



# 주요 실사 항목 이해

US FDA 실사 사례 중심

2010. 5. 17



## **- 목 차 -**

**1. US FDA 실사 일반 사항**

**2. 주요 실사 항목 및 관점**

# 1. US FDA 실사 사례 \_ 일반사항

## 허가서류 제출 ~ Inspection

Day 0	미국 FDA에 NDA 제출 (e-CTD 형태로 제출함)
Day 60	NDA Filing Determination
Day 74	Day 74 letter or PDUFA letter 접수 → review begins OR Refuse-To-File letter

[약 6개월 후] GCP 및 GMP PAI Inspection 실시

[Pre-announce] 팩스 from US program Specialist

1. 실시 일자/일정 제안
2. 실사 대상(제조소 등)
3. 실시자
4. 호텔 arrange 등 요청 (비용...)
5. Contact person ...

# 1. US FDA 실사 사례 \_ 일반사항

## Inspection

1. Inspector
  - One experienced Investigator
  - One (or Two) Analyst
2. Inspection 기간
  - 정기 Inspection 1~3일
  - Pre-Approval Inspection 3~9일 (타 site 포함)

## 점검 기준

1. cGMP Principles and 관련 Guidelines 준수 여부
  - Quality 운영 System, 제조 환경 등
2. 제품 Quality 확인 - 제조/품질관리 실행 자료 관찰
  - CTD(허가 자료)와 실제의 일치 여부
  - Validation 수행 여부 : 타당성/근거, 개발 자료

## 평가

- 1) FDA-483 (실사 종료 후)
  - : Deficiency list
- 2) Response / CAPA
- 3) EIR : 약 40~60쪽
  - 실사 내용, response 평가, 수령 문서 list 등
- 4) Warning letter : 허용할 수 없는 violation에 대한 FDA action

### [참고, EMEA]

- Critical
  - : 심각한 위험 요소 인자
- Major
  - : 위험 요소 인자의 가능성  
중요 GMP 절차 부재
- Minor, Recommendation
  - : 경미한 GMP 위배  
불충분한 information

# 1. US FDA 실사 사례 \_ 일반사항

## 전체적인 준비 사례

Inspection  
준비

준비 사례

- 형식, 문서확인, 정리정돈 < Quality risk 파악

### ■ 미리 검토하고 토론에 대비해야 할 사항

- 부적합 / 소비자 불만 사항(Complaint)
- 공정 변경(Process Change) / Trend 이탈
- Deviation 처리 및 CAPA, Data, 평가결과 등

1) 사전 Risk 발굴 / 대처 방안 마련

2) (주요 점검 focus)

- Critical 이슈 발굴 / FDA warning letter 점목
- 논쟁의 소지 항목 도출
- SOP/시스템과의 불일치
- 가이드 vs. 실제 (미실시, 미존재 시스템 등)

▶ 논리와 정당성  
갖추어야

### ■ 2000 US FDA PAI

- 참여 인원 : 28 , 해외 파트너 (10)
- 내부 감사 : 10회 Audit
  - 지적사항 발견 및 조치

### ■ 2006 US FDA PAI

- 참여 인원 : 33 , 해외 컨설턴트 2
- 내부 감사 : TFT, daily 점검 및 수정조치

# 1. US FDA 실사 사례 \_ 일반사항

## Key Point

### Inspector의 질의

- 먼저 과정 등을 설명하라 한다. 그리고 묻는다.
- SOP/문서와 설명이 일치하는지 비교 점검한다.
- 실제 과정을 관찰한다. 그리고 기록을 점검한다.

### DO's / DON'Ts

- **Do's**
  - 자신감 / 전문가다운 태도
  - 간단 명료한 답변 (묻는 것만 답한다)
  - 확실한 규정 파악/이해
- **DON'Ts**
  - 거짓, 잘못에 대한 변명하지 말 것
  - 문서 전달의 지체

### 수검 사례

- Data에 대한 자신감
- 잘못된 것/부족한 것은 인정 후 Idea 구함
- Daily Wrap-up 유도
  - 지적 사항 1차 인정
  - 익일 시작 전 response 제출
  - 또는 빠른 수정 조치 및 계획 제시

▶ 신뢰감

# 1. US FDA 실사 사례 \_ 일반사항

## Opening MT / 진행 (예)

### 1) Opening Meeting

- 1) Greeting/Introduction/Agenda 논의 & 확정
  - 일정별 수검 item, 시간 계획 등
- 2) Presentation
  - 회사, GMP/QA 시스템
  - Quality Management System
  - Process (필요 시 Issue/변경사항 등)

### 2) PAI 진행 중

- 1) 업무 분장 명확화 (수검자, 답변자, 기록자 등)
- 2) 문서 카드 활용
- 3) War room, 대기실(무서실), 수검실
  - 문서 출반입 절차, 검토 시스템 등
- 4) Copy/제출 문서 기록/서명
- 5) Advice / Comment 유도

● 요청 Inspector :

● 수 검 자 : \_\_\_\_\_

● 요청 일자/시간 : \_\_\_\_\_

#### 요청한 문서

1)

2)

3)

● 반출 일자/시간 : \_\_\_\_\_

● 수검 완료 표시 (수검자가 표시) - (    )

# 1. US FDA 실사 사례 \_ 일반사항

## Daily Wrap up & Response

### 1) Daily Wrap up

- 1) 주관자 선정
- 2) 명확한 지적/관심 사항 파악 /확인
- 3) 별도 내부 미팅
  - 보여준 자료/scriber 기록 확인
  - 대응 방안 마련
  - 즉 조치 또는 방향 마련

### 2) Daily Response

- 1) 익일 시작 전, Presentation, 시간 조절(짧고 명쾌하게)
- 2) 조치 사항 및 방향 presentation
- 3) communication 오류 사과 또는  
불충분한 자료 제시 설명
- 4) comment / advice 등 유도



