

주제(SUBJECT):		시행 일자
승인전 실사(Preapproval Inspections)		(Implementation Date)
개정(Revision): Compliance program revised to add elements of International Council for Harmonisation (ICH) guidances for industry Q10 Pharmaceutical Quality System and Q12 Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management ¹ , control of nitrosamine impurities, and alternative tools for evaluating facilities.		2022년 10월 17일
ICH Q10 "제약 품질 시스템", Q12 "의약품 라이프사이클 관리를 위한 기술과 규제 관련 고려 사항"의 요소, 니트로사민 불순물 관리, 다른 시설 평가 도구 추가.		
데이터 보고(DATA REPORTING)		
제품 코드 (PRODUCT CODES)	제품/업무 코드 (PRODUCT/ ASSIGNMENT CODES)	
Human Drugs 사람 의약품 Industry codes: 업종 코드 50, 54-56, 59, 60-66	PAC	Subject²
	46832	NDA Pre-Approval Inspection/Method Verification
	46832B	NDA Profile Sample Collection/Analysis
	46832D	PEPFAR—NDA Pre-Approval President's Emergency Plan for AIDS Relief
	46832F	NDA CMC Pilot
	46832M	Pre-License Therapeutic Biological Product Inspections
	46832P	PET NDA Pre-Approval Inspections/Investigations
	46832S	BLA Pre-License Inspections—Biosimilars
	52832	ANDA Pre-Approval Inspection/Method Verification
	52832B	ANDA Profile Sample Collection/Analysis

¹ We update guidances periodically. For the most recent version of a guidance, check the FDA guidance web page at <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents>.

FDA는 가이드 문서를 주기적으로 업데이트한다. FDA 가이드문서 웹페이지에서 최신 가이드 문서를 확인한다.

² NDA=new drug application; PEPFAR=President's Emergency Plan for AIDS Relief; CMC=chemistry, manufacturing, and controls; PET=positron emission tomography; ANDA=abbreviated new drug application.

	52832E	PEPFAR—ANDA Pre-Approval—President's Emergency Plan for AIDS Relief
	52832P	PET ANDA Pre-Approval Inspections/Investigations
	56R927	Remote Interactive Evaluation (RIE) Activities—Human Drugs
	56R928	704a4 Activities—Human Drugs

비고(Remarks):

1. Office of Regulatory Affairs (ORA) districts/divisions should use this revised compliance program (7346.832—Preapproval Inspections) for preapproval inspections (PAIs) of manufacturing facilities in support of pending drug applications.³

ORA 지부/부서는 의약품 신청과 관련된 제조 시설의 PAI 시에 이 개정 CP(7346.832 - 승인전 실사)를 적용해야 한다.

2. Under this compliance program, ORA preapproval program managers (PAMs) are responsible for reporting inspectional results. ORA's Office of Pharmaceutical Quality Operations, in its Office of Medical Products and Tobacco Operations (OMPTO), maintains a list of ORA PAMs (including backup PAMs), which is published in the blue pages of the Investigations Operations Manual (IOM).

이 CP에 따라 ORA PAM이 실사 결과의 보고를 책임진다. ORA OMPTO의 OPQO가 ORA PAM(PAM 대행 포함) 리스트를 관리하며, 이 리스트는 IOM 블루 페이지를 참조한다.

3. When PAI coverage is concurrent with or expanded to provide coverage of other inspection programs (e.g., compliance program 7356.002—Drug Manufacturing Inspections), follow the appropriate compliance programs for inspection and reporting. PAI 대상을 다른 실사 프로그램 대상과 동시에 실사하거나 PAI 범위를 확대하여 다른 실사 프로그램(예, CP 7356.002 - 의약품 제조 실사)의 범위까지 포함하는 경우에는, 적절한 CP에 따라 실사 및 보고를 실시한다.

4. Although this compliance program (7346.832) does not apply to the conduct of prelicense inspections (PLIs) or PAIs for biologics license applications, the reporting

³ In this compliance program, the synonymous terms facility, firm, establishment, site, and person cover entities subject to FDA drug manufacturing regulations and statutory authority. Manufacturer can differ from these terms depending on context.

