

CHAPTER 56 - 의약품 품질 보증(Drug Quality Assurance)

<p>주제(SUBJECT): 단백질 원료의약품 제조업체 감시 실사(Surveillance Inspections of Protein Drug Substance Manufacturers)</p> <p>개정(REVISION): This revision limits the scope of this compliance program to surveillance inspections and aligns with the Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and Office of Regulatory Affairs (ORA) agreement Integration of FDA Facility Evaluation and Inspection Program for Human Drugs: A Concept of Operations (ConOps). 이 CP의 적용 범위를 감시 실사로 한정하고, CDER과 ORA의 합의서 "FDA 사람 의약품 시설 평가 및 실사 프로그램 통합: 운영 개념(ConOps)"에 맞춰 개정했다.</p>		<p>시행 일자 (Implementation Date) 2021년 10월 1일</p>
<p>데이터 보고(DATA REPORTING)</p>		
<p>제품 코드 (PRODUCT CODES)</p>	<p>제품/업무 코드 (PRODUCT/ ASSIGNMENT CODES)</p>	
<p>Profile Class Code: 프로파일 클래스 코드: CBI Recombinant/Non-Recombinant CBI 재조합/비-재조합 Protein DS of Biologic Origin 생물학적 유래 단백질 DS</p>	<p>Domestic/Foreign Inspections: 국내외 실사: 56002M Biotech Surveillance DS inspection 56002M 생명 과학 감시 DS 실사</p>	

현장 보고 기준(FIELD REPORTING REQUIREMENTS)

This compliance program¹ covers routine current good manufacturing practice (CGMP) inspections of manufacturers of drug substances (DS) regulated by CDER that meet the definition of protein as defined in 21 CFR 600.3(h)(6) (hereinafter protein DS).² The majority of the inspection reporting requirements described in this compliance program are standard reporting requirements for drug CGMP inspections; however, there are additional reporting requirements in Part III - Inspectional - and Attachments A, B, and C specific to protein DS manufacturing CGMP inspections.

이 CP 문서는 21 CFR 600.3(h)(6)에 규정된 단백질의 정의에 부합하고 CDER이 규제하는 원료의약품(이하 "단백질 DS") 제조업체의 정규 CGMP 실사에 관한 것이다. 이 CP에 기술된 대다수 실사 보고 기준은 의약품 CGMP 실사에 적용되는 표준 보고 기준이다. 하지만 단백질 DS 제조 CGMP 실사에 특이적인 추가 보고 기준이 파트 III "실사"와 첨부 문서 A, B, C에 정리되어 있다.

If an inspection team obtains information during an inspection pertaining to inadequate adverse drug experience reporting, unapproved drug issues, or postapproval reporting violations (e.g., failing to submit application supplements, biological product deviation reports (BPDRs)), or the team observes adverse findings pertinent to the quality information provided in the site dossier, the inspection team should notify the Office of Quality Surveillance (OQS), in CDER's Office of Pharmaceutical Quality (OPQ), in a timely manner by emailing CDERBIOTECHINSPECT@fda.hhs.gov and cc'ing CDERSurveillance@fda.hhs.gov. Notifications should include a summary of the findings and any unreported changes the team believes should have been submitted to FDA per 21 CFR 601.12 (i.e., an annual reportable change, a change being effected supplement, or a prior approval supplement). The inspection team may

¹ Compliance programs, which were previously identified as compliance program guidance manuals, are available at <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/compliance-manuals/compliance-program-guidance-manual-cpgm>.

CPGM이라고 불렀던 CP 문서를 <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/compliance-manuals/compliance-program-guidance-manual-cpgm>에서 제공한다.

² See Part I.1 - Scope - for additional information.

자세한 사항은 파트 I.1 "적용 범위" 참조.

refer to Part III.3.E - Change Management and Reporting - for additional information on protein DS manufacturing changes.