# 1. US FDA 실사 사례 \_ 일반사항

## US FDA Inspection 프로그램

< 개정된 미국 FDA Inspection 프로그램 적용 (2002. 2. 1일자) >

### ■ Full Inspection Option

- ◆ No information (신규업체) / **PAI**
- ◆ 이전 실사 시 Warning letter
- ◆ 주요한 major Change
  - 6개중 적어도 4개 이상 review
  - 6개중 1개라도 fail 판정 시 실사 중단

### ■ Abbreviated Inspection Option

- ◆ 정기 실사
- ◆ No recall/제품 사고
- ◆ 경미한 변화
  - 6개중 2개 이상 review (Quality 시스템 포함)

### ◆ Quality System

- 교육, 내부 감사, 조사활동, 불만, 회수/반품, 안정성, 정기검토, 변경 관리

### ◆ Facility /Equipment System

- HVAC, layout, 방충방서, Qualification, CV, 봉쇄, 기기 관리

### ◆ Material system

- 원료 ID, inventory, 원료 상황 표시, 보존검체, 업체 관리, 원료 보관, 용수/가스류

### ◆ Production system

- 제조기록, BR control, 변경 관리, 작업원 교육, PV, 작업장내 환경 control, 설정된 공정 시간 준수

### ◆ Laboratory system

- 실험자 자격/교육 훈련, 실험실 관리, Data 저장, 표준품, MV, 시약/시액 관리  
실험기기 calibration/Maintenance

### ◆ Packaging system

- 마스터 라벨 관리, 포장 관리

\* 허가 실사 vs 정기 실사 관점 ?

# 1. US FDA 실사 사례 \_ 일반사항

## FDA-483 Response (예)

### 1. 수신

- 실사자 문의 또는 Foreign Inspection Team

### 2. 공식 Cover letter

- 주요 내용) NDA No., 실사 요약, response 간단한 내용, 연락처 정보 등
- Attachment (FDA-483, 해당사 CAPA 내용)
- cc : FDA Investigator 포함

### 3. CAPA (Corrective And Preventive Action)

- FDA-483 내용 기입
- 1차 response (계획 방향/ 일정) – 2차 response (최종)
- Related Document No. (필요시 전부), Data, Picture(전/후) 등

### 4. 송부

- Fax & 국제 특송 등

## 2. US FDA 주요 실사 항목 및 관심

### US FDA

### 공 통

### EMEA

#### ■ Document traceable – Software

#### ■ Design – Hardware

#### 구조/설비

HVAC 시스템 구조/운영  
용수시스템 구조/운영

교차 오염 방지 여부  
Sanitization 효과성

적절한 size / capacity  
적절한 세척 및 유지 보수

#### Material

원자재 관련 명확한 SOP

Mix-up방지 시스템

Inventory system  
(log 와 실제 차이 여부)

#### 문서화/기록

제조기록 완전성/주기적 검토  
CAPA (수정/보완 조치)

관련 SOP 존재 여부  
각 결과의 정당성

제품의 환경 노출 가능성  
SOP와 실제 행위의 차이

#### EM

경향 분석 / Frequency

기준 및 위치 근거

샘플링 절차 및 실제 행위

- God외에는 아무도 믿지 않는다
- 문서화되어 있지 않은 것은  
아무것도 하지 않은 것  
– Show Me!

- QC result를 믿는다.
- If Design/system good,  
no Problem!
- SOP를 믿지 않는다.

## 2. US FDA 주요 실사 항목 및 관심 – 인적자원/ 교육

### 인적 자원 확보

- ◆ 적절한 규모의 작업원을 확보하고 있는가
  - 생산 부문 및 품질 부문
- ◆ Quality Unit의 인적 비율
- ◆ 적절한/명확한 Responsibility 부여
  - Job description (detail/ 부재시 등)과 실제

### Quality 평가

- ◆ QC analyst에 대한 Qualification Program 구축 여부
  - 예) 실험자 평가/인증 제도
- ◆ QA 인원의 자격/역량 확보
  - 전문적, 교육 훈련, 관리 능력 등

### Training

- ◆ Annual Plan에 따른 교육/훈련 시스템 구축
  - 예) 누가 무슨 교육을 언제 받아야...  
SOP 개정에 따른 사전 교육 받을 자 규정...
- ◆ Training 에 따른 인증 부여 시스템

## 2. US FDA 주요 실사 항목 및 관심 - CAPA

- **“Correction”** refers to repair, rework, or adjustment and relates to the disposition of an **existing** nonconformity
- **“Corrective action”** relates to the elimination of the **causes** of nonconformity
- **“Preventive action”** – to **eliminate** the cause of a **potential** non-conformity or other undesirable situation in order to prevent occurrence [ISO 8402]

### ☞ CAPA 시스템 적용

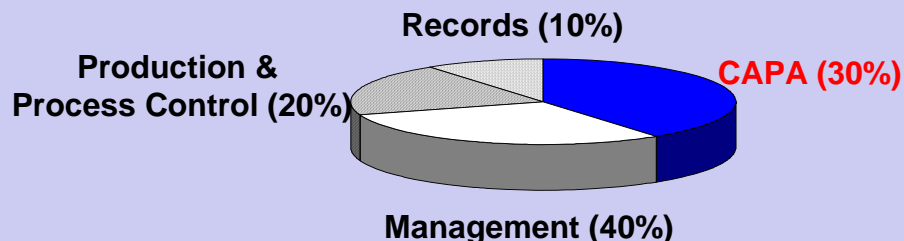
- Deviation (일탈)
- Out of Specification / 부적합
- 소비자 불만
- Internal Audit

### ☞ CAPA 시스템 Key points

- 문서화된 명확한 절차
- 처리 일정 (기한)
- investigation approach  
(근원적 문제 해결 모색)

\* CAPA (Corrective And Preventive Action)

