해 상업적 공정의 모델링이나 시뮬레이션에 활용할 수 있는 정보가 확보되기도 한다. 특정 단위 작업이나 역학의 컴퓨터 기반 시뮬레이션 또는 가상 시뮬레이션도 공정 이해를 확보하고 상업적 스케일에서 문제를 피하는데 도움이 될 수 있다. 존재할 가능성이 있는 차이를 포함해, 모델이 상업적 공정을 어느 정도 대표하는지 이해하는 것이 중요하다. 이 부분이 모델에서 도출한 정보의 연관성에 영향을 줄 수 있기 때문이다.

It is essential that activities and studies resulting in process understanding be documented. Documentation should reflect the basis for decisions made about the process. For example, manufacturers should document the variables studied for a unit operation and the rationale for those variables identified as significant. This information is useful during the process

qualification and continued process verification stages, including when the design is revised or the strategy for control is refined or changed.

공정 이해 확보와 관련된 활동과 시험을 문서화하는 것이 중요하다. 공정에 대한 의사결정의 근거를 반영하여 문서화한다. 예를 들어 특정 단위 작업을 대상으로 시험한 변수와 특정 변수를 중요하다고 판단한 근거를 문서화한다. 이 정보는 나중에 공정 디자인을 변경하거나 관리 전략을 변경 또는 구체화하는 경우를 포함하여, 공정 적격성평가와 지속적 공정 베리피케이션 단계에서 큰 도움이 된다.

2. 공정 관리 전략의 확립(Establishing a Strategy for Process Control)

Process knowledge and understanding is the basis for establishing an approach to process control for each unit operation and the process overall. Strategies for process control can be designed to reduce input variation, adjust for input variation during manufacturing (and so reduce its impact on the output), or combine both approaches.

공정 지식과 이해는 단위 작업과 공정 전체의 관리 방법을 확립하기 위한 토대이다. 투입 요소의 편차를 줄이거나 제조 시에 투입 요소 편차에 맞춰 조정하거나(그래서 산출 결과에 미치는 영향을 줄이고), 아니면 이 두 가지를 조합하는 방식으로 공정 관리 전략을 설계할 수 있다.

Process controls address variability to assure quality of the product. Controls can consist of material analysis and equipment monitoring at significant processing points (§ 211.110(c)). Decisions regarding the type and extent of process controls can be aided by earlier risk assessments, then enhanced and improved as process experience is gained.

편차에 대처하여 제품 품질을 보증할 수 있는 공정 관리여야 한다. 공정 관리는 주요 공정 포인트의 설비 모니터링과 물품 분석으로 구성될 수 있다(§ 211.110(c)). 앞서 실시한 리스크 평가 결과가 공정 관리의 유형과 범위를 결정하는데 도움이 될 수 있다. 이후 공정 경험이 축적되면, 공정 관리 전략을 강화하고 개선한다.

FDA expects controls to include both examination of material quality and equipment monitoring. Special attention to control the process through operational limits and in-process monitoring is essential in two possible scenarios:

설비 모니터링과 물품 품질 검사를 모두 포함하여 관리 전략을 구비해야 할 것이다. 다음과 같은 2가지 상황에서는, 작업 기준을 정하고 공정 모니터링을 실시하여 공정을 관리하는 것이 특히 중요하다.

1. When the product attribute is not readily measurable due to limitations of sampling or detectability (e.g., viral clearance or microbial contamination) or
검체 채취 또는 검출 능력의 한계 때문에 제품 특성을 용이하게 측정할 수 없는
경우(예, 바이러스 클리어런스, 미생물 오염).
2. When intermediates and products cannot be highly characterized and well-defined
quality attributes cannot be identified.
중간 제품과 제품의 특성을 충분하게 분석할 수 없고 품질 특성 요소를 충분히
파악하고 규정할 수 없는 경우

These controls are established in the master production and control records (see § 211.186(a) and (b)(9)).

관리 대책을 확립하고 마스터 생산 및 관리 기록서에 규정한다(21 CFR 211.186(a)/(b)(9)).

More advanced strategies, which may involve the use of process analytical technology (PAT), can include timely analysis and control loops to adjust the processing conditions so that the output remains constant. Manufacturing systems of this type can provide a higher degree of process control than non-PAT systems. In the case of a strategy using PAT, the approach to process qualification will differ from that used in other process designs. Further information on PAT processes can be found in FDA's guidance for industry on *PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance*.¹⁴

¹⁴ Available at

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>. Other references that may be useful include ASTM E2474-06 "Standard Practice for Pharmaceutical Process Design Utilizing Process Analytical Technology" and ASTM E2476-09 "Standard Guide for Risk Assessment and Risk Control as it Impacts the Design, Development, and Operation of PAT Processes for Pharmaceutical Manufacture."

출처:

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

이외에도 ASTM E2474-06 "PAT를 활용한 의약품 제조 공정 디자인 실무 표준"과 ASTM E2476-09 "의약품 제조를 위한 PAT 공정의 디자인, 개발, 운영과 관련된 리스크

적시 분석과 제어 루프를 활용하여 공정 조건을 조정함으로써 산출 결과가 일정하게 유지되도록 하는 최신 기법(예, PAT)도 있다. 비-PAT 시스템에 비하여 이와 같은 종류의 제조 시스템을 채택하는 경우에는, 더 높은 수준의 공정 관리가 가능하다. PAT 전략을 채택한 경우의 공정 적격성평가 방식은 다른 공정 디자인과 다르다. PAT에 관한 자세한 사항은 FDA 가이드 문서 "PAT - 혁신적 의약품 개발, 제조, 품질 보증 프레임워크"를 참조한다.

The planned commercial production and control records, which contain the operational limits and overall strategy for process control, should be carried forward to the next stage for confirmation.

작업 한도 기준과 전반적인 공정 관리 전략을 포함하는 예정 상업적 생산 및 관리 기록서를 다음 단계에서 확인한다.

C. 2단계 - 공정 적격성평가(Stage 2 – Process Qualification)

During the process qualification (PQ) stage of process validation, the process design is evaluated to determine if it is capable of reproducible commercial manufacture. This stage has two elements: (1) design of the facility and qualification of the equipment and utilities and (2) process performance qualification (PPQ). During Stage 2, CGMP-compliant procedures must be followed. Successful completion of Stage 2 is necessary before commercial distribution.¹⁵ Products manufactured during this stage, if acceptable, can be released for distribution.

