

Guidance for Industry

의약품과 의료기기 제조용 헤파린: 미정제 헤파린의 품질 모니터링

(Heparin for Drug and Medical Device Use: Monitoring Crude Heparin for Quality)

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

June 2013

Current Good Manufacturing Practice (CGMP)

Guidance for Industry

의약품과 의료기기 제조용 헤파린: 미정제 헤파린의 품질 모니터링 (Heparin for Drug and Medical Device Use: Monitoring Crude Heparin for Quality)

Additional copies are available from:

Office of Communications

Division of Drug Information, WO51, Room 2201

Center for Drug Evaluation and Research

Food and Drug Administration

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*

Communications Staff, HFV-12

Center for Veterinary Medicine

Food and Drug Administration

7519 Standish Place

Rockville, MD 20855

Phone: 240-276-9300

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

Division of Small Manufacturers, International, and Consumer Assistance

Center for Devices and Radiological Health

Food and Drug Administration

10903 New Hampshire Avenue, Silver Spring, MD 20993.

Phone: 301-796-5680 or 1-800-638-2041 Fax: 301-847-8149

*<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/default.htm>
*dsmica@fda.hhs.gov**

U.S. Department of Health and Human Services

Food and Drug Administration

Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

Center for Veterinary Medicine (CVM)

Center for Devices and Radiological Health (CDRH)

June 2013

Current Good Manufacturing Practice (CGMP)

[목차]

- I. 서론(INTRODUCTION)
- II. 배경(BACKGROUND)
 - A. *헤파린 오염(Heparin Contamination)*
 - B. *규제 권한(Regulatory Authority)*
- III. 권고 사항(Recommendations)

Guidance for Industry¹

Heparin for Drug and Medical Device Use: Monitoring Crude Heparin for Quality

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 연락한다. 관련 FDA 담당자가 누구인지 모른다면, 이 문서 표지의 번호로 전화한다.

I. 서론(INTRODUCTION)

This guidance is intended to alert manufacturers of active pharmaceutical ingredients (APIs), pharmaceutical and medical device manufacturers of finished products, repackers, and others to the potential risk of crude heparin contamination.²

¹ This guidance was developed by the Center for Drug Evaluation and Research (CDER) in cooperation with the Center for Veterinary Medicine (CVM) and the Center for Devices and Radiological Health (CDRH) at the Food and Drug Administration.

FDA의 CVM 및 CDRH와 함께 CDER이 이 가이드 문서를 만들었다.

² For the purpose of this guidance, we use the term *crude heparin* to mean an unrefined mixture of heterogeneous linear polysaccharides mainly composed of repeating units of highly sulfated disaccharides containing uronic acid, either D-glucuronic acid or L-iduronic acid, and D-glucosamine, and including various impurities extracted from mammalian tissues that requires further purification and processing before clinical use.

이 가이드 문서에서 "미정제 헤파린"은 임상 용도로 사용하기 위해서는 추가적인 정제와 가공이 필요하며, 포유류 조직에서 추출되어 여러 불순물을 포함하고, 주로 우론산, D-글루쿠론산 또는 L-이두론산, D-글루코사민을 함유하며, 고도로 황산화된 이당류의 반복 구조로 구성된 이질성 선형 다당류의 미정제 혼합물을 의미한다.

이 가이드 문서는 미정제 헤파린 오염 리스크를 API 제조업체와 완제의약품/의료기기 제조업체, 재포장업체 등에게 경고하기 위한 것이다.