Top Ten FDA 483 Items



## 2. US FDA 주요 실사 항목 및 관심 - 변경관리

### Change Control 시스템 구축

- ◆ 관리 시점 명확화 (언제부터 적용할 것인가)
- ◆ Level 분류에 따른 관리 : **Critical/Major/Minor의 정의 및 분류에 따른 해야 할일 사전에 마련**
- ◆ 문서화 – 절차 (확인/검토/승인) 및 과정/결과/평가/기한
- ◆ 사전 영향 평가/위험분석 실시 및 변경 후 영향 평가

### 사전 영향 평가

- ◆ Change Control에 따른 다각적 측면 고려
  - 품질측면
  - 엔지니어링 측면 / 제조 작업성 측면
  - 안정성 측면 / Validation 측면
  - 외부고객/등록 기관 승인 필요 여부
- ◆ 근거(과학적/통계적)

### 사후 영향 평가

- ◆ Change Control 결과에 대한 영향 평가 실시 및 문서화
  - **변경 후 첫 배치등에서의 평가 실시를 통한 적절성 평가**
- ◆ 제품 정기 검토와 연계하여 전반적 평가

## 2. US FDA 주요 실사 항목 및 관심 – Quality

### 1) Documents

#### A) 표준 작업 방법서 (SOP)

- 선반위의 SOP 여부
  - : SOP와 실제 비교
  - : 구 버전과 현행 버전의 관리(로그, 분배, 폐기 기록 등)
  - : 작업장내 구 버전의 존재 여부, SOP 비치 장소
  - : SOP 정기 검토, QA의 역할
  - : SOP에 대한 관리 (작성/승인/교육 등)

#### B) 문서 참고

- 방화, 출입 제한 등

### 2) 부적절한 Release

- 충분한 조사 및 결론 없이 release 여부, QA control / 승인 적절성
- Rework/Reprocessing 여부

### 3) Audit (internal & External)

- 정기적 평가 (Plan 수립) – 해외 업체 평가 포함 (승인 근거 및 분류 등)
- 수정/예방 조치, 완료 확인

### 4) 불만/ 반품 / recall

- 전체적인 Procedure 및 Role & Responsibility
- 기한
- CAPA
- simulation 여부 (recall 등)

## 2. US FDA 주요 실사 항목 및 관심 – Quality

### 5) Deviation / 부적합

- Investigation / CAPA Activity Program 구축 여부 및 수행 적절성
  - : 제조 활동중 문제 발생은 문제가 아니다!
  - : deviation 평가 누락
  - : 담당자/기한 등 포함

### 6) 제품정기검토

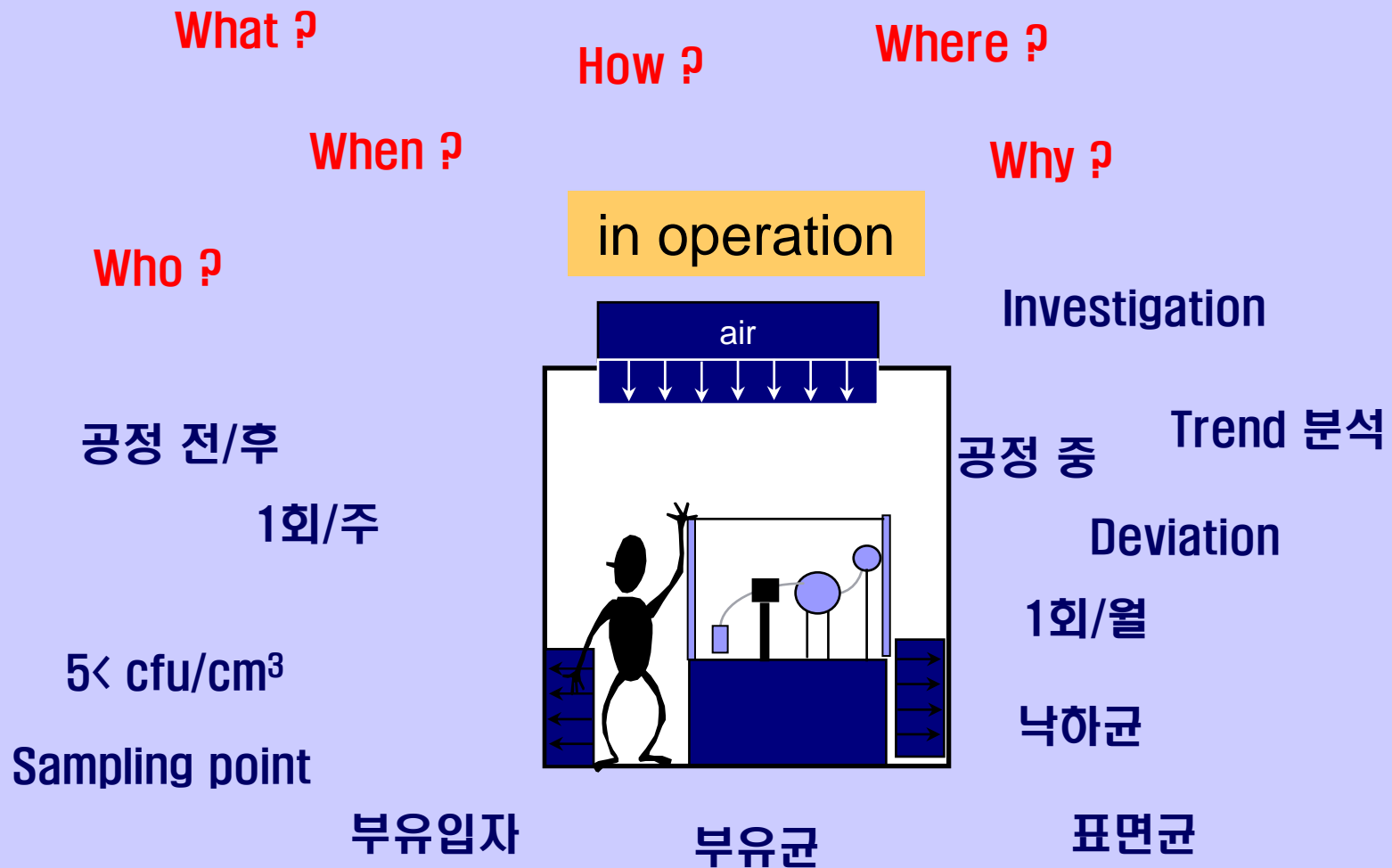
- 관리 procedure (빈도/시기/responsibility 등)
- scope 적절성
  - : Change history
    - : Raw materials
    - : Process deviation and investigation
    - : In-process test results
    - : Quality of final product
    - : Trend analysis of in-process test and final test results
    - : 공정 능력
- change control 필요성 및 실행 여부

