

공정 밸리데이션 일반 원칙에 관한 가이드라인
(Guideline on General Principles of Process
Validation)

MAY, 1987

Prepared by : Center for Drug Evaluation and Research,
Center for Biologics Evaluation and Research, and
Center for Devices and Radiological Health
Food and Drug Administration

Maintained by : Division of Manufacturing and Product Quality (HFD-320)
Office of Compliance
Center for Drug Evaluation and Research
Food and Drug Administration

5600 Fishers Lane Rockville, Maryland 20857

Reprinted February, 1993 by
The Division of Field Investigations
Office of Regional Operations
Office of Regulatory Affairs
U.S. Food and Drug Administration

[목차]

- I. 목적 (PURPOSE)
- II. 적용 범위 (SCOPE)
- III. 서론 (INTRODUCTION)
용어정의 (Definitions)
- IV. 기본 개념 (GENERAL CONCEPTS)
- V. 완제의약품 CGMP 기준 (CGMP REGULATIONS FOR FINISHED PHARMACEUTICALS)
- VI. 의료용구 GMP 기준 (GMP REGULATION FOR MEDICAL DEVICES)
- VII. 사전 검토 사항 (PRELIMINARY CONSIDERATIONS)
- VIII. 공정 밸리데이션 요소 (ELEMENTS OF PROCESS VALIDATION)
 - A. 예측적 밸리데이션 (Prospective Validation)
 - 1. 설비 및 공정 (Equipment and Process)
 - a. 설비: 설치적격성평가 (Equipment: Installation Qualification)
 - b. 공정: 성능적격성평가 (Process: Performance Qualification)
 - c. 제품: 성능적격성평가 (Product: Performance Qualification)
 - 2. 재밸리데이션을 적시에 실시하기 위한 시스템 (System to Assure Timely Revalidation)
 - 3. 문서 (Documentation)
 - B. 회고적 공정 밸리데이션 (Retrospective Process Validation)
- IX. 제품 시험의 인정 (ACCEPTABILITY OF PRODUCT TESTING)

I. 목적 (PURPOSE)

This guideline outlines general principles that FDA considers to be acceptable elements of process validation for the preparation of human and animal drug products and medical devices.

이 가이드라인은 사람 및 동물용 의약품과 의료용구의 제조 공정 밸리데이션과 관련하여 FDA가 인정하는 기본 원칙을 제시한다.

II. 적용 범위 (SCOPE)

This guideline is issued under Section 10.90 (21 CFR 10.90) and is applicable to the manufacture of pharmaceuticals and medical devices. It states principles and practices of general applicability that are not legal requirements but are acceptable to the FDA. A person may rely upon this guideline with the assurance of its acceptability to FDA, or may follow different procedures. When different procedures are used, a person may, but is not required to, discuss the matter in advance with FDA to prevent the expenditure of money and effort on activities that may later be determined to be unacceptable. In short, this guideline lists principles and practices which are acceptable to the FDA for the process validation of drug products and medical devices; it does not list the principles and practices that must, in all instances, be used to comply with law.

이 가이드라인은 21 CFR 10.90에 의거하여 발행되는 것으로 의약품 및 의료용구 제조에 적용된다. 이 문서는 일반적으로 적용되는 원칙과 절차를 기술하고 있으며, 여기에 기술된 사항은 법적 기준은 아니지만 FDA가 인정하는 것이다. 이 가이드라인을 준수하여 FDA의 인정을 받고자 할 수도 있으며, 다른 방법을 채택할 수도 있다. 다른 방법을 채택하는 경우에는 강제적인 것은 아니지만, 사전에 FDA와 협의할 수가 있는데, 이는 이후에 그 방법이 부적합한 것으로 결정될 경우 입게 될 시간적·금전적 손실을 방지하도록 하기 위함이다. 결국 이 가이드라인은 의약품 및 의료용구의 공정 밸리데이션과 관련하여 FDA가 바람직하다고 인정하는 원칙과 절차를 열거하고 있다. 그러나 법적 기준 준수를 위해 모든 경우에 적용할 수 있는 원칙과 절차를 제시하고 있지는 않다.

This guideline may be amended from time to time. Interested persons are invited to submit comments on this document and any subsequent revisions.

Written comments should be submitted to the Dockets Management Branch (HFA-305), Food and Drug Administration, Room 4-62, 5600 Fishers Lane, Rockville, Maryland 20857. Received comments may be seen in that office between 9 a.m. and 4 p.m., Monday through Friday.

이 가이드라인은 수시로 개정될 수 있다. 누구든지 이 문서와 이후의 개정판에 대해 의견을 제출할 수 있다. (의견서 제출처: Dockets Management Branch (HFA-305), Food and Drug Administration, Room 4-62, 5600 Fishers Lane, Rockville, Maryland 20857, U.S.A.). 접수된 의견서는 월요일부터 금요일까지 오전 9시부터 오후 4시 사이에 열람할 수 있다.

III. 서론 (INTRODUCTION)

Process validation is a requirement of the Current Good Manufacturing Practices Regulations for Finished Pharmaceuticals, 21 CFR Parts 210 and 211, and of the Good Manufacturing Practice Regulations for Medical Devices, 21 CFR Part 820, and therefore, is applicable to the manufacture of pharmaceuticals and medical devices. Several firms have asked FDA for specific guidance on what FDA expects firms to do to assure compliance with the requirements for process validation. This guideline discusses process validation elements and concepts that are considered by FDA as acceptable parts of a validation program.

공정 밸리데이션은 21 CFR 파트 210 및 211의 완제 의약품 CGMP 기준과 21 CFR 파트 820의 의료용구 GMP 기준에 따라 실시해야 하는 것이므로, 의약품 제조업체와 의료용구 제조업체 모두에 적용된다. 공정 밸리데이션 기준을 준수하려면 어떻게 해야 하며 FDA는 업체가 어떻게 하기를 기대하는지 구체적으로 문의한 업체가 많았다. 이에 이 가이드라인에서는 바람직한 밸리데이션 프로그램이라고 FDA가 생각하는 공정 밸리데이션 요소와 개념을 다루고자 한다.

The constituents of validation presented in this document are not intended to be all-inclusive. FDA recognizes that, because of the great variety of medical products (drug products and medical devices), processes and manufacturing facilities, it is not possible to state in one document all of the specific validation elements that are applicable. Several broad concepts, however, have general applicability which manufacturers can use successfully as a guide in validating a manufacturing process. Although the

particular requirements of process validation will vary according to such factors as the nature of the medical product (e.g., sterile vs non-sterile) and the complexity of the process, the broad concepts stated in this document have general applicability and provide an acceptable framework for building a comprehensive approach to process validation.

