

Question:

How many containers of each component from each shipment must a firm sample and test to comply with the CGMP requirements for identity testing? Do the CGMPs permit the identity test on a pooled, or composite, sample of multiple containers?

입고분별로 몇 개 컨테이너에서 검체를 채취해 시험을 해야 확인 시험에 대한 CGMP 기준에 부합하는가? 여러 컨테이너에서 검체를 채취하고 섞거나 합쳐서 확인 시험을 해도 되는가?

Answer:

The Current Good Manufacturing Practice (CGMP) regulations address component sampling and testing primarily at 21 CFR 211.84. These regulations require representative samples of each shipment of each lot of active and inactive component (or raw materials) to be tested to confirm the identity of the component as labeled prior to release for use in drug product manufacturing. The regulations acknowledge that more than one test may be needed to ascertain a component's identity. For the purpose of this answer, a component's identity is its chemical structure and its physical form (e.g., polymorph, solvate, and appearance) including, if appropriate, its stereochemistry or immunochemistry. (See also ICH Q6A and Q6B)

21 CFR 211.84에 원료 검체 채취 및 시험에 관한 기준이 제시되어 있다. 이 CGMP 규정에 의하면 활성 원료와 비활성 원료 로트별 매 입고분에 대하여 대표 검체를 채취하고 확인 시험을 실시한 다음에 의약품 제조에 사용해야 한다. 원료의 확인을 위해 1개 이상의 시험이 필요할 수도 있다. 여기서 원료의 확인이라 함은 화학 구조와 물리적 상태(예, 다형체, 용매화합물, 성상)를 의미하며, 이때 적절한 경우에는 입체 화학 또는 면역 화학도 포함된다. (ICH Q6A, Q6B 참조)

The CGMP regulations do not specify the number of containers to be sampled from each received shipment. However, 21 CFR 211.84(b) establishes the principles to be followed in designing a sampling program for components. The requirements of this section can be summarized as follows:

CGMP 규정에는 입고분별 검체 채취 대상 컨테이너의 수가 명시되어 있지 않다. 하지만 21 CFR 211.84(b)에는 원료 검체 채취 프로그램을 설계할 때 지켜야 할 원칙이 제시되어 있다. 이 섹션의 기준을 다음과 같이 정리할 수 있다.

Questions and Answers on CGMP for Drugs

- samples are to be representative of the shipment received;
검체는 입고 물품을 대표하는 것으로 한다.
- the number of containers sampled as well as the amount of material sampled from each container is to be based on statistical criteria for component variability, confidence levels, and the degree of precision required;
검체 채취 대상 컨테이너 수와 각 컨테이너에서 채취하는 검체의 양은 필요한 정밀도, 신뢰 수준, 원료 편차에 대한 통계적 기준에 근거하여 정한다.
- the sample program takes into account the past quality history of the supplier; and,
공급업체의 과거 품질 이력을 감안하여 검체 채취 프로그램을 정한다.
- the sample amount is to be sufficient for the necessary analysis and reserve samples.
검체량은 분석에 필요한 양과 보관 검체의 양을 감안해 충분해야 한다.

The first three are most relevant to the question of how many containers to sample for identity testing, i.e., representative sampling, tolerance for variability and confidence required, and past history. (The amount needed for analysis and reserve can be readily met by sampling even one container, so the number of containers is not an important issue once the shipment's identity is verified.)

첫 3개 항목은 확인 시험용 검체를 채취할 컨테이너의 수와 관련된 것이다(즉 검체의 대표성, 편차 허용 수준, 신뢰 수준, 과거 이력). (분석과 보관에 필요한 양은 1개 컨테이너에서 검체를 채취해도 충분하므로, 입고 물품의 확인이 이루어지면 컨테이너의 수는 중요한 것이 아니다.)