### 7) Computerized system

- Validation 여부, Access 권한, Password의 공유 여부, 주기적 Pass word 변경
- back up 시스템
- 관련 SOP 존재 및 실행과의 차이 여부



## 2. US FDA 주요 실사 항목 및 관심 – 환경모니터링



## 2. US FDA 주요 실사 항목 및 관심 - 환경모니터링

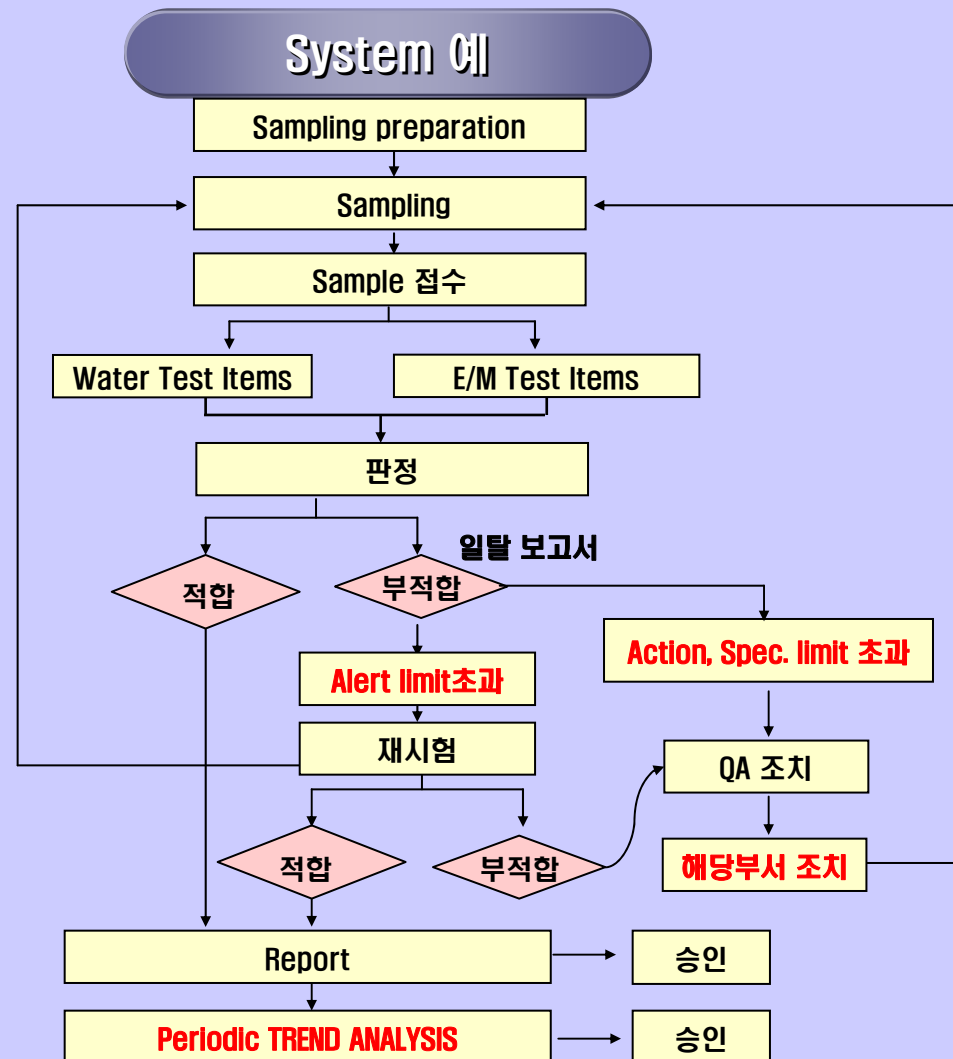
### 주요 관심사

#### 시스템 측면

- 절차 / 주기 / 항목의 강화
- Sampling 방법, 설정 근거
- 공정 시간에 따른 빈도
- 적절한 수행 인력
- 사용 기기/배지에 대한 검증
- Alert/action limit의 강화 및 균동정
- Trend 분석/정기검토에 반영