부적절한 약물 이상 경험 보고, 미승인 의약품 문제 또는 승인 이후 보고 위반(예, 변경 신청 문서 미제출, 생물학적 제품 일탈 보고서(BPDR) 미제출)와 관련된 실사 시에 실사팀이 정보를 확보하거나, 제조소 문서에 기술된 품질 정보와 관련해 이상 사항을 실사팀이 발견한 경우, 실사팀은 전자 우편을 이용해 적시에 CDER OPQ의 OQS에 보고해야 한다(수신: CDERBIOTECHINSPECT@fda.hhs.gov, 참조: CDERSurveillance@fda.hhs.gov). 결과 요약, 21 CFR 601.12에 따라 FDA에 제출했어야 한다고 실사팀이 판단한 미보고 변경 사항(즉, 연차 보고 대상 변경, CBE 변경 신청, PAS)을 정리하여 보고한다. 단백질 DS 제조 변경에 관한 자세한 사항은 파트 III.3.E "변경 관리 및 보고"를 참조한다.

The applicable division within ORA completes the establishment inspection report (EIR) within ORA established time frames. No later than 45 calendar days from the close of the inspection, the EIR, exhibits, and attachments should be uploaded electronically using eNSpect. For Official Action Indicated (OAI) inspections, the ORA division submits advisory, administrative, or judicial action recommendations via Compliance Management Services (CMS).

ORA의 해당 부서가 ORA의 지정 일정에 따라 EIR을 작성한다. 실사 종료 이후 45일 이내에, EIR, 근거 문서, 첨부 문서를 eNSpect를 이용해 전자적으로 업로드한다. OAI 실사인 경우에 ORA 부서가 CMS를 통해 권고 조치, 행정 조치 또는 법적 조치 권고안을 제출한다.

ORA divisions should update Panorama and eNSpect in a timely manner when a potential OAI (pOAI) action is indicated.

pOAI 조치가 필요한 경우, ORA 부서는 적시에 파노라마와 eNSpect를 업데이트한다.

ORA divisions (e.g., preapproval program managers (PAMs)) are responsible for timely entering of pOAI alerts in Panorama as per the current procedures. The PAM should consider the following when entering a pOAI alert into Panorama:

ORA 부서(예, PAM)는 현 업무 절차에 따라 pOAI 경보를 적시에 파노라마에 입력할 책임이 있다. PAM은 다음 항목을 고려하여 pOAI 경보를 파노라마에 입력한다.

1. For surveillance coverage that may result in an OAI status, enter a pOAI alert in Panorama, as soon as practical, but at most within 2 days of closing the inspection.

OAI 상태가 될 수 있는 감시 실사 대상인 경우, 가능한 신속하게 pOAI 경보를 파노라마에 입력하되, 실사 종료 이후 최대 2일 이내에 한다.

2. Enter a pOAI alert for the refusal of an inspection.
실사 거부인 경우에 pOAI 경보를 입력한다.
3. If surveillance and preapproval coverage are provided during the same inspection:
감시 실사 대상과 승인전 실사 대상을 동일 실사 시에 평가하는 경우:
 - a. Do not enter a pOAI alert for significant application-specific preapproval issues that do not impact marketed product; refer to compliance program 7346.832 - Preapproval Inspections.
시판 제품에 영향을 주지 않는 신청 사항 관련 주요 승인전 문제에 대하여 pOAI를 입력하지 않는다. CP 7346.832 "승인전 실사"를 참조한다.
 - b. Do enter a pOAI alert for significant surveillance issues (see point 1).
중요한 감시 실사 관련 문제에 대하여 pOAI 경보를 입력한다(1번 항목 참조).

The PAM must remove the pOAI alert in Panorama as soon as practical if the ORA division decides to change the initial pOAI recommendation. If the Office of Manufacturing Quality (OMQ), in CDER's Office of Compliance, decides not to maintain the initial pOAI recommendation, OMQ must update or remove the pOAI alert associated with that initial classification in Panorama as soon as practical. If OMQ concurs with the pOAI recommendation, OMQ should update the pOAI alert to an OAI alert.