이 문서에 제시된 밸리데이션 구성 요소는 모든 것을 포괄하지 않는다. 의료 관련 제품(의약품 및 의료용구), 공정 및 제조 시설이 너무나 다양하기 때문에, 모든 경우에 적용될 수 있는 구체적인 밸리데이션 요소 모두를 하나의 문서에서 다루는 것은 불가능하다. 그러나 보편적으로 적용될 수 있는 몇 가지 일반적인 개념이 제시되면, 제조업체는 이를 토대로 하여 제조 공정 밸리데이션을 성공적으로 수행할 수 있을 것이다. 공정 밸리데이션의 구체적인 기준은 의약품의 특성(예, 무균 제품 또는 비 무균 제품) 및 공정의 복잡성 등의 요소에 따라 상당히 다양할 수 있으나, 이 문서에서 제시하는 일반적인 개념을 보편적으로 적용할 수 있으며, 공정 밸리데이션 수행을 위한 포괄적인 접근 방법을 구축하는데 있어서 바람직한 토대가 될 수 있다.

용어정의(Definitions)

설치적격성평가(Installation qualification) - Establishing confidence that process equipment and ancillary systems are capable of consistently operating within established limits and tolerances.

공정 설비 및 부대 시스템이 설정된 기준과 허용 범위 이내에서 일관성 있게 작동될 수 있다는 신뢰성을 수립하는 절차.

공정성능적격성평가(Process performance qualification) - Establishing confidence that the process is effective and reproducible.

공정이 효과적이며 재현성이 있다는 신뢰성을 수립하는 절차.

제품성능적격성평가(Product performance qualification) - Establishing confidence through appropriate testing that the finished product produced by a specified process meets all release requirements for functionality and safety.

특정 공정에 의해 생산된 최종 제품이 기능과 안전성 측면에서 모든 출하 승인 기준에 부합한다는 신뢰성을 적절한 시험을 거쳐 수립하는 절차.

예측적 밸리데이션(Prospective validation) - Validation conducted prior to the distribution of either a new product, or product made under a revised manufacturing process, where the revisions may affect the product's characteristics. 신제품 또는 제품 특성에 영향을 줄 수 있는 변경된 제조 공정에 의해 제조된 제품의 출하에 앞서 실시되는 밸리데이션.

회고적 밸리데이션(Retrospective validation) - Validation of a process for a product already in distribution based upon accumulated production, testing and control data. 축적된 생산, 시험 및 관리 데이터에 근거하여 이미 유통 중인 제품에 대해 실시하는 공정 밸리데이션.

밸리데이션(Validation) - Establishing documented evidence which provides a high degree of assurance that a specific process will consistently produce a product meeting its pre-determined specifications and quality attributes.

사전에 설정된 규격과 품질 특성에 부합하는 제품을 특정 공정이 일관되게 생산할 것이라는 점을 상당한 수준으로 보증하는 증거 문서를 확립하는 절차.

밸리데이션 프로토콜(Validation protocol) - A written plan stating how validation will be conducted, including test parameters, product characteristics, production equipment, and decision points on what constitutes acceptable test results.

시험 항목, 제품 특성, 생산 설비 및 시험 결과의 적합 여부 결정 기준을 포함하여 밸리데이션 실시 방법을 기술한 계획 문서.

최악의 상황(Worst case) - A set of conditions encompassing upper and lower processing limits and circumstances, including those within standard operating procedures, which pose the greatest chance of process or product failure when compared to ideal conditions. Such conditions do not necessarily induce product or process failure.

이상적인 조건과 비교했을 때, 공정 또는 제품에 문제가 발생할 가능성이 가장 큰 상/하한 공정 기준 및 상황(SOP 범위 내에 있는 조건 포함)을 포괄하는 일련의 조건. 그러한 조건이 반드시 제품이나 공정에 문제를 유발하지는 않는다.

IV. 기본 개념(GENERAL CONCEPTS)

Assurance of product quality is derived from careful attention to a number of

factors including selection of quality parts and materials, adequate product and process design, control of the process, and in-process and end-product testing. Due to the complexity of today's medical products, routine end-product testing alone often is not sufficient to assure product quality for several reasons. Some end-product tests have limited sensitivity¹. In some cases, destructive testing would be required to show that the manufacturing process was adequate, and in other situations end-product testing does not reveal all variations that may occur in the product that may impact on safety and effectiveness². The basic principles of quality assurance have as their goal the production of articles that are fit for their intended use.

제품 품질 보증을 위해서는 적합한 품질의 부품 및 재료의 선정, 적절한 제품 및 공정 설계, 공정 관리 및 공정중시험과 최종 제품 시험을 포함하여 수많은 요소를 신중하게 고려해야 한다. 오늘날 의약품이 너무나 복잡하기 때문에, 일상적인 최종 제품 시험 만으로는 여러 가지 이유 때문에 제품 품질을 보증하는데 충분하지 않다. 일부 최종 제품 시험 방법은 민감도에 있어서 한계가 있다. 때로는 제조 공정의 적절성을 제시하기 위해 파괴 검사가 필요하기도 하며, 제품의 안전성과 유효성에 영향을 줄 수 있는 제품 상의 모든 편차를 최종 제품 시험으로 밝히지 못할 수도 있다. 품질 보증의 기본 원칙은 목적 용도에 적합한 물품 생산을 목표로 하고 있다.

These principles may be stated as follows:

¹ For example, USP XXI states: "No sampling plan for applying sterility tests to a specified proportion of discrete units selected from a sterilization load is capable of demonstrating with complete assurance that all of the untested units are in fact sterile."

일례로 USP XXI에는 "멸균 적재물에서 일정 부분 만을 선택하여 무균 시험을 실시하는 검체 채취 방법으로는 시험되지 않은 모든 물품이 실제로 무균 상태임을 완벽하게 증명할 수 없다"고 기재되어 있다.

² As an example, in one instance a visual inspection failed to detect a defective structural weld which resulted in the failure of an infant warmer. The defect could only have been detected by using destructive testing or expensive test equipment.

예를 들어 육안 검사만으로 구조적 용접 결함을 찾아내지 못한 적이 있으며, 그에 따라 유아 가온 장치(infant warmer)에 문제가 발생하기도 했다. 이런 결함은 파괴검사법이나 고가의 시험 장비를 사용해야만 찾아낼 수 있는 것이었다.

기본 원칙을 다음과 같이 정리할 수 있다.

- (1) quality, safety, and effectiveness must be designed and built into the product;
품질, 안전성, 유효성 개념을 제품 설계 및 제조 과정에 포함시켜야 한다.
- (2) quality cannot be inspected or tested into the finished product; and
최종 제품의 품질은 검사나 시험만으로 확보되지 않는다.
- (3) each step of the manufacturing process must be controlled to maximize the probability that the finished product meets all quality and design specifications.
제조 공정 각 단계를 반드시 관리하여 최종 제품이 모든 품질 및 설계 규격에 부합할 가능성을 극대화 하여야 한다.

Process validation is a key element in assuring that these quality assurance goals are met. It is through careful design and validation of both the process and process controls that a manufacturer can establish a high degree of confidence that all manufactured units from successive lots will be acceptable. Successfully validating a process may reduce the dependence upon intensive in-process and finished product testing. It should be noted that in most all cases, end-product testing plays a major role in assuring that quality assurance goals are met; i.e., validation and end-product testing are not mutually exclusive.

