

# 제목: FDA의 품질 매트릭스 발의에 대하여

## 내용 소개

제약 제조사 품질 운영에 대한 FDA의 감시는 더욱 전략적, 리스크 기반 접근을 시도함으로써 지난 10년 이상에 걸쳐 발전되어 왔다.

약품 사용의 급증, 급격히 복잡해진 글로벌 제약 연구와 제조 환경, 급증하는 약품 부족, 리콜 및 다른 품질 문제는 FDA가 제약 품질국(OPQ: 제품 품질에 전념하는 약품 평가 및 조사 센터(CDER) 산하의 단위 조직)을 신설하게 만들었다.

2015년 7월, FDA는 품질 매트릭스 지침서 초안을 발행했다. 지침서는 FDA가 앞으로 제약 제조사에게 제품과 제조 공장에 대한 품질 매트릭스를 제출하도록 어떻게 요구할 것인지에 대한 개요였다. FDA는 이런 매트릭스들을 리스크 기반 감사 계획과 약품 부족을 예상하기 위해 사용할 것이다. 제조사들은 2016년에 주요 매트릭스에 대한 데이터를 수집할 의무가 있고, 2017년에는 FDA에 매트릭스들을 제출할 필요가 있을 것으로 예상된다. FDA 품질 매트릭스 프로그램은 고품질 공정을 위해, 제품에 대한 감사 빈도를 감소시켜 제약 제조사들에게 잠재적 이익을 준다. 지침 초안서는 제조사들의 시간, 노동력, 적합성 관련 비용에 대한 불안감을 덜어준다.

### 이 글에서는, 다음에 대해 조사 했다:

- FDA가 왜 품질 매트릭스를 지침 초안서로 기반으로 요구하게 된 요인
- FDA가 품질 매트릭스 지침 초안서의 필요성을 느낀 이유
- 매트릭스가 어떠한 내용인지 제조사 입장에서 설명
- 제조사가 FDA에 데이터를 제출하는 방법과 시기
- 이 초안에 따르도록 시도했을 때 발생할 수도 있는 잠재적 문제

## 제약 산업에 대한 FDA 품질 관리의 변화

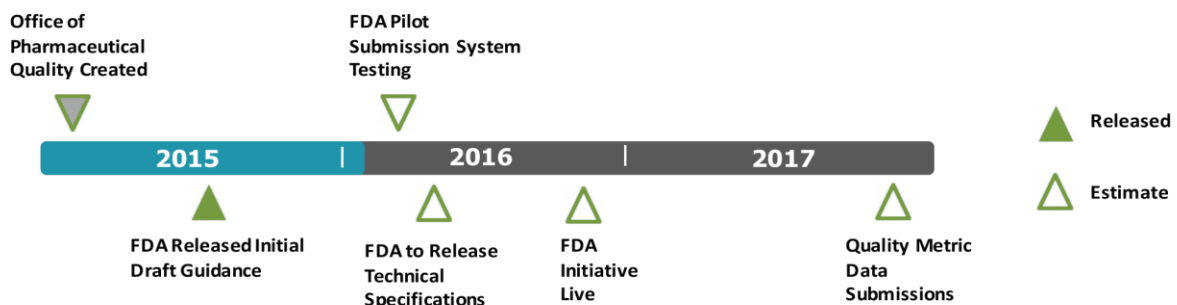
연방 식품, 약품, 화장품 법률은 FDA가 2년 마다 최소 한번은 국내 제약 공장을 감사하도록 요구한다. FDA에 따르면, "등록된 제약 시설의 수는 최근 25년 동안 400% 이상 증가했다." 그러나 같은 기간 동안에 "수행된 CGMP 감사 건수는 60% 이상 감소했다." 2004년 9월 리포트에서, FDA는 다음과 같이 기술했다. "FDA는 이 법적 요구사항을 충족하는 자원을 더 이상 가지고 있지 않다."