#### 실행 측면

- 이상점에 대한 Investigation
- 사전 이상점 징후 포착/대응
- 명확한 CAPA program



## 2. US FDA 주요 실사 항목 및 관심 – 환경모니터링

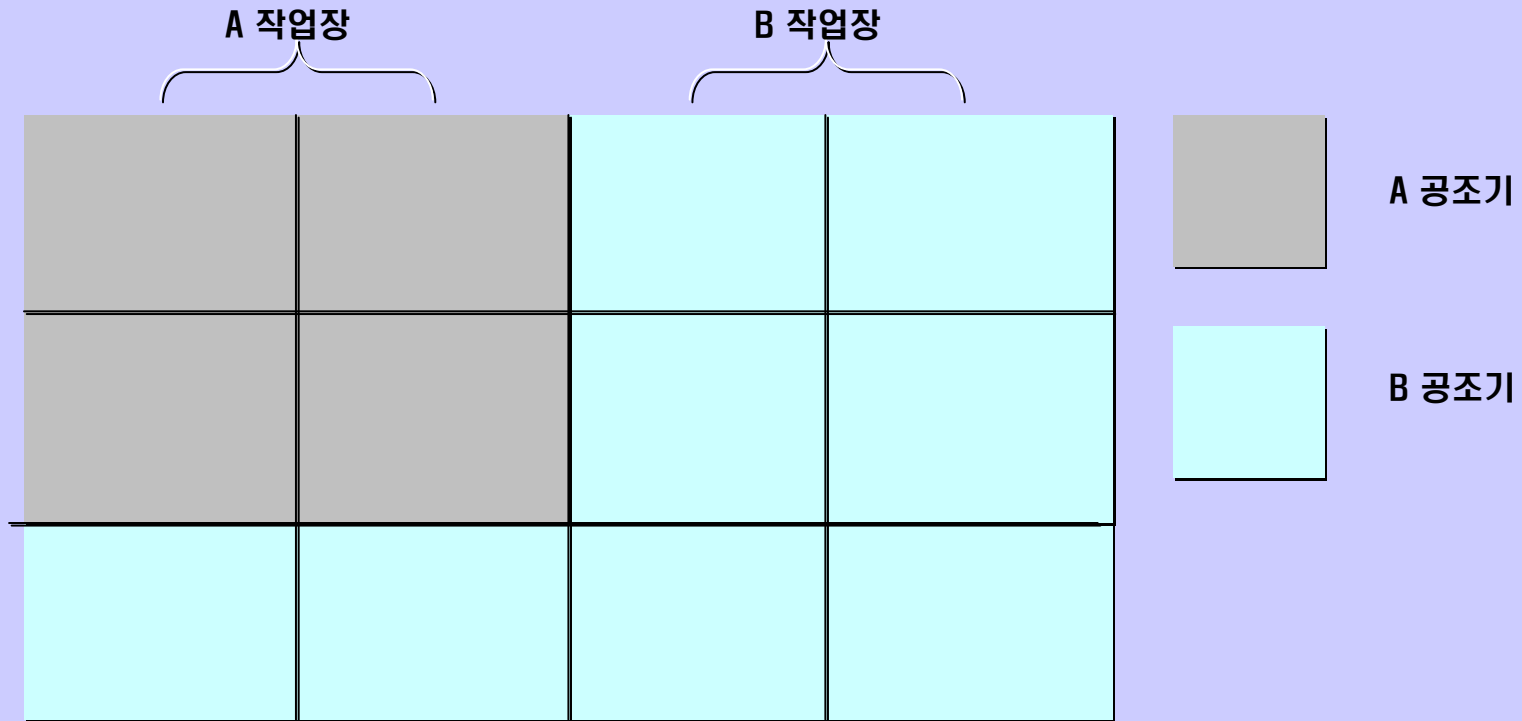
### 일반적 Observation

- 불충분한 모니터링 주기 선정
- 적절한 조치 전 지속적인 기준 이탈 발생
- Trend 분석
- 기준 선정근거의 불충분
  - : 경향분석에 근거하지 않음
  - 제품의 특성을 고려하지 않음
- 작업자 모니터링의 불충분
- 샘플링 절차의 대표성 미흡
- 제조공정 중 모니터링 미 실시
- 부적절한 모니터링 위치 선정 또는 위치 표시 누락
- 모니터링 data를 제조공정 검토와 연결시키지 않음
- 이탈사항 조사활동의 미흡
  - : 조사활동이 미결상태
  - 제품에 대한 영향평가 누락
  - 조사활동 완료시기 지연

## 2. US FDA 주요 실사 항목 및 관심 – Material

- 입고, 보관, 샘플링, 폐기의 SOP가 적절한가? (상세, 구체적?)
- SOP와 실제의 차이 ( 라벨 부착/표시/기한 포함 )
- 보관 검체 운영 및 Retest Policy 및 근거
- 혼입을 방지하기 위해 분리/구획  
: 대기 구역, 적합/부적합 반품 보관
- 칭량실 / 검체 채취실내의 오염 방지 시스템
- 온습도 관리 및 기록 (일탈 시 평가 누락 여부)
- Inventory의 불일치
- Audit trail을 통한 전방위 검토
- 용기와의 반응성 등에 대한 study/근거

## 2. US FDA 주요 실사 항목 및 관심 – 제조지원



작업장 전체 평면도 / 공조기 배치

[실사 approach]

– Cross contamination

1) 제품별 특성 / 작업별 특성 고려한 오염 risk 파악 (제품/공정)

2) 공조기의 배치 및 영역에 대한 파악 (도면)

– 상호 비교를 통한 교차 오염의 risk 파악

## 2. US FDA 주요 실사 항목 및 관심 – Lab 관련

### QC Lab

- 표준품 : History, 표준품 calibration/특성 분석, Inventory 및 보관 유지
- 내부 표준품의 제조/선정시 test 항목/평가 기준 유무  
: 선정/평가 절차 및 실험 항목등을 제시하는 SOP 등
- 사용 배지 검증/보관, 기기 분석의 Data 보관 및 Back up
- 시약 시액 관리 및 라벨 (유효기한 표시 등)
- instrument calibration program 및 실시 적절성 여부

### Test Method & Validation

- Release, IPC & Validation에 사용되는 시험법 전반/구체적 – data 세부
- 항목과 기준의 설정 근거, 평가
- Robustness에 대한 평가
- Sample의 준비 과정의 적절성
- MV결과의 SOP에의 적용

### 안정성

- Protocol & report
- 용기 및 보관 관리(chamber, 온습도 관리 등)