공정 밸리데이션의 공정 적격성평가 단계에서는 공정 디자인이 재현성 있는 상업적 제조 능력을 갖추었는지 평가한다. 이 단계는 (1) 시설의 디자인과 설비/유틸리티의 적격성평가, (2) 공정 성능 적격성평가(PPQ) 등 2개 요소로 구성된다. 2단계에서는 CGMP에 부합하는

평가 및 리스크 통제 표준 가이드"를 참조한다.

¹⁵ As discussed in section III of this guidance, process validation (including process qualification) is legally enforceable under section 501(a)(2)(B) of the Act. FDA regulations require that process validation procedures be established and followed (§ 211.100) before a batch can be distributed (§§ 211.22 and 211.165).

이 가이드 문서의 섹션 III에서 설명한 바와 같이, 공정 밸리데이션(공정 적격성평가 포함)은 법 섹션 501(a)(2)(B)에 의거하여 법적으로 강제되는 것이다. FDA 규정에 의하면 배치의 유통에 앞서(21 CFR 211.22, 211.165) 공정 밸리데이션 절차를 확립하고 준수해야 한다(21 CFR 211.100).

절차를 준수해야 한다. 상업적 유통에 앞서 2단계가 성공적으로 완료되어야 한다. 이 단계에서 제조된 제품이 기준에 부합한다면 출하할 수도 있다.

1. *시설의 디자인과 유틸리티/설비의 적격성평가(Design of a Facility and Qualification of Utilities and Equipment)*

Proper design of a manufacturing facility is required under part 211, subpart C, of the CGMP regulations on *Buildings and Facilities*. It is essential that activities performed to assure proper facility design and commissioning precede PPQ. Here, the term *qualification* refers to activities undertaken to demonstrate that utilities and equipment are suitable for their intended use and perform properly. These activities necessarily precede manufacturing products at the commercial scale.

21 CFR 파트 211 서브파트 C "건물 및 시설"은 제조 시설의 적절한 디자인을 요구한다. PPQ에 앞서 적절한 시설 디자인과 커미셔닝을 위한 활동을 해야 한다. 유틸리티와 설비가 예정 용도에 적합하며 적절한 성능을 갖추었음을 증명하기 위해 실시하는 활동을 적격성평가라고 부른다. 상업적 스케일의 제품 제조에 앞서 이 활동을 반드시 실시해야 한다.

Qualification of utilities and equipment generally includes the following activities:

유틸리티와 설비의 적격성평가는 일반적으로 다음 활동을 포함한다.

- Selecting utilities and equipment construction materials, operating principles, and performance characteristics based on whether they are appropriate for their specific uses.

특정 용도에 적절한지 여부를 바탕으로 유틸리티와 설비의 제작 재질, 운전 원리, 성능 특성 선정.

- Verifying that utility systems and equipment are built and installed in compliance with the design specifications (e.g., built as designed with proper materials, capacity, and functions, and properly connected and calibrated).

디자인 규격에 따라 유틸리티 시스템과 설비를 제작하고 설치했는지 확인(예, 설계대로 적절한 재질, 용량, 기능을 갖추도록 제작되었고 적절하게 연결하고 교정했는지).

- Verifying that utility systems and equipment operate in accordance with the process requirements in all anticipated operating ranges. This should include challenging the equipment or system functions while under load comparable to that expected during routine production. It should also include the performance of interventions, stoppage, and start-up as is expected during routine production. Operating ranges should be shown capable of being held as long as would be necessary during routine production.

유틸리티 시스템과 설비가 모든 예상 운전 범위에서 공정 기준에 맞게 작동되는지 확인. 이때 일상 생산 시에 예상되는 것과 동등한 부하 조건에서 설비나 시스템의 기능을 챌린지하는 시험도 한다. 또한 일상 생산 시에 예상되는 간섭 조치, 중단, 가동 상황도 평가한다. 일상 생산 시에 필요한 기간 동안 운전 범위가 유지될 수 있음을 증명한다.

Qualification of utilities and equipment can be covered under individual plans or as part of an overall project plan. The plan should consider the requirements of use and can incorporate risk management to prioritize certain activities and to identify a level of effort in both the performance and documentation of qualification activities. The plan should identify the following items:

유틸리티와 설비의 적격성평가 활동 계획을 개별 계획서로 정리하거나 전체 프로젝트 계획서의 한 부분으로 정리할 수 있다. 계획서를 작성할 때는 사용 기준을 고려해야 하며, 리스크 관리 요소를 통합시켜 여러 활동의 우선순위를 정하고 적격성평가 활동 수행과 문서화의 강도를 결정할 수 있다. 다음 사항을 계획서에 명기한다.

1. the studies or tests to use
시험 또는 테스트 항목
2. the criteria appropriate to assess outcomes,
결과 평가 기준
3. the timing of qualification activities,
적격성평가 활동 일정
4. responsibilities of relevant departments and the quality unit, and
관련 부서 및 품질 조직의 책임

5. the procedures for documenting and approving the qualification.
적격성평가 활동의 문서화와 승인 절차

The project plan should also include the firm's requirements for the evaluation of changes. Qualification activities should be documented and summarized in a report with conclusions that address criteria in the plan. The quality control unit must review and approve the qualification plan and report (§ 211.22).

또한 변경 사항의 평가에 관한 기준도 프로젝트 계획서에 포함시킨다. 적격성평가 활동을 문서화하고 보고서로 정리한다. 이때 계획서에 규정했던 기준에 대비하여 결론을 도출한다. 품질 관리 조직이 적격성평가 계획서와 보고서를 검토하고 승인한다(21 CFR 211.22).

2. PPQ(Process Performance Qualification)

The process performance qualification (PPQ) is the second element of Stage 2, process qualification. The PPQ combines the actual facility, utilities, equipment (each now qualified), and the trained personnel with the commercial manufacturing process, control procedures, and components to produce commercial batches. A successful PPQ will confirm the process design and demonstrate that the commercial manufacturing process performs as expected.

PPQ는 2단계 공정 적격성평가의 두 번째 요소이다. PPQ는 실제 시설, 유틸리티, 설비(적격성평가가 완료된 상태), 교육 훈련을 받은 작업자와 상업적 제조 공정, 관리 절차, 원료를 통합하여 상업적 배치를 생산하는 활동이다. PPQ의 성공을 통해 공정 디자인이 입증되고 상업적 제조 공정의 성능이 예상했던 것과 같음이 증명된다.

Success at this stage signals an important milestone in the product lifecycle. A manufacturer must successfully complete PPQ before commencing commercial distribution of the drug product.¹⁶ The decision to begin commercial distribution should be supported by data from commercial-scale batches. Data from laboratory and pilot studies can provide additional assurance that the commercial manufacturing process performs as expected.

