

해외 의료기기 제조업체 실사 가이드
(Guide To Inspections of Foreign Medical
Device Manufacturers)

gmpeye

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

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

[목차]

- A. 실사전 준비 작업(Pre-Inspectional Activity)
- B. 510(k) 의료기기 실사(510(k) DEVICE INSPECTIONS)
- C. PMA 의료기기 실사(PMA DEVICE INSPECTIONS)
- D. 전자 제품 방사선 방출 의료기기(ELECTRONIC PRODUCT RADIATION PRODUCING DEVICES)
- E. 중요 의료기기(CRITICAL DEVICES)
- F. 의료기기 실사 공통 사항(ALL DEVICE INSPECTIONS)
- G. 무균 의료기기(STERILE DEVICES)
- H. 문서(DOCUMENTATION)
- I. 경영진과 논의(DISCUSSIONS WITH MANAGEMENT)
- J. 자동 보류 기업의 재실사(REINSPECTION OF AUTOMATIC DETENTION FIRMS)
- K. 위반 사항의 신속 검토(EXPEDITED REVIEW OF VIOLATIVE FINDINGS)

This guide was prepared to address concerns about consistency and uniformity of inspection between the domestic and foreign inspection programs. Consistency and uniformity of inspection and enforcement represent high priority goals for the Office of Regulatory Affairs (ORA). This guide sets forth clear instructions regarding the approach to the foreign inspection.

이 가이드는 국내 및 해외 실사 프로그램의 일관성과 통일성을 확보하기 위해 작성되었다. 실사와 법 집행에 있어서의 일관성과 통일성은 ORA의 최우선 목표이다. 이 가이드에서 해외 실사 방법을 명확하게 설명한다.

This guide was prepared by the FDA's Office of Regulatory Affairs (ORA) and the Center for Devices and Radiological Health (CDRH).

이 가이드는 FDA의 ORA와 CDRH가 작성했다.

Each inspection of a foreign device manufacturer should be a thorough GMP inspection in accordance with CP 7382.830, with emphasis on the following key points:

해외 의료기기 제조업체 실사는 다음 항목에 중점을 두고 CP 7382.830에 따라 완벽한 GMP 실사가 되도록 해야 한다.

A. 실사전 준비 작업(Pre-Inspectional Activity)

The MDR/PRP data base should be reviewed prior to starting the inspection. A trend analysis can be performed of the data to determine whether there are any potential product and/or process problems. These can then be used to provide focus during the inspection. Printouts of MDR/PRP reports can be provided as part of the pre-inspection package from International and Technical Operations Branch (ITOB). If a printout is not received, contact ITOB (301) 443-9894.

실사 시작에 앞서 MDR/PRP 데이터 베이스를 검토한다. 데이터의 경향 분석을 실시하여 제품 및/또는 공정 문제를 파악할 수 있다. 그 다음에 이 결과를 토대로 실사 시의 중점 사항을 정할 수 있다. MDR/PRP 보고서 인쇄물을 ITOB에서 실사전 패키지 of the 한 부분으로 받을 수 있다. 인쇄물을 받지 못한 경우에는 ITOB(301-443-9894)로 연락한다.

In certain circumstances, prior to performing the inspection, ITOB may

arrange for an in-house or telephone briefing for the investigator with the Field Programs Branch, HFZ-306 and/or other CDRH reviewers. The purpose of the briefing is to make the investigator aware of problems with specific companies or products, and to provide inspectional guidance as needed. Other CDRH reviewers (such as MDR, and recall reviewers) may also provide a briefing.

실사 시작에 앞서 ITOB가 FPB, HFZ-306 및/또는 기타 CDRH 심사관과 함께 조사관을 상대로 자체 또는 전화 브리핑을 주선하는 경우도 있다. 브리핑의 목적은 조사관이 특정 회사 또는 제품의 문제점을 인식하도록 하고, 필요에 따라 실사 가이드라인을 제공하기 위한 것이다. 기타 CDRH 심사관(MDR 및 리콜 심사관)도 브리핑을 할 수 있다.

B. 510(k) 의료기기 실사(510(k) DEVICE INSPECTIONS)

A majority of inspections will cover devices which are marketed via a 510(k) premarket notification. The inspection should determine whether all devices being shipped to the U.S. have a 510(k) which has been found substantially equivalent. For these devices, it should be determined if the company is complying with any product and/or process specifications listed in the 510(k). Also, if significant product and/or process changes have occurred, it should be determined if a new 510(k) has been submitted.