ORA 부서가 최초 pOAI 권고를 변경하기로 결정하면, PAM은 가능한 신속하게 파노라마에서 pOAI 경보를 삭제해야 한다. CDER OC의 OMQ가 최초 pOAI 권고를 유지하지 않기로 결정하면, OMQ는 파노라마에서 최초 분류와 관련된 pOAI 경보를 가능한 신속하게 업데이트하거나 삭제해야 한다. pOAI 권고에 OMQ가 동의하면, OMQ는 pOAI 경보를 OAI 경보로 업데이트한다.

In some cases, a surveillance inspection will include coverage of a for-cause assignment. In these cases, refer all EIRs (whether classified as No Action Indicated (NAI), Voluntary Action Indicated (VAI), or OAI) to CDER for OMQ review.

감시 실사 시에 특별 업무 대상이 포함되는 경우도 있다. 이러한 경우에는 모든 EIR(NAI, VAI, OAI 등)을 CDER에 보내 OMQ의 검토를 받는다.

When the inspection team obtains information pertaining to inadequate adverse drug experience reporting, unapproved drug issues, or postapproval reporting violations (e.g., failing to submit application supplements, BPDRs), they should report the findings in accordance with directions provided in the applicable compliance programs, under separate captions in the EIR. Information about these inspectional activities should be reported in the Field Accomplishments and Compliance Tracking System (FACTS), eNSpect, or other data systems as required, using separate product/assignment codes (PACs).

부적절한 약물 이상 경험 보고, 미승인 의약품 문제 또는 승인 이후 보고 위반(예, 변경 신청 문서 미제출, BPDR 미제출)과 관련된 정보를 실사팀이 확보하면, 해당 CP에 지정된 절차에 따라 실사 결과를 EIR의 별도 항목에 기술한다. 이 실사 활동에 관한 정보를 별도 PAC를 이용해 FACTS, eNSpect 또는 기타 데이터 시스템에 보고한다.

목차(CONTENTS)

PART I - 배경(BACKGROUND)

1. 적용 범위(Scope)
2. 프로그램 운영 방식 - 리스크 기반 실사 대상 선정(Program Approach - Risk-Based Inspectional Coverage)
3. 해당 법률, 규정, 가이드라인(Applicable Statutes, Regulations, and Guidance)
4. 단백질 DS 제조 공정 개요(General Overview of Protein DS Manufacturing Processes)

PART II - 시행(IMPLEMENTATION)

1. 목적(Objectives)
2. 프로그램 관리(Program Management Instructions)
 - A. 전략 - 가장 리스크가 큰 지역에 중점을 둔 시스템 기반 실사(Strategy - Systems-Based Inspections Accentuating Highest Risk Areas)
 - B. 실사 계획(Inspection Planning)
 - C. 프로파일 보고(Profile Reporting)

PART III - 실사(INSPECTIONAL)

1. 보고(Reporting)
2. 실사 대상(Inspectional Coverage)
 - A. 6개 의약품 제조 시스템 전체(Coverage of All Six Pharmaceutical Manufacturing Systems)
 - B. OQS 제조소 문서(OQS Site Dossier)
3. 품질 시스템(Quality System)
 - A. 고위 관리자의 책임(Senior Management Responsibility)
 - B. 품질 조직(Quality Unit)
 - C. 내부 감사(Internal Audits)
 - D. 공정 성능 및 제품 품질 모니터링(Process Performance and Product Quality Monitoring)
 - E. 변경 관리 및 보고(Change Management and Reporting)
 - F. 밸리데이션 및 베리피케이션 활동(Validation and Verification Activities)
 - G. 안정성 프로그램(Stability Program)
 - H. 이탈 및 문제 조사(Deviation and Failure Investigations)