Unlike most component attributes, a component's identity is generally a discrete variable, i.e., the material in the container either is or is not what the label purports it to be. The component container's content might differ from what the container label states due to mistakes in filling and labeling by the supplier or repacker, or as a result of the substitution of a container's contents during distribution and warehousing before receipt by the drug product manufacturer. Using a wrong component in processing could result in a serious public health hazard. For these reasons, manufacturers need to develop an approach that provides a high degree of confidence that each container in each shipment contains the material purported by the label. (See also 21 CFR 211.160(b), which requires all sampling to

be representative and scientifically sound.) The approach must account for the fact that the material's identity must not vary from what is specified. The past quality history of a supplier and the scope of their operations is relevant to the chance for mistakes to occur under a supplier's control, but does not necessarily bear on what happens to a drug once it is outside the supplier's control.

다른 대다수 특성 요소와 달리, 원료의 확인 항목은 일반적으로 이산 변수이다. 즉 컨테이너의 물품이 라벨 표시 물품과 일치하거나 일치하지 않는 것으로 평가된다. 원료 컨테이너의 내용물이 컨테이너 라벨 표시 물품과 다를 수 있다. 공급업체나 재포장업체가 충전/표시 작업을 할 때 오류가 발생할 수 있고, 아니면 의약품 제조업체가 접수하기 이전의 유통 및 보관 과정에서 컨테이너 내용물이 바뀌었을 가능성도 있다. 잘못된 원료를 공정에 투입하면, 심각한 공중 보건 위해 문제가 발생한다. 이러한 이유 때문에 제조업체는 입고분별 각 컨테이너에 라벨 표시 물품이 정확히 들어 있음을 높은 수준으로 신뢰할 수 있는 방법을 개발할 필요가 있다. (모든 검체 채취 행위가 대표성과 과학적 타당성을 갖추어야 한다고 규정한 21 CFR 211.160(b) 참조.) 이때 물품이 규정된 것과 다르지 않아야 한다는 사실을 감안해야 한다. 공급업체의 과거 품질 이력과 공급업체의 작업 범위는 공급업체의 관리 상태에서 오류가 발생할 가능성과 관련이 있지만, 공급업체의 관리를 벗어난 곳에서 발생하는 문제와는 관련이 없다.

How many containers of each component from each shipment must a firm sample and test to comply with the CGMP requirements for identity testing?

입고분별로 몇 개 컨테이너에서 검체를 채취해 시험을 해야 확인 시험에 대한 CGMP 기준에 부합하는가?

The regulation at 21 CFR 211.84 requires that representative samples of each shipment of each lot shall be collected for testing. Some manufacturers have interpreted the CGMPs to require that each container in a shipment be sampled and tested for the attribute of identity. Testing samples from every container to determine identity may be valuable particularly for components purchased from distributors. (Analytical equipment and methods are readily available that permit rapid, non-destructive identification of material directly in containers in a warehouse area.) The CGMPs permit each drug product manufacturer to make its own decision as to the number of containers to sample, as long as the sampling plan is scientifically sound, leads to representative samples, and complies with the principles established at 21 CFR 211.84(b). An important caveat applies with respect to 21 CFR 211.84: samples are to be taken by the drug product manufacturer from containers after receipt (i.e., pre-shipment samples or so-called "piggyback" samples are generally not

acceptable).

21 CFR 211.84에 의하면, 각 로트의 입고분별로 대표 검체를 채취하여 시험해야 한다. 이 규정을 입고분별로 각 컨테이너에서 검체를 채취해 확인 시험을 해야 한다고 해석하는 업체도 일부 있다. 모든 컨테이너에서 검체를 채취해 확인 시험을 하는 방법이 유용할 수 있다. 유통업체로부터 원료를 구매하는 경우에 특히 그렇다. (보관 지역에서 컨테이너에 담긴 물품을 비파괴적 방법으로 신속하게 확인할 수 있는 분석 장비와 방법이 있다.) 검체 채취 계획이 과학적으로 타당하고 검체의 대표성을 확보하며 21 CFR 211.84(b)의 원칙에 부합한다면, CGMP는 의약품 제조업체가 검체 채취 대상 컨테이너의 수를 자율적으로 결정하도록 허용한다. 21 CFR 211.84와 관련하여 주의해야 할 사항이 하나 있다. 즉 의약품 제조업체가 물품을 접수한 다음에 컨테이너에서 검체를 직접 채취해야 한다는 점이다(입고전 검체나 이른바 "피기백" 검체는 인정되지 않는다).

