

# Risk Base Approach에 의한 GMP접근방법

A Successful Journey Begins  
with a Good Start.

강 호 경

(주)바이오써포트

Jun. 17, 2010

Bio-Support  
GMP PARTNER GROUP

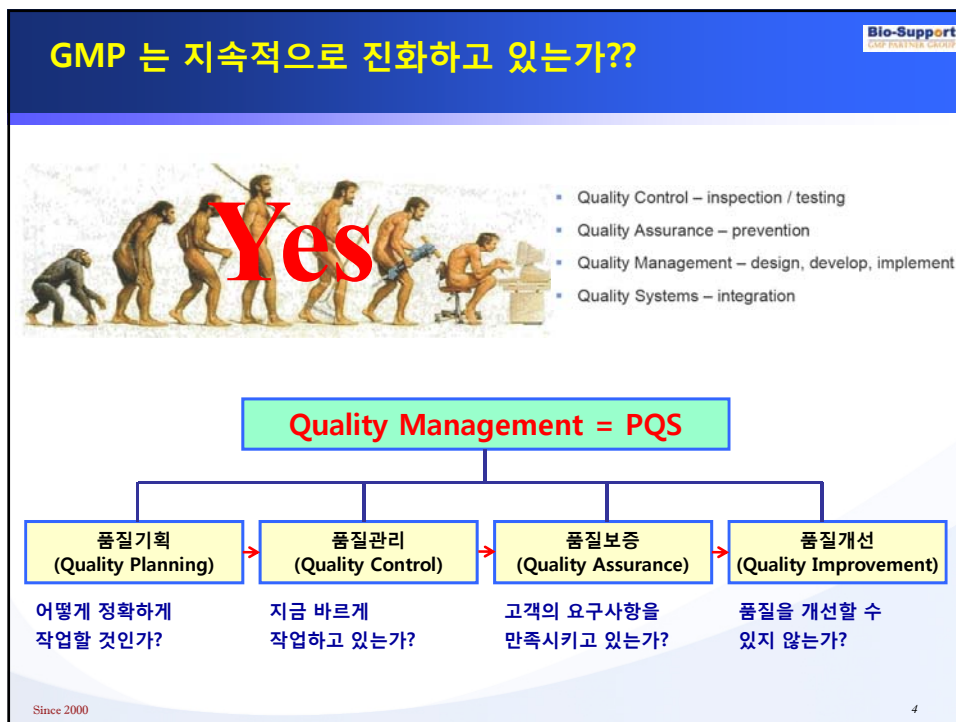
WWW.BIOSUPPORT.CO.KR



A.

새로운 GMP패러다임에 대하여

WWW.BIOSUPPORT.CO.KR



## CGMP는 진화하고 있다.

Bio-Support  
LIFE PHARMACEUTICAL GROUP

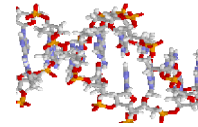
### *PHARMACEUTICAL CGMPs FOR THE 21<sup>ST</sup> CENTURY — A RISK-BASED APPROACH*

Department of Health and Human Services  
U.S Food and Drug Administration

September 2004

#### *FINAL REPORT*

- ◆ Risk-based orientation
- ◆ Science-based policies and standards
- ◆ Integrated quality systems orientation
- ◆ International cooperation
- ◆ Strong public health protection



- *if a 10,000-unit lot with a 0.1 percent contamination level was sterility tested using 20 units, there is a 98 percent chance that the batch would pass the test.*
  - 0.1%가 오염된 10,000개의 로트에서 20개를 무균 시험하였다면, 이 로트가 통과할 기회는 98%이다.
- (cGMP: Guidance for Industry Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing, US FDA, 2004)

Since 2000

5

## CGMP는 진화하고 있다.

Bio-Support  
LIFE PHARMACEUTICAL GROUP

### Pharmaceutical CGMPs for the 21st Century - A Risk-Based Approach(Final Report 09, 2004)

#### Background

To encourage the early adoption of new technological advances by the pharmaceutical industry

