



## 데이터 거버넌스 및 데이터 신뢰성 관련 FDA 경고장 분석

지난 몇 년 간 데이터 거버넌스 및 데이터 신뢰성 결함 문제로 보건 당국이 강제 집행 조치를 취하는 사례가 눈에 띄게 늘었다. 보건 당국은 우수관행 품질 지침 및 규제 (GxP) 부문을 망라하는 수천 페이지의 원본 제출 문서 및 부록 문서를 검토한다. 그리고 나서 감사관들은 사전 승인 심사와 일상적인 GMP (우수 제조 사례) 실태 조사 동안 현장의 제조 및 시험 데이터를 검토한다.

그러나 생성된 모든 데이터를 검토하는 것은 그 시작조차 감사관의 입장에서는 엄두가 나지 않는 일이라 결국에는 기업이 모든 데이터를 정확하게 기록하고 보존하며 문제가 발생했을 때 적절한 조치를 취한다고 믿을 수 밖에 없다. 이러한 신뢰가 무너지는 경우는 보건 당국이 기업에 기록 조작, 보관 기간 동안 원본 기록 파쇄, 그리고 서면 및 전자 문서 부실 관리 관행 등의 문제가 있다고 판단을 내릴 때이다. 이러한 문제가 발생하면 기업은 FDA로부터 경고장, 수입 경고, 리콜 그리고 동의 명령을 받게 된다.

15년도 더 전에 FDA가 컴퓨터 시스템 밸리데이션, 실험실 컴퓨터 시스템의 감사 추적 검토, 전자 기록 보관 및 실종 기록에 대한 조사 등과 관련 문제가 있다는 내용을 담은 경고장을 발부했다. 이렇듯 FDA가 일찍이 규제 위반 사항에 대해 강제 집행을 실시 한 반면, 전 세계의 다른 보건 당국은 최근에서야 자신들의 감사 결과 발견한 유사한 결함을 언급하고 해결을 위한 조치를 시작했다. 2015년과 2016년 발행된 모든 경고장의 약 80%가 데이터 신뢰성 항목을 포함하고 있고 발간된 GMP 규제 미준수 Eudra Report의 70%가 유사한 결점을 인용하고 있다.

2015년 데이터 거버넌스와 데이터 신뢰성 결함 문제가 있다는 내용을 담고 있는 FDA의 GMP 경고장 모음집이 발간되었다. 또한 2016년 발부된 의약품 GMP 경고장에도 동일한 정보를 제공하고 있다. 이 모음집은 GMP 감사 담당자와 품질 관리 담당자가 자사 및 아웃소싱 현장에서 발생하는 데이터 거버넌스 및 데이터 신뢰성 관련 문제를 살펴보고 진단하는 데 유용한 정보가 될 것이다.

Date	Company	Country
12/15/2015	Chan Yat Hing Medicine Factory	China
12/30/2015	Irvine Stem Cell Treatment Center	U.S.
1/29/2016	Ipca Laboratories Limited	India
3/3/2016	Emcure Pharmaceuticals	India
4/1/2016	Sri Krishna Pharmaceuticals Ltd. Unit II	India
4/7/2016	Apotheca Supply Inc	U.S.
4/12/2016	Florida Institute of Reproductive Sciences and Technologies	U.S.
4/14/2016	Polydrug Laboratories Pvt Ltd	India
5/12/2016	Tai Heng Industry Co., Ltd.	China
5/16/2016	BBT Biotech GmbH	Germany (Europe)
5/19/2016	Megafine Pharma Ltd	India
6/16/2016	Shanghai Desano Chemical Pharmaceutical Co.	China
6/21/2016	Chongqing Lummy Pharmaceutical Co.	China
6/22/2016	Guangzhou Haishi Biological Technology Co.	China
7/12/2016	Genpak Solutions LLC	U.S.
7/19/2016	Xiamen Origin Biotech Co., Ltd.	China
8/2/2016	Adamson Analytical Laboratories Inc.	U.S.
8/4/2016	Zhejiang Medicine Co., Ltd. Xinchang Pharmaceutical Factory	China
8/5/2016	Noven Pharmaceuticals	U.S.
8/10/2016	Huzhou Aupower Sanitary Commodity Co., Ltd.	China
8/11/2016	Zhejiang Hisoar Pharmaceutical Co.	China
8/12/2016	Unimark Remedies Ltd.	India
8/15/2016	Frontida	U.S.
8/25/2016	Pan Drugs Limited	India
8/25/2016	Lima & Pergher Industria e Comercio S/A	Brazil
9/6/2016	Hebei Yuxing Bio-Engineering Co. Ltd.	China
9/12/2016	Mappel Industria de Embalagens, S.A.	Brazil
9/15/2016	Nippon Fine Chemical Co.	Japan
9/26/2016	Delarange Cosmetics and Healthcare BV	Netherlands (Europe)
9/29/2016	Laboratoire Sintyl S.A.	Switzerland (Europe)
9/29/2016	Yangzhou Hengyuan Daily Chemical Plastic Co Ltd	China
10/13/2016	Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company	Hungary (Europe)
10/18/2016	Interpharma Praha A.S.	Czech Republic (Europe)
10/19/2016	Beijing Taiyang Pharmaceutical Industry Co Ltd	China
11/8/2016	Sekisui Medical Co., Ltd.	Japan
11/8/2016	Srikem Laboratories	India