이 CP에서 유사한 의미로 사용되는 용어인 제조 시설, 업체, 시설, 사업장, 사람은 FDA 의약품 제조 규정과 법적 권한의 대상이 되는 곳을 의미한다. 제조업체의 의미는 상황에 따라 이들 용어와 다를 수 있다.

requirements for biologic PLIs and PAIs are in this compliance program.

PLI 또는 PAI(BLA 대상)에 이 CP(7346.832)가 적용되지 않지만, 생물학적제제 PLI와 PAI의 보고는 이 CP의 기준에 따라 실시한다.

5. For current good manufacturing practice (CGMP) standards concerning (a) positron emission tomography (PET) drugs, refer to 21 CFR part 212 and compliance program 7356.002P—Positron Emission Tomography (PET) CGMP Drug Process and Pre-approval Inspections/Investigations; (b) finished pharmaceuticals, refer to 21 CFR parts 210 and 211; (c) active pharmaceutical ingredients (APIs) in general, refer to ICH guidance for industry Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients; and (d) APIs labeled as sterile per compliance program 7356.002A, refer to 21 CFR parts 210 and 211.

(a) PET 의약품 관련 CGMP 기준은 21 CFR 파트 212와 CP 7356.002P - PET CGMP 의약품 공정 및 승인전 실사/조사를 참조하고, (b) 완제의약품 관련 CGMP 기준은 21 CFR 파트 210과 211을 참조하며, (c) API 관련 CGMP는 ICH Q7 "API GMP"를 참조하고, (d) CP 7356.002A에 따라 무균으로 표시된 API인 경우에는 21 CFR 파트 210과 211을 참조한다.

6. If an inspection is necessary to support an investigational new drug (IND), including the treatment IND, a for-cause assignment will be initiated.

치료 IND를 포함해 IND와 관련해 실사가 필요하다면, 특별 업무를 개시한다.

현장 보고 기준(FIELD REPORTING REQUIREMENTS)

1. CDER-ORA Facility Assessment Requests and Recommendations in Panorama
파노라마를 이용한 CDER-ORA 시설 평가 요청 및 권고

The Office of Pharmaceutical Manufacturing Assessment (OPMA), in the Center for Drug Evaluation and Research's (CDER's) Office of Pharmaceutical Quality (OPQ), issues a PAI decision/recommendation or sends a request for district file review (DFR) in Panorama⁴ to the ORA PAM (see Part II in this compliance program). The ORA PAM responds to the request using the District Office Decision/Request task within 10 business days.

CDER OPQ의 OMPA가 파노라마를 이용해 ORA PAM에게 PAI 결정/권고를 발행하거나 DFR 요청서를 발송한다(이 CP의 파트 II 참조). ORA PAM은 10업무일 이내에 "지역 기관 결정/요청"을 이용해 상기 요청을 처리한다.

2. Instructions for Firm Responses
업체 대응 방법

The investigator instructs the firm's management to submit Form FDA 483 responses to the designated ORA division, with a copy to the lead investigator.

조사관은 FDA 483 답변서를 지정 ORA 부서에 제출하고 사본을 선임 조사관에게 보내도록 회사 관리자에게 설명한다.

The ORA PAM reviews the PAI portion of Form FDA 483 responses and, if inadequate, provides comments and the initial recommendation via the DO Recommendation task in Panorama.⁵

ORA PAM은 FDA 483 답변서 가운데 PAI 부분을 검토하고, 적절하지 않으면 파노라마의 "DO 권고"를 통해 의견과 최초 권고 사항을 제시한다.

ORA provides firm responses and ORA division comments regarding those responses to OPMA.

⁴ Panorama is a component of the CDER Informatics Platform that is used to manage workflow and documents.

파노라마는 CDER의 정보 관리 플랫폼 요소이며, 업무 흐름과 문서 관리에 사용된다.