대다수 실사가 510(k) PMN(premarket notification)을 통해 판매되는 의료기기를 대상으로 한다. 미국으로 수출되는 모든 의료기기에 대하여 실질적 동등성이 확인된 510(k)를 구비하고 있는지 파악한다. 510(k)에 규정된 제품 및/또는 공정 규격을 준수하고 있는지 확인한다. 또한 주요 제품 및/또는 공정 변경이 발생한 경우에, 새로운 510(k)를 제출했는지 확인한다.

In some cases, the initial importer submits the 510(k) and the foreign manufacturer may not see the submission. If so, determine who are the initial importers of the device.

때로는 최초 수입업체가 510(k)를 제출하고 해외 제조업체는 이 제출 문서를 보지 못한 경우도 있다. 그럴 때는 누가 그 의료기기의 최초 수입업체인지 확인한다.

In addition, some inspections may be driven by the 510(k) preclearance

inspection program. In these instances, the investigator must FAX a short summary of inspectional findings, along with the FDA 483 (if issued) to HFC-135 immediately after the inspection.

이외에도 일부 실사는 510(k) 통관 이전 실사 프로그램의 일환으로 진행되는 수가 있다. 그러한 경우에 조사관은 실사 직후에 FDA 483(발행되는 경우)과 함께 실사 결과 요약서를 팩스로 HFC-135에 보내야 한다.

C. PMA 의료기기 실사(PMA DEVICE INSPECTIONS)

Some inspections will be for premarket approval (PMA) devices. The inspection may be a pre-approval type for either an original PMA or a PMA supplement or it may be a post-market inspection. In either instance, the inspection must be conducted in accordance with Compliance Program 7383.001. The investigator will be provided with the appropriate manufacturing sections of the PMA.

일부 실사는 PMA(premarket approval) 의료기기를 대상으로 한다. 최초 PMA 또는 PMA 보정 문서 제출 시의 승인전 실사나 시판후 실사가 있다. 어떤 경우이건 CP 7383.001에 의거하여 실사를 진행한다. 조사관에게 PMA의 제조 관련 부분이 제공된다.

Some routine inspections will be conducted for PMA devices which have previously received clearance, and are not subject to the post-approval inspection criteria of the Compliance Program. These inspections should determine if the company is manufacturing, and shipping to the U.S., any variations of the device which do not have PMA clearance. Also, it should be determined if there are any significant changes in either the device's design or in the manufacturing process, and whether PMA clearance has been obtained for these, or whether the manufacturing site has changed.

예전에 허가를 받았으며 CP의 승인후 실사 기준에 해당되지 않는 PMA 의료기기에 대하여 정규 실사를 실시한다. 이 실사에서는 해당 업체가 PMA 허가를 받지 않은 변형 의료기기를 제조하여 미국에 수출하고 있는지 확인해야 한다. 또한 의료기기의 디자인 또는 제조 공정에 중요한 변경이 있었는지, 그 변경에 대해 PMA 허가를 획득했는지, 또는 제조소가 변경되었는지 확인한다.

D. 전자 제품 방사선 방출 의료기기(ELECTRONIC PRODUCT RADIATION

PRODUCING DEVICES)

During the inspection, determine whether the firm manufactures any devices subject to Sub Chapter C - Electronic Product Radiation Control, formerly the Radiation Control Health and Safety Act (RCHSA). If so, determine whether the firm has submitted initial reports. Are any of the devices subject to performance standards? If so, are they meeting the performance standards? Determine whether the firm reported all Accidental Radiation Occurrences (AROs) to FDA. Determine whether the firm performed any Corrective Action Plans (CAPs) without notifying FDA.

"서브챕터 C - 전자 제품 방사선 관리(예전의 방사선관리보건안전법(Radiation Control Health and Safety Act, RCHSA))"의 대상이 되는 의료기기를 제조하는지 실사 시에 확인한다. 그와 같은 제품을 제조한다면, 그 업체가 초기 보고서를 제출했는지 점검한다. 성능 표준의 대상이 되는 의료기기인가? 그렇다면 성능 표준에 부합하는가? FDA에 ARO(Accidental Radiation Occurrences)를 보고했는지 확인한다. FDA에 통지하지 않고 CAP(Corrective Action Plans)를 수행했는지 확인한다.

E. 중요 의료기기(CRITICAL DEVICES)

1. If any critical devices are being manufactured for export to the U.S., these should be given priority coverage. Determine whether the critical device sections of the GMPs have been applied to the critical device. In particular:

중요 의료기기를 제조하여 미국에 수출하는 경우에 특히 최우선의 중요도를 부여한다. 특히 다음 사항에 중점을 두어 GMP의 중요 의료기기 섹션을 해당 중요 의료기기에 어떻게 적용했는지 파악한다.