표 1 : 데이터 신뢰성 결함에 대한 경고장 (2016년)

표 1의 리스트는 데이터 신뢰성 결함으로 경고장을 발부받은 나라, 특정 제조 시설(회사)명, 발부 날짜를 담고 있다.

이 중 첫번째 두 개 경고장은 2015년의 감사에 대한 내용이나 2016년 발부 되었고 작년 리스트에는 포함되지 않았다. 각 나라별로 구분을 짓기 위해 색을 칠했고 유럽 내 모든 국가는 (유럽)으로 그룹화하였다.

Country	Number of Warning Letters with Data Integrity	
	CY2015	CY2016
China	2	14
India	10	9
U.S.	0	7
Europe	2	6
Brazil	0	3
Japan	0	2
Thailand	1	0
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>41</b>

표 2 : 데이터 신뢰성 관련 각 나라별로 발부된 경고장 수

표 2는 작년 및 올해의 각 나라별로 발부된 경고장에 대한 내용이다.

올해 중국은 가장 많은 경고장을 받은 나라이며 인도가 그 다음이다. 주목해야 할 것은 2016년 (CY2016) 미국의 7개 사가 데이터 신뢰성 결함 문제로 경고장을 받았으며 2015년 (CY2015)에는 한번도 받지 않았다는 사실이다.

브라질과 일본은 올해 각각 3개, 2개의 경고장으로 새로 리스트에 이름을 올렸다. 도표 1은 표 2를 도표화한 것이다.

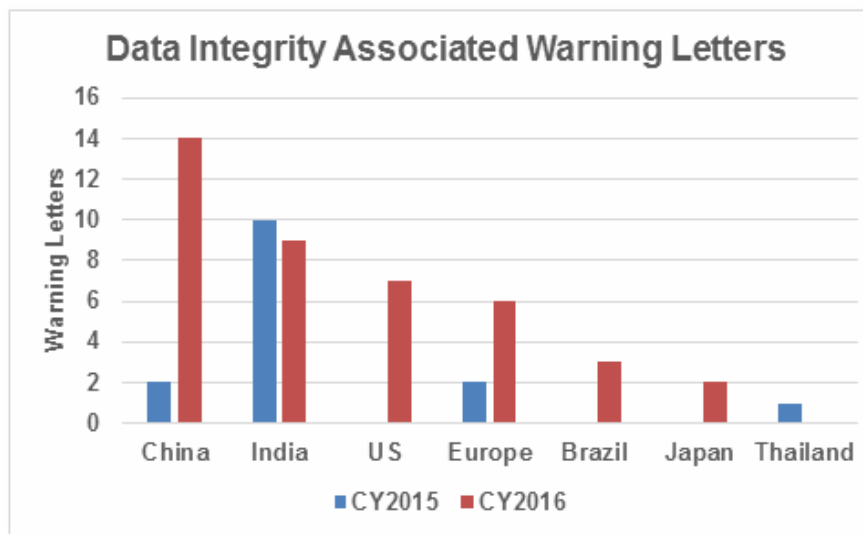


도표 1 : 나라 별 데이터 신뢰성 경고장 (CY2015 및 CY2016)