This guidance provides recommendations that will help API manufacturers, pharmaceutical and medical device manufacturers of finished products, repackers, and others, to better prevent the use of crude heparin that might contain over-sulfated chondroitin sulfate (OSCS)³ or non-porcine ruminant material contaminants. It is important to monitor the use or development of test methods for crude heparin in addition to those set forth for heparin sodium API in the United States Pharmacopeia (USP). It is also important to identify and control the animal origin of crude heparin and confirm the species origin of heparin. This is consistent with the current USP monograph for heparin sodium (USP33-NF28 Supplement 1 Reissue), which states: "Label [the heparin sodium] to indicate the tissue and the animal species from which it is derived." The identification of the animal origin of heparin has been studied by physico-chemical, immunological, and polymerase chain reaction (PCR) methods. Notwithstanding certain limitations, these methods have the potential to detect ruminant material contaminants in porcine heparin. Some of these methods (e.g., PCR, immunochemical) could be used to detect ruminant contamination in the raw materials

³ *Over-sulfated chondroitin sulfate* (OSCS) is an over-sulfated form of chondroitin sulfate (CS) that contains an unusual type of sulfation not found in any natural source of CS. Glycosaminoglycans are polysaccharides containing repeating disaccharide units composed of alternating sulfated residues of N-acetylgalactosamine and D-glucuronic acid. Although CS is a naturally occurring glycosaminoglycan (e.g., derived from cartilage byproducts), OSCS is a semi-synthetic derivative of CS made by the chemical sulfonation of native CS. Thus, OSCS typically contains two to three additional sulfate groups per disaccharide unit compared to chondroitin sulfate. For the purpose of this guidance, we use the term *OSCS* to mean over-sulfated chondroitin sulfate and related over-sulfated glycosaminoglycan analogs.

OSCS는 자연 상태의 CS에서는 발견되지 않는 비정상적인 황산화물을 함유하는 과다 황산화 CS이다. 글리코사미노글리칸은 N-아세틸갈락토사민과 D-글루쿠론산 등 황산화 잔기가 번갈아 존재하는 이당류의 반복 구조로 구성된 다당류이다. CS가 자연 상태에서 나타나는 글리코사미노글리칸(예, 연골 부산물 유래)이지만, OSCS는 천연 CS의 화학적 황산화로 만든 반합성 CS 유도체이다. 그러므로 OSCS는 일반적으로 CS와 달리 이당류 단위 하나 당 황산염 그룹을 추가로 2~3개 함유한다. 이 가이드 문서에서 OSCS는 과다 황산화 CS와 관련 과다 황산화 글리코사미노글리칸 유사체를 의미한다.

intended for use in quality heparin production.^{4,5} This guidance outlines the importance of testing for contamination in crude heparin — testing that should be performed in addition to the USP monograph tests set forth for heparin sodium API (used to make unfractionated and low molecular-weight heparin) to detect OSCS.⁶

API 제조업체, 완제 의약품 및 의료기기 제조업체, 재포장업체 등이 OSCS 또는 돼지 이외 반추 동물 유래 오염 물질을 함유할 수 있는 미정제 헤파린을 사용할 가능성을 더 효과적으로 방지하는데 도움이 되는 권고 사항을 이 문서에서 제시한다. 헤파린나트륨 API에 대하여 USP에 규정된 사항에 추가하여, 미정제 헤파린의 시험 방법 개발 또는 사용을 모니터링하는 것이 중요하다. 또한 미정제 헤파린의 유래 동물을 파악하고 관리하며 헤파린의 유래 동물 종을 확인하는 것도 중요하다. 이는 헤파린나트륨에 대한 현행 USP 모노그래프(USP33-NF28 추보 1 재발행)에 규정된 다음 기준과도 일치한다. "유래 동물 종과 조직을 [헤파린나트륨]에 표시한다." 헤파린의 유래 동물 종을 이화학적 방법, 면역학적 방법, PCR 방법으로 조사하여 확인한다. 일부 한계가 있지만, 이러한 시험 방법으로 돼지 유래 헤파린에 존재하는 반추 동물 유래 오염 물질을 검출할 수 있다. 이 가운데 일부 방법(예, PCR, 면역화학적 방법)을 헤파린 생산에 사용할 원료 물질에 존재하는 반추 동물 유래 오염 물질을 검출하는데 사용할 수 있다. 미정제 헤파린에 존재하는 오염 물질을 확인하는 시험이 중요함을 강조하여 설명한다. 헤파린나트륨 API에 대한 USP 모노그래프에 규정된 것에 추가하여 이 시험을 실시해 OSCS의 존재를 확인해야 한다.