지금까지 약품 부족현상은 심각한 문제이고 점차 증가하고 있다. 미국 정부 감사원(GAO)은 "공급 부족과 제한된 제조량을 초래하는 품질 문제는 최근 약품 부족의 근본적 원인으로써 자주 언급된다."고 보고했다. 가장 자주 언급되는 근본적 약품 부족의 원인은 품질 문제 발생 후 제조 중단 또는 느린 속도의 생산 재가동이 공급 부족의 주요인이다.

약품 공급의 안정성과 공급능력을 더욱 효율적이고 효과적으로 반영하면서, 제약 제조사의 품질 운영을 측정해야 하는 필요성과 약품공급 능력 및 안정성 확보에 대한 향상 요구는 FDA의 규제들에 큰 영향을 미쳤다.

제약산업에 대한 규제 감독은 감사를 표준화, 간소화하기 위한 FDA 노력과 함께 좀 더 리스크 기반 접근으로 꾸준히 변화하고 있다. (아래 그림 참고)

1. 제약 품질국 설립
2. FDA 초기 가이드라인
3. FDA가 문서제출 시스템 파일럿 운영
4. FDA의 기술 스펙 발표
5. FDA의 법안 발의 상용화
6. 품질 매트릭스 데이터 제출



## 2002년 : 21세기 제약 cGMP : 리스크 기반 접근

2002년 8월, FDA는 제약 제조와 제품 품질의 규제를 강화하고 현대화하기 위한 2년간의

제약 cGMP 초안을 발행했다. 초안은 다음의 목적을 가지고 있다:

- ✓ 제약 산업이 새로운 기술 발전을 신속히 도입할 것을 권장
- ✓ 제약 생산이 품질 보증의 모든 면에서 품질 시스템적 접근의 구현을 포함하는 현대적 품질 관리 기술의 산업 적용을 가능하게 함.
- ✓ 중요한 이슈에 대해 산업과 FDA 양쪽 모두 리스크 기반 접근의 구현 권장
- ✓ 규제 검토, 적합성, 감사 정책이 최신 제약 과학에 기반하도록 권장
- ✓ FDA의 강화된 품질 시스템을 FDA의 업무 프로세스와 결합하고 검토, 감사 수행관련 규제 정책을 연계함으로써 FDA 약품 품질 규제 프로그램의 일관성과 효율성 강화
- ✓ 현재의 CGMP 프로그램을 검토한 후, FDA는 2004년 9월에 초안에 대한 최종 리포트를 발행했다. 이 리포트에서, FDA의 품질 시스템과 리스크 관리 접근에 기반하는 제조 품질의 규제 감독에 대한 새로운 틀을 만들 것이라고 발표했다. 이들을 테스트 하기 위해, FDA는 정기 감사를 위한 약품 제조 시설을 우선 선별(SRP)하는 리스크 기반 감사 모델을 시행했다. 이 파일럿 테스트 동안에, FDA는 미국내의 제조 공장에 대한 공장 위험 잠재가능성을 평가했고, 우선 감사 순위를 선별하기 위해 활용했다. 과거에는 약품 평가 및 조사 센터(CDER)가 멸균 약품, 처방 약품 및 신규 등록약품을 고 위험으로 분류했다면, 이제 FDA는 리스크 순위에 따라서 감사 결정을 통보하는 공식 모델을 가지게 되었다.

## 2012: FDA 안전 및 혁신 법안 (FDASIA)

2012년 7월, FDA는 공공 보건을 보호하고 발전시키기 위한 감독기관의 능력을 향상시키고 FDA의 권위를 증가하도록, FDASIA 법안을 만들었다;

- ✓ 혁신 의약품, 의료 기기, 복제 약품과 바이오 시밀러 제품의 검토를 위한 기금을 의약 산업으로부터 사용자 수수료 명목으로 징수할 권한 부여
- ✓ 안전하고 효과 있는 제품에 대해 신속한 환자의 접근이 가능하도록 혁신을 장려
- ✓ FDA 업무 진행에 관련된 이해 관계자들의 참여 확대
- ✓ 약품 보급망의 안전성 향상

연방 식약 화장품(FD&C) 법안 조항 510은 FDA의 리스크 기반 스케줄에 따라서, 약품을 처리, 혼합, 유통, 준비, 제조하는 등록기업을 조사하는 것을 강제하는 FDASIA 조항 705로 수정되었다. 수정조항은 FDA가 국내 제약 시설에 대하여 최소한 2년에 한번 이상 감사를 실행한다는 기존 조항을 대체했다.