공정 밸리데이션은 이러한 품질 보증 목표를 달성하는데 있어서 핵심 요소이다. 제조업체가 일련의 모든 제조 로트가 적합할 것이라는 점에 대해 상당한 정도의 신뢰성을 수립하기 위해서는 공정과 공정 관리 모두에 대한 세심한 설계와 밸리데이션이 필요하다. 어떤 공정을 성공적으로 밸리데이션하면 집중적인 공정중 검사와 최종 제품 시험에 대한 의존도를 낮출 수 있다. 거의 모든 경우에 있어서, 최종 제품 시험은 품질 보증 목표를 달성하는데 중요한 역할을 한다는 점에 주목할 필요가 있다. 즉 밸리데이션과 최종 제품 시험은 상호 배타적인 것이 아니다.

The FDA defines process validation as follows: Process validation is establishing documented evidence which provides a high degree of assurance that a specific process will consistently produce a product meeting its pre-determined specifications and quality characteristics. It is important that the manufacturer prepare a written validation protocol which specifies the procedures (and tests) to be conducted and the data to be collected. The

purpose for which data are collected must be clear, the data must reflect facts and be collected carefully and accurately.

FDA는 공정 밸리데이션을 다음과 같이 정의한다. “공정 밸리데이션은 사전에 설정된 규격과 품질 특성에 부합하는 제품을 특정 공정이 일관성 있게 생산할 것이라는 점을 상당한 수준으로 보증하는 증거 문서를 확립하는 절차이다.” 제조업체는 실시 방법(및 시험 방법)과 수집 대상 데이터를 구체적으로 명기한 밸리데이션 프로토콜을 작성해야 한다. 데이터 수집의 목적이 분명해야 하며 이들 데이터는 사실을 반영해야 하고 신중하고 정확하게 수집해야 한다.

The protocol should specify a sufficient number of replicate process runs to demonstrate reproducibility and provide an accurate measure of variability among successive runs. The test conditions for these runs should encompass upper and lower processing limits and circumstances, including those within standard operating procedures, which pose the greatest chance of process or product failure compared to ideal conditions; such conditions have become widely known as "worst case" conditions. (They are sometimes called "most appropriate challenge" conditions.) Validation documentation should include evidence of the suitability of materials and the performance and reliability of equipment and systems.

재현성을 증명하고 일련의 공정 가동 과정에서 나타나는 편차를 정확히 측정할 수 있을 정도로 충분한 공정 반복 횟수를 밸리데이션 프로토콜에 지정해야 한다. 이러한 시험 조건은 이상적인 조건과 비교했을 때 공정 또는 제품에 문제가 발생할 가능성이 가장 큰 상/하한 공정 기준 및 상황(SOP 범위 내에 있는 조건 포함)이 포괄되도록 해야 하는데, 이러한 조건을 일반적으로는 “최악의 상황(worst case)” 조건이라고 한다. (“가장 적절한 챌린지” 조건이라고도 한다.) 밸리데이션 문서에는 재료의 적합성, 설비 및 시스템의 성능과 신뢰성에 대한 증거가 포함되어야 한다.

Key process variables should be monitored and documented. Analysis of the data collected from monitoring will establish the variability of process parameters for individual runs and will establish whether or not the equipment and process controls are adequate to assure that product specifications are met.

핵심 공정 변수를 모니터 하여 문서화 해야 한다. 모니터를 통해 획득한 데이터를 분석하여 매 운전 상황 마다 공정 변수의 편차를 파악하고, 또한 설비 및 공정 관리가 규격에 적합한 제품 생산에 적절한지도 밝혀야 한다.

Finished product and in-process test data can be of value in process validation, particularly in those situations where quality attributes and variabilities can be readily measured. Where finished (or in-process) testing cannot adequately measure certain attributes, process validation should be derived primarily from qualification of each system used in production and from consideration of the interaction of the various systems.

최종 제품과 공정 중 시험 데이터는 공정 밸리데이션에서 유용한 가치를 지닐 수 있는데, 특히 품질 특성과 편차를 용이하게 측정할 수 있는 상황에서 그렇다. 최종(또는 공정중) 시험으로는 어떤 품질 특성을 적절하게 측정할 수 없는 경우, 기본적으로 생산에 활용된 각 시스템의 적격성평가와 다양한 시스템의 상호 관계에 대한 검토를 통해 공정 밸리데이션을 실시해야 한다.

V. 완제의약품 CGMP 기준(CGMP REGULATIONS FOR FINISHED PHARMACEUTICALS)

Process validation is required, in both general and specific terms, by the Current Good Manufacturing Practice Regulations for Finished Pharmaceuticals, 21 CFR Parts 210 and 211. Examples of such requirements are listed below for informational purposes, and are not all-inclusive.

21 CFR 파트 210 및 211의 완제의약품 CGMP 기준은 일반적이면서 구체적인 문구로 공정 밸리데이션의 실시를 요구하고 있다. 참고로 공정 밸리데이션과 관련된 기준의 예를 일부 정리하면 다음과 같다.

A requirement for process validation is set forth in general terms in Section 211.100 --Written procedures; deviations -- which states, in part: "There 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."

공정 밸리데이션 기준은 Sec.211.100 (절차문서: 일탈)에 일반적인 수준에서 다음과 같이 제시되어 있다. "의약품이 목표로 하거나 보유하는 것으로 표시한 확인, 함량, 품질 및 순도를 확보하도록 생산 및 공정 관리에 대한 절차 문서를 구비해야 한다."

Several sections of the CGMP regulations state validation requirements in

more specific terms. Excerpts from some of these sections are:

CGMP 기준 가운데 여러 항목에서 보다 구체적으로 밸리데이션 기준을 언급하고 있다. 이 가운데 일부를 골라 보면 다음과 같다.

Section 211.110, Sampling and testing of in-process materials and drug products.

(a) "...control procedures shall be established to monitor the output and 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)

Sec.211.110. 공정중물품 및 의약품의 검체 채취와 시험.

(a) "... 공정중물품 및 의약품의 특성을 변화시킬 수 있는 제조 공정 작업을 밸리데이션하고 결과(아웃풋)를 모니터 하기 위한 관리 절차를 확립해야 한다."

Section 211.113, Control of Microbiological Contamination.

(b) "Appropriate written procedures, designed to prevent microbiological contamination of drug products purporting to be sterile, shall be established and followed. Such procedures shall include VALIDATION of any sterilization process." (emphasis added)

Sec.211.113. 미생물 오염 관리

(b) "무균 의약품의 미생물 오염 방지를 위해 적절한 절차 문서를 확립하고 이를 준수해야 한다. 이 절차에는 멸균 공정의 밸리데이션 사항이 포함되어야 한다."

VI. 의료용구 GMP 기준(GMP REGULATION FOR MEDICAL DEVICES)

Process validation is required by the medical device GMP Regulations, 21 CFR Part 820. Section 820.5 requires every finished device manufacturer to: "...prepare and implement a quality assurance program that is appropriate to the specific device manufactured...". Section 820.3(n) defines quality assurance as: "...all activities necessary to verify confidence in the quality of the process used to manufacture a finished device."

공정 밸리데이션의 필요성이 의료용구 GMP 기준인 21 CFR 파트 820에 규정되어 있다. Sec.820.5은 모든 완제 의료용구 제조업체가 "특정 의료용구 제조에 적절한 품질 보증 프로그램을 수립하여 구축"해야 한다고 규정하고 있다. 또한 Sec.820.3(n)에서는 품질 보증을 "완제 의료용구 제조 공정의 품질에 대한

신뢰도를 입증하는데 필요한 모든 행위”로 정의하고 있다.