⁵ DO = district office.

ORA는 업체 답변서와 이에 대한 ORA 부서의 의견을 OMPA에 제공한다.

3. Communication of Inspectional Results⁶

실사 결과의 커뮤니케이션

- The investigator communicates concerns related to the PAI within 2 business days of closing the inspection and provides Form FDA 483 (if issued) with an initial field recommendation to the ORA PAM.

조사관은 실사 종료 이후 2업무일 이내에 PAI 관련 주요 문제를 커뮤니케이션하고, 최초 현장 권고와 함께 FDA 483(발행되는 경우)을 ORA PAM에 제출한다.

- The investigator is expected to complete the establishment inspection report (EIR)—which includes the coversheet, attachments, and exhibits—in eNSpect within established ORA time frames. The investigator informs the ORA PAM upon completing the EIR.

조사관은 ORA의 지정 일정에 따라 EIR(표지, 첨부 문서, 부속 문서 포함)을 작성해 eNSpect로 제출한다. EIR 작성 완료 시에 조사관이 ORA PAM에 통보한다.

- ORA notifies OPMA via the CDER PAI program mailbox (cderpaiprogram@fda.hhs.gov) when the EIR is available in FDA's electronic repository systems or provides OPMA with available information about the inspection if the EIR is unlikely to be completed by 1 month before the OPQ application action date.

EIR이 FDA의 전자 저장 시스템에 등록되면 ORA가 CDER PAI 프로그램 메일박스(cderpaiprogram@fda.hhs.gov)를 통해 OPMA에 통보하거나, OPQ 신청 조치 일자 1개월 전까지 EIR 작성이 완료될 것 같지 않으면 실사에 관한 관련 정보를 OPMA에 제공한다.

4. Facility Recommendations

시설 권고 사항

⁶ With regard to CDER-led PLIs and PAIs for biologics license applications, the ORA PAM is not responsible for reporting inspectional results.

BLA와 관련하여 CDER이 주도하는 PLI와 PAI인 경우에는, ORA PAM이 실사 결과 보고를 책임지지 않는다.

- The ORA PAM ensures that the tasks assigned in Panorama are completed sequentially.
ORA PAM은 파노라마에 지정된 순서대로 업무가 완료되게 한다.
- The ORA PAM (or designee) enters the appropriate recommendation into Panorama as soon as possible after the inspection, but no later than 20 business days after the close of the inspection. However, the recommendation must be entered before the user fee date.
ORA PAM(또는 지정된 자)이 실사 종료 이후 최대한 신속하게 하되, 실사 종료 이후 20업무일 이내에, 적절한 권고 사항을 파노라마에 입력한다. 하지만 사용자 수수료 일자 이전에 권고 사항을 입력해야 한다.
- If the recommendation cannot be made until the EIR is completed,⁷ the ORA PAM provides comments within the DO Recommendation task, and upon completion of the EIR, enters the recommendation.
EIR이 완료될 때까지 권고 사항을 정할 수 없으면, ORA PAM은 DO 권고 항목에 의견을 기재하고 EIR 완료 시에 권고 사항을 입력한다.
- The ORA PAM summarizes the rationale for the recommendation using the comments field or associated dropdown selections in Panorama.
ORA PAM은 파노라마의 의견 항목이나 관련 드롭다운 선택 항목을 이용해, 권고의 근거를 요약한다.
- The ORA PAM recommends **approve** in Panorama when none of the criteria for withholding apply (see Part V in this compliance program). The ORA PAM recommends **withhold** in Panorama when there are significant findings (see Part V) or when there is information that, in the ORA division's judgment, warrants further evaluation by CDER before recommending approval of the application.
ORA PAM은 보류 기준에 해당되는 것이 없으면 파노라마에서 "승인"을 권고한다(이 CP의 파트 V 참조). 중요한 문제가 발견되었거나(파트 V 참조) 해당 신청의 승인을 권고하기에 앞서 CDER의 추가 평가가 필요하다고 ORA 부서가

⁷ **Withhold** recommendations based solely on a draft EIR should be a rare occurrence.
아주 드문 경우에만 EIR 초안에만 근거하여 "보류"를 권고한다.