FDA's guidance documents, including this guidance, do not establish legally enforceable responsibilities. Instead, guidance describes the Agency's current thinking on a topic and should be viewed only as recommendations, unless specific regulatory or statutory

⁴ For the specificity of the tests(시험의 특이성 관련 참고문헌), see *J.Pharm. Biomed. Anal.* 27: 305-313 (2002); *J.Pharm. Biomed. Anal.* 29: 431-441 (2002); *Molecular and Cellular Probes* 20: 250-258 (2006); *J. Food Protection* 75: 1107-1112 (2012); *Anal. Bioanal. Chem.* 404: 43-50 (2012).

⁵ See "Heparin Multiplex Real-Time PCR Assay (hMRTA)." This analytical method for crude heparin is available at <http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/ScienceResearch/ToolsResources/ucm350289.htm>.

⁶ Such testing should also include steps to monitor and confirm the species origin of heparin, as discussed above in note 4 and throughout this guidance. See discussion in section III and note 11.

주 4와 이 가이드 문서 전체에서 설명하는 바와 같이, 헤파린의 유래 동물 종을 모니터링하고 확인하는 단계가 시험 방법에 포함되어야 한다. 섹션 III과 주 11을 참조한다.

requirements are cited. The use of the word *should* in Agency guidance 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 것은 아니다.

II. 배경(BACKGROUND)

A. 헤파린 오염(Heparin Contamination)

In early 2008, FDA received reports of serious acute hypersensitivity reactions (including some resulting in death) in patients undergoing dialysis.⁷ Further investigation as well as the sudden onset of adverse events suggested the contamination of heparin sodium for injection as a common factor among the cases. In April 2008, after extensive analysis and screening, FDA identified the contaminant OSCS in heparin API manufactured in China. (A large proportion of the heparin supply was then and is now imported into the United States from foreign facilities, and manufactured with crude heparin sourced from China.) In addition to the United States, at least 10 other countries reported the presence of contaminated heparin within their supply chains. OSCS contamination of heparin appears to be an example of intentional adulteration and has also been referred to as economically motivated adulteration—i.e., heparin appeared to be intentionally contaminated with OSCS to reduce the cost of production.

2008년 초에 FDA는 투석을 받던 환자가 중증 급성 과민 반응을 보였다는 보고를 다수 접수했다(이 가운데 일부는 사망). 이상 반응이 갑자기 나타났으며 이후 추가 조사를 통해, 헤파린나트륨 주사제 오염이 공통 원인으로 파악되었다. 정밀 분석과 조사를 거쳐 2008년 4월에 FDA는 중국에서 제조된 헤파린 API가 OSCS에 오염되었음을 알아냈다. (당시는 물론이고 지금도, 대다수 헤파린이 외국에서 제조되어 미국으로 수입되며, 특히 중국의 미정제 헤파린을 사용하여 제조된다.) 미국 이외에도 최소 10개 국가에서 오염된 헤파린이

⁷ For further details, see Kishimoto, T., Viswanathan, K., Ganguly, T., et al., Contaminated Heparin Associated with Adverse Clinical Events and Activation of the Contact System, *N. Engl. J. Med.* 2008; 358:2457-2467; McMahon, A.W., Pratt, R.G., Hammad, T.A., et al., Description of Hypersensitivity Adverse Events Following Administration of Heparin that was Potentially Contaminated with Oversulfated Chondroitin Sulfate in early 2008, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2010; 19: 921-923.