When applicable to a specific process, process validation is an essential element in establishing confidence that a process will consistently produce a product meeting the designed quality characteristics. A generally stated requirement for process validation is contained in section 820.100: "Written manufacturing specifications and processing procedures shall be established, implemented, and controlled to assure that the device conforms to its original design or any approved changes in that design."

공정 밸리데이션은 어떤 공정이 설계 품질 특성에 부합하는 제품을 일관되게 생산할 수 있다는 신뢰성을 확립하는데 있어서 필수적인 요소이다. 공정 밸리데이션의 일반 기준이 섹션 820.100에 다음과 같이 규정되어 있다. "의료용구가 원래의 설계 또는 그 설계에 근거한 모든 승인 받은 변경 사항에 부합하도록 하기 위해, 제조 규격 문서 및 공정 절차 문서를 확립하고 그에 따라 수행하고 관리해야 한다."

Validation is an essential element in the establishment and implementation of a process procedure, as well as in determining what process controls are required in order to assure conformance to specifications.

밸리데이션은 공정 절차의 확립과 수행 및 규격에 부합하도록 하기 위해 어떤 공정 관리가 필요한지 결정하는데 있어서 필수적인 요소이다.

Section 820.100(a) (1) states: "...control measures shall be established to assure that the design basis for the device, components and packaging is correctly translated into approved specifications."

섹션 820.100(a)(1)은 "의료용구, 구성 요소 및 포장에 대한 설계 개념이 정확하게 승인된 규격 문서로 구현될 수 있게 하기 위한 관리 방법이 확립되어야 한다"고 규정하고 있다.

Validation is an essential control for assuring that the specifications for the device and manufacturing process are adequate to produce a device that will conform to the approved design characteristics.

의료용구 및 제조 공정 규격이 승인된 설계 특성에 부합하는 의료용구 생산에 적합하도록 하는데 있어서, 밸리데이션은 필수적인 관리 요소이다.

VII. 사전 검토 사항(PRELIMINARY CONSIDERATIONS)

A manufacturer should evaluate all factors that affect product quality when designing and undertaking a process validation study. These factors may vary considerably among different products and manufacturing technologies and could include, for example, component specifications, air and water handling systems, environmental controls, equipment functions, and process control operations. No single approach to process validation will be appropriate and complete in all cases; however, the following quality activities should be undertaken in most situations.

공정 밸리데이션을 설계하고 수행할 때는 제품 품질에 영향을 주는 모든 요소를 평가해야 한다. 이러한 요소는 제품 종류 및 제조 기술에 따라 상당히 다양할 수 있으며, 예를 들어 원자재 규격, 공기 및 용수 처리 시스템, 환경 관리, 설비 기능, 및 공정 관리 작업 등이 포함될 수 있다. 공정 밸리데이션을 실시하는데 있어서 모든 경우에 적용할 수 있는 적절하고 완벽한 한 가지 방법은 없다. 그러나 대부분의 경우에 다음의 품질 활동을 실시해야 한다.

During the research and development (R&D) phase, the desired product should be carefully defined in terms of its characteristics, such as physical, chemical, electrical and performance characteristics³. It is important to

³ For example, in the case of a compressed tablet, physical characteristics would include size, weight, hardness, and freedom from defects, such as capping and splitting. Chemical characteristics would include quantitative formulation/potency; performance characteristics may include bioavailability (reflected by disintegration and dissolution). In the case of blood tubing, physical attributes would include internal and external diameters, length and color. Chemical characteristics would include raw material formulation. Mechanical properties would include hardness and tensile strength; performance characteristics would include biocompatibility and durability.

일례로 압축 정제의 경우에 물리적 특성에는 크기, 무게, 경도, 외관 불량(capping 및 splitting 등)이 포함될 수 있다. 화학적 특성에는 정량적 특성/역가 등이 포함될 수 있으며, 성능 특성에는 생체이용률이 포함될 수 있다(붕해도와 용출). 혈액 튜브의 경우에 물리적 특성으로는 내경과 외경, 길이 및 색상이 있다. 화학적 특성에는 원료 물질 조성이 포함된다. 기계적 특성에는 경도와 신장강도가 있으며, 성능 특성에는 생

translate the product characteristics into specifications as a basis for description and control of the product.

연구 개발 단계에서 물리적, 화학적, 전기적, 성능 특성 등 해당 제품의 바람직한 특성을 신중하게 규정해야 한다. 제품 특성을 제품 설명과 관리의 기준이 되는 규격으로 나타내는 것이 중요하다.

Documentation of changes made during development provide traceability which can later be used to pinpoint solutions to future problems.

개발 과정 중에 발생한 변경 사항을 문서화하면, 이를 참조하여 이후에 발생하게 될 문제점에 대한 해결책을 정확하게 찾아내는데 도움이 된다.

The product's end use should be a determining factor in the development of product (and component) characteristics and specifications. All pertinent aspects of the product which impact on safety and effectiveness should be considered. These aspects include performance, reliability and stability. Acceptable ranges or limits should be established for each characteristic to set up allowable variations⁴. These ranges should be expressed in readily measurable terms.

제품(및 구성 요소)의 특성과 규격을 개발하는데 있어서 제품의 최종 용도가 결정적인 요소이다. 안전성과 유효성에 영향을 주는 제품의 모든 관련 측면을 검토해야 한다. 이러한 것으로는 성능, 신뢰성 및 안정성 등이 있다. 허용 편차(allowable variation) 설정을 위해 각각의 특성별로 허용 범위 또는 기준을 정해야 한다. 이러한 허용 범위는 용이하게 측정할 수 있는 방식으로 표현되어야

체적합성과 내구성이 있다.

⁴ For example, in order to assure that an oral, ophthalmic, or parenteral solution has an acceptable pH, a specification may be established by which a lot is released only if it has been shown to have a pH within a narrow established range. For a device, a specification for the electrical resistance of a pacemaker lead would be established so that the lead would be acceptable only if the resistance was within a specified range.

예를 들어 경구용 액제, 안약 또는 주사제의 허용 pH를 보증하기 위하여, 좁은 범위의 pH 기준에 드는 경우에만 로트를 출하하도록 규격을 정할 수 있다. 의료용구의 경우에도 페이스메이커 리드의 전기 저항값이 특정 범위 이내인 경우에만 적합하다고 판정할 수 있도록 규격을 정할 수 있다.

한다.

The validity of acceptance specifications should be verified through testing and challenge of the product on a sound scientific basis during the initial development and production phase. Once a specification is demonstrated as acceptable it is important that any changes to the specification be made in accordance with documented change control procedures.

초기 개발 및 생산 단계에서 과학적으로 타당한 근거에 의거해 제품에 대한 시험과 챌린지를 실시하여 허용 규격의 유효성을 확인해야 한다. 일단 규격이 적합한 것으로 증명되면, 규격에 대한 일체의 변경은 문서화된 변경 관리 절차에 의거하여 이루어지도록 하는 것이 중요하다.