진입보된 새로운 제약산업 기술을 신속한 채택을 촉진하고자~

To facilitate industry application of modern quality management techniques, including implementation of quality systems approaches, to all aspects of pharmaceutical production and quality assurance

현대의 품질경영기술의 산업체에 적용을 촉진하기 위하여 ~

To encourage implementation of risk-based approaches that focus both industry and Agency attention on critical areas

산업체와 관청간의 중요한 이슈들에 대해서 위험을 기반으로한 접근방식의 적용을 촉진하고자 ~

To ensure that regulatory review and inspection policies are based on state-of-the-art pharmaceutical science

규제검토와 심사정책을 현재의 발달된 과학적 지식을 기반으로 하기 위하여~

To enhance the consistency and coordination of FDA's drug quality regulatory programs, in part, by integrating enhanced quality systems approaches into the Agency's business processes and regulatory policies concerning review and inspection activities

FDA의 의약품 품질규제 프로그램에 대한 일관성과 코디네이션의 향상을 위해서 ~

Since 2000

6

## CGMP는 변하고 있다~ CPQ Workgroup

Food and Drug Administration  
Council on Pharmaceutical Quality  
Janet Woodcock, Chair  
Ted Sherwood, PM

Dispute Resolution Manager -  
Ted Sherwood

<b>GMP Regulations</b> Mary Malarkey, Co-Chair Fred Blutherschein, Co-Chair Vikki Kinsey, PM		<b>Process Analytical Technology</b> Helen Winkle, Chair Chris Watts, PM
<b>Integrated Systems Approach to CMC Review and CGMP Inspection</b> Chris Watts, Chair Chris Watts, PM		<b>Process Validation</b> Brian Hasselbalch, Chair vacant, PM
<b>International Activities</b> Lois Ann Beaver, Chair Tammie Bell, PM		<b>Quality Systems Guidance Development - Continuous Improvement</b> Joe Famulare, Co-Chair Robert Sausville, Co-Chair Patrick Guinn, PM
<b>Investigational Clinical Supplies</b> Joe Famulare, Co-Chair Chris Jonekis, Co-Chair PM		<b>ORA Pharmaceutical Inspectorate Quality Management Systems</b> Doug Ellsworth, Chair Eileen Cole, PM
<b>Manufacturing Science</b> Moheb Nasr, Chair Christine Moore, PM		<b>Quality Systems Implementation-Recalls and Warning Letters</b> Carl Draper, Co Chair David Elder, Co Chair Patricia Maroney-Benassi, PM
<b>Part II</b> Joe Famulare, Chair Diane Hanner, PM		<b>Risk Management</b> David Horowitz, Co-Chair Deborah Autor, Co-Chair Vacant, PM
<b>Pharmaceutical Quality Standards</b> Helen Winkle, Chair Chris Watts, PM		

Since 2000

7

## CGMP는 변하고 있다 ~ 새로운 GMP 패러다임



Pharmaceutical cGMP for the 21ST Century - A Risk-Based Approach Final Report

<b>Risk &amp; Science based Approach</b>	Guidance for Industry - Process Validation: General Principles and Practices (Draft), US FDA, 2008
<b>Science based Approach</b>	Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing - Current Good Manufacturing Practice, 2004
<b>Science based Approach</b>	PAT - A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance, 2004
<b>System based Approach</b>	Quality Systems Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practice Regulations, 2006
<b>Risk based Approach</b>	Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures — Scope and Application

Since 2000

8

## ICH Guidelines : 새로운 GMP 패러다임

Bio-Support  
CDP PRACTICE GROUP

### International Conference on Harmonization(ICH)

EU - EMEA

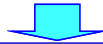
미국 - FDA

일본 - MHLW

Quality by Design + Quality Risk Management

+

**Modern Robust Quality System**



Lower Risk Operations / Innovation / Continuous Improvement  
/ Optimized Change Management Process

#### Quality by Design (QbD):

A systematic approach to development that begins with predefined objectives and emphasizes product and process understanding and process control, based on sound science and quality risk management.