발견되었다. 헤파린의 OSCS 오염은 의도적인 행위의 결과로 보이며, 경제성 때문에 이와 같은 품질 문제가 발생했다는 결론을 내리게 되었다. 즉, 생산 비용을 줄이기 위해 의도적으로 헤파린에 OSCS를 첨가했던 것으로 보인다.

Beyond OSCS contamination, the complexity and global nature of the heparin supply chain provide other opportunities for intentional adulteration. In particular, substitution of non-porcine sources of crude heparin for porcine heparin generally raises concerns, unless specifically approved in a drug or medical device application. The potential for bovine heparin substitution, for example, could pose a risk because of possible contamination with the bovine spongiform encephalopathy (BSE)⁸ agent derived from ruminant materials.⁹ The control of the animal origin of crude heparin is important for ensuring the safety of drugs and devices that contain heparin and to protect public health.

OSCS 오염 이외에도 헤파린 공급 체인의 복잡성과 글로벌 특성 때문에 고의적인 품질 불량 문제가 발생할 수 있다. 특히 돼지 유래 헤파린 대신에 돼지 이외의 동물에서 유래한 미정제 헤파린이 공급될 가능성도 우려된다. 의약품 또는 의료기기 신청 시에 그와 같은 원료의 사용이 승인되지 않았다면, 큰 문제가 될 수 있다. 예를 들어 소 유래 헤파린이 유입되면, 반추 동물 유래 BSE 오염 위험이 있다. 그러므로 헤파린을 함유하는 의약품과 의료기기의 안전성을 보장하고 국민 건강 보호를 위해서는 미정제 헤파린의 유래 동물을 관리하는 것이 중요하다.

The reported incidents of OSCS contamination, FDA's past discovery of OSCS in both heparin API and crude heparin, and the ruminant substitution scenario illustrate the potential risk of contamination for FDA-regulated products derived from heparin. Therefore, it is important for drug and medical device manufacturers to be diligent in ensuring that no component used in the manufacture of any drug or medical device containing heparin is contaminated with OSCS or non-porcine material.

이와 같은 OSCS 오염 사건, 헤파린 API와 미정제 헤파린 모두에서 OSCS를 FDA가 발견했던 과거 사례, 그리고 반추 동물 유래 물질로 대체할 가능성 등을 고려하면, FDA 규제 대상 헤파린 유래 제품의 오염 리스크가 크다고 볼 수 있다. 그러므로 의약품 제조업체와 의료기기 제조업체가, 헤파린을 함유하는 의약품이나 의료기기의 제조에 사용되는 원료가 OSCS나 돼지 이외 동물 유래 물질에 오염되지 않도록 최선을 다해야 한다.

⁸ Butler, D., British BSE Reckoning Tells a Dismal Tale, *Nature* 1998, 392: 532-533.

⁹ Scientific Opinion on BSE Risk in Bovine Intestines, EFSA Panel on Biological Hazards, European Food Safety Authority, *EFSA Journal* 2009, (1317): 1-19.

FDA has issued a health information advisory to make the public aware of FDA's ongoing effort to monitor the safety and quality of the heparin supply.¹⁰

헤파린의 안전성과 품질을 모니터링하기 위한 FDA의 지속적인 활동에 관한 정보를 일반 대중에게 알리기 위하여, FDA는 건강 정보 문서를 발행했다.

B. 규제 권한(Regulatory Authority)

As previously discussed, the manufacture of heparin generally involves the extraction and isolation of crude heparin from porcine intestinal mucosa and further purification of heparin. Crude heparin is often intended for use as a component of other drugs, including heparin sodium for injection and low molecular weight heparins.

앞서 설명한 바와 같이 돼지 장점막에서 미정제 헤파린을 추출하고 분리한 다음에 정제하여 헤파린을 제조한다. 헤파린나트륨 주사제와 저분자 헤파린을 포함하여, 각종 의약품 제조에 미정제 헤파린을 사용한다.