- I. 부적합/중단 배치와 재가공 배치(Rejected/Aborted and Reprocessed Batches)
- J. 불만 및 이상 경험 보고(Complaints and Adverse Experience Reports)
- K. 반품>Returns)
- L. 의약품 품질 보고 - BPDR(Drug Quality Reports - BPDRs)
- M. 단백질 DS 격리 관리(Quarantined Protein DS)
- N. 리콜(Recalls)
- O. 데이터 완전성(Data Integrity)
- 4. 시설 및 설비 시스템(Facilities and Equipment System)
 - A. 설비(Equipment)
 - B. 시설(Facilities)
 - C. 교차 오염 방지(Cross-Contamination Prevention)
- 5. 물품 시스템(Materials System)
 - A. 원료(Raw Materials)
 - B. 세포 은행(Cell Banks)
- 6. 생산 시스템(Production System)
 - A. 공통(General)
 - B. 칭량 및 소분(Weighing and Dispensing of Materials)
 - C. 배지 및 완충액 조제와 보관(Media and Buffer Preparation and Holding)
 - D. 세포 배양 및 생산 스케일 발현(Cell Culture and Production-Scale Expression)
 - E. 발현 이후 수확 및 회수(Post-Expression Harvest and Recovery)
 - F. UF/DF(Ultrafiltration/Diafiltration)
 - G. 칼럼 크로마토그래피(Column Chromatography)
 - H. 바이러스 클리어런스/불활화(Viral Clearance/Inactivation)
 - I. 벌크 여과 및 충전(Bulk Drug Filtration and Fill)
 - J. 단백질 DS 벌크 보관(Bulk Storage of Protein DS)
- 7. 시험 관리 시스템(Laboratory Control System)
 - A. 전체 시험 분야(All Laboratory Disciplines)
 - B. 생명 과학 특이적 시험(Biotechnology-Specific Testing)
 - C. 미생물 시험(Microbiological Testing)
 - D. 계약 시험 시설(Contract Testing Laboratories)
- 8. 포장 및 라벨링 시스템(Packaging and Labeling System)
- 9. 샘플 확보(Sampling)

PART IV - 분석(ANALYTICAL)

PART V - 규제/행정 전략(REGULATORY/ADMINISTRATIVE STRATEGY)

1. 보고(Reporting)
2. FDA 규제 조치 전략 관련 공통 고려 사항(General Considerations for FDA's Regulatory Action Strategies)
3. 단백질 DS 제조업체와 커뮤니케이션(Communications With Protein DS Manufacturers)
4. 조치(Potential Actions)
5. 기준 준수 검토를 위한 추가 기대 기준(Additional Expectations for Compliance Review)
 - A. 해결되지 않은 불충분 부분 처리(Addressing Outstanding Insufficiencies)
 - B. 제품 전문가 관여(Involvement of Product Specialists)

PART VI - 참고 문헌, 첨부 문서, 프로그램 연락처, 약어(REFERENCES, ATTACHMENTS, PROGRAM CONTACTS, AND ACRONYMS AND ABBREVIATIONS)

1. 참고 문헌(References)
 - A. 법(Acts)
 - B. CFR(Code of Federal Regulations)
 - C. CPG(Compliance Policy Guide)
 - D. CP(Compliance Programs)
 - E. FDA 가이드 문서(FDA Guidances)
 - F. FDA 절차 문서 및 참고 문서(FDA Procedures and References)
 - G. FDA 이외 표준 문서 및 보고서(Non-FDA Standards and Reports)
 - H. USP(United States Pharmacopeia)
2. 첨부(Attachments)
3. 프로그램 연락처(Program Contacts)
4. 약어(Acronyms and Abbreviations)

PART VII - 센터의 책임(CENTER RESPONSIBILITIES)

ATTACHMENT A: 단백질 원료의약품 감시 실사 시의 고려 사항(CONSIDERATIONS FOR PROTEIN DRUG SUBSTANCE SURVEILLANCE INSPECTIONS)

1. 품질 시스템(Quality System)
 - A. 고위 관리자의 책임(Senior Management Responsibility)