- a. which components are critical, what mechanism (i.e., FMEA) was used to define critical components, and what types of tests are performed on incoming critical components prior to acceptance.

어떤 컴포넌트가 중요하며 중요 컴포넌트를 규정하는데 활용한 메커니즘이 무엇이며(예, FMEA), 중요 컴포넌트의 입고 시에 어떤 종류의 시험을 실시하는가?

- b. which operations are considered critical, what mechanism (i.e., FMEA) was used to define critical operations, and how are critical operations documented.

중요 작업은 무엇이고 중요 작업을 규정하는데 활용한 메커니즘이 무엇이며(예, FMEA) 중요 작업의 문서화를 어떻게 하고 있는가?

F. 의료기기 실사 공통 사항(ALL DEVICE INSPECTIONS)

1. Complaint Handling System - This should be the beginning point of every inspection to determine whether the firm has received complaints of possible (or potentially) defective devices. The review of complaints should not extend to just products or lots shipped to the U.S., but to all lots shipped by the firm. Any complaints received can be used to focus on a potential problem area during the inspection. Collect hard copies of enough complaints to provide a representation of actual complaints and a print-out or copy of the complaint database if there are numerous complaints.

불만 처리 시스템 - 제품 결함의 가능성(또는 잠재성)에 관한 불만이 접수되었는지 파악하는 것이 모든 실사의 출발점이다. 불만 사항의 검토는 미국에 수출된 제품 또는 로트만 대상으로 해서는 안 되며, 그 업체가 출하한 모든 로트를 대상으로 해야 한다. 불만 정보를 토대로 문제 영역을 파악하고 이 부분을 집중적으로 실사한다. 실제 불만 사항을 대표하는 충분한 불만 관리 문서 사본, 그리고 불만이 많은 경우에는 불만 데이터베이스 인쇄물 또는 사본을 확보한다.

Even if the firm states they have never received complaints, or have no complaint file, determine whether a complaint handling unit has been formally designated. As long as the item is placed on the FDA 483, the next inspection of the firm can use the newly-established complaint file to focus in on problem areas. If the firm has received complaints from non-U.S. customers, but none from their U.S. customers, try to determine whether U.S. distributors are forwarding complaints to the firm.

해당 업체가 불만을 접수한 적이 전혀 없거나 불만 파일이 없다고 주장해도, 공식적으로 불만 처리 조직이 지정되어 있는지 확인한다. 이 사항을 FDA 483에 기록해 두면, 그 업체의 다음 실사에서 새로 만든 불만 파일을 활용하여 문제 영역을 집중적으로 다룰 수 있다. 미국 이외 소비자로부터 불만을 접수한 적이 있지만 미국에서는 불만이 전혀 없었다고 하는 경우, 미국 유통업체가 그 업체에 불만 정보를 전달하고 있는지 확인한다.

If the firm repairs and services devices they produce, they must have an adequate system in place for screening repair and service requests to assure whether any of these meet the definition of a complaint. Also, repair and service requests, shipments of spare parts/assemblies, and warranty replacements to distributors should be screened to determine whether there are infant mortality problems, or failures within the warranty period, and to detect problems with particular components, subassemblies or design. Repairs/replacements are often performed by the distributor or subsidiary to save shipping costs to/from the manufacturer. In such cases, review shipments of spare parts to determine if product failures are occurring.

그 업체가 자신이 생산한 의료기기를 수리하고 서비스를 제공하는 경우, 그와 같은 수리 및 서비스 요청이 불만에 해당되는지 파악하는 적절한 스크리닝 시스템을 갖추어야 한다. 또한 수리 및 서비스 요청, 예비 부품/어셈블리의 운송, 품질 보증 정책에 따라 유통업체에게 제공하는 제품 교환 등을 점검하여, 영아 사망 문제가 있는지 또는 보증 기간 이내에 발생한 고장이 있는지 확인하고 특정 컴포넌트, 서브어셈블리 또는 디자인과 관련된 문제를 파악한다. 제조업체까지 갔다 오는 운송비 절약을 위해 유통업체나 자회사가 수리/교체를 실시하기도 한다. 그러한 경우에는 예비 부품 운송 내역을 검토하여 제품 이상 발생을 확인한다.

Complaints, service or repair records for devices shipped to the U.S. should be reviewed for MDR reporting. Also, it should be determined whether the foreign manufacturer or the initial importer has responsibility for MDR related event review and reporting.

미국에 수출된 의료기기에 대한 불만, 서비스 또는 수리 기록서를 검토하여 MDR 보고 여부를 파악한다. 또한 해외 제조업체나 최초 수입업체 가운데 누가 MDR 관련 사례 검토와 보고를 책임지는지 확인한다.