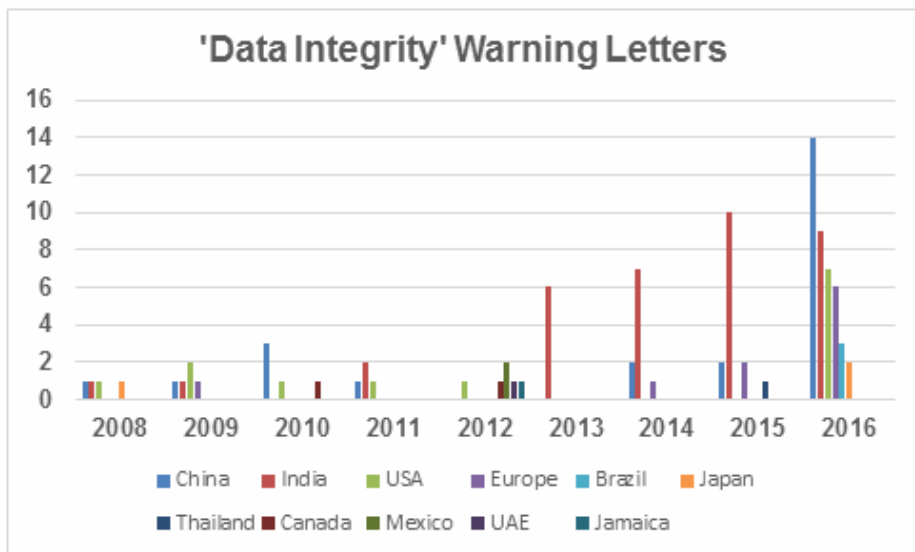


도표 2 : 나라별 데이터 신뢰성 경고장 수 (2008-2016)

Regulation	Topic	Number of Times Cited
211.68 (a and b)	Automatic, Mechanical, And Electronic Equipment	7
211.22 (a and d)	Responsibilities of the Quality Control Unit	5
211. 194 (a)	Laboratory Records	3
211.160 (a and b)	Laboratory Controls, General Requirements	3
211.165(a)	Testing and Release for Distribution	2
211.188	Batch Production and Control Records	2

표 3 : 2016년 발부 경고장에서 인용된 규제 및 그 인용 횟수

도표 2는 2008년부터 2016년까지 각 나라 별 데이터를 보여주고 있다. 미국, 중국, 인도 그리고 '유럽' 카테고리에 해당하는 국가는 여러 해에 중복으로 등장했다. 몇 개 국가는 한 해 혹은 두 해 정도 나타났다. 주목할 점은 미국의 경우 2013년, 2014년 2015년을 제외하고는 데이터 신뢰성 결함 문제로 경고장을 받았으며 2016년에는 세번째로 가장 많이 경고장을 받았다.

표 3은 경고장에 어떤 규제가 언급되었는지 보여준다. CY2016년에 수집된 경고장에서 명시한 결함 문제의 많은 경우 그 이유가 되는 해당 규제를 언급하지 않았다. 주로 기업이 응답해야 하는 FDA로부터의 결론 혹은 데이터 신뢰성 복원 지시 사항을 담고 있다. 많은 경고장이 API 제 조사에 발부된 것으로 완제 의약품에 적용되는 21 CFR 211은 인용하지 않았다. 아래 인용된 규제 외 아래의 규제 조항이 각 한번씩 언급되었다.

211.100(b), 1271.50(a), 211.165(e), 211.180(e), 211.137(a), 211.180(a), 211.101, 211.186(a), and 211.42(c).

과거 15여 년 간 그래 왔듯이 FDA는 기존 GMP 규정(prediate rule) 관련 규제 집행에 초점을 두고 있다.

## 데이터 신뢰성 문제를 피하기 위해 기업이 취할 수 있는 12가지 행동

21 CFR의 열한번째 항목은 전자기록과 전자서명이 기존 기록물(Documents)과 동일한 신뢰성을 확보할 것을 법률적으로 강제하고 있는 조항으로 도입한 지 20년이 되었지만 전자 기록에서의 데이터 신뢰성을 위해 점점 증가하고 있는 규제 조치이다. 지난 2년 간 약 80%의 경고장에서 데이터 신뢰성이 언급되었고 다른 규제 당국 또한 이 분야에 대한 규제에 동참하고 있다.

영국 의약품 안전청(MHRA)이 2015년 가장 먼저 이 분야 지침을 만들었으며 2016년에는 개정 초안을 발간했다.

유럽 식품의약품국(EMA), 세계보건기구 (WHO), 의약품상호실사협력 기구(PIC/S), 호주, 캐나다 그리고 중국이 2016년 그 뒤를 이었다.

무엇보다 데이터 신뢰성은 제조(GMP) 분야에만 국한되지 않고 임상(GCP) 분야도 포함하는데 이에는 생체활성도 및 생체동등성 연구를 수행하는 사이트 내에서 문제가 발견되는 극적인 사례들이 있다.