- B. 품질 조직(Quality Unit)
- C. 내부 감사(Internal Audits)
- D. 공정 성능 및 제품 품질 모니터링(Process Performance and Product Quality Monitoring)
- E. 변경 관리 및 보고(Change Management and Reporting)
- F. 밸리데이션 및 베리피케이션 활동(Validation and Verification Activities)
- G. 안정성 프로그램(Stability Program)
- H. 일탈 및 문제 조사(Deviation and Failure Investigations)
- I. 부적합/중단 배치와 재가공 배치(Rejected/Aborted and Reprocessed Batches)
- J. 불만 및 이상 경험 보고(Complaints and Adverse Experience Reports)
- K. 반품>Returns)
- L. 의약품 품질 보고 - BPDR(Drug Quality Reports - BPDRs)
- M. 단백질 DS 격리 관리(Quarantined Protein DS)
- N. 리콜(Recalls)
- O. 데이터 완전성(Data Integrity)
- 2. 시설 및 설비 시스템(Facilities and Equipment System)
 - A. 설비(Equipment)
 - B. 시설(Facilities)
 - C. 교차 오염 방지(Cross-Contamination Prevention)
- 3. 물품 시스템(Materials System)
 - A. 소싱 및 벤더 적격성평가(Sourcing and Vendor Qualification)
 - B. 물품 접수, 재고 관리, 보관(Receipt, Inventory, and Storage of Materials)
 - C. 물품 시험, 검사, 승인(Testing, Examination, and Release of Materials)
 - D. 세포 बैं크(Cell Banks)
- 4. 생산 시스템(Production System)
 - A. 공통(General)
 - B. 칭량 및 소분(Weighing and Dispensing of Materials)
 - C. 배지 및 완충액 조제와 보관(Media and Buffer Preparation and Holding)
 - D. 세포 배양 및 생산 스케일 발현(Cell Culture and Production-Scale Expression)
 - E. 발현 이후 수확 및 회수(Post-Expression Harvest and Recovery)
 - F. UF/DF(Ultrafiltration/Diafiltration)
 - G. 칼럼 크로마토그래피(Column Chromatography)
 - H. 바이러스 클리어런스/불활화(Viral Clearance/Inactivation)
 - I. 벌크 여과 및 충전(Bulk Drug Filtration and Fill)

- J. 단백질 DS 벌크 보관(Bulk Storage of Protein DS)
- 5. 시험 관리 시스템(Laboratory Control System)
 - A. 전체 시험 분야(All Laboratory Disciplines)
 - B. 생명 과학 특이적 시험(Biotechnology-Specific Testing)
 - C. 미생물 시험(Microbiological Testing)
 - D. 계약 시험 시설(Contract Testing Laboratories)
- 6. 포장 및 라벨링 시스템(Packaging and Labeling System)

ATTACHMENT B: 고역가 또는 고독성 제품(HIGHLY POTENT OR TOXIC PRODUCTS)

- 1. 공정 차폐(Process Containment)
- 2. 세척 및 교체(Cleaning and Changeover)

ATTACHMENT C: 포자 형성 미생물(SPORE-FORMING MICROORGANISMS)

- 1. 공정 차폐(Process Containment)
- 2. 교체(Changeover)

PART I - 배경(BACKGROUND)

1. 적용 범위(Scope)

This compliance program applies to current good manufacturing practice (CGMP) inspections of manufacturers of protein drug substances (DS)³ regulated by the Center for Drug Evaluation and Research (CDER). In effect, this compliance program covers DS for CDER-regulated products that (1) meet the definition of protein as defined in 21 CFR 600.3(h)(6), which are biological products as defined by and licensed under section 351 of the Public Health Service (PHS) Act,⁴ and (2) are manufactured using biotechnology processes (e.g., recombinant protein technology).