2. Failure Investigation and Analyses System - Determine whether there is a formal failure analysis program in place that includes written records of the actual failure investigations. It should be remembered that the complaint section of the GMP (21 CFR 820.198) refers to possible device failures, and performing investigations to determine whether the complaint can be confirmed. Once the complaint is confirmed as an actual failure of the device, the failure investigation section of the GMP (21 CFR 820.162) takes effect. Keep in mind that this section requires that any failures of released devices

must be investigated.

이상 조사 및 분석 시스템 - 실제 이상 조사 기록서를 포함하여 공식적인 이상 분석 프로그램을 갖추었는지 확인한다. GMP 기준 가운데 불만 처리에 관한 항목(21 CFR 820.198)은 의료기기 이상 가능성을 언급하고 있으며, 불만 확인을 위한 조사의 실시도 규정되어 있다. 불만이 해당 의료기기의 실제 이상으로 확인되면, GMP 기준 가운데 이상 조사 항목(21 CFR 820.162)을 적용해야 한다. 출하된 의료기기와 관련된 모든 문제를 조사해야 한다고 규정되어 있다.

If the foreign firm has a formally documented system, a review of failure investigation records from the date of the last inspection or two years, whichever is longer, should indicate the types of problems the firm has experienced. These may provide clues on areas or products to focus on during the inspection.

해외 업체가 공식적으로 문서화된 시스템을 갖추고 있다면, 마지막 실사 일자 이후 또는 지난 2년간(이 가운데 더 긴 기간 적용)의 이상 조사 기록서를 검토하여, 그 업체에서 발생한 문제를 유형별로 파악한다. 이를 통해 실사에서 중점을 두어야 할 제품이나 영역에 대한 단서를 확보할 수 있다.

3. In-Process and Finished Device Rejects and Rework - Records should be examined to determine whether there has been excessive lots, or portions of lots, rejected during either in-process or finished device inspection for failing to meet any or all of the product's specifications. Excessive rejects may be an indication of poor process control. Instances of release and distribution of lots which failed to meet any or all specifications should be reported and documented. Records should be examined to determine whether any lots which have failed specifications were reworked/reprocessed, and whether this reprocessing is adequate to assure that specifications will be met without affecting the safety or performance of the device.

재공 의료기기와 최종 의료기기의 부적합과 재작업 - 기록서를 점검하여 재공 의료기기 또는 최종 의료기기의 검사 시에 해당 제품 규격의 전부 또는 일부에 부합하지 않아 부적합 처리된 로트 또는 로트의 일부가 과도하게 있었는지 확인한다. 부적합이 과도하게 발생했다면, 공정 관리를 제대로 하지 않았다는 의미일 수 있다. 규격 전체 또는 일부를 충족하지 못한 로트가 출하 승인 및 유통된 경우가 있으면, 이를 보고하고 기록한다. 기록서를 점검하여 규격에 부합하지 않은 로트를 재작업/재가공했는지

확인하고 의료기기의 안전성이나 성능에 영향을 미치지 않으면서 규격에 부합하도록 하는데 그와 같은 재가공이 적절한지도 확인한다.

All sampling plans for inspection and rework should be examined to determine whether they are based on an acceptable statistical rationale (i.e., MIL STD 105E). The sampling plan used should be examined to determine whether adequate samples are obtained for inspection, and should be described in the EIR.

검사와 재작업을 위한 검체 채취 계획을 검사하여, 적합한 통계적 근거가 있는지 확인한다(예, MIL STD 105E). 검체 채취 계획을 조사하여 검사에 필요한 적절한 검체를 채취하는지 확인하며, 그 사항을 EIR에 기술한다.

4. Change Control Procedures Evaluation - The inspection should determine if any changes have been made to the device and/or process. These may have occurred as a result of complaints, failure investigations, in-process/finished device inspection, or rework/reinspection, and can be determined by examining the change control documents.

변경 관리 절차 평가 - 의료기기 및/또는 공정에 변경이 있었는지 확인한다. 불만, 이상 조사, 재공/최종 의료기기 검사, 또는 재작업/재검사의 결과로 변경을 추진하기도 하며, 변경 관리 문서를 조사하여 확인할 수 있다.

If changes have been made to either the device design or the device manufacturing process, determine whether they have been adequately validated (820.100(a)(2) and 820.100(b)(3)) to assure that: the change does indeed correct the problem; and, the change does not adversely affect any other component/subassembly in the device. Avoid getting bogged down in cosmetic changes. However, changes for economic reasons (i.e., to cut costs) may sometimes lead to performance problems with the device.