### OOS

- 규격 이탈(OOS)에 대한 처리 절차 명확화
- 재시험자, 반복 수, 평가 및 정기 검토 시 평가 보고서 등

## 2. US FDA 주요 실사 항목 및 관심 – 제조지원

### ■ 온습도 관련

- 각 종정 수행 requirement / 보관 조건 준수
- 온/습도 모니터링 activity
- 중앙모니터링 (센서 위치, Roof Test) / 기록 및 보관 / calibration / Back up
- 각 작업실 등 온습도 관리 SOP ( Action/alert level) vs. 실제
- 이탈 시 조치 및 조사 (알람)

### ■ Filter 관련

#### ◆ Pre & Medium Filter

- 관리 SOP
- Daily 점검 활동 수행  
: 필터 전후 풍압 차, 파손/막힘 등  
: Blower 소음, 진동 등
- 교체주기 설정(1개월 ? 6개월 ?)/기록

#### ◆ HEPA Filter

- 관리 SOP
- Daily, 주/월간 점검
- 주기적 Test 수행 및 기록  
: 풍속 (0.36~0.54 m/s) , 풍압  
particle (0.5 & 5 um)  
leak test
- Emergency program
- 교체 주기 설정 / 교체 후 Test

## 2. US FDA 주요 실사 항목 및 관심 – 제조지원

### ■ 차압 관련

- : Cross Contamination 여부 check ( Room 간 수행 공정 등 비교)
- : 차압 관리 SOP – 현장 차압계 설치 여부
  - 각 room 간 차압 기준의 설정 및 근거 (동일 Grade , 다른 Grade 간)
    - : alert / action limit 설정 , 이탈 시 조사 활동
  - 도면과 현장 실제 조사
  - 점검방식 (중앙, 수동) /기록
  - 교정 , 알람 시스템 검증

### ■ 기 타

#### ◆ 온도 Distribution 모니터링

- 저온 창고 / 창고 등 Routine과 Test 결과 상의 일치 여부
  - : 최고 / 최저, 설치 위치의 근거

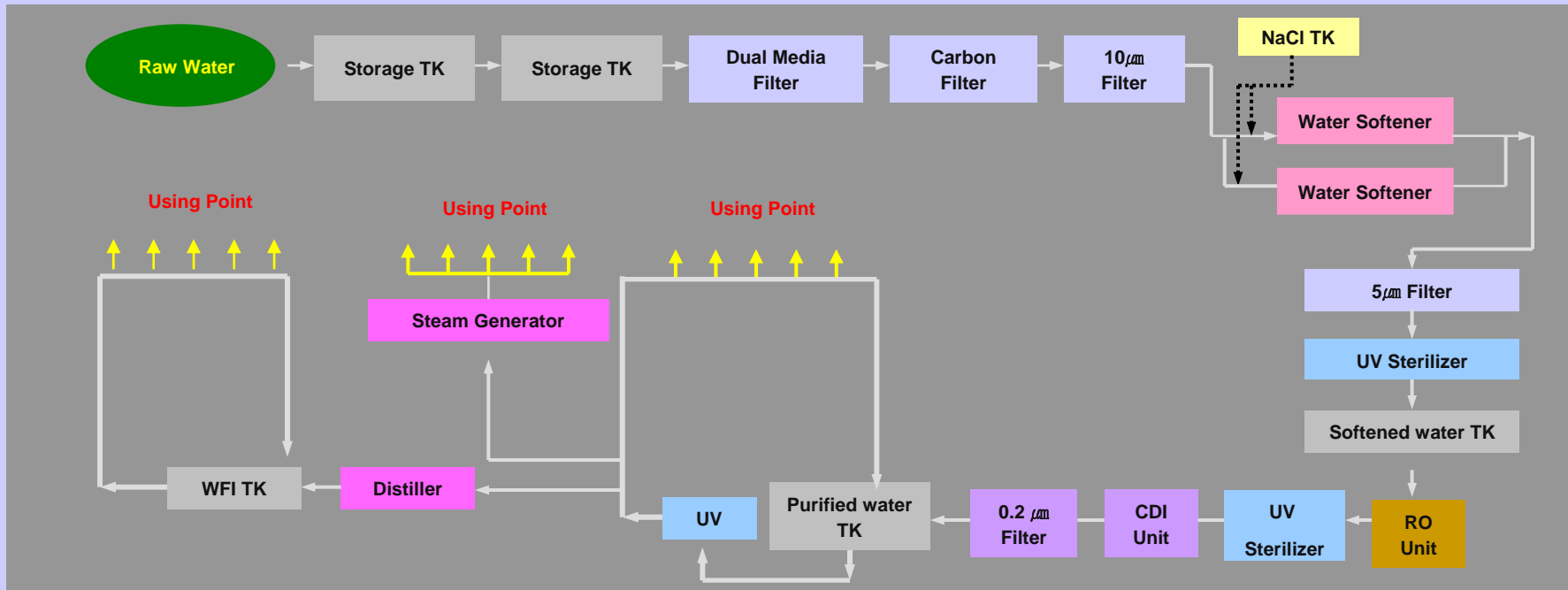
#### ◆ Breakdown/Emergency program 유무 : 가동 / 재가동 원칙