FDA considers the presence of OSCS or use of any non-porcine origin material, especially ruminant material (unless specifically approved in the drug application) in crude heparin, or any other form of heparin, to render that drug adulterated under section 501 of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act) (21 U.S.C. 351).

미정제 헤파린에 OSCS가 존재하거나 돼지 이외 다른 동물 유래 물질, 특히 반추동물 유래 물질(의약품 신청 문서에 구체적으로 명기하여 승인 받은 경우가 아니면)을 사용하면, FDA는 이를 연방식품의약품화장품법(FD&C 법) 섹션 501(21 USC 351)에 따라 불량 의약품으로 간주한다.

Medical devices may also contain drug components such as heparin. For example, certain medical devices may be coated with heparin. FDA also considers the presence of OSCS or any non-porcine origin material, especially ruminant material (unless specifically approved in the device application) in a device containing heparin to render that product adulterated

¹⁰ Public Health Update: Recall of Heparin Sodium for Injection (2/28/2008), <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm112665.htm>; Follow-up Notice to Heparin Device Manufacturers and Initial Distributors (4/8/2009), <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm135352.htm>.

under section 501 of the FD&C Act (21 U.S.C. 351).¹¹ Under 21 CFR 820.50 and 820.80, medical device manufacturers are required to have purchasing controls and acceptance activities to ensure that devices containing heparin meet specified requirements.

의료기기에도 헤파린 같은 의약품 원료가 포함될 수 있다. 예를 들어 일부 의료기기는 헤파린으로 코팅한다. 헤파린을 함유하는 의료기기에서 OSCS나 돼지 이외 다른 동물 유래 물질, 특히 반추동물 유래 물질(의료기기 신청 문서에 구체적으로 명기하여 승인 받은 경우가 아니면)이 발견되면, FDA는 이를 FD&C 법 섹션 501(21 USC 351)에 따라 불량 의료기기로 간주한다. 21 CFR 820.50과 820.80에 의거하여 의료기기 제조업체는 헤파린 함유 의료기기가 지정 기준을 충족하도록 하기 위하여 구매 관리와 승인 활동을 해야 한다.

FDA requires manufacturers of drugs to ensure the identity, strength, quality, and purity of their products. (See, e.g., 21 CFR 211.84 and 211.100 for finished pharmaceuticals.) FDA's guidance for industry *Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients (ICH Q7)*¹² provides guidance on proper material control in the manufacture of APIs and use of API starting materials, including, but not limited to, a supplier management program that ensures use of only qualified material suppliers.¹³ Also, FDA's guidance for industry *Q9 Quality Risk Management (ICH Q9)* provides guidance regarding the application of risk management principles to the manufacture of drugs. It is critical that a firm's quality

¹¹ The presence of OSCS or any non-porcine origin material, especially ruminant material, in products containing heparin may also implicate other violations of the FD&C Act.

헤파린 함유 제품에서 OSCS나 돼지 이외 다른 동물 유래 물질, 특히 반추동물 유래 물질에 발견되면, 이는 FD&C 법의 다른 조항 위반에도 해당될 수 있다.

¹² In November 2005, ICH renamed *Q7A Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients (ICH Q7A)* as *Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients (ICH Q7)*. We update guidances periodically. 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>.

2005년 11월에 ICH는 Q7A API GMP 가이드(ICH Q7A)를 Q7 API GMP 가이드(ICH Q7)로 변경했다. FDA는 가이드 문서를 주기적으로 업데이트한다. CDER의 가이드 문서 페이지에서 최신 버전의 가이드 문서를 확인하기 바란다. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.

¹³ See ICH Q7 section VII, Materials Management.

ICH Q7 섹션 VII "물품 관리 참조.

control program ensure the safety and quality of crude heparin used to make FDA-regulated products. It is equally important that firms engage in business only with appropriately qualified suppliers.