의료기기 디자인이나 제조 공정이 변경된 경우, 그 변경으로 인해 문제가 제대로 시정되며 의료기기의 다른 컴포넌트/서브어셈블리에 부정적인 영향이 없음을 확인하기 위하여, 밸리데이션을 적절하게 했는지 확인한다(820.100(a)(2), 820.100(b)(3)). 외형적인 변경에 매달리지 않도록 한다. 하지만 경제적 이유(예, 비용 절감)로 인한 변경은 의료기기의 성능 문제로 이어지기도 한다.

One way to determine if the change has not been adequately validated is if a series of change orders (found by reviewing the DMR and various Engineering Drawings) are found for the same device which are intended to sequentially correct the same or similar problems. Or, complaints may be received on lots manufactured after the design change. This may indicate that the original change was not effective, and subsequent changes have been, or, are being made to correct the problem.

변경 시에 적절하게 밸리데이션하지 않았음을 판단하는 한가지 방법은, 동일 또는 유사 문제의 해결을 위해 동일 의료기기에 대하여 일련의 변경 지시(DMR 및 각종 엔지니어링 도면 검토를 통해 확인)가 있었는지 확인하는 것이다. 또는 디자인 변경 이후 제조된 로트에 대한 불만이 접수될 수도 있다. 이는 최초 변경이 효과적이지 않았으며 문제를 해결하기 위해 계속해서 변경을 추진했거나 진행하고 있음을 의미할 수 있다.

5. Validation - The inspection should determine whether adequate validation of significant manufacturing processes has been performed (820.100(a)(1)). Validation should ensure that the product will consistently meet specifications if the process is controlled within established parameters; and, that the validation, either prospective or retrospective, has addressed the limits of these parameters. Validation, depending on the scope of the operation, can cover all aspects from the selection of components, to various manufacturing processes, to end-product testing. Note that retrospective validation requires extensive device history records and a protocol which includes the limits of the operation and historical data. Refer to the Guideline on General Principles of Process Validation.

밸리데이션 - 주요 제조 공정을 적절하게 밸리데이션했는지 확인한다 (820.100(a)(1)). 밸리데이션은 해당 공정이 설정된 파라미터 이내로 관리되는 경우에 규격에 부합하는 제품이 일관되게 생산됨을 확인하는 것이며, 예측적 밸리데이션이나 회고적 밸리데이션 등 밸리데이션 시에 이들 파라미터의 기준을 평가해야 한다. 밸리데이션은 작업 범위에 따라 컴포넌트 선정부터 각종 제조 공정, 최종 제품 시험까지 모든 부분을 대상으로 한다. 회고적 밸리데이션을 위해서는 상당한 의료기기 이력 기록서와 작업 기준 및 과거 데이터를 포함한 프로토콜이 필요하다. “공정 밸리데이션 일반 원칙에 관한 가이드라인”을 참조한다.

6. Components - The proper selection and assurance of acceptance of components is crucial. It should be determined whether a manufacturer has component specifications and the methods used to assure that received components meet these specifications. Particular attention should be paid to critical components and those components which would require special handling or storage to maintain their integrity. Be wary of numerous changes of suppliers, and situations where a manufacturer has relaxed component specifications because the supplier could not meet the original specifications.

컴포넌트 - 컴포넌트의 적절한 선정과 입고 관리가 중요하다. 컴포넌트 규격, 그리고 입고된 컴포넌트가 이 규격에 부합하는지 확인하기 위한 방법을 구비하고 있는지 확인한다. 중요 컴포넌트, 그리고 완전성 유지를 위해 특별한 취급이나 보관이 필요한 컴포넌트에 특히 주의를 기울인다. 공급업체가 많이 바뀌거나 공급업체가 원래 규격에 부합하는 컴포넌트를 공급할 수 없어 제조업체가 컴포넌트 규격을 완화한 경우가 있는지, 특히 주의하여 살펴보아야 한다.

Vendor audits, at this time, are not required and failure to perform them should not be placed on the FDA 483, unless it is required by the firm's own written procedures.

이때 공급업체 감사는 필요하지 않으며 그 업체의 자체 절차 문서에서 정해 놓지 않았다면, 공급업체 감사를 하지 않은 것을 FDA 483에 기재해서는 안 된다.

7. Audits - Finished device manufacturers are required to conduct planned and periodic audits of their quality assurance programs. The quality audit is the foundation of the quality assurance program. You should determine if the manufacturer has a written procedure for conducting quality audits and how often these audits are conducted. It is recommended that the time between audits not exceed a 12 month period. Audits more frequently than 12 months may be needed if the firm has GMP problems.