Do the CGMPs permit the identity test on a pooled, or composite, sample of multiple containers?

여러 컨테이너에서 검체를 채취하고 섞거나 합쳐서 확인 시험을 해도 되는가?

The CGMPs address the issue of sample compositing directly but only in the context of individual container sampling. Section 21 CFR 211.84(c)(4) explicitly prohibits compositing samples taken from the top, middle, and bottom of a single container when such stratified sampling is considered necessary (as might be the case when moisture content needs to be controlled, particularly when only a portion of a container may be used in a drug product batch). The preamble for 21 CFR 211.84(c)(4) explains further that there "is no general prohibition... on compositing samples [from single containers] where such compositing would not mask subdivisions of the sample that do not meet specifications" (see 1978 preamble, par. 231).

검체 혼합 문제가 CGMP에 언급되어 있지만, 개별 컨테이너의 검체 채취와 관련된 것만 다룬다. 21 CFR 211.84(c)(4)는 1개 컨테이너의 상부, 중부, 하부에서 검체를 채취하는 것이 필요하다고 생각되는 경우(함습도 관리가 필요한 경우, 특히 1개 컨테이너의 일부만 의약품 배치에 사용하는 경우), 이들 검체를 섞어서 시험하는 것을 명백하게 금지하고 있다. 21 CFR 211.84(c)(4)와 관련된 CGMP 전문에는 "규격에 부합하지 않는 검체 부분을 은폐할 목적으로 혼합하는 것이 아니라면, [단일 컨테이너에서 채취한] 여러 검체를 혼합하는 것은 . . . 일반적으로 금지되지 않는다"고 더 자세히 설명되어 있다(1978년 전문 par. 231 참조).

Testing individual samples from multiple containers provides a high level of assurance and is consistent with CGMP. Testing a composite sample for identity could satisfy the CGMP

Questions and Answers on CGMP for Drugs

regulations (21 CFR 211.84 and 21 CFR 211.160) but only if a manufacturer demonstrates either that the detection of a single non-conforming container is not masked by compositing or that an additional test(s) routinely performed on the composite sample assures that all containers sampled contain the same material. Thus, a purity assay on a composite sample prepared by mixing equal aliquots from each container may be acceptable provided such a test is sufficiently sensitive to reveal the presence of a single non-conforming container.

여러 컨테이너에서 채취한 각 검체를 시험하는 것은 높은 수준의 보증을 제공하며 CGMP에도 부합한다. 검체를 혼합하여 확인 시험을 하는 방법도 CGMP 규정을 만족시킬 수 있지만(21 CFR 211.84, 21 CFR 211.160), 그러한 검체 혼합으로도 부적합 컨테이너를 파악할 수 있거나 혼합 검체를 상대로 추가 시험을 정기적으로 실시해 검체를 채취한 모든 컨테이너에 동일한 물품이 들어 있음을 보증한다는 것을 제조업체가 증명한 경우에만 가능하다. 그러므로 각 컨테이너에서 채취한 동일한 부분을 혼합하여 혼합 검체를 만들고 순도 시험을 하는 방식도 가능하다. 다만 이 시험은 부적합 컨테이너의 존재를 파악할 수 있을 정도로 충분한 민감성을 갖추어야 한다.

References:

- Preamble to the Current Good Manufacturing Practice in Manufacture, Processing, Packing, or Holding regulations (43 FR 45014, Sept 29, 1978)
- 21 CFR 211.82: Receipt and storage of untested components, drug product containers, and closures
- 21 CFR 211.84: Testing and approval or rejection of components, drug product containers, and closures
- 21 CFR 211.160: General requirements (Laboratory Controls)
- FDA Guidance for Industry, 2000, ICH Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances
- FDA Guidance for Industry, 1999, ICH Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products