의약품 제조업체는 제품의 확인, 함량, 품질, 순도를 보증해야 한다. (예, 완제의약품은 21 CFR 211.84와 211.100 참조) FDA 가이드라인 "Q7 API GMP (ICH Q7)"에, 적격 물품 공급업체만 활용하는 공급업체 관리 프로그램을 포함하여, API 출발물질 사용과 API 제조 시의 적절한 물품 관리에 관한 가이드라인이 규정되어 있다. 또한 FDA 가이드라인 "Q9 품질 리스크 관리(ICH Q9)"에는 리스크 관리 원칙을 의약품 제조에 적용하는 것과 관련한 가이드라인이 제시되어 있다. FDA 규제 대상 제품을 만드는데 사용하는 미정제 헤파린의 안전성과 품질을 보증하는 품질 관리 프로그램을 구축하는 것이 중요하다. 또한 적절한 자격을 갖춘 공급업체와 비즈니스 관계를 유지하는 것도 중요하다.

For medical devices, the control of suppliers is addressed in the Quality System Regulation under purchasing controls (21 CFR 820.50). The relationship between purchasing controls and acceptance activities (21 CFR 820.80) is vital and directly related to design controls, especially the output of risk analyses and other risk management activities (21 CFR 820.30(g)) to support better decision-making and establish the type and extent of controls commensurate to the risk.¹⁴

의료 기기인 경우에는 QSR의 구매 관리(21 CFR 820.50)에 공급업체 관리 부분이 규정되어 있다. 구매 관리와 승인 활동(21 CFR 820.80)의 관계는 매우 중요하며 디자인 관리, 특히 더 바람직한 의사 결정을 뒷받침하고 리스크에 비례하는 관리 대책의 종류와 강도를 결정하기 위한 리스크 분석 결과와 기타 리스크 관리 활동(21 CFR 820.30(g))과 직접적인 연관이 있다.

¹⁴ In addition to purchasing controls, acceptance activities, and design controls, there are other requirements under 21 CFR Part 820. For example, manufacturers must have procedures to control and evaluate nonconforming products (21 CFR 820.90) and implement any actions necessary to correct and prevent recurrence of nonconforming product and other quality problems escalated to corrective and preventive actions (21 CFR 820.100). Ultimately, manufacturers of devices containing heparin must comply with all applicable requirements under 21 CFR Part 820.

구매 관리, 승인 활동, 디자인 관리 이외에도, 21 CFR 파트 820의 다른 기준도 고려해야 한다. 예를 들어 제조업체는 부적합 제품의 관리와 평가 절차를 구비하고(21 CFR 820.90), 부적합 제품의 재발과 기타 품질 문제의 시정 및 예방을 위한 시정/예방 조치를 추진해야 한다(21 CFR 820.100). 결국 헤파린을 함유하는 의료기기 제품 제조업체는 21 CFR 파트 820의 모든 해당 기준을 준수해야 한다.

III. 권고 사항(Recommendations)

Because of the risk of potential heparin contamination in the future, it is important that manufacturers take steps to ensure that the heparin supply chain is not contaminated with OSCS or any non-porcine origin material, especially ruminant material, unless specifically approved in the drug or medical device application. FDA recommends that drug establishments that receive or use crude heparin to manufacture drug products or heparin components for use in medical devices do the following:

헤파린 오염 문제가 발생할 가능성이 있으므로, 의약품 또는 의료기기 신청 시에 별도로 승인 받은 경우가 아니면, 헤파린 공급 체인이 OSCS 또는 돼지 이외 다른 동물 유래 물질, 특히 반추 동물 유래 물질에 오염되지 않도록 제조업체가 조치를 취해야 한다. 의료기기에 사용되는 헤파린 성분이나 의약품을 제조하기 위해 미정제 헤파린을 인수하거나 사용하는 의약품 시설에 다음과 같이 권고한다.