감사 - 최종 의료기기 제조업체는 자체 품질 보증 프로그램에 따라 계획에 의거하여 주기적으로 감사를 실시해야 한다. 품질 감사는 품질 보증 프로그램의 토대이다. 제조업체가 품질 감사에 대한 절차 문서를 구비하고 있는지, 감사 주기가 어떻게 되는지 확인한다. 감사 간격은 12개월을 넘지 않아야 한다. 그 업체에 GMP 문제가 있다면 12개월 주기보다 더 자주 감사를 할 필요가 있다.

8. Initial Distributors - The inspection should determine who are the initial distributors (U.S.) for each device. The EIR must include the complete name and address of the initial distributors and the specific device(s) distributed by each must be identified. This information is vital for determining MDR reporting requirements. Foreign firms are not subject to MDR because they are not required to register. However, in cases where there is joint ownership and control, knowledge of a reportable event by the foreign manufacturer is imputed to its U.S. subsidiary, i.e., the initial distributor. In all cases, the initial distributor is subject to reporting when it becomes aware that its foreign manufacturer has information that meets the threshold requirements of MDR.

최초 유통업체 - 의료기기의 최초 유통업체(미국)가 누구인지 확인한다. EIR에 최초 유통업체의 명칭과 주소를 기록하며, 각 업체가 유통시킨 의료기기를 파악한다. 이 정보는 MDR 보고 기준을 결정하는데 중요하다. 해외 업체는 등록이 요구되지 않으므로 MDR 대상이 아니다. 그러나 합작 소유 및 관리 상태인 경우에는 해외 제조업체가 인지하고 있는 보고 대상 사례를 미국 자회사, 즉 최초 유통업체에 통보해야 한다. 어떤 경우이건 최초 유통업체는 해외 제조업체가 MDR 기준에 부합하는 정보를 갖고 있다고 인지하면, 이를 보고해야 한다.

Foreign firms that are owned or jointly controlled by a U.S. firm are subject to MDR. If a U.S. firm provides the foreign firm with device specifications then this is considered to be joint control. If the U.S. firm owns part of the foreign firm and has the right to dictate policy, orders, etc., then this is considered to be joint ownership.

미국 업체가 소유하거나 합작으로 관리하는 해외 업체는 MDR 대상이 된다. 미국 업체가 해외 업체에 의료기기 규격을 제공하는 경우, 이는 합작 관리로 간주된다. 미국 업체가 해외 업체의 일부를 소유하고 있으며 방침, 명령 등을 행사할 권한을 가지면, 합작 소유로 간주된다.

During the inspection, the initial distributor should be identified for all MDR reportable complaints found. Also, determine whether the foreign firm has received any complaints from initial distributors.

실사 시에 발견된 모든 MDR 보고 대상 불만에 대하여 최초 유통업체를 파악해야 한다. 또한 해외 업체가 최초 유통업체로부터 불만을 접수했는지 확인한다.

9. Product Labeling - Collect specimens of representative labels and labeling including product brochures and catalogues, and other promotional material. Collect three copies of labels and labeling for all violative devices, e.g., recall, lack of 510(k), etc.

제품 표시 - 제품 브로슈어 및 카탈로그, 기타 판촉 자료를 포함해, 대표 라벨과 표시 자재 견본을 수집한다. 모든 위반 의료기기(예, 리콜, 510(k) 결여 등)에 대하여 라벨과 표시 자재 사본 3부를 확보한다.

10. Recalls - Collect hard copies of any and all records indicating the possible recall of devices. This includes complaints, change orders, and quality messages to customers.

리콜 - 의료기기의 리콜 가능성을 보여주는 모든 기록의 사본을 확보한다. 불만, 변경 지시, 소비자에 대한 품질 메시지 등이 이에 해당된다.

G. 무균 의료기기(STERILE DEVICES)

1. If the firm is manufacturing sterile devices, the criteria in CP 7382.830A, Attachment A must be followed.

제조업체가 무균 의료기기를 제조한다면 CP 7382.830A 부록 A의 기준을 준수해야 한다.

2. There should be documentation showing how the sterilization process has been validated. If there appear to be deficiencies, appropriate records must be obtained to document the deficiencies.

멸균 공정 밸리데이션 문서가 있어야 한다. 결함이 발견된 경우에는, 관련 기록을 입수하고 그 문제를 문서화한다.

3. Whether or not a sterilization process has been validated, determine whether the firm is producing non-sterile devices. Some of the ways of determining this are:

멸균 공정의 밸리데이션 여부와 상관없이, 그 업체가 비무균 의료기기를 생산하고 있는지 확인한다. 확인 방법 가운데 일부는 다음과 같다.