판단할 수 있는 정보가 있으면, ORA PAM이 파노라마에서 "보류"를 권고한다.

- o When ORA finds that the "establishment is not doing the function that it is responsible for as stated in the application" or the "establishment is not ready for inspection," the ORA PAM submits the written documentation that was obtained by the investigator or received from a responsible official at the establishment to support a **withhold** recommendation.

"신청 문서에 명시된 바와 같이 해당 시설이 책임지는 역할을 하고 있지 않거나 시설이 실사를 받을 준비가 되어 있지 않다"고 ORA가 판단하면, ORA PAM은 **보류** 권고를 뒷받침하기 위해 조사관이 확보하거나 해당 시설의 책임자로부터 받은 문서를 제출한다.

- For a **withhold** recommendation, the ORA PAM:

보류를 권고하는 경우에 ORA PAM은 다음과 같이 해야 한다.

- o Emails CDERPAIprogram@fda.hhs.gov of the ORA division's decision to make a **withhold** recommendation along with Form FDA 483 as soon as possible. In those rare situations when ORA conducts PAIs for biologics license applications, the ORA PAM also emails CDERBIOTECHINSPECT@fda.hhs.gov.

최대한 신속하게 FDA 483과 함께 ORA 부서의 "보류" 권고 결정을 CDERPAIprogram@fda.hhs.gov에 이메일로 통보한다. ORA가 BLA에 대한 PAI를 실시하는 매우 드문 경우, ORA PAM이 CDERBIOTECHINSPECT@fda.hhs.gov로도 이메일을 발송한다.

- o Enters appropriate updates into Panorama if follow-up activities have changed the **withhold** recommendation (i.e., the Form FDA 483 response is found to be adequate or a follow-up PAI is performed).

추가 활동에 따라 **보류** 권고가 바뀌면(즉, FDA 483 답변서가 적절한 것으로 평가되거나 추가 PAI를 실시하는 경우), 파노라마에 최신 정보를 입력한다.

5. Facility Alerts

시설 경보

- Do not enter a potential Official Action Indicated (pOAI) alert in Panorama solely

because of violative PAI coverage under compliance program 7346.832 during which no marketed product was covered.

CP 7346.832에 따른 PAI 대상(이 기간에 시판 제품은 실사 대상에 포함되지 않음)에서 위반 사항이 발견되었다는 이유만으로 파노라마에 pOAI 경보를 입력하지 않는다.

- If marketed products are also covered under compliance program 7356.002, and the surveillance part of the inspection is likely to result in an Official Action Indicated (OAI) status, enter a pOAI alert into Panorama, as soon as practical, as described in the Field Reporting Requirements section of compliance program 7356.002.

CP 7356.002에 따라 시판 제품도 평가하고 해당 실사의 목적 가운데 감시 부분의 활동에 따라 OAI 상태가 확인되는 경우, CP 7356.002의 "현장 보고 기준"에 기술된 바에 따라, 가능한 신속하게 pOAI 경보를 파노라마에 입력한다.

6. Firm Profile Class Code Updates

업체 프로파일 클래스 코드 업데이트

In general, ORA manages the status (acceptable or unacceptable) of profile class codes covered during establishment inspections in accordance with Exhibit 5-14.6.3, Pre-Approval Inspections, in the IOM.

일반적으로 ORA가 IOM 부속 문서 5-14.6.3 "승인전 실사"에 따른 시설 실사 대상인 프로파일 클래스 코드의 상태(적/부)를 관리한다.