### **수정안은 FDA가 다음 요인들에 기반했음을 명시한다:**

- 제조시설의 규제사항 준수 기록
- 제조시설과 관련되어 발생한 리콜의 기록과 원인
- 제조시설에서 제조, 준비, 조제, 혼합 된 약품에 내재된 위험성
- 지난4년 내에 조항704에 의거하여 시설의 감사실행 여부를 포함하는 감사 빈도와 기록
- 조항809에 입각하여 외국 정부 혹은 외국 정부의 감사기관에 의한 시설의 감사 여부
- 감사 자원을 효율적으로 할당할 목적으로 해당 장관에 의해서 필요성과 적합성이 제기된 그 외 요인들

## 2015년: FDA 제약 품질국(OPQ) 개설

2015년 1월 FDA는 약물 평가 및 조사 센터(CDER) 내에 제약 품질국(OPQ)을 새로 신설했다. 강제성 없는 약물 품질 업무를 하나로 관리함으로써 품질에 대한 의견을 하나로 모으고, 약물의 관리주기를 통해 품질 관리를 개선했다. 제약 품질국은 FDA가 이미 전개하고 있는 의약품 안전과 품질을 한층 강화 시키는 프로그램을 마련했다.

제약 품질국의 목표 중 하나는 국내 또는 해외의 모든 제조사 그리고 모든 약물 (신규 약물, 복제약품, 소매의약품)에 걸쳐 일관된 약물 품질 프로그램을 만드는 것이다. 이것은 FDA의 사전 & 사후 시장 검토보다 제품 주기에 초점을 맞추므로써 약물 품질을 감독할 수 있게 해준다.

### 제약 품질국은 약물 평가 및 조사 센터(CDER) 내에서 다음의 수단을 제공한다:

- 도입 검토와 시설 감사를 통합함으로써 품질 약물 평가의 질 향상
- 산업에 대한 일관적이고 임상적으로 부합되는 분명한 기대치를 반영
- 혁신적 의약품과 복제 의약품 모두에 대한 사전 사후 승인을 살핌으로써 품질에 대한 주기적 접근 구현
- 약물안전과 효과에 영향을 미치는 임상 관련 제품 요인에 기반한 리스크 평가
- 현대적이고 더 효율적인 제조 기술 권장
- 제약 산업에서 제조의 상태를 감시하기 위해 견고한 분석과 감시 기술에 집중

## 2015년 FDA가 품질 매트릭스 지침서 초안 발행

제약 품질에 대한 감독을 향상 시키기 위한 FDA 업무 중, 최신의 작업은 2015년 7월에 품질 매트릭스 지침 초안을 발행한 것이다. 지침서는 CDER이 제약 제조 산업에서 끊임없는 개선과 혁신을 지원하도록 어떻게 데이터와 품질 매트릭스를 수집하는지에 대해 설명했다. OPQ 체제 아래서 FDA는 감사에 앞서 제품과 공장 별 품질 매트릭스 데이터를 수집하기 위한 정당성을 부여했다. 이것은 수많은 품질 매트릭스를 가진

회사가 방문 감사를 줄일 수 있다는 것을 의미한다. 사전 예방적 품질 관리를 장려하기 위한 지침서의 초점은 단지 사후 시장 감시를 하는 수동적 경향에 비해 고품질의 안전한 제품을 제공하기 위함이다. 이러한 리스크 기반 접근을 통하여 FDA는 예상 능력을 키워서, 미래의 약품 부족현상을 완화시키고, 또한 제약 제조 산업에서 최신의 혁신적 품질 관리시스템을 구현하도록 격려한다.