1. Test and confirm the species origin of crude heparin in each lot of every shipment before use in the manufacture or preparation of a drug (including APIs, drug products, and heparin components for use in a medical device).

입고분별 로트마다 미정제 헤파린의 유래 동물종을 시험하고 확인한 다음에 의약품(API, 완제의약품, 의료기기용 헤파린 성분 포함) 제조 또는 조제에 사용한다.

The test method should be qualified for use in testing crude heparin and for the detection and identification of the species origin of ruminant material. The method should be based on good scientific principles (e.g., sufficient accuracy and specificity) and possess a level of sensitivity commensurate with the current state of scientific knowledge and risk. FDA has posted an assay method for measuring ruminant contamination in crude heparin using real-time polymerase chain reaction (PCR, hMRTA).¹⁵ This method has been evaluated for suitability using crude heparin of porcine origin and bovine reference materials. An alternative method or methods can also be qualified for use (i.e., sufficiently validated for the degree of precision/accuracy required for its use) in screening crude heparin for the presence of ruminant material.

시험 방법 적격성평가를 실시하여, 미정제 헤파린의 시험 용도로 적합하고 반추 동물 유래

¹⁵ See "Heparin Multiplex Real-Time PCR Assay (hMRTA)." This analytical method for crude heparin is available at <http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/ScienceResearch/ToolsResources/ucm350289.htm>.

물질의 유래 종을 검출하고 확인하는데 적합한지 평가한다. 우수한 과학적 원칙(예, 충분한 정확성과 특이성)을 갖춘 시험 방법이어야 하며, 현재의 최신 과학 지식과 리스크 수준에 비례하는 민감성을 구비해야 한다. 실시간 PCR 방법(hMRTA)으로 미정제 헤파린 중의 반추 동물 유래 오염 물질을 측정하는 분석 방법을 FDA가 발표했다. 돼지 유래 미정제 헤파린과 소 유래 참조 물질을 사용해 이 방법의 적합성을 평가했다. 다른 방법을 사용하여 미정제 헤파린의 반추 동물 유래 오염 물질을 시험할 수 있다(충분하게 밸리데이션하여 시험 목적에 맞는 적합한 정밀성/정확성을 갖추었음이 증명된 방법).

2. Test for OSCS in crude heparin in each lot of every shipment before use in the manufacture or preparation of a drug (including APIs, drug products, and heparin components for use in a medical device).

입고분별 로트마다 미정제 헤파린의 OSCS 시험을 실시한 다음에 의약품(API, 완제의약품, 의료기기용 헤파린 성분 포함) 제조 또는 조제에 사용한다.

The test method should be qualified for use in testing crude heparin and suitable for detecting low levels of OSCS. The method should be based on good scientific principles (e.g., sufficient accuracy and specificity) and possess a level of sensitivity commensurate with the current state of scientific knowledge and risk. FDA has published an assay method for measuring OSCS contamination in crude heparin using strong anion exchange (SAX) high-pressure liquid chromatography (HPLC).^{16,17} This method has been evaluated using crude heparin of porcine origin and OSCS reference materials. An alternative method or methods can also be qualified for use (i.e., sufficiently validated for the degree of precision/accuracy required for its use) in screening crude heparin for the presence of OSCS.

시험 방법 적격성평가를 실시하여, 미정제 헤파린의 시험 용도로 적합하고 낮은 수준의 OSCS도 검출하는데 적합한지 평가한다. 우수한 과학적 원칙(예, 충분한 정확성과 특이성)을

¹⁶ See Analysis of crude heparin by 1H-NMR, capillary electrophoresis, and strong-anion-exchange-HPLC for contamination by over sulfated chondroitin sulfate, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 51: 921-926 (2010). This HPLC method has a limit of detection for OSCS of less than 0.1 percent. This analytical method for crude heparin is available at <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/UCM206230.pdf>.