VIII. 공정 밸리데이션 요소(ELEMENTS OF PROCESS VALIDATION)

A. 예측적 밸리데이션(Prospective Validation)

Prospective validation includes those considerations that should be made before an entirely new product is introduced by a firm or when there is a change in the manufacturing process which may affect the product's characteristics, such as uniformity and identity. The following are considered as key elements of prospective validation.

예측적 밸리데이션은 완전히 새로운 제품을 도입하거나 균일성과 확인 같은 제품 특성에 영향을 줄 수 있는 제조 공정 상의 변경이 발생한 경우에 실시하며, 이때 예측적 밸리데이션의 핵심 요소는 다음과 같다.

1. 설비 및 공정(Equipment and Process)

The equipment and process(es) should be designed and/or selected so that product specifications are consistently achieved. This should be done with the participation of all appropriate groups that are concerned with assuring a quality product, e.g., engineering design, production operations, and quality assurance personnel.

설비 및 공정은 제품 규격을 항상 맞출 수 있도록 설계 및/또는 선정해야 한다. 이를 위해 제품 품질 보증에 관련된 모든 그룹, 예를 들어 엔지니어링 설계, 생산 작업 및 품질 보증 작업자 등이 참여해야 한다.

a. 설비: 설치적격성평가(Equipment: Installation Qualification)

Installation qualification studies establish confidence that the process equipment and ancillary systems are capable of consistently operating within established limits and tolerances. After process equipment is designed or selected, it should be evaluated and tested to verify that it is capable of operating satisfactorily within the operating limits required by the process⁵.

설치적격성평가는 공정 설비 및 부대 시스템이 설정된 기준과 허용 범위 이내에서 일관성 있게 작동될 수 있다는 신뢰성을 확립하는 절차이다. 공정 설비를 설계하거나 선정한 이후, 그 설비가 공정에서 요구되는 운전 기준 이내에서 만족스럽게 작동된다는 점을 평가하고 시험하여 입증해야 한다.

This phase of validation includes examination of equipment design; determination of calibration, maintenance, and adjustment requirements; and identifying critical equipment features that could affect the process and product. Information obtained from these studies should be used to establish written procedures covering equipment calibration, maintenance, monitoring, and control.

이 단계에서 실시하는 평가 항목으로는 설비 설계에 대한 점검, 교정•유지 관리•조정 기준의 결정, 공정과 제품에 영향을 줄 수 있는 주요 설비 특징의 파악이 있다. 이 단계에서 확보한 정보를 활용하여 설비 교정, 유지 관리, 모니터, 관리를 포괄하는 절차 문서를 확립해야 한다.

⁵ Examples of equipment performance characteristics which may be measured include temperature and pressure of injection molding machines, uniformity of speed for mixers, temperature, speed and pressure for packaging machines, and temperature and pressure of sterilization chambers.

측정 가능한 설비 성능 특성의 예로는 주사기 성형 기계의 온도와 압력, 혼합기의 속도 균일성, 포장 기계의 온도, 속도, 압력, 그리고 멸균 챔버의 온도와 압력이 있다.

In assessing the suitability of a given piece of equipment, it is usually insufficient to rely solely upon the representations of the equipment supplier, or upon experience in producing some other product⁶. Sound theoretical and practical engineering principles

⁶ The importance of assessing equipment suitability based upon how it will be used to attain desired product attributes is illustrated in the case of deionizers used to produce Purified Water, USP. In one case, a firm used such water to make a topical drug product solution which, in view of its intended use, should have been free from objectionable microorganisms. However, the product was found to be contaminated with a pathogenic microorganism. The apparent cause of the problem was failure to assess the performance of the deionizer from a microbiological standpoint.

USP 정제수 생산용 탈이온화기의 경우에 설비의 적합성을 평가할 때 바람직한 제품 특성의 달성을 기준으로 접근하는 것이 얼마나 중요한지 분명하게 알 수 있다. 어떤 제조업체는 목적 용도의 관점에서 보았을 때 특정 미생물이 없어야만 하는 국소 액제 의약품 제조에 정제수를 사용한 적이 있다. 그러나 이 제품은 병원성 미생물에 오염된 것으로 밝혀졌다. 이러한 문제가 발생한 이유는 미생물학적 관점에서 탈이온화기의 성능을 평가하지 못했기 때문이었다.

It is fairly well recognized that the deionizers are prone to build-up of microorganisms -- especially if the flow rates are low and the deionizers are not recharged and sanitized at suitable intervals. Therefore, these factors should have been considered. In this case, however, the firm relied upon the representations of the equipment itself, namely the "recharge" (i.e., conductivity) indicator, to signal the time for regeneration and cleaning. Considering the desired product characteristics, the firm should have determined the need for such procedures based upon pre-use testing, taking into account such factors as the length of time the equipment could produce deionized water of acceptable quality, flow rate, temperature, raw water quality, frequency of use, and surface area of deionizing resins.

탈이온화기는 미생물이 축적되기 쉬운 것으로 인식되고 있으며, 특히 유속이 낮고 탈이온화기를 적절한 주기로 재생 및 소독되지 않는 경우에 그러하다. 그러므로 이들 요소를 고려했어야 했다. 하지만 이 경우에 그 회사는 설비 그 자체의 표시 사항, 즉 "재생" 지시기(전도도)에만 의존하여 재생 및 세척의 시기를 정했다. 바람직한 제품 특성을 고려하여, 해당 설비가 적합한 품질의 탈이온화수를 생산할 수 있는 기간, 유

and considerations are a first step in the assessment.

특정 설비의 적합성을 평가하는데 있어서, 일반적으로 설비 납품업체의 주장이나 다른 제품 생산 경험에만 의존하는 것은 충분하지 않다. 타당한 이론적/실제적인 엔지니어링 원칙과 검토가 평가의 첫 단계이다.

It is important that equipment qualification simulate actual production conditions, including those which are "worst case" situations. Tests and challenges should be repeated a sufficient number of times to assure reliable and meaningful results. All acceptance criteria must be met during the test or challenge. If any test or challenge shows that the equipment does not perform within its specifications, an evaluation should be performed to identify the cause of the failure.

설비 적격성평가를 할 때는 실제 생산 조건을 모의하는 것이 중요한데, 이때 "최악의 경우"도 포함시킨다. 시험 결과의 신뢰성과 유의미성을 확보하기 위해서는 시험과 챌린지를 충분히 반복해서 실시해야 한다. 시험이나 챌린지 시에는 모든 허용 기준에 부합해야 한다. 만약 어떤 시험이나 챌린지에서 설비가 규격 이내에서 작동하지 않는 것으로 나오는 경우, 그러한 문제점의 원인을 밝히기 위한 평가 작업을 실시해야 한다.

Corrections should be made and additional test runs performed, as needed, to verify that the equipment performs within specifications. The observed variability of the equipment between and within runs can be used as a basis for determining the total number of trials selected for the subsequent performance qualification studies of the process⁷. Once the equipment

속, 온도, 원수 품질, 사용 빈도, 탈이온 수지의 표면적 등의 요소를 감안해, 사용전 시험 결과에 근거하여 그러한 절차의 필요성을 정했어야 했다.