## FDA의 품질 매트릭스 지침서: 왜, 무엇을, 어떻게, 언제

FDA가 제약 산업에서 오랫동안 품질 감시에 대한 리스크 기반 접근을 추진하는 동안에, 품질 매트릭스 지침 초안서에 대한 요구는 초석을 마련했고, 제약 제조사는 잠재적으로 새로운 규제사항에 부합하도록 요구된다.

### 왜 품질 매트릭스가 필요한가?

더욱 많은 제약 제조사들이 수많은 약품을 전세계 공장에서 생산하고 있다. FDA가 제약 산업에 대한 감독과 품질 개선에 큰 도약을 하는 동안에도, 약품부족, 리콜, 그 외 여러 품질문제는 여전히 발생하고 있으며 이러한 문제는 반드시 검토되어야 한다. 불필요한 FDA 감사는 FDA와 제조사 양쪽 모두에게 부담이고, FDA가 심각한 위험을 가진 제조사에 대해 업무를 집중하는 것을 방해한다. 제품과 제조 공장 별 품질 매트릭스를 제출하도록 요구함으로써, FDA는 품질에 대한 측정 프로세스에 우선 순위를 정함으로써 특정 제조사의 위험 정도를 결정할 수 있다.

FDA의 리스크 기반의 사전 대책 접근은 감독기관, 제조사 및 광범위의 건강제품 공급자들과 환자들이 필요시 더욱 안전한 약품공급이 가능하도록 해준다.

## 제조사들에게 예상되는 이익

제약 제조사는 현재 공정과 제품의 품질을 평가하는 주요 데이터를 수집하고 분석한다. 이들 대부분은 감독기관이 제약 품질의 산업 전반에 대한 시각을 제공할 수 있도록, FDA가 이 데이터를 활용하는 것을 지지한다. 이러한 접근은 제조사가 다음과 같은 사항을 할 수 있게 해준다:

- FDA의 매트릭스에 기반한 품질 평가
- “낮은 위험 수준”을 입증함으로써, FDA의 감사 횟수를 줄이고, 궁극적으로 제조사의 노력, 시간, 비용을 절감
- 제조사가 다른 회사와 비교하여 어떻게 품질관리 측정을 하고 있는지 비교평가 가능.

## FDA 품질 매트릭스에 대해서 알고있는 사항들

지침 초안서는 FD&C 법령에 따라서, 제약 제조사들에게 FDA가 요청한 기록과 정보를 제공하도록 요구할 권한이 있다고 설명하고, 지침서가 완료되면 제조사가 만들어야 할 초기 요청 자료를 논의하고 있다.

### 지침 초안서에 기술된 대로, FDA는 각 설비의 소유주나 작업자로부터 품질 매트릭스 데이터를 요구할 의도이다:

- FDA에 등록해야 한다. (조항 510),
- 포장된 약품의 제조에 사용된 활성 제약 원료(API) 혹은, 완제품 복용량 형식(FDF)의 제조, 준비, 조제에 관련되며 이것은 하청계약 연구소, 하청계약 포장업체, 하청계약 소독업체 외 제조에 관련된 모든 시설을 포함한다.

### FDA는 “품질 매트릭스”를 다음과 같이 정의 한다:

- 제품 또는 공정에 대한 품질의 객관적 측정
- 공장에 대한 품질의 객관적 측정
- 제약 품질 관리 시스템을 포함하는 제약 제품의 제조와 관련된 시스템의

## 효율성에 대한 객관적 측정

FDA는 제조 시설과 제품에 내재된 위험을 이해하기 위해 품질 매트릭스를 사용할 의도이며, 감사자원의 효율적 할당을 결정하는 품질평가 기초 자료로서 이를 이용할 계획이다. FDA는 품질 매트릭스가 리스크 기반 약품 감사 계획에 중요한 정보를 제공할 수 있고, 감독기관이 약품 공급 부족을 초래하는 제조 환경을 더 잘 감지할 수 있도록 도와주는 중요한 역할을 한다고 생각한다.