이 단계의 성공은 제품 라이프사이클에서 중요한 마일스톤에 해당된다. 제조업체는 의약품의 상업적 유통을 시작하기 전에 PPQ를 성공적으로 완료해야 한다. 상업적 유통의

¹⁶ See section III of this guidance, Statutory and Regulatory Requirements for Process Validation.

이 가이드 문서 섹션 III "공정 밸리데이션 관련 법적 기준"을 참조한다.

시작 결정을 위해서는 상업적 스케일에서 배치를 생산하고 관련 데이터를 통해 뒷받침되어야 한다. 상업적 제조 공정의 성능이 예상했던 바와 같음을, 실험실과 파일럿 스케일 시험에서 확보된 데이터를 활용해 추가로 보증할 수 있다.

The approach to PPQ should be based on sound science and the manufacturer's overall level of product and process understanding and demonstrable control. The cumulative data from all relevant studies (e.g., designed experiments; laboratory, pilot, and commercial batches) should be used to establish the manufacturing conditions in the PPQ. To understand the commercial process sufficiently, the manufacturer will need to consider the effects of scale. However, it is not typically necessary to explore the entire operating range at commercial scale if assurance can be provided by process design data. Previous credible experience with sufficiently similar products and processes can also be helpful. In addition, we strongly recommend firms employ objective measures (e.g., statistical metrics) wherever feasible and meaningful to achieve adequate assurance.

타당한 과학과 제조업체의 전반적인 제품 및 공정 이해와 증명 가능한 관리 수준을 바탕으로 PPQ 활동을 실시한다. 모든 관련 시험(예, DOE; 실험실, 파일럿, 상업적 배치)을 통해 축적된 데이터를 활용하여 PPQ를 위한 제조 조건을 확립한다. 상업적 공정의 충분한 이해를 위해서는 스케일의 영향을 고려할 필요가 있다. 하지만 공정 디자인 데이터로 보증할 수 있다면, 상업적 스케일의 전체 작업 범위를 평가할 필요는 없다. 충분히 유사한 제품과 공정에서 확보된 신뢰할 수 있는 경험도 도움이 된다. 이외에도 적절한 보증을 확보하는데 유의미하고 타당하다면, 객관적인 척도(예, 통계 지표)를 채택할 것을 강력하게 권고한다.

In most cases, PPQ will have a higher level of sampling, additional testing, and greater scrutiny of process performance than would be typical of routine commercial production. The level of monitoring and testing should be sufficient to confirm uniform product quality throughout the batch. The increased level of scrutiny, testing, and sampling should continue through the process verification stage as appropriate, to establish levels and frequency of routine sampling and monitoring for the particular product and process. Considerations for the duration of the heightened sampling and monitoring period could include, but are not limited to, volume of production, process complexity, level of process understanding, and experience with similar products and processes.

대개 PPQ 시에는 일상적인 상업적 생산을 할 때보다 검체 채취 수준을 더 높이고 추가 시험을 실시하며 공정 성능을 더 철저하게 살펴보아야 한다. 모니터링 및 시험 수준은 배치

전체적으로 제품 품질의 균일성을 확증하기에 충분해야 한다. 이와 같은 강화된 조사, 시험, 검체 채취를 공정 베리피케이션 단계에서도 적절하게 계속하여, 특정 제품 및 공정의 일상 검체 채취와 모니터링 수준과 주기를 확립한다. 생산량, 공정 복잡성, 공정 이해 수준, 유사 제품/공정 경험을 포함하되 이에 국한하지 않고 여러 요소를 고려하여, 검체 채취 및 모니터링 수준 강화 기간을 정한다.

The extent to which some materials, such as column resins or molecular filtration media, can be re-used without adversely affecting product quality can be assessed in relevant laboratory studies. The usable lifetimes of such materials should be confirmed by an ongoing PPQ protocol during commercial manufacture.

일부 물품(예, 칼럼 레진, 분자 여과 매체)의 재사용 정도(제품 품질에 대한 부정적 영향 없이)를 실험실 시험을 통해 평가할 수 있다. 이들 물품의 사용 기간을 상업적 제조를 진행하며 지속적 PPQ 프로토콜에 따라 확증한다.

A manufacturing process that uses PAT may warrant a different PPQ approach. PAT processes are designed to measure in real time the attributes of an in-process material and then adjust the process in a timely control loop so the process maintains the desired quality of the output material. The process design stage and the process qualification stage should focus on the measurement system and control loop for the measured attribute. Regardless, the goal of validating any manufacturing process is the same: to establish scientific evidence that the process is reproducible and will consistently deliver quality products.

PAT를 채택한 제조 공정인 경우에는, PPQ를 다른 방식으로 추진해야 할 것이다. 공정 물품의 특성 요소를 실시간으로 측정하고 적시 제어 루프를 통해 공정을 조정함으로써 바람직한 품질의 산출물이 생산되도록 PAT 공정을 설계한다. 측정 시스템과 측정 대상 특성 요소의 제어 루프에 중점을 두어 공정 디자인 단계와 공정 적격성평가 단계를 진행한다. 어떤 경우이건 제조 공정 밸리데이션의 목적은 동일하다. 그 공정이 재현성이 있으며 지정 품질의 제품을 일관되게 생산할 수 있다는 과학적 증거를 확보하는 것이다.

3. PPQ 프로토콜(PPQ Protocol)

A written protocol that specifies the manufacturing conditions, controls, testing, and expected outcomes is essential for this stage of process validation. We recommend that the protocol discuss the following elements:

제조 조건, 관리, 시험, 예상 결과를 규정한 프로토콜 문서를 작성하는 것이 이 공정

밸리데이션 단계에 필수적이다. 다음 사항을 프로토콜에 기술할 것을 권고한다.