- Have any lots had positive sterility test results and/or positive biological

indicator (BI) results.

양성 무균 시험 결과 및/또는 양성 BI 결과를 보인 로트가 있는지 확인한다.

- Were any lots reprocessed and then released.
재가공을 거쳐 출하 승인된 로트가 있는지 확인한다.
- Are reprocessing procedures adequate, and do they assure device performance or package seals will not be adversely affected.
재가공 절차가 적절한지, 재가공으로 인하여 의료기기의 성능이나 포장 밀봉에 부정적인 영향이 없는지 확인한다.
- Are test methods based on an accepted method and are they performed properly to be able to detect positive sterility/Bi test results. If an in-house test method is used, has it been validated to show it is capable of detecting non-sterile units. (Remember that the USP test of 40 samples is unable to detect 15% of the non-sterile units with 95% confidence.)
시험 방법은 허용된 방법에 근거한 것이며, 양성 무균/Bi 시험 결과를 파악할 수 있게 적절히 실시하고 있는지 확인한다. 자체 시험 방법을 채택하고 있다면, 비무균 제품을 검출할 수 있음이 밸리데이션되었는지 확인한다. (40개의 검체를 대상으로 한 USP 시험으로는 95% 신뢰도로 비무균 제품 15%를 검출하지 못한다.)
- Have any lots been released even though cycle specifications have not been met.
사이클 규격을 충족하지 않았는데도 출하된 로트가 있는지 확인한다.
- Does the cycle have a sterility assurance level (SAL), or an adequate SAL, for the device being sterilized.
해당 사이클이 무균성 보장 수준(SAL)을 확보했는지 확인한다. 또는 멸균 대상 의료기기에 대하여 적절한 SAL이 확보되었는지 확인한다.
- What is the bioburden on the device, and is the sterilization cycle able to destroy the bioburden to an appropriate SAL level.
의료기기의 바이오버든이 어느 정도이고, 멸균 사이클이 바이오버든을 적절한

SAL 수준까지 줄일 수 있는지 확인한다.

H. 문서(DOCUMENTATION)

1. FDA 483 - Each listed observation should be clear and concise. The facts should be clearly stated so that, if the company chooses, they can respond appropriately to the pertinent observation.

FDA 483 - 지적 사항을 명확하고 간결하게 기록한다. 사실을 명확하게 기술하여, 해당 업체가 관련 지적 사항에 대하여 적절하게 대응할 수 있도록 한다.

2. EIR - Make certain that each item on the FDA 483 is fully discussed in the report. Where possible, documentation should be collected to support each observation (even if the documentation is in a foreign language).

EIR - FDA 483의 각 항목을 보고서에서 충분히 설명한다. 가능하면 지적 사항별로 근거 문서를 확보한다(외국어로 작성된 문서라도 확보).

3. All EIRs must include the FAX number of the foreign manufacturers, if available. Written correspondence, e.g., Warning Letters, will be mailed and FAXed to foreign manufacturers simultaneously. FAXing the correspondence is necessary to assure that the foreign manufacturer receives the correspondence before it is available under FOI.

가능하면 해외 제조업체의 팩스 번호를 EIR에 포함시킨다. WL(Warning Letter) 등 공문을 우편과 팩스로 동시에 해외 제조업체에 발송한다. 정보공개법(FOI)에 의거한 자료 공개 이전에 해외 제조업체가 공문을 받아볼 수 있도록 하려면 팩스에 의한 공문 발송이 필요하다.

I. 경영진과 논의(DISCUSSIONS WITH MANAGEMENT)

During the discussion, do not under any circumstances indicate any inspectional conclusions. All discussions regarding FDA 483 observations should be made in accordance with IOM 516.

논의 중에는 어떠한 경우에도 실사의 결론을 암시하지 않도록 한다. FDA 483 지적 사항 관련 논의는 IOM 516에 의거하여 실시한다.

If no FDA 483 is issued, inform the firm that your establishment report is subject to further review and they may or may not hear from the agency. Keep in mind that FDA 483 observations may be determined to be non-supportable upon further review, and in instances where no FDA 483 is issued, further review of the EIR may disclose significant deviations which could result in a regulatory action.

FDA 483을 발행하지 않는다면 시설 보고서는 추가 검토 대상이며 FDA의 의견이 있을 수도 있고 없을 수도 있음을 알려준다. 추가 검토 시에 FDA 483의 지적 사항이 근거가 없는 것으로 결정될 수도 있으며, FDA 483을 발행하지 않는 경우에도 EIR의 추가 검토 과정에서 중요한 결함이 발견되어 규제 조치가 내려지기도 한다.