## FDA 품질 매트릭스 요구사항

- ✓ FDA는 제조사들이 제품 별/공장 별 품질 데이터를 수집하고 제출할 것을 요구한다.
- ✓ 제조사들은 1년(12개월) 단위로 데이터를 수집하도록 요청된다.
- ✓ 데이터는 최종 수집된 날로부터 60일 이내에 FDA에 제출되어야 한다.

## FDA에 데이터 제출

지침 초안서에 따라, FDA는 제조사에게 FDA가 품질 매트릭스를 계산하기 위해 사용할 다음 데이터를 제출할 것을 요청할 예정이다;

- 총 시도된 로트 수
- 총 부적합 로트 수
- 보류처분으로 판정되었던 총 로트 수
- 총 OOS 결과 수
- 안정성 시험이 수행되고 출하된 총 로트 수
- 실험실 오류로 인해 유효하지 않았던 OOS 총 수
- 제품에 대하여 접수된 제품 품질 불만 총 수
- 추가 제조를 위한 유통 출하된 총 로트 수



- 매년 기한일 30일 이내에 작성 완료된 관련된 APR 이나 PQR의 총 수
- 제품에 대하여 필요한 APR 이나 PQR의 총 수

현재 FDA는 제조사들이 법 시행 후 1년 동안의 데이터를 분기별로 구분하여 제출할 것으로 예상된다. 제조사는 리포트 제출 기간의 기한일로부터 60일 이내에 그 데이터를 제출할 필요가 있다. 예를 들어 FDA가 제조사에게 2016년 10월 1일부터 2017년 9월 30일까지의 자료를 요청한다면, 리포트는 2017년 12월1일 까지 감독기관에 제출되어야 한다.

제조사들은 데이터가 요청된 각 시설로부터 수집된 데이터를 포함하는, 약품의 각각의 완제 복용량 형식 리포트와 각각의 활성 제약 원료 리포트를 제출해야 할 것이다. FDA는 회사의 품질 관리 부서(QCU)가 이런 리포트를 수집하기 위해 가장 좋은 위치일 것이라 지적했다( 21 CFR 211.22.에 기술). FDA는 제조사들이 다운로드 폼을 이용하여 매트릭스 데이터를 제출할 수 있을 것으로 예상했다.

## 메트릭스 계산

**FDA는 각 제품과 시설에 대해 다음 품질 메트릭스를 계산하기 위해, 회사들이 제공한 데이터를 이용할 것이다.**

- 로트 적합 비율 =  $1 - x$  (부적합 로트 수 / 같은 시간대에 같은 시설의 총 로트 수)
- 제품 품질 불만 비율 = 제품 품질 불만 수 / 같은 시간대에 출고된 제품의 총 로트 수
- 유효하지 않은 OOS 비율 = 완제품 OOS 발생 수 / 같은 시간대에 같은 시설에서 테스트한 총 횟수
- 정시 APR 또는 PQR 비율 = 매년 기한 일의 30일 이내 APR(PQR)완성 수 / 매년 같은 시설에서 생산된 총 제품 수

## 추가 메트릭스들

지침서 초안에서, FDA는 감사 횟수를 줄이기 위한 시도로서, 회사가 제조 안정성과 품질 신뢰도를 위해 추가 메트릭스를 제출하는 기회를 가져야 하는지에 대한 공공의 의견을 요청했다.

추가 메트릭스는 경영진의 리더십을 포함하는 "품질 문화, CAPA 효용성, "제조

역량/수행능력"을 입증하는 것을 포함한다.