- The manufacturing conditions, including operating parameters, processing limits, and component (raw material) inputs.
제조 조건: 운전 파라미터, 공정 한도 기준, 투입 원료 포함
- The data to be collected and when and how it will be evaluated.
수집 대상 데이터, 데이터 평가 시점과 방법
- Tests to be performed (in-process, release, characterization) and acceptance criteria for each significant processing step.
중요 공정 단계별 시험(공정 시험, 출하 승인 시험, 특성 평가 시험) 및 허용 기준
- The sampling plan, including sampling points, number of samples, and the frequency of sampling for each unit operation and attribute. The number of samples should be adequate to provide sufficient statistical confidence of quality both within a batch and between batches. The confidence level selected can be based on risk analysis as it relates to the particular attribute under examination. Sampling during this stage should be more extensive than is typical during routine production.
검체 채취 계획: 단위 작업 및 특성 요소별 검체 채취 포인트, 검체량, 검체 채취 주기 포함. 검체량은 배치 내부와 배치 사이 품질에 대하여 통계적 신뢰를 충분히 확보하기에 적절해야 한다. 조사 대상 특정 품질 특성 요소와 관련하여, 리스크 분석 결과에 근거해 신뢰 수준을 정할 수 있다. 이 단계의 검체 채취는 일반적으로 일상 생산 시의 검체 채취보다 훨씬 광범위해야 한다.
- Criteria and process performance indicators that allow for a science- and risk-based decision about the ability of the process to consistently produce quality products. The criteria should include:
공정이 바람직한 품질의 제품을 일관되게 생산할 수 있음에 대한 과학과 리스크 기반 결론을 도출하기 위한 기준과 공정 성능 인디케이터. 이때 다음 사항을 포함해야 한다.
 - A description of the statistical methods to be used in analyzing all collected data (e.g., statistical metrics defining both intra-batch and inter-batch variability).

수집한 데이터의 분석에 적용할 통계 방법(예, 배치내 편차와 배치간 편차 모두를 평가하기 위한 통계 지표)

- Provision for addressing deviations from expected conditions and handling of nonconforming data. Data should not be excluded from further consideration in terms of PPQ without a documented, science-based justification.¹⁷

예상 조건을 벗어난 일탈 상황에 대처하는 방법과 부적합 데이터의 처리 방법. 과학적 타당성을 문서화하지 않고, PPQ 과정에서 수집한 데이터를 검토 대상에서 제외하면 안 된다.

- Design of facilities and the qualification of utilities and equipment, personnel training and qualification, and verification of material sources (components and container/closures), if not previously accomplished.
시설의 디자인과 유틸리티/설비의 적격성평가, 작업자 교육 훈련 및 적격성평가, 물품(원료 및 용기/마개) 공급처 베리피케이션(앞 단계에서 실시하지 않은 경우)
- Status of the validation of analytical methods used in measuring the process, in-process materials, and the product.
공정, 공정 물품, 제품의 측정에 사용되는 분석 방법의 밸리데이션 상태
- Review and approval of the protocol by appropriate departments and the quality unit.
관련 부서와 품질 조직의 프로토콜 검토와 승인

4. PPQ 프로토콜 실행 및 보고(PPQ Protocol Execution and Report)

¹⁷ For additional guidance regarding out-of-specification results, see FDA's Guidance for Industry, *Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production*, available at <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070287.pdf>.

OOS 결과에 관한 자세한 사항은, FDA의 "OOS 시험 결과 조사"에 관한 가이드 문서를 참조한다.

(<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070287.pdf>)

Execution of the PPQ protocol should not begin until the protocol has been reviewed and approved by all appropriate departments, including the quality unit. Any departures from the protocol must be made according to established procedure or provisions in the protocol. Such departures must be justified and approved by all appropriate departments and the quality unit before implementation (§ 211.100).

품질 조직을 포함하여 모든 관련 부서가 프로토콜을 검토하고 승인한 다음에 PPQ 프로토콜을 실행한다. 프로토콜 이탈 사항은 지정 절차 문서 또는 프로토콜에 규정된 절차에 따라 처리한다. 이러한 이탈의 타당성을 모든 관련 부서와 품질 조직이 평가하고 승인한 다음에 시행한다(§ 211.100).

The commercial manufacturing process and routine procedures must be followed during PPQ protocol execution (§§ 211.100(b) and 211.110(a)). The PPQ lots should be manufactured under normal conditions by the personnel routinely expected to perform each step of each unit operation in the process. Normal operating conditions should include the utility systems (e.g., air handling and water purification), material, personnel, environment, and manufacturing procedures.

PPQ 프로토콜에 따라 PPQ를 실행할 때는, 상업적 제조 공정과 절차 문서를 준수해야 한다(§§ 211.100(b) & 211.110(a)). 각 단위 작업의 각 단계를 실행할 예정인 작업자가 정상 조건에서 PPQ 로트를 제조한다. 정상 작업 조건은 유틸리티 시스템(예, 공조, 용수 정제), 물품, 작업자, 환경, 제조 절차를 포함한다.

A report documenting and assessing adherence to the written PPQ protocol should be prepared in a timely manner after the completion of the protocol. This report should:

프로토콜에 따라 실행한 다음에는 PPQ 프로토콜의 준수를 문서화하고 평가한 보고서를 적시에 작성한다. 이 보고서를 다음과 같이 작성한다.

- Discuss and cross-reference all aspects of the protocol.
프로토콜의 모든 부분을 정리하고 상호 참조 정보를 기술한다.
- Summarize data collected and analyze the data, as specified by the protocol.
프로토콜에 규정된 바에 따라 수집한 데이터를 요약하고 데이터를 분석한다.
- Evaluate any unexpected observations and additional data not specified in the protocol.

프로토콜에 규정되지 않았던 예상치 못한 사항과 추가 데이터를 평가한다.

- Summarize and discuss all manufacturing non-conformances such as deviations, aberrant test results, or other information that has bearing on the validity of the process.
일탈, 이상 시험 결과, 또는 공정의 유효성에 영향을 주는 기타 정보 등 모든 제조 이상 사항을 요약하고 설명한다.
- Describe in sufficient detail any corrective actions or changes that should be made to existing procedures and controls.
기존 절차 및 관리 대책에 대하여 추진해야 할 변경이나 시정 조치를 충분히 자세하게 기술한다.
- State a clear conclusion as to whether the data indicates the process met the conditions established in the protocol and whether the process is considered to be in a state of control. If not, the report should state what should be accomplished before such a conclusion can be reached. This conclusion should be based on a documented justification for the approval of the process, and release of lots produced by it to the market in consideration of the entire compilation of knowledge and information gained from the design stage through the process qualification stage.
데이터 평가를 통해 그 공정이 프로토콜에 규정된 조건에 부합하는지, 그 공정이 관리 상태에 있다고 볼 수 있는지 여부에 대한 결론을 명확히 기술한다. 그렇지 않으면, 그와 같은 결론에 도달하려면 무엇을 해야 하는지 보고서에 명기한다. 디자인 단계부터 공정 적격성평가 단계를 거치며 확보한 지식과 정보를 모두 고려하여, 그 공정의 승인과 그 공정으로 생산한 로트의 출하 승인에 대한 타당성을 문서화하고 이를 근거로 위와 같은 결론을 도출한다.
- Include all appropriate department and quality unit review and approvals.
모든 관련 부서와 품질 조직이 검토하고 승인한다.