이러한 기업들의 입장에서 보면 수백 개의 제품이 영향을 받는 것이다. 연구 후원자들은 데이터가 믿을 만한지를 생각해야 하고 자주 다른 사이트에서도 연구를 재수행해야 한다.

그렇다면 기업이 어떻게 규제 당국의 개입 전 이 문제를 예방 혹은 감지하고 조치를 취할 수 있을까? 다음의 12 단계가 있다.

### 일반적 단계

1. 보복 조치 없이 실수 보고를 독려하는 기업 문화를 만들고 이를 유지하라
2. 규제 당국의 이의 제기는 당연한 일이다. 중요한 것은 기업이 생산하는 데이터를 규제 당국이 신뢰하는 것이다.
3. 관련 규제 및 권고안의 의도와 적용 사례를 읽고 이해하라. 세계보건기구와 MHRA의 권고는 대부분의 규제 당국과도 관련이 깊은 개별 사례를 제공한다.
4. Form 483 (서류), 경고장, 수입 제한, GMP 미준수에 대한 EU 보고서 그리고 세계보건기구의 우려 사항 통보를 포함한 집행 조치를 모니터하라. Form 483을 제외한 나머지 내용은 인터넷에서 무료로 열람이 가능하며 Form 483은 유료 구매가 가능하다. 대부분의 보건 당국은 산업무역협회 회의에서 프레젠테이션을 하는데 이 때의 슬라이드 발표자료는 추가적인 인사이트를 제공한다. 당신이 인터넷을 통해 그리고 외부 GxP 감사 프로그램에서 배우는 대로 실행하라.
5. 데이터 신뢰성이 적용되는 대상은 종이 기록 그리고 종이 기록과 전자 기록이 서로 겹치는 지점임을 기억하라.
6. GxP 컴퓨터 시스템 컴플라이언스 업무를 IT 부서의 일로만 생각하고 말하지 말라. IT 부서는 기술적인 전문성은 있으나 GMP 요구사항 관련하여서는 전문가라고 할 수 없다. GxP 컴퓨터 시스템 컴플라이언스는 IT 및 품질 담당 부서 간 이해관계자들의 협업이다.

## 구체적인 행동 단계

7. 데이터 거버넌스 프로세스를 개발하고 실행하여 그 프로세스 안에서 GxP 데이터가 정확해야 하며 믿을 만하고 수명주기 동안 잘 보관되어야 하는 귀중한 기업 자산으로 여겨져야 한다.
8. GMP 컴포넌트를 포함한 엔터프라이즈 시스템, 실험실 시스템 그리고 제조 시스템 등 모든 컴퓨터 시스템의 데이터와 프로세스 플로우를 도표화하라. 이 정보는 위험 기반 조치를 수립하고 이행하는 데 핵심이다.
9. 위험 기반 접근법을 취해 시스템이 의도된 목적에 맞게 작동하는지 검증하라. 시스템에는 컴퓨터 하드웨어, 소프트웨어, 주변 기기, 네트워크 인프라, 운영장비 그리고 표준 운영 절차를 포함한 관련 문서 등이 포함된다. Part 11을 준수하는 소프트웨어는 다른 컴포넌트는 다루지 않기 때문에 이 소프트웨어를 구매하는 것 만으로는 충분하지 않다.
10. 위의 8 단계에서 언급된 시스템의 빈틈 문제를 평가하고 보건 당국의 특정 데이터 거버넌스/신뢰성 지침 뿐만 아니라 기존 GMP 규정 요구 사항을 고려해야 한다. 핵심이 되는 부분을 다루고 원본 데이터를 구성하는 요소가 무엇인지 확인하고 원본 데이터와 핵심 메타데이터 (감시 추적)이 제대로 검토되는지 확인하라.
11. 결함이 있다고 판단되면 임시 제어를 집행하고 그 조치가 적절한 것임을 문서화를 하고 합당한 이유를 기술하라. 명확히 계획된 타임라인 동안 완전히 시스템 순응적인 솔루션을 이행하는 것을 목표로 하라.
12. 복원 / 해결 조치가 비용이 많이 들고 시간이 많이 드는 것임을 인지하라. 해결하는 동안 발견되지 않았던 추가적인 문제를 새로 밝혀낼 수도 있다. 즉각적으로 복원되고 해결될 것이라 기대하지 말라. 보통은 몇 년이 걸리는 프로세스이다. 계속해서 이행하라.