- Profiles are **not updated** for product-specific PAIs (no CGMP surveillance inspection (compliance program 7356.002) conducted) unless the PAI covers a new profile.
PAI가 새로운 프로파일을 대상으로 하지 않으면, 제품 특이적 PAI(CGMP 감시 실사(CP 7356.002)를 하지 않음)인 경우에 프로파일을 **업데이트하지 않는다**.
- For a PAI of an establishment with a new profile, the new profile can be added and made acceptable if the inspection is classified as No Action Indicated (NAI) or Voluntary Action Indicated (VAI) and an **approve** recommendation for the application is made.
새로운 프로파일이 있는 시설의 PAI인 경우, 해당 실사가 NAI나 VAI로 분류되고 신청 **승인**을 권고한다면, 새로운 프로파일을 추가할 수 있다.

- If an initial PAI of a new profile results in a **withhold** recommendation (the establishment inspection is classified as OAI), ORA does not enter profile information. This ensures the product cannot be marketed in the United States until a follow-up inspection verifies implementation of appropriate corrective actions or until corrections are substantially verified through other appropriate means.

새로운 프로파일의 최초 PAI 이후 "보류"를 권고하는 경우(시설 실사가 OAI로 분류), ORA는 프로파일 정보를 입력하지 않는다. 그러므로 추가 실사를 통해 적절한 시정 조치의 구축이 확인되거나 기타 적절한 수단으로 시정 사항이 실질적으로 확인될 때까지, 관련 제품이 미국에서 판매될 수 없다.

7. Sample-Related Reporting Requirements

샘플 관련 보고 기준

The Division of Pharmaceutical Analysis in OPQ's Office of Testing and Research (OPQ/OTR/DPA) as well as ORA laboratories perform testing on samples collected (method verification⁸ and profile). If an official sample is collected at an establishment, the investigator should use the appropriate product/assignment codes (PACs) for method verification or profile analyses.

OPQ/OTR/DPA와 ORA 시험 시설이 샘플의 시험을 담당한다(시험법 베리피케이션과 프로파일). 공식 샘플을 시설에서 확보한다면, 조사관은 시험법 베리피케이션이나 프로파일 분석을 위해 적절한 PAC을 사용해야 한다.

The analyzing laboratory (OPQ/OTR/DPA or ORA/Office of Regulatory Science (ORS)) maintains completed analytical worksheets. OPQ/OTR/DPA enters the laboratory results for method verification samples for a new drug application (NDA) or abbreviated new drug application (ANDA) into Panorama. The analyzing laboratory forwards a copy of the laboratory

⁸ Method verification samples are collected at the manufacturing establishment on a for-cause basis and are independent of the method verification samples that may or may not have been requested directly from the ANDA/NDA applicants under the Method Verification Program, which is managed by OPQ/OTR/DPA.

특히 필요한 경우에 시험법 베리피케이션 샘플을 제조 시설에서 채취하며, OPQ/OTR/DPA가 관리하는 시험법 베리피케이션 프로그램에 따라 ANDA/NDA 신청업체에 직접 요청하거나 요청하지 않은 시험법 베리피케이션 샘플과는 별개이다.

results to the CDER or ORA office that requested or collected samples.

시험 시설(OPQ/OTR/DPA 또는 ORA/ORS)이 시험 기록을 구비한다. OPQ/OTR/DPA가 NDA/ANDA 관련 시험법 베리피케이션 샘플의 시험 결과를 파노라마에 입력한다. 시험 시설은 샘플을 요청하거나 채취했던 CDER 또는 ORA 부서에 시험 결과 사본을 제공한다.

The analyzing laboratory reports adverse findings by emailing a copy of the worksheet to the following recipients:

시험 시설은 아래 주소로 시험 기록서 사본을 전자우편으로 보내 이상 결과를 보고한다.

- The ORA program division for the manufacturing facility, if applicable.
해당되는 경우에 제조 시설을 담당하는 ORA 프로그램 부서
- The OPQ drug substance assessor or drug product assessor assigned to the submission.
해당 신청 건에 배정된 OPQ 원료의약품 심사관 또는 완제의약품 심사관

총 126페이지입니다.

파일(Printable PDF) 구입을 원하시면 gmpeye@naver.com 또는 gmpeye@hanmail.net으로 문의 바랍니다.