**제안된 추가 매트릭스 1:** 각각의 APR/PQR은 다음 책임자에게 검토되었나?

(1) 품질부서 부서장 (2) 제조부서 부서장 (3) 양쪽 모두 (4) 양쪽 모두 아님

**제안된 추가 매트릭스 2:** 몇 퍼센트의 시정조치가 재교육을 포함하는가? 예를 들면 일탈의 근본원인이 불충분한 교육인지?

**제안된 추가 매트릭스 3:**

각 시설 관리에서 각각의 주요 품질 요소(Critical Quality Attribute, CQA)에 대하여 제품의 APQ/PQR의 일부로써 공정 역량/수행 지표를 계산하는가? "예" 또는 "아니오" 로 대답하십시오.

- 시설 관리 책임자들이 일부 낮은 품질 역량/수행 지표에 대한 결과에 CAPA를 요구하는 정책을 가지는가?
- 만약 위 질문에 "예" 라면, CAPA를 시작하는 품질 역량/수행 지표는 무엇인가?
- 만약 "아니오" 라면, 해당 없음.

## 법안 시행 시기 예상

이 페이퍼가 발행된 시기에(2016년 1월), FDA는 "FDA가 요청할 데이터, 요청된 데이터로 만들 내용, FDA가 계산할 품질 매트릭스"에 대한 의견을 모았다. FDA는 이런 의견에 기초하여 지침서를 수정할 것이다. 데이터에 대한 기술적 세부사항과 규제 용어는 2016년에 완료, 배포될 예정이다.

지침서가 완료될 시기(2016)에, FDA는 "연방 관보를 통해 조항704의 감사대상 업체들에게 품질 매트릭스 데이터가 요구된다는 공지를 할 예정이다. 이 때 제조사들은 명시된 1년 기간 동안의 데이터를 수집하고 정해진 기한의 60일 이내에 그것을 제출할 필요가 있다. 첫 번째 FDA로의 데이터 제출은 2017년 즈음 예상이 된다.

## FDA의 필요조건에 대한 충족

약품 제조사의 주요 과제 중 하나는 제품 별/사이트 별 데이터를 수집하는 일이다. 필요 데이터는 다수의 시스템으로부터 올 수 있지만, 전형적으로 제약회사 제조 시스템과 QMS 내부에서 관리된다. 각 제조사는 각 시스템으로부터 주요 데이터를 수집해야 할 뿐

아니라 통합해야 하고, FDA 요구에 맞게 형식화하고 자료화 해야 한다.

## 수동적 프로세스와 분산된 시스템에서 직면한 과제

어떤 제조사들은 여전히 품질 데이터를 엑셀, 워드 등에서 관리하고, 이것은 점차 복잡해지고 비용이 들고 노동력 집중 업무가 된다. 그로 인해 발생하는 문제는 다음과 같다:

- **데이터 접근 & 통합 불가:** 품질 데이터를 종이 문서로 수기 관리하는 회사들은 FDA의 지침서에 충족하는 제조 시스템의 데이터 접근과 통합의 문제에 직면한다. 수기 환경에서, 이런 프로세스는 많은 시간과 자원을 필요로 한다. 다양한 종이 문서와 시스템은 필요한 품질 정보로의 접근성이 떨어지고, 사람의 실수가 발생한다.
- **IT 의존도:** IT부서와 같은 타 부서가 품질 데이터를 추출하고 분석하기 위해 필요한 솔루션을 운영하기 때문에, 회사는 FDA에 필요한 리포트를 생성하고 제출하기 위해 IT부서에 의존한다. 결국 리포트 생성에 대한 기술적 지원은 FDA 지침서를 실제로 이해하는 품질 전문가가 아닌 IT부서 위주로 진행된다.
- **시간 소모 & 노동 집약적 업무:** 분산된 시스템으로부터 리포트 생성은 시간 소모적 과정이고, FDA의 60일 데이터 제출 기한을 지키기 위해 회사에 부담을 더하게 된다. 많은 경우에, 회사는 데이터 통합, 리포팅, 시간/노동력/비용을 들어서 외부 솔루션으로 데이터를 보내야 할 것이다.