#### ◆ Duct Leak / Cleaning 점검



## 2. US FDA 주요 실사 항목 및 관심 – 제조지원

### ■ 용수 관련

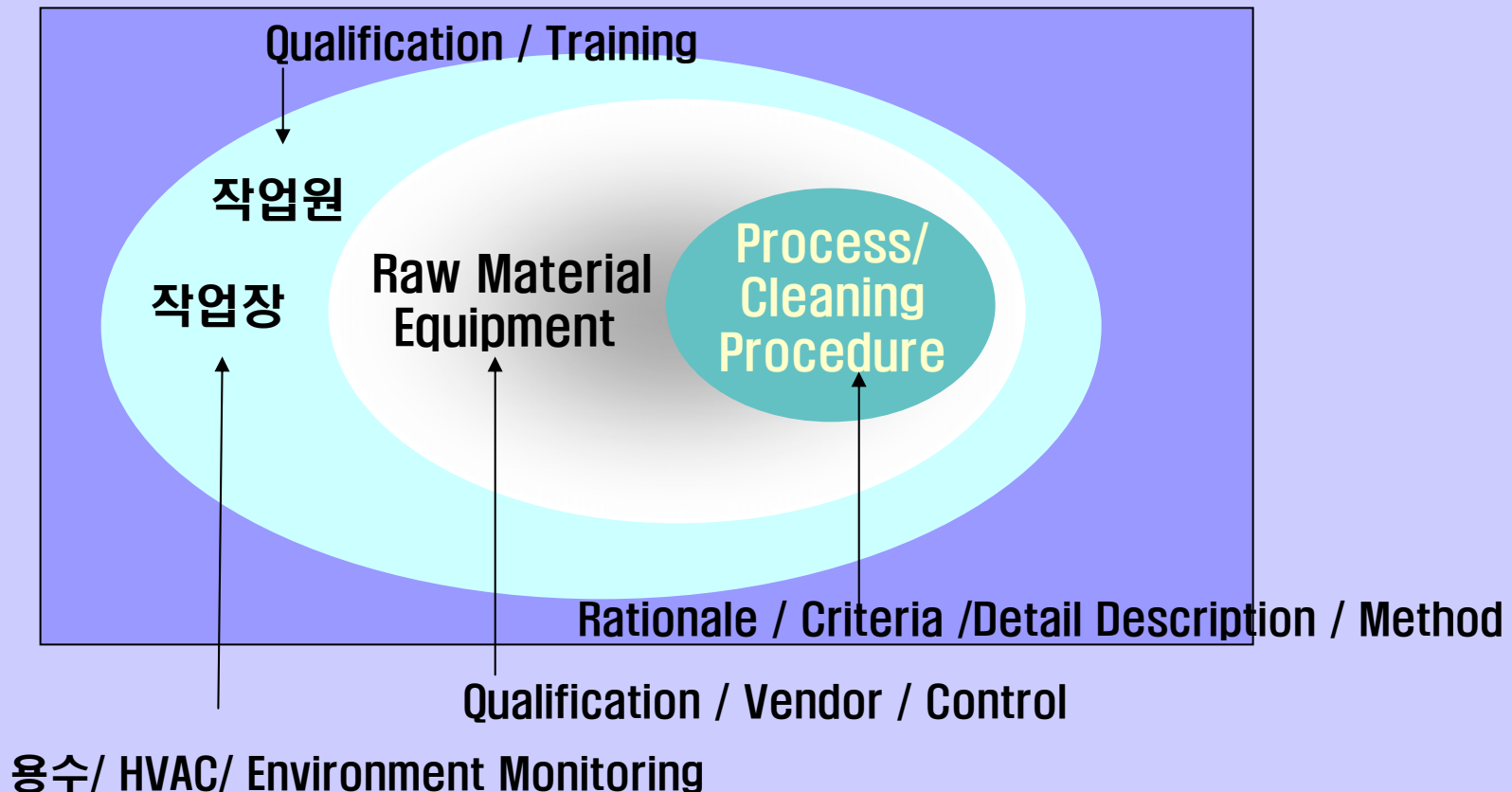


- validation – Phase I~III – 평가 결과 및 결론
    - alert / action limit 설정 근거 , 이탈 시 조사 활동
  - Control & Maintenance procedure , 기록 – Sanitization program (세척제 control 포함 )
  - Routine Monitoring
    - 경향 분석, Sampling 주기/방법, investigation & CAPA, 균 동정
  - 설비 (변경 사항 포함) & Dead leg 등
- [참조] Steam / Gas 류

## 2. US FDA 주요 실사 항목 및 관심 – Validation Activity

*Process/제품을 둘러싼 환경과  
과정의 완벽함이  
결과의 완벽함을 보증한다!*

### Documentation !!



## 2. US FDA 주요 실사 항목 및 관심 – Process 관련



## 2. US FDA 주요 실사 항목 및 관심 – Process 관련

### Equipment and Facility Qualification

- ☐ 주요 기기 Qualification (특히 열 관련 기기)에 대한 우선적 확인
  - 설정된 기준의 적절성 및 결론 도출의 과학적 접근
- ☐ Calibration – Annual Master plan, 항목 및 주기 설정 근거 등
  - 저울 관리(일상 점검 포함)
- ☐ Maintenance – Planned Preventative
- ☐ Detail Cleaning Validation – Method Validation, sampling 방법
- ☐ Change control – revalidation 여부
- ☐ Annual Validation master Plan
- ☐ 추적/연결 – Log book

### Critical Processing Parameters & Step에 대한 기대

- ☐ Scientific basis, 제품에 대해 잘 아는가?
- ☐ Critical Parameter의 선정 및 관리 여부
- ☐ 각 Step의 description : 무엇을 기대하는가? – 설정된 항목과 기준의 적절성
- ☐ In-Process Control : 설정 근거, range
- ☐ 샘플링 플랜/보관의 적절성
- ☐ Time Limit / Holding time – Stability 연계
- ☐ 도출된 결론의 적절성 여부
- ☐ Change를 포함한 Routine control에 대한 반영 여부
- ☐ 장시간의 공정에 대한 균질성, 변화 여부
- ☐ Method Validation – IPC 포함

## 2. US FDA 주요 실사 항목 및 관심 – Process 관련

### Cleaning

1) inspector의 현장 point : Product와 접촉하는 모든 표면이 CV의 대상에 포함되고 있는가?