⁷ For example, the AAMI Guideline for Industrial Ethylene Oxide Sterilization of Medical Devices approved 2 December 1981, states: "The performance qualification should include a minimum of 3 successful, planned qualification runs, in which all of the acceptance criteria are met.....(5.3.1.2.)

예를 들어 1981년 12월 2일자 AAMI의 "EO 가스를 이용한 의료용구의 멸균 가이드

configuration and performance characteristics are established and qualified, they should be documented.

보완 조치를 취한 다음에 설비가 규격 이내에서 작동한다는 점을 입증하기 위해 필요에 따라 추가 시험 가동을 실시한다. 시험 가동 중 및 시험 가동 사이에 관찰된 설비의 변화 상황을 검토하여, 이후 그 공정에 대한 성능적격성평가에서 시험을 몇 번 실시할지 정할 수 있다. 일단 설비 구성과 성능 특성이 확립되고 그에 대한 적격성평가가 완료되면, 그 사항을 문서화한다.

The installation qualification should include a review of pertinent maintenance procedures, repair parts lists, and calibration methods for each piece of equipment. The objective is to assure that all repairs can be performed in such a way that will not affect the characteristics of material processed after the repair. In addition, special post-repair cleaning and calibration requirements should be developed to prevent inadvertent manufacture of non-conforming product. Planning during the qualification phase can prevent confusion during emergency repairs which could lead to use of the wrong replacement part.

설치적격성평가에는 설비별로 적절한 유지 관리 절차, 수리 부품 목록 및 교정 방법 등에 대한 검토도 포함되어야 한다. 이는 수리 작업 이후에 처리된 물품의 특성이 영향을 받지 않는 방식으로 수리 작업을 이루어지도록 하기 위함이다. 이외에도 부적합 제품이 제조될 가능성을 예방하기 위해, 수리 작업 이후의 특별 세척 및 교정 기준을 개발해야 한다. 적격성평가 단계에서 이와 같은 검토/기획 작업을 하게 되면, 긴급 상황에서 수리 작업을 실시 할 때 잘못된 부품을 사용하여 수리하는 경우를 예방할 수 있다.

b. 공정: 성능적격성평가(Process: Performance Qualification)

The purpose of performance qualification is to provide rigorous testing to demonstrate the effectiveness and reproducibility of the

라인"에는 "성능적격성평가는 최소 3회의 적격성평가 시험을 계획하고 실시하여 성공해야 하며, 이때 모든 허용 기준에 부합해야 한다.. (5.3.1.2.)"고 규정되어 있다.

process. In entering the performance qualification phase of validation, it is understood that the process specifications have been established and essentially proven acceptable through laboratory or other trial methods and that the equipment has been judged acceptable on the basis of suitable installation studies.

성능적격성평가의 목적은 엄격한 시험을 통해 해당 공정의 유효성과 재현성을 증명하는 것이다. 성능적격성평가를 시작하기에 앞서, 해당 공정의 규격이 설정되고 특히 시험 방법이나 기타 실험 방법을 통해 적합한 것으로 증명되어 있어야 하며, 해당 설비가 적합한 설치 시험을 통해 적합한 것으로 판정이 되어 있어야 한다.

Each process should be defined and described with sufficient specificity so that employees understand what is required. Parts of the process which may vary so as to affect important product quality should be challenged⁸. In challenging a process to assess its adequacy, it is important that challenge conditions simulate those that will be encountered during actual production, including "worst case" conditions. The challenges should be repeated

⁸ For example, in electroplating the metal case of an implantable pacemaker, the significant process steps to define, describe, and challenge include establishment and control of current density and temperature values for assuring adequate composition of electrolyte and for assuring cleanliness of the metal to be plated. In the production of parenteral solutions by aseptic filling, the significant aseptic filling process steps to define and challenge should include the sterilization and depyrogenation of containers/closures, sterilization of solutions, filling equipment and product contact surfaces, and the filling and closing of containers.

예를 들어 이식용 페이스메이커의 금속 케이스를 전기 도금할 때, 도금 대상 금속의 청결성 보증과 전해질의 적정 조성 보증을 위한 전류 밀도와 온도 값의 설정과 관리 는 중요한 공정 단계로서 자세하게 규정하고 설명하고 챌린지 시험을 해야 한다. 무균 충전에 의한 주사제의 생산에서는 용기/마개의 멸균과 발열성 물질 제거 공정, 약액과 충전 설비 및 제품 접촉 표면의 멸균, 충전과 용기의 밀봉 등이 자세하게 규정하고 챌린지 시험을 해야 하는 중요한 무균 충전 공정 단계에 해당된다.

enough times to assure that the results are meaningful and consistent. Each specific manufacturing process should be appropriately qualified and validated. There is an inherent danger in relying on what are perceived to be similarities between products, processes, and equipment without appropriate challenge⁹.

작업자가 무엇을 해야 하는지 이해할 수 있을 정도로 충분히 구체적으로 각 공정을 규정하고 기술해야 한다. 중요 제품 품질에 영향을 줄 수 있을 정도의 변화가 예상되는 공정 부분에 대해서는 챌린지 시험을 실시해야 한다. 어떤 공정의 적절성을 평가하기 위한 챌린지 시험을 실시할 때, 실제 생산 과정에서 나타날 수 있는 모든 조건을 모의해야 하며, 이때 “최악의 경우” 조건도 포함한다. 시험 결과가 유의미하며

⁹ For example, in the production of a compressed tablet, a firm may switch from one type of granulation blender to another with the erroneous assumption that both types have similar performance characteristics, and, therefore, granulation mixing times and procedures need not be altered. However, if the blenders are substantially different, use of the new blender with procedures used for the previous blender may result in a granulation with poor content uniformity. This, in turn, may lead to tablets having significantly differing potencies. This situation may be averted if the quality assurance system detects the equipment change' in the first place, challenges the blender performance, precipitates a revalidation of the process, and initiates appropriate changes. In this example, revalidation comprises installation qualification of the new equipment and performance qualification of the process intended for use in the new blender.

예를 들어 압축 정제 생산 시에 과립 혼합기를 다른 종류로 교체하면서, 이 두 종류의 혼합기가 유사한 성능 특성을 갖고 있으므로, 과립 혼합 시간과 절차를 변경할 필요가 없을 것이라고 생각할 수 있다. 그러나 혼합기가 본질적으로 다른 경우에는 이전 혼합기에 적용했던 절차에 따라 새로운 혼합기를 사용하면 과립 균질성에 문제가 생길 수 있다. 또한 역가 차이가 크게 나는 제품이 만들어질 수 있다. 품질 보증 시스템이 설비의 변경을 감지하고 혼합기의 성능을 시험한 다음에 해당 공정을 재밸리데이션 하도록 하여 적절한 변경이 이루어지게 하면, 이런 상황을 막을 수 있다. 이 예에서 재밸리데이션은 신규 설비의 설치적격성평가와 신규 혼합기를 이용한 생산 공정의 성능적격성평가를 포괄한다.