¹⁷ For another assay method for detecting OSCS in crude heparin, see, Sommers, C.D., D.J. Mans, L.C. Mecker, and D.A. Keire. 2011. Sensitive Detection of Oversulfated Chondroitin Sulfate in Heparin Sodium or Crude Heparin with a Colorimetric Microplate Based Assay. *Anal. Chem.* 83: 3422-3430.

갖춘 시험 방법이어야 하며, 현재의 최신 과학 지식과 리스크 수준에 비례하는 민감성을 구비해야 한다. SAX-HPLC 방법으로 미정제 헤파린 중의 OSCS 오염 물질을 분석하는 방법을 FDA가 발표했다. 돼지 유래 미정제 헤파린과 OSCS 참조 물질을 사용해 이 방법을 평가했다. 다른 방법을 사용하여 미정제 헤파린의 OSCS 오염 물질을 시험할 수 있다(충분하게 밸리데이션하여 시험의 목적에 맞는 적합한 정밀성/정확성을 갖추었음이 증명된 방법).

3. Know the identity and role of the actual manufacturer of crude heparin and any repackers and distributors who handle crude heparin before receipt and use.
미정제 헤파린을 인수하여 사용하기 전에, 미정제 헤파린의 실제 제조업체와 미정제 헤파린을 취급하는 재포장업체와 유통업체를 파악하고 어떤 역할을 했는지 알아야 한다.

Manufacturers of APIs, finished drug products, and heparin components for use in medical devices should sufficiently audit¹⁸ and qualify their crude heparin suppliers to ensure conformance to appropriate quality standards.

API, 완제의약품, 의료기기용 헤파린 성분의 제조업체는 헤파린 공급업체를 충분히 감사하고 적격성평가를 실시하여, 품질 표준에 부합하는지 확인해야 한다.

4. Employ the controls described in ICH Q7 to prevent the use of crude heparin containing OSCS or ruminant or unlabeled sources of crude heparin and to fully and promptly investigate and resolve deviations and failures of quality, especially identity and purity.

ICH Q7에 기술된 관리 대책을 구축하여, OSCS가 포함된 미정제 헤파린이나 반추 동물 유래 미정제 헤파린, 또는 출처 표시가 없는 미정제 헤파린의 사용을 방지하고, 품질(특히 확인 및 순도) 일탈과 이상을 적시에 충분히 조사하고 해결한다.

5. Reject for use any crude heparin found to contain any amount of OSCS, or to be derived from, in any amount, ruminant mucosa (unless approved in the drug application). If imported into the United States, control and properly dispose of any such crude heparin or heparin products in which it was used and notify the local FDA

¹⁸ See, e.g., CDRH Quality System Audits Medical Device Quality Systems Manual, available at

<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/PostmarketRequirements/QualitySystemsRegulations/MedicalDeviceQualitySystemsManual/ucm122726.htm>.

district office of the finding.¹⁹

OSCS를 조금이라도 함유한 미정제 헤파린이나 반추 동물 점막 유래 물질을 조금이라도 함유한 미정제 헤파린(의약품 신청 문서를 제출하여 그와 같은 물질의 사용을 승인 받은 경우가 아니라면)을 사용하지 않는다. 수입한 경우에는 그러한 미정제 헤파린이나 해당 미정제 헤파린을 사용하여 만든 헤파린 제품을 적절하게 관리하고 처분하며, 그 사실을 FDA 지역 사무소에 통보한다.

gmpeye

¹⁹ Applicants and/or manufacturers must comply with relevant postmarket requirements (e.g., for human drugs, 21 CFR 314.81(b)(1)(ii); for animal drugs, 21 CFR 514.80(b); for medical devices, 21 CFR 803.50).

신청업체 및/또는 제조업체는 관련 시판후 기준을 준수해야 한다(예, 사람 의약품, 21 CFR 314.81(b)(1)(ii); 동물 의약품, 21 CFR 514.80(b); 의료 기기, 21 CFR 803.50).