- 장비의 구조 – 홈이 있는 구조는 세척불가
- 표면 상태 – microscopic하게 거칠면 세균/이물 제거 불가
- 재질 – 세척방법과 세척제에 견디는 재질
- 세척방법 – 온도, 접촉방법, rinse 방법, 시간
- 세척 후 보관 방법 – 세척후의 유효기간 증명
- 세척제 – 잔류농도 확인, 안전성 확인
- 일관성 – 수동 vs 자동

2) 사용된 Method의 검증, 기준의 설정 근거, 샘플 보관 적절성, Routine 평가의 반영 여부

### \* Deviation이 발생하면 ?

(inspector 견지)

Validation 수행 중 deviation은 항상 발생할 수 있다.

그러나 justification시킨 논리와 추가 확인 보고서가 필요.

더욱 중요한 것은 자체 rule에 의한 보고와 처리 수순임.

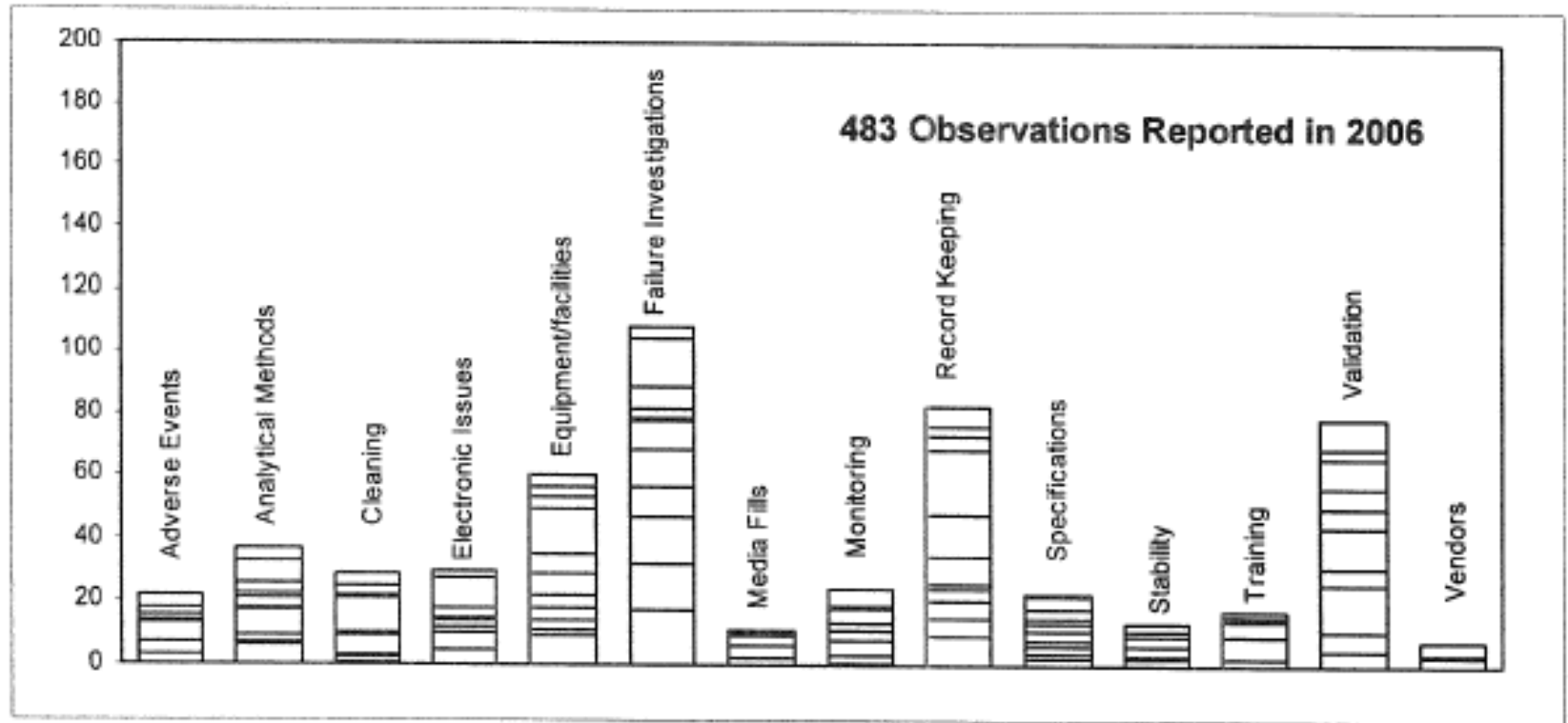
## 2. US FDA 주요 실사 항목 및 관심 – Process 관련

### Validation 관점에서 일반적 Observation (참고)

- 검증되지 않은 항목 존재
- Master plan (Protocol 포함)이 없거나 불완전
- Validation report가 공정의 validity를 증명하고 있지 않다
- Validation을 수행하는 작업자의 Qualification이 부족
- Report의 결론이 data로부터 얻어진 것이 아니다
- 중요한 parameter가 set-up 되어 있지 않다. PV에서 set up?
- Deviation에 대한 조사가 없다. 불완전하다. 사후 조치가 없다.
- Cleaning 되지 않는 부위가 존재하여 CV가 불완전하다.
- 사전에 검증되지 않은 장비를 이용하였다.
- Calibration되지 않은 센서를 사용하였다.
- Validation시 SOP가 마련되어 있지 않았다.
- Validation된 작업방법과 현재의 SOP가 일치하지 않는다.
- Holding step이 존재하나 validation되지 않음
- 각 Step별 Time limit이 없다.
- Cleaning 유지 시간이 설정되어 있지 않음
- 공정 중 EM 빈도 미흡
- 검증되지 않은 Method 로 평가
- PV에서 검증하지 않은 IPC의 Routine 생산에의 설정
- 통계적/과학적 처리되지 않은 Data
- 설정근거가 없다 (경험에 의한 근거)

### 3. FDA-483

#### cGMPs at a Glance



Adapted from BioQuality Volume 11, December 2006

# Inspection은 영업활동이다!!

- 회사의 경쟁력을 파는 것...
- 품질 보증을 통한 지속적 사업 영위
- Globalization을 위한 Inspection 대비