D. 3단계 - 지속적 공정 베리피케이션(Stage 3 – Continued Process Verification)

The goal of the third validation stage is continual assurance that the process remains in a state of control (the validated state) during commercial manufacture. A system or systems

for detecting unplanned departures from the process as designed is essential to accomplish this goal. Adherence to the CGMP requirements, specifically, the collection and evaluation of information and data about the performance of the process, will allow detection of undesired process variability. Evaluating the performance of the process identifies problems and determines whether action must be taken to correct, anticipate, and prevent problems so that the process remains in control (§ 211.180(e)).

세 번째 밸리데이션 단계의 목적은 상업적 제조 도중에 공정이 관리 상태(밸리데이션 상태)로 유지됨을 계속해서 보증하는 것이다. 이 목적을 달성하기 위해서는 디자인 상태의 공정을 벗어나는 계획에 없던 일탈을 감지하는 시스템이 필수적이다. CGMP 기준의 준수, 특히 공정 성능에 관한 데이터와 정보의 수집과 평가를 통해 바람직하지 않은 공정 편차를 감지할 수 있다. 공정 성능을 평가하여 문제를 파악하고, 문제를 시정, 예상, 예방해 공정이 관리 상태를 유지하도록 하려면 어떤 조치를 취해야 할지 결정한다(§ 211.180(e)).

An ongoing program to collect and analyze product and process data that relate to product quality must be established (§ 211.180(e)). The data collected should include relevant process trends and quality of incoming materials or components, in-process material, and finished products. The data should be statistically trended and reviewed by trained personnel. The information collected should verify that the quality attributes are being appropriately controlled throughout the process.

제품 품질과 관련이 있는 제품 및 공정 데이터를 지속적으로 수집하고 분석하는 프로그램을 구축해야 한다(§ 211.180(e)). 관련 공정 경향과 입고 물품 또는 원료와 공정 물품, 최종 제품의 품질에 관한 데이터를 수집한다. 교육 훈련을 받은 작업자가 데이터를 통계적으로 분석하여 경향을 파악하고 검토한다. 수집한 정보를 통해, 품질 특성 요소가 공정 전체에 걸쳐 적절하게 관리되고 있는지 확인한다.

We recommend that a statistician or person with adequate training in statistical process control techniques develop the data collection plan and statistical methods and procedures used in measuring and evaluating process stability and process capability.¹⁸ Procedures

¹⁸ Some references that may be useful include the following: ASTM E2281-03 "Standard Practice for Process and Measurement Capability Indices," ASTM E2500-07 "Standard Guide for Specification, Design, and Verification of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment," and ASTM E2709-09 "Standard Practice for Demonstrating Capability to Comply with a Lot Acceptance Procedure." This is not a complete list of all useful references on this topic. Many

should describe how trending and calculations are to be performed and should guard against overreaction to individual events as well as against failure to detect unintended process variability. Production data should be collected to evaluate process stability and capability. The quality unit should review this information. If properly carried out, these efforts can identify variability in the process and/or signal potential process improvements.

통계 전문가 또는 통계적 공정 관리 기법을 적절하게 교육 받은 자가 공정 안정성과 공정 능력을 측정하고 평가하기 위한 데이터 수집 계획과 통계 방법 및 절차를 개발할 필요가 있다. 경향 분석 및 계산 방법을 기술한 절차 문서를 구비한다. 의도하지 않은 공정 편차의 감지 실패와 개별 사안에 대한 과잉 반응을 방지할 수 있게 절차 문서를 개발한다. 생산 데이터를 수집하여 공정 안정성과 능력을 평가한다. 품질 조직이 이 정보를 검토한다. 이러한 활동을 적절하게 수행한다면, 공정 편차를 찾아낼 수 있다. 또한 공정 개선이 필요한 부분을 파악할 수 있다.

Good process design and development should anticipate significant sources of variability and establish appropriate detection, control, and/or mitigation strategies, as well as appropriate alert and action limits. However, a process is likely to encounter sources of variation that were not previously detected or to which the process was not previously exposed. Many tools and techniques, some statistical and others more qualitative, can be used to detect variation, characterize it, and determine the root cause. We recommend that the manufacturer use quantitative, statistical methods whenever appropriate and feasible. Scrutiny of intra-batch as well as inter-batch variation is part of a comprehensive continued process verification program under § 211.180(e).

공정 디자인과 개발을 제대로 수행하여, 중요한 편차 발생원을 예상하고 적절한 감지, 관리 및/또는 완화 전략과 적절한 경계/조치 기준을 설정한다. 하지만 예전에 공정이 노출된 적이 없거나 감지된 적이 없었던 편차 발생원이 나타날 수도 있다. 편차를 감지하고 그 특성을 분석하며 근본 원인을 파악하는데 활용할 수 있는 도구와 기법(통계적인 것도 있고, 다소 정성적인 것도 있음)이 많다. 적절하고 타당한 경우에는 정량적인 통계 기법을 활용한다. 또한 § 211.180(e)에 의거한 포괄적인 지속적 공정 베리피케이션 프로그램의 일환으로

industry standards, books, and guides on these topics are available.

도움이 될 만한 참고 문헌은 다음과 같다. ASTM E2281-03 "공정 및 측정 성능 지표 관리 표준 절차", ASTM E2500-07 "의약품 및 바이오 의약품 제조 시스템과 설비의 규격 설정, 디자인, 베리피케이션을 위한 표준 가이드", ASTM E2709-09 "로트 승인 절차 준수 능력을 증명하는 표준 절차". 이 3가지 문서가 이 주제와 관련된 모든 참고 자료는 아니다. 업계의 각종 표준 문서, 책, 가이드 문서를 참고한다.

배치내 편차와 배치간 편차를 조사할 필요가 있다.

We recommend continued monitoring and sampling of process parameters and quality attributes at the level established during the process qualification stage until sufficient data are available to generate significant variability estimates. These estimates can provide the basis for establishing levels and frequency of routine sampling and monitoring for the particular product and process. Monitoring can then be adjusted to a statistically appropriate and representative level. Process variability should be periodically assessed and monitoring adjusted accordingly.