일관성을 유지하도록 하기 위해 챌린지 시험을 충분히 반복해야 한다. 특정 제조 공정의 적격성평가와 밸리데이션을 적절하게 수행해야 한다. 제품, 공정 및 설비 사이의 유사성만 보고 적절한 챌린지 시험을 하지 않는 것은 위험하다.

c. 제품: 성능적격성평가(Product: Performance Qualification)

For purposes of this guideline, product performance qualification activities apply only to medical devices. These steps should be viewed as pre-production quality assurance activities. Before reaching the conclusion that a process has been successfully validated, it is necessary to demonstrate that the specified process has not adversely affected the finished product. Where possible, product performance qualification testing should include performance testing under conditions that simulate actual use.

이 가이드라인에서 제품성능적격성평가는 의료 용구에만 적용된다. 제품의 성능적격성평가는 "생산전 품질 보증 행위"로 보아야 한다. 어떤 공정이 성공적으로 밸리데이션되었다는 결론을 내리기에 앞서, 그 공정이 완제품에 부정적인 영향을 주지 않았다는 점을 증명할 필요가 있다. 가능하면 제품성능적격성평가에는 실제 조건을 모방한 상황에서의 성능 시험이 포함되어야 한다.

Product performance qualification testing should be conducted using product manufactured from the same type of production equipment, methods and procedures that will be used for routine production. Otherwise, the qualified product may not be representative of production units and cannot be used as evidence that the manufacturing process will produce a product that meets the pre-determined specifications and quality attributes¹⁰. After actual production units have successfully

¹⁰ For example, a manufacturer of heart valves received complaints that the valve-support structure was fracturing under use. Investigation by the manufacturer revealed that all material and dimensional specifications had been met but the production machining process created microscopic scratches

passed product performance qualification, a formal technical review should be conducted and should include:

제품 성능적격성평가 시험은 실제 생산에 사용될 것과 동일한 종류의 생산 설비, 방법 및 절차에 따라 제조된 제품을 대상으로 실시해야 한다. 그렇지 않으면 적합한 것으로 판정된 제품이라도 실제 생산 제품을 대표하지 못할 수가 있으며, 그 제조 공정에서 사전에 설정된 규격과 품질 특성에 부합하는 제품이 생산될 것이라는 근거로 채택될 수도 없다. 실제 생산 제품이 제품 성능적격성평가에서 적합한 것으로 판정되면, 다음 사항을 포함하여 공식적인 기술 검토를 실시한다.

- Comparison of the approved product specifications and the actual qualified product.

승인된 제품 규격과 실제 적격성평가 대상 제품의 비교

on the valve supporting wireform. These scratches caused metal fatigue and subsequent fracture. Comprehensive fatigue testing of production units under simulated use conditions could have detected the process deficiency. In another example, a manufacturer recalled insulin syringes because of complaints that the needles were clogged. Investigation revealed that the needles were clogged by silicone oil which was employed as a lubricant during manufacturing. Investigation further revealed that the method used to extract the silicone oil was only partially effective. Although visual inspection of the syringes seemed to support that the cleaning method was effective, actual use proved otherwise.

예를 들어 어떤 심장 밸브 제조업체가 밸브-서포트 구조물이 사용 중에 부러진다는 불만을 접수한 적이 있다. 이에 대해 조사를 실시한 결과, 모든 물질적 및 치수상의 규격에는 부합하였으나 생산 머시닝 공정에서 밸브 서포팅 와이어폼에 미세한 흠이 발생했다는 점이 밝혀졌다. 이러한 흠에 의해 금속이 피로해지고 그에 따라 부러지는 현상이 나타난 것이다. 모의 사용 조건에서 생산 제품에 대한 광범위한 피로 시험을 실시했다면, 공정에 문제가 있다는 사실이 밝혀졌을 것이다. 또한 어떤 제조업체는 주사 바늘이 막힌다는 불만을 접수하고 인슐린 주사기를 리콜한 적이 있다. 제조 과정에서 윤활유로 사용했던 실리콘 오일에 의해 바늘이 막히는 것으로 밝혀졌다. 또한 실리콘 오일 추출 방법에도 문제가 있었던 것으로 나타났다. 주사기에 대한 육안 검사로는 세척 방법이 효과적인 것처럼 보이겠지만, 실제 사용 과정에서는 그렇지 않다는 것이 증명된 예이다.

- Determination of the validity of test methods used to determine compliance with the approved specifications.
승인 규격에 부합하는지 여부를 결정하는데 사용된 시험 방법의 유효성에 대한 평가
- Determination of the adequacy of the specification change control program.
규격 변경 관리 프로그램의 적절성에 대한 평가

2. 재밸리데이션을 적시에 실시하기 위한 시스템(System to Assure Timely Revalidation)

There should be a quality assurance system in place which requires revalidation whenever there are changes in packaging, formulation, equipment, or processes which could impact on product effectiveness or product characteristics, and whenever there are changes in product characteristics. Furthermore, when a change is made in raw material supplier, the manufacturer should consider subtle, potentially adverse differences in the raw material characteristics. A determination of adverse differences in raw material indicates a need to revalidate the process.

제품의 유효성이나 제품 특성에 영향을 줄 수 있는 포장, 조제, 설비 또는 공정에 변경이 발생한 경우, 그리고 제품 특성에 변경이 발생한 때는 언제든지 재밸리데이션의 실시를 요구하는 품질 보증 시스템이 구비되어 있어야 한다. 또한 원료 납품업체가 변경되는 경우, 제조 업체는 그러한 변경으로 인해 원료의 특성이 조금이나마 차이가 나는지, 부정적인 영향을 미칠 가능성은 없는지 검토해야 한다. 원료 물질에 바람직하지 않은 차이가 있음이 확인되면, 그 공정을 재밸리데이션 할 필요가 있다는 의미가 된다.

One way of detecting the kind of changes that should initiate revalidation is the use of tests and methods of analysis which are capable of measuring characteristics which may vary. Such tests and methods usually yield specific results which go beyond the mere pass/fail basis, thereby detecting variations within product and process specifications and allowing determination of whether a process is slipping out of control. The quality assurance procedures should

establish the circumstances under which revalidation is required.

재밸리데이션을 실시해야 하는 그러한 종류의 변경을 밝히는 방법 중의 하나는 변화할 지 모를 특성을 측정할 수 있는 분석 방법과 시험을 실시하는 것이다. 그러한 시험과 분석을 통해 단순한 적/부 이상의 구체적인 결과를 얻고, 이 결과를 바탕으로 제품과 공정 규격의 변화를 추적하고 어떤 공정 관리의 범위를 넘어서는지 확인할 수 있다. 재밸리데이션이 필요한 상황을 규정한 품질 보증 절차가 구비되어 있어야 한다.

These may be based upon equipment, process, and product performance observed during the initial validation challenge studies. It is desirable to designate individuals who have the responsibility to review product, process, equipment and personnel changes to determine if and when revalidation is warranted. The extent of revalidation will depend upon the nature of the changes and how they impact upon different aspects of production that had previously been validated. It may not be necessary to revalidate a process from scratch merely because a given circumstance has changed. However, it is important to carefully assess the nature of the change to determine potential ripple effects and what needs to be considered as part of revalidation.