이 CP는 CDER이 규제하는 단백질 원료의약품(DS) 제조업체의 CGMP 실사에 적용된다. 실제로 이 CP는 (1) 21 CFR 600.3(h)(6)에 규정된 단백질의 정의에 부합하고 PHS법 섹션 351에 정의되고 이에 따라 허가된 생물학적 제품이며, (2) 생명 공학 공정(예, 재조합 단백질 기술)으로 제조되는 CDER 규제 대상 제품의 DS를 대상으로 한다.

Examples of these products include, but are not limited to:

이와 같은 제품의 예에는 다음이 포함되나 이에 국한되지 않는다.

- Enzymes.
효소
- Monoclonal antibodies.

³ In this compliance program, unless specified otherwise, the terms drug substance and active pharmaceutical ingredient (or API) are used interchangeably.

별도로 규정하지 않으면 이 CP에서 "원료의약품"과 "API"는 같은 의미로 사용된다.

⁴ The Biologics Price Competition and Innovation (BPCI) Act of 2009 amended the PHS Act (42 U.S.C. 262) to add section 351(k), creating an abbreviated licensure pathway for biological products shown to be biosimilar to, or interchangeable with, a biological reference product licensed under section 351(a) of the PHS Act (see sections 7001 through 7003 of the Patient Protection and Affordable Care Act, Pub. L. 111-148).

2009년 BPCI법에 따라 PHS법(42 USC 262)가 개정되어 섹션 351(k)가 추가되었는데, 이에 따라 PHS법 섹션 351(a)에 의거해 허가 받은 생물학적 참조 제품과 유사(바이오시밀러)하거나 대체할 수 있는 것으로 확인된 생물학적 제품의 약식 허가 절차가 설정되었다(PPAC법 섹션 7001 내지 7003, Pub. L. 111-148 참조).

단일 클론 항체

- Antibody-drug conjugates.
항체-약물 접합체
- Fusion proteins (e.g., antibody Fc region-containing fusion proteins).
융합 단백질(예, 항체 Fc 지역 함유 융합 단백질)
- Growth factors.
성장 인자
- Cytokines (e.g., interleukins, interferons, tumor necrosis factors).
사이토카인(예, 인터루킨, 인터페론, TNF)
- Botulinum toxins.
보툴리눔 독소

Email questions regarding whether a product is covered by this compliance program to CDERBIOTECHINSPECT@fda.hhs.gov and cc: CDERSurveillance@fda.hhs.gov.

제품이 이 CP의 대상인지 문의하고 싶으면, CDERBIOTECHINSPECT@fda.hhs.gov로 전자우편을 발송한다(참조: CDERSurveillance@fda.hhs.gov).

This compliance program does not apply to:

다음 제품에는 이 CP가 적용되지 않는다.

- Biological product fill/finish operations. Inspections of these operations are conducted under compliance program 7356.002A - Sterile Drug Process Inspections.
생물학적 제품 충전/완제 작업. 이 작업의 실사는 CP 7356.002A "무균 의약품 공정 실사"에 따라 진행한다.
- Biological products with protein DS that are manufactured by chemical synthesis. Inspection of facilities that manufacture these protein DSs are conducted under compliance program 7356.002F - Active Pharmaceutical Ingredient (API) Process Inspection.
화학적 합성 공정으로 제조된 단백질 DS를 함유한 생물학적 제품. 이와 같은 단백질 DS를 제조하는 시설의 실사는 CP 7356.002F "API 공정 실사"에 따라 진행한다.
- Antibiotics and other small-molecule APIs produced by microbial fermentation. Inspections of facilities that manufacture these antibiotics and other small-molecule APIs

are conducted under compliance program 7356.002F.

미생물 발효 방법으로 생산되는 항생제와 기타 저분자 API. 이와 같은 항생제와 기타 저분자 API를 제조하는 시설의 실사는 CP 7356.002F에 따라 진행한다.

총 212페이지입니다.

파일(Printable PDF) 구입을 원하시면

gmpeye@naver.com 또는 gmpeye@hanmail.net으로 문의 바랍니다.

gmpeye