유의미한 편차 추정치를 구할 수 있는 충분한 데이터가 확보될 때까지, 공정 적격성평가 시에 정한 수준에서 공정 파라미터와 품질 특성 요소의 모니터링과 검체 채취를 지속적으로 실시할 것을 권고한다. 이 추정치는 특정 제품과 공정의 일상 검체 채취 및 모니터링 수준과 주기를 정하는 토대가 될 수 있다. 다음에 통계적으로 적절하고 대표성이 있는 수준으로 모니터링 활동을 조정할 수 있다. 공정 편차를 주기적으로 평가하고, 그에 따라 모니터링 활동을 조정한다.

Variation can also be detected by the timely assessment of defect complaints, out-of-specification findings, process deviation reports, process yield variations, batch records, incoming raw material records, and adverse event reports. Production line operators and quality unit staff should be encouraged to provide feedback on process performance. We recommend that the quality unit meet periodically with production staff to evaluate data, discuss possible trends or undesirable process variation, and coordinate any correction or follow-up actions by production.

또한 결함 관련 불만, OOS 결과, 공정 이탈 보고서, 공정 수율 편차, 배치 기록서, 입고 원료 기록서, 이상 사례 보고서를 적시에 평가함으로써 편차를 파악할 수 있다. 생산 라인 작업자와 품질 조직 담당자가 공정 성능에 대한 피드백을 제공하도록 한다. 품질 조직이 주기적으로 생산 작업자와 만나, 데이터를 평가하고 바람직하지 않은 공정 편차나 경향을 논의하며 생산 부서가 취할 시정 조치나 사후 조치를 조정할 필요가 있다.

Data gathered during this stage might suggest ways to improve and/or optimize the process by altering some aspect of the process or product, such as the operating conditions (ranges and set-points), process controls, component, or in-process material characteristics. A description of the planned change, a well-justified rationale for the change, an implementation plan, and quality unit approval before implementation must be documented

(§ 211.100). Depending on how the proposed change might affect product quality, additional process design and process qualification activities could be warranted.¹⁹

이 단계에서 수집한 데이터를 토대로, 작업 조건(범위와 설정값), 공정 관리, 원료 또는 공정 물품의 특성 같은 공정이나 제품의 일부 요소를 변경해 공정을 개선하거나 최적화하는 방안을 정할 수 있다. 계획에 의거한 변경과 변경의 타당한 근거, 추진 계획, 변경 추진에 대한 품질 조직의 승인을 문서화한다(21 CFR 211.100). 예정 변경이 제품 품질에 미칠 영향에 따라, 추가적인 공정 디자인과 공정 적격성평가 활동이 필요할 수 있다.

Maintenance of the facility, utilities, and equipment is another important aspect of ensuring that a process remains in control. Once established, qualification status must be maintained through routine monitoring, maintenance, and calibration procedures and schedules (21 CFR part 211, subparts C and D). The equipment and facility qualification data should be assessed periodically to determine whether re-qualification should be performed and the extent of that re-qualification. Maintenance and calibration frequency should be adjusted based on feedback from these activities.

시설, 유틸리티, 설비의 유지관리는 공정의 관리 상태 유지를 보증하는 또 다른 중요한 부분이다. 일단 확립된 적격성평가 상태를 일상 모니터링, 유지관리, 교정 절차와 스케줄을 통해 유지해야 한다(21 CFR 파트 211, 서브파트 C/D). 설비와 시설 적격성평가 데이터를 주기적으로 평가하여, 재적격성평가 필요성과 재적격성평가 정도를 결정한다. 이러한 활동의 결과를 바탕으로 유지관리와 교정 주기를 조정한다.

V. PPQ 배치의 동시적 출하(CONCURRENT RELEASE OF PPQ BATCHES)

In most cases, the PPQ study needs to be completed successfully and a high degree of assurance in the process achieved before commercial distribution of a product. In special situations, the PPQ protocol can be designed to release a PPQ batch for distribution before complete execution of the protocol steps and activities, i.e., concurrent release. FDA expects that concurrent release will be used rarely.

대개는 제품의 상업적 유통에 앞서 PPQ를 성공적으로 완료하고 공정에 대하여 높은 수준의

¹⁹ Certain manufacturing changes may call for formal notification to the Agency before implementation, as directed by existing regulations (see, e.g., 21 CFR 314.70 and 601.12).

기존 규정(예, 21 CFR 314.70, 601.12)에 의거하여, 추진에 앞서 공식 통보서를 FDA에 제출해야 하는 제조 변경도 있다.

보증을 달성할 필요가 있다. 특별한 상황에서는 프로토콜에 지정된 단계와 활동을 모두 실행하기 전에 PPQ 배치를 출하할 수 있게 PPQ 프로토콜을 설계할 수도 있다("동시적 출하"). 동시적 출하 방식은 매우 드물게 적용해야 할 것이다.

Concurrent release might be appropriate for processes used infrequently for various reasons, such as to manufacture drugs for which there is limited demand (e.g., orphan drugs, minor use and minor species veterinary drugs) or which have short half lives (e.g., radiopharmaceuticals, including positron emission tomography drugs). Concurrent release might also be appropriate for drugs that are medically necessary and are being manufactured in coordination with the Agency to alleviate a short supply.

제품 수요가 제한적이거나(예, 희귀 의약품, 사용량이 적은 동물 의약품, 적용 종이 제한적인 동물 의약품) 반감기가 짧은(예, 방사성의약품; PET 의약품 포함) 의약품의 제조와 같이 여러 가지 이유에서 빈번하지 않게 운영되는 공정에 동시적 출하 방법이 적절할 수 있다. 또한 공급 부족 사태를 해소하기 위해 FDA와 협력하여 제조하는 의학적 필수 의약품에도 동시적 출하 방법을 적용할 수 있다.

Conclusions about a commercial manufacturing process can only be made after the PPQ protocol is fully executed and the data are fully evaluated. If Stage 2 qualification is not successful (i.e., does not demonstrate that the process as designed is capable of reproducible performance at commercial scale), then additional design studies and qualification may be necessary. The new product and process understanding obtained from the unsuccessful qualification study(ies) can have negative implications if any lot was already distributed. Full execution of Stages 1 and 2 of process validation is intended to preclude or minimize that outcome.

PPQ 프로토콜을 충분히 실행하고 데이터를 모두 평가해야, 상업적 제조 공정에 관한 결론을 내릴 수 있다. 2단계 적격성평가가 성공적이지 못하면(즉, 설계 상태의 공정이 상업적 스케일에서 재현성 있는 성능을 갖추었음을 증명하지 못하면), 추가적인 디자인 시험과 적격성평가 활동이 필요하다. 이미 출하된 로트가 있고 적격성평가 시험이 성공적이지 못했다면, 이때 확보된 새로운 제품/공정 이해로 인해 곤란한 상황이 발생할 수 있다. 공정 밸리데이션 1단계와 2단계를 충실하게 실행하면, 그러한 사태를 배제하거나 최소화할 수 있다.