## 통합된 전자 시스템 접근의 장점

제조 및 다른 내부 시스템과 통합되어 있는 EQMS를 가진 제조사들은 FDA에 데이터나 리포트를 제출하는 것이 훨씬 빠르고 효율적이다. EQMS는 새로운 FDA지침서에 대응하기 위해 더 쉽고, 빠르고 비용 효율성을 가진다. 이러한 기술은 실제로 다음 방식을 가능하게 할 수 있다.

- **즉각적 데이터 접근 & 용이한 통합:** 제조 시스템과 연동되는 QMS로써 품질 전문가들은 여러 데이터 소스로부터 데이터 통합이나 이동 없이도 손쉽게 FDA 제출에 필요한, 분산된 데이터에 접근할 수 있다. QMS는 규제에 중요한 FDA

품질 매트릭스 요청을 추적하기 위한 프로세스를 가지고 있다.

- **간단한 리포트 생성:** 일단 데이터가 수집되면, 적절한 역량을 가진 QMS는 품질 매트릭스에 대한 내부 리포트와 FDA에 제출할 전자 제출 형식 리포트를 생성할 수 있다. 이것은 사용자의 리포트 생성을 위한 기술지원 인력에 대한 의존도를 감소 시킨다.
- **능률적인 프로세스:** QMS에서 품질 데이터의 매끄러운 통합은 제조사의 최종 가격 절감과 프로세스를 간소화 할 것이다. 또한 효율적인 품질 데이터, 비용 효율, 불만 대응 방법에 대한 FDA의 요구에 회사가 대응할 수 있도록 해줄 것이다.

## 결론

품질 매트릭스에 의해 가이드 된 FDA의 리스크 기반 감사는 감독기관, 제조사, 헬스케어 전문가, 환자들 모두에게 효율적 시설관리, 적절한 비용-효율 규제 관점에서 잠재적 이익을 가져다 줄 것으로 예상된다.

현재 FDA의 품질 매트릭스 요청에 대한 지침서는 초안 형태이고, 2016년 말에 마무리 될 예정이다. 그 때, 제조사는 필요 데이터를 수집해야 하고, 2017년에 리포트를 준비해야 할 것이다. 지금 제조사들은 시간, 고용, 비용을 고려하여 2016년 이후부터 필요한 기술과 자원을 어떻게 준비할 것인지 고민하여야 한다.

FDA의 지침서가 점차 윤곽을 잡고 요구사항이 완료되면, 우리는 제약 제조사를 위해 추가 필요 사항에 대한 주제로, 추가 기술백서와 품질 데이터 수집과 리포팅을 위한 Best Practice 기술과 자원을 발행할 예정이다.

## 참 고

1. Risk-Based Method for Prioritizing CGMP Inspections of Pharmaceutical Manufacturing Sites – A Pilot Risk Ranking Model: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/2004-4080b1\\_04\\_risk-based.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/2004-4080b1_04_risk-based.pdf)
- 2 <http://www.gao.gov/assets/670/660771.pdf>
- 3 Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century - A Risk-Based Approach: [http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/Manufacturing/QuestionsandAnsweronCurrentGoodManufacturingPracticescGMPforDrugs/ucm137175.htm#\\_Toc84065734](http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/Manufacturing/QuestionsandAnsweronCurrentGoodManufacturingPracticescGMPforDrugs/ucm137175.htm#_Toc84065734)
- 4 CDER Risk-based Site Selection Model: An FDA Risk Management Tool, presentation to FDA Science Board, Kara Morgan, Ph.D., Office of Planning/Office of the Commissioner, November 5, 2004
- 5 <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/SignificantAmendmentstotheFDCAAct/FDASIA/ucm20027187.htm>
- 6 <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm418347.htm>
- 7 <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm417014.htm>
- 8 <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm418347.htm>
- 9 <http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm455957.pdf>
- 10 <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/UCM374192.pdf>