If the firm indicates that a response to FDA 483 inspectional observations will be sent to the agency, inform the firm that all responses must, (A) include documentation supporting and or showing corrections, (e.g., records, data) and, (B) all records and documents must be translated into English.

FDA 483의 지적 사항에 대한 답변서를 FDA에 제출하겠다고 하면, (A) 시정 조치의 근거 문서(예, 기록서, 데이터)와 (B) 모든 기록서 및 문서의 영문 번역본을 포함하여 답변서를 작성해야 한다고 업체에 알려준다.

J. 자동 보류 기업의 재실사(REINSPECTION OF AUTOMATIC DETENTION FIRMS)

1. If the reinspection has clearly determined that the foreign manufacturer has made corrections and no FDA 483 is issued, then FAX a short note to HFC-135, (301) 443-6919 stating the same and that the firm should be removed from automatic detention. In addition, identify exactly what devices should be removed from automatic detention if there are devices which should remain on automatic detention. After receipt of the FAXed information, HFC-135 will inform the appropriate Division of Enforcement within the Office of Compliance, HFZ-300, of the inspectional findings. The DOE will notify Import Operations, HFC-170, that the automatic detention should be removed.

재실사를 통해 해외 제조업체의 시정 조치를 확인하고 FDA 483을 발행하지 않는 경우, 그 사실을 간단히 기술하고 해당 업체를 자동 보류 대상에서 제외시킬 것을 권고하는 의견서를 HFC-135(301-443-6919)에 팩스로 보낸다. 또한 자동 보류 상태의 의료기기가 다수 있는 경우에는 어떤 의료기기를 자동 보류 대상에서 제외시킬 것인가

지 명확히 파악한다. 팩스를 접수한 HFC-135는 OC(Office of Compliance)의 해당 DOE(Division of Enforcement)에 실사 결과를 통지한다. DOE는 자동 보류 제외 사실을 IO(Import Operations, HFC-170)에 통지한다.

A foreign manufacturer may be considered for removal from automatic detention when a FDA 483 is issued if the FDA 483 observations are new, insufficient, and/or minor deviations and the reinspection has determined that adequate corrections have been made regarding GMP deviations which resulted in the Warning Letter and Automatic Detention.

FDA 483의 지적 사항이 새로운 것이고 충분하지 않으며 경미한 문제이고 재실사를 통해 WL(Warning Letter) 발행과 자동 보류의 원인이 되었던 GMP 일탈에 대해 적절한 시정조치가 취해졌음이 확인되면, 해당 해외 제조업체를 자동 보류 대상에서 제외시킬 것을 검토할 수 있다.

2. Foreign manufacturers should remain on automatic detention if the reinspection results in the issuance of a FDA 483 which contains significant continuing, and/or new GMP deviations. If this is the case, then a short note should be FAXed to HFC-135, (301) 443-6919, stating the same and specifying whether any device should be added or removed from the ongoing automatic detention.

재실사를 통해 새로운 GMP 일탈이 발견되거나 중요한 문제가 시정되지 않았음이 밝혀져 FDA 483을 발행하는 경우에 해외 제조업체를 자동 보류 상태로 유지한다. 이 경우에는 그 사실을 지적하고 의료기기를 자동 보류 대상에 추가 또는 제외시킬지 명시한 의견서를 HFC-135(301-443-6919)에 팩스로 보낸다.

K. 위반 사항의 신속 검토(EXPEDITED REVIEW OF VIOLATIVE FINDINGS)

If an inspection has clearly determined that a foreign manufacturer has significant system-wide GMP deviations, the FDA 483 and a summary of findings should be FAXed to HFC-135, (301) 443-6919. If possible, a few exhibits, (if in English) would also be helpful. After receipt of the FAXed information, HFC-135 will inform the Office of Compliance, HFZ-300, in order that a review of the findings can be expedited prior to completion of the final Establishment Inspection Report (EIR). This will enable streamlining of the issuance of a Warning Letter and potential Automatic Detention.

실사를 통해 해외 제조업체의 시스템 전체에 걸쳐 심각한 GMP 위반 사항이 있는 것으로 명백하게 밝혀지는 경우, FDA 483과 조사 결과 요약서를 HFC 135(301-443-6919)에 팩스로 발송한다. 일부 증거물(영어로 된 문서)도 함께 보내면 도움이 된다. 팩스를 접수한 HFC-135는 OC(Office of Compliance, HFZ-300)에 그 사실을 통보하여 최종 EIR을 작성하기에 앞서 조사 결과를 신속하게 검토하도록 한다. 이렇게 하면 WL(Warning Letter) 발행과 자동 보류 여부를 효과적으로 진행할 수 있다.

gmpeye