Circumstances and rationale for concurrent release should be fully described in the PPQ protocol. Even when process performance assessment based on the PPQ protocol is still

outstanding, any lot released concurrently must comply with all CGMPs, regulatory approval requirements, and PPQ protocol lot release criteria. Lot release under a PPQ protocol is based upon meeting confidence levels appropriate for each quality attribute of the drug.

동시적 출하 승인이 필요한 상황과 근거를 PPQ 프로토콜에 자세히 기술한다. PPQ 프로토콜에 근거한 공정 성능 평가가 완료되지 않은 경우라도, 동시적으로 출하한 로트는 모든 CGMP 기준, 규제 기관의 승인 기준, PPQ 프로토콜에 규정된 로트 출하 승인 기준에 부합해야 한다. PPQ 프로토콜에 의거한 로트 출하 승인은, 의약품의 각 품질 특성 요소에 적절한 신뢰 수준의 충족을 바탕으로 한다.

When warranted and used, concurrent release should be accompanied by a system for careful oversight of the distributed batch to facilitate rapid customer feedback. For example, customer complaints and defect reports should be rapidly assessed to determine root cause and whether the process should be improved or changed. Concurrently released lots must also be assessed in light of any negative PPQ study finding or conclusions and appropriate corrective action must be taken (§§ 211.100(a), 211.180(e), and 211.192). We recommend that each batch in a concurrent release program be evaluated for inclusion in the stability program. It is important that stability test data be promptly evaluated to ensure rapid detection and correction of any problems.

동시적 출하가 필요하고 그렇게 한다면, 출하 배치를 신중하게 관리하여 소비자 피드백을 신속하게 확보할 수 있는 시스템을 구축해야 한다. 예를 들어 소비자 불만과 결함 보고를 신속히 평가하여 근본 원인을 파악하며 공정 개선 또는 변경 필요성을 결정한다. 또한 PPQ 시험 결과가 좋지 않거나 부정적인 결론이 도출된 경우에는 동시적으로 출하된 로트를 평가하고 적절한 시정 조치를 취해야 한다 (§§ 211.100(a), 211.180(e), 211.192). 동시적 출하 프로그램의 각 배치를 안정성 프로그램에 포함시킬 것을 권장한다. 안정성 시험 데이터를 즉시 평가하여 문제점을 신속하게 감지하고 시정하는 것이 중요하다.

VI. 문서화(DOCUMENTATION)

Documentation at each stage of the process validation lifecycle is essential for effective communication in complex, lengthy, and multidisciplinary projects. Documentation is important so that knowledge gained about a product and process is accessible and comprehensible to others involved in each stage of the lifecycle. Information transparency and accessibility are fundamental tenets of the scientific method. They are also essential to enabling organizational units responsible and accountable for the process to make

informed, science-based decisions that ultimately support the release of a product to commerce.

복잡하고 오랜 시간이 걸리며 여러 분야가 관련된 프로젝트에서 효과적인 커뮤니케이션을 위해서는 공정 밸리데이션 라이프사이클 단계마다 문서화가 필수적이다. 제품과 공정에 관한 지식을 각 라이프사이클 단계의 다른 관련자들이 활용하고 이해하는데도 문서화가 중요하다. 정보 투명성과 접근성은 과학적 방법의 기본 원칙이다. 또한 정보 투명성과 접근성은 해당 공정을 책임지는 부서가 충분한 정보를 바탕으로 과학적 결정을 내리는데 필수적이며, 이는 궁극적으로 제품의 상업적 출하를 뒷받침한다.

The degree and type of documentation required by CGMP vary during the validation lifecycle. Documentation requirements are greatest during Stage 2, process qualification, and Stage 3, continued process verification. Studies during these stages must conform to CGMPs and must be approved by the quality unit in accordance with the regulations (see §§ 211.22 and 211.100). Viral and impurity clearance studies, even when performed at small scale, also require quality unit oversight.

CGMP에서 요구하는 문서화의 정도와 종류는 밸리데이션 라이프사이클 단계에 따라 다르다. 2단계 공정 적격성평가와 3단계 지속적 공정 베리피케이션 시에 가장 강화된 문서화 기준이 적용된다. 이 단계의 활동은 CGMP에 부합해야 하며 규정에 의거하여 품질 조직이 승인해야 한다(21 CFR 211.22, 211.100). 바이러스 및 불순물 클리어런스 시험을 작은 스케일로 실시하더라도, 품질 조직의 감독이 필요하다.

CGMP documents for commercial manufacturing (i.e., the initial commercial master batch production and control record (§ 211.186) and supporting procedures) are key outputs of Stage 1, process design. We recommend that firms diagram the process flow for the full-scale process. Process flow diagrams should describe each unit operation, its placement in the overall process, monitoring and control points, and the component, as well as other processing material inputs (e.g., processing aids) and expected outputs (i.e., in-process materials and finished product). It is also useful to generate and preserve process flow diagrams of the various scales as the process design progresses to facilitate comparison and decision making about their comparability.

상업적 제조를 위한 CGMP 문서(초기 상업적 마스터 배치 생산 및 관리 기록서(21 CFR 211.186)와 관련 절차 문서)는 1단계 "공정 디자인"의 주요 결과물이다. 전체 스케일의 공정을 대상으로 공정 흐름도를 작성하는 것이 권장된다. 단위 작업, 전체 공정에서 단위 작업의 위치, 모니터링 및 관리 포인트, 원료와 기타 공정 투입 물질(예, 공정 보조물), 예상

결과물(즉, 공정 물품, 최종 제품)을 공정 흐름도에 표시한다. 또한 공정 디자인 활동을 진행하면서 여러 스케일의 공정 흐름도를 만들고 유지한다. 그래야 서로 비교하고 동등성을 판단할 수 있다.

VII. 분석 방법(ANALYTICAL METHODOLOGY)

Process knowledge depends on accurate and precise measuring techniques used to test and examine the quality of drug components, in-process materials, and finished products. Validated analytical methods are not necessarily required during product- and process-development activities or when used in characterization studies. Nevertheless, analytical methods should be scientifically sound (e.g., specific, sensitive, and accurate) and provide results that are reliable. There should be assurance of proper equipment function for laboratory experiments. Procedures for analytical method and equipment maintenance, documentation practices, and calibration practices supporting process-development efforts should be documented or described. New analytical technology and modifications to existing technology are continually being developed and can be used to characterize the process or the product. Use of these methods is particularly appropriate when they reduce risk by providing greater understanding or control of product quality. However, analytical methods supporting commercial batch release must follow CGMPs in parts 210 and 211. Clinical supply production should follow the CGMPs appropriate for the particular phase of clinical studies.