이러한 품질 보증 절차는 초기 밸리데이션 챌린지 시험 과정에서 확인된 설비, 공정, 제품 성능에 근거하여 정할 수 있다. 제품, 공정, 설비 및 작업자의 변경을 검토하여 재밸리데이션이 필요한지, 필요하다면 언제 해야 하는지 결정하는 담당자를 지정해 두는 것이 바람직하다. 재밸리데이션의 규모는 변경의 내용과 이러한 변경이 이미 밸리데이션된 공정에 어떤 영향을 미치는지에 따라 달라진다. 단순히 어떤 상황이 변했기 때문에 공정을 처음부터 재밸리데이션 할 필요는 없다. 그러나 변경 내용을 신중하게 평가하여 가능한 파급 효과와 재밸리데이션을 실시할 때 어떠한 점을 고려해야 하는지 결정해야 한다.

3. 문서(Documentation)

It is essential that the validation program is documented and that the documentation is properly maintained. Approval and release of the process for use in routine manufacturing should be based upon a

review of all the validation documentation, including data from the equipment qualification, process performance qualification, and product/package testing to ensure compatibility with the process. For routine production, it is important to adequately record process details (e.g., time, temperature, equipment used) and to record any changes which have occurred. A maintenance log can be useful in performing failure investigations concerning a specific manufacturing lot. Validation data (along with specific test data) may also determine expected variance in product or equipment characteristics.

밸리데이션 프로그램을 문서화하고 이 문서를 적절하게 유지하는 것이 중요하다. 제조 공정에 대한 승인은 모든 밸리데이션 문서에 대한 검토 결과에 의해 이루어져야 하는데, 여기에는 설비 적격성평가, 공정 성능적격성평가 및 제품/포장 재료가 해당 공정과 조화를 이루는지 확인하는 시험을 통해 얻은 데이터가 포함된다. 실제 생산 업무 중에는 공정 세부 사항(시간, 온도, 사용 설비 등)을 적절히 기록하고 발생한 모든 변경 사항을 기록하는 것이 중요하다. 특정 제조 로트와 관련된 문제점을 조사할 때, 유지 관리 일지가 유용할 수 있다. 밸리데이션 데이터(특정 시험 데이터와 함께)를 통해 제품 또는 설비 특성에 있어서 예상 가능한 변화를 파악할 수 있다.

B. 회고적 공정 밸리데이션(Retrospective Process Validation)

In some cases a product may have been on the market without sufficient premarket process validation. In these cases, it may be possible to validate, in some measure, the adequacy of the process by examination of accumulated test data on the product and records of the manufacturing procedures used.

때로는 충분한 공정 밸리데이션을 실시하지 않은 상태로 제품이 판매되고 있는 수가 있다. 이런 경우에는 그 제품에 대해 축적된 시험 데이터와 제조 작업 기록을 검토하여 공정의 적절성을 어느 정도 밸리데이션할 수가 있다.

Retrospective validation can also be useful to augment initial premarket prospective validation for new products or changed processes. In such cases, preliminary prospective validation should have been sufficient to warrant product marketing. As additional data is gathered on production lots, such data can be used to build confidence in the adequacy of the process.

Conversely, such data may indicate a declining confidence in the process and a commensurate need for corrective changes. Test data may be useful only if the methods and results are adequately specific.

회고적 밸리데이션은 또한 신제품이나 변경된 공정에 대해 실시한 출시 전 예측적 밸리데이션을 보충하는 의미로 활용할 수도 있다. 그런 경우에는 이미 실시한 예측적 밸리데이션이 제품 판매를 보증하기에 충분한 것이었어야 한다. 생산 로트에 대한 추가 데이터가 확보되면서, 그런 데이터를 활용하여 해당 공정의 적절성에 대한 신뢰도를 높일 수 있다. 반대로 공정의 신뢰도가 떨어지는 것으로 나타나, 그에 상응하는 보완 조치를 취해야 하는 경우도 있다. 시험 데이터는 그 방법과 결과가 적절하고 구체적인 경우에만 유용하다.

As with prospective validation, it may be insufficient to assess the process solely on the basis of lot by lot conformance to specifications if test results are merely expressed in terms of pass/fail. Specific results, on the other hand, can be statistically analyzed and a determination can be made of what variance in data can be expected. It is important to maintain records which describe the operating characteristics of the process, e.g., time, temperature, humidity, and equipment settings¹¹. Whenever test data are used to demonstrate conformance to specifications, it is important that the test methodology be qualified to assure that test results are objective and accurate.

¹¹ For example, sterilizer time and temperature data collected on recording equipment found to be accurate and precise could establish that process parameters had been reliably delivered to previously processed loads. A retrospective qualification of the equipment could be performed to demonstrate that the recorded data represented conditions that were uniform throughout the chamber and that product load configurations, personnel practices, initial temperature, and other variables had been adequately controlled during the earlier runs.

예를 들어 정확하며 정밀한 것으로 밝혀진 기록계에 수집된 평균 시간과 온도 자료를 통해, 공정 변수가 확실하게 이전에 처리된 적재물에 적용되었음을 알 수 있다. 설비에 대한 회고적 적격성평가를 통해, 기록된 데이터가 챔버 전체에 고르게 분포했던 조건을 보여 주고 있으며 제품 적재 방법, 작업자 행위, 초기 온도 및 기타 변수가 이전 평균 작업 동안에 적절하게 관리되었음을 증명할 수 있다.

예측적 밸리데이션과 마찬가지로 시험 결과가 단순히 적/부로 표현되는 경우에는 이 결과만을 로트간 규격 적합성의 근거로 삼아 공정을 평가하는 것은 충분하지 않을 수 있다. 반대로 구체적인 수치로 나타나는 결과는 통계학적으로 분석할 수 있으며, 데이터에서 어떠한 변화가 예상되는지를 파악할 수도 있다. 시간, 온도, 습도, 설비 설정값 등 공정 작업 특성을 기술한 기록을 유지하는 것이 중요하다. 시험 데이터를 활용하여 규격에의 부합 여부를 증명하는 경우에는, 시험 결과가 객관적이며 정확하다는 점을 보증할 수 있도록 시험 방법의 적격성을 따져 보는 것도 중요하다.

IX. 제품 시험의 인정 (ACCEPTABILITY OF PRODUCT TESTING)

In some cases, a drug product or medical device may be manufactured individually or on a one-time basis. The concept of prospective or retrospective validation as it relates to those situations may have limited applicability, and data obtained during the manufacturing and assembly process may be used in conjunction with product testing to demonstrate that the instant run yielded a finished product meeting all of its specifications and quality characteristics. Such evaluation of data and product testing would be expected to be much more extensive than the usual situation where more reliance would be placed on prospective validation.

의약품 또는 의료 용구를 개별적으로 또는 일회성으로 제조하는 경우도 있다. 그런 상황에서는 예측적 또는 회고적 밸리데이션 개념의 적용이 제한될 수 있으며, 제조 및 조립 과정에서 얻은 데이터와 제품에 대한 시험을 통해 그런 일회적인 제조 작업의 결과로 모든 제품 규격과 품질 특성에 부합하는 최종 제품이 생산된다는 점을 증명할 수도 있다. 이때의 데이터 평가와 제품 시험은 예측적 밸리데이션을 실시하는 일반적인 상황보다 훨씬 더 광범위하게 이루어져야 할 것이다.