의약품 원료, 공정 물품, 최종 제품의 품질을 시험하고 검사하는데 사용하는 정확하고 정밀한 측정 기법이 있어야 공정 지식을 확보할 수 있다. 제품 및 공정 개발 활동이나 특성 분석 시험 시에 밸리데이션된 분석 방법이 반드시 요구되는 것은 아니다. 그럼에도 불구하고 분석 방법은 과학적으로 타당하고(예, 특이성, 민감성, 정확성), 신뢰할 수 있는 결과를 생산해야 한다. 실험에 사용하는 설비의 적절한 기능이 보증되어야 한다. 공정 개발 활동을 뒷받침하는 분석 방법과 설비 유지관리, 문서화, 교정 등에 대한 절차 문서를 구비한다. 기존 기술을 변형한 방법과 새로운 분석 기술이 계속 개발되고 있으며, 이러한 방법을 활용하여 공정이나 제품의 특성을 평가할 수 있다. 제품 품질의 관리나 이해 수준을 높임으로써 리스크를 줄이는데 기여한다면, 이와 같은 방법의 활용이 특히 적절할 것이다. 하지만 상업적 배치 출하를 뒷받침하는 시험 방법은 파트 210과 211의 CGMP 규정에 부합해야 한다. 임상 제품은 임상 시험 단계에 적절한 CGMP 기준에 의거하여 생산한다.

용어 정의(GLOSSARY)

공정 능력(Capability of a process): Ability of a process to produce a product that will fulfill the requirements of that product. The concept of process capability can also be defined in statistical terms. (ISO 9000:2005)

공정이 요구 기준에 부합하는 제품을 생산할 수 있는 능력. 공정 능력 개념을 통계적으로 정의할 수 있다. (ISO 9000:2005)

상업적 제조 공정(Commercial manufacturing process): The manufacturing process resulting in commercial product (i.e., drug that is marketed, distributed, and sold or intended to be sold). For the purposes of this guidance, the term *commercial manufacturing process* does not include clinical trial or treatment IND material.

상업적 제품(즉, 마케팅, 유통, 판매할 의약품이나 판매할 의도로 만든 의약품)을 만드는 제조 공정. 이 문서에서 임상 시험이나 치료 IND 제품은 상업적 제조 공정에 포함되지 않는다.

동시적 출하(Concurrent release): Releasing for distribution a lot of finished product, manufactured following a qualification protocol, that meets the lot release criteria established in the protocol, but before the entire study protocol has been executed.

적격성평가 프로토콜에 의거하여 제조하며 프로토콜에 규정된 로트 출하 승인 기준에 부합하는 최종 제품 로트를, 프로토콜에 의거한 모든 활동을 완료하기 전에 승인하여 출하하는 것.

지속적 공정 베리피케이션(Continued process verification): Assuring that during routine production the process remains in a state of control.

일상 생산 시에 공정이 관리 상태에 있음을 확인하는 활동.

성능 인디케이터(Performance indicators): Measurable values used to quantify quality objectives to reflect the performance of an organization, process or system, also known as *performance metrics* in some regions. (ICH Q10)

조직, 공정, 시스템의 성능을 반영하여 품질 목표를 계량적으로 평가하는데 활용되는 측정 가능한 값. 성능 메트릭이라고 부르는 곳도 있다. (ICH Q10)

공정 디자인(Process design): Defining the commercial manufacturing process based on

knowledge gained through development and scale-up activities.

개발 및 스케일업 활동을 통해 축적한 지식에 근거하여 상업적 제조 공정을 규정하는 활동.

공정 적격성평가(Process qualification): Confirming that the manufacturing process as designed is capable of reproducible commercial manufacturing.

설계 상태의 제조 공정이 재현성 있는 상업적 제조를 할 수 있는지 입증하는 활동.

공정 밸리데이션(Process validation): The collection and evaluation of data, from the process design stage through commercial production, which establishes scientific evidence that a process is capable of consistently delivering quality products.

공정 디자인 단계부터 상업적 생산 내내 데이터를 수집하고 평가하여, 공정이 지정 품질의 제품을 일관되게 생산할 수 있다는 과학적 증거를 확보하는 활동.

품질(Quality): The degree to which a set of inherent properties of a product, system, or process fulfils requirements. (ICH Q9)

제품, 시스템, 공정의 내재 특징이 기준에 부합하는 정도. (ICH Q9)

관리 상태(State of control): A condition in which the set of controls consistently provides assurance of continued process performance and product quality. (ICH Q10)

관리 대책을 적용함으로써 지속적인 공정 성능과 제품 품질이 일관되게 보증되는 상태. (ICH Q10)

참고 문헌(REFERENCES)

FDA, (CBER), *Validation of Procedures for Processing of Human Tissues Intended for Transplantation*, guidance for industry, May 2002.

FDA, (CDER), *Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production*, guidance for industry, October 2006.

FDA, (CDER, CVM, and ORA), *PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance*, guidance for industry, September 2004.

FDA, (CDER, CBER, CVM, and ORA), *Quality Systems Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practice Regulations*, guidance for industry, September 2006.

FDA/Global Harmonization Task Force (GHTF; medical devices), *Quality Management Systems – Process Validation*, edition 2, guidance, January 2004.

FDA/ICH, (CDER and CBER), *Q7 Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients*, guidance for industry, August 2001.

FDA/ICH, (CDER and CBER), *Q8(R2) Pharmaceutical Development*, guidance for industry, November 2009.

FDA/ICH, (CDER and CBER), *Q9 Quality Risk Management*, guidance for industry, June 2006.

FDA/ICH (CDER and CBER) *Q10 Pharmaceutical Quality System*, guidance for industry, April 2009.

ASTM E2474-06 Standard Practice for Pharmaceutical Process Design Utilizing Process Analytical Technology.

ASTM E2476-09 Standard Guide for Risk Assessment and Risk Control as it Impacts the Design, Development, and Operation of PAT Processes for Pharmaceutical

Manufacture.

ASTM E2281-03 Standard Practice for Process and Measurement Capability Indices.

ASTM E2500-07 Standard Guide for Specification, Design, and Verification of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment.

ASTM E2709-10 Standard Practice for Demonstrating Capability to Comply with a Lot Acceptance Procedure.

gmpeye