Since 2000

9

## ICH Guidelines : 새로운 GMP 패러다임

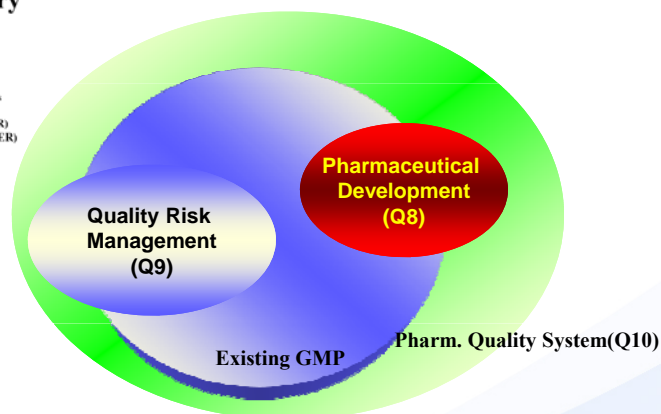
Bio-Support  
CDP PRACTICE GROUP

### Guidance for Industry

#### Q8, Q9, and Q10 Questions and Answers

U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)  
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

May 2010  
ICH



**ICH Q10 Pharmaceutical Quality System (PQS)**

Since 2000

10

## ICH Q10: System Based Approach

Bio-Support  
LIFE SCIENCE GROUP

### *A model of a Pharmaceutical Quality System*



Since 2000

11

## 2010년부터 KFDA 권고 시작

### 새로운 의약품 GMP 패러다임

위험 기반 접근방법에 따른 GMP 가이드라인

2009. 12. 30.

의료제품연구부 / 제조품질연구팀

KFDA 식품의약품안전청  
Korea Food & Drug Administration

NiFDS 식품의약품안전평가원  
National Institute of Food & Drug Safety Evaluation

Part I.

의약품의 CGMP 규정을 위한 품질관리 시스템

Part II.

공정밸리데이션 가이드라인 - 일반적인 원칙과 실제

Part III.

공정분석기술(PAT) 가이드라인

혁신적 의약품 개발, 제조 및 품질보증 체계

Bio-Support  
LIFE SCIENCE GROUP

12

2010-06-01

## 21세기를 위한 GMP Philosophy

### CGMP Philosophy :

Quality should be built into the product, and testing alone cannot be relied on to ensure product quality.

제품은 품질보증 되어야 하며, 단순한 테스트는 제품의 품질을 보증할 수 없다.

### CGMPs and the concepts of modern Quality systems

1. Quality for identity, strength, purity, and other quality characteristics
2. Quality by Design and Product Development
3. Quality by Risk Management and Risk Assessment
4. Quality by CAPA (Corrective and Preventive Action)
5. Quality by Change Control / Change Management
6. Quality by The Quality Unit
7. Quality by Six-system Inspection Approach

ICH

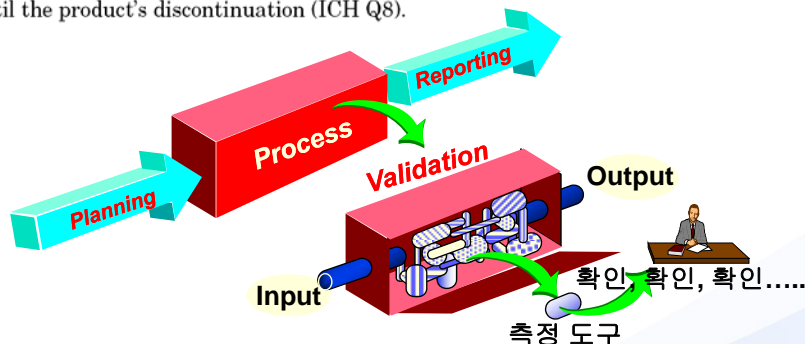


## 최근 세계 제약기술의 Critical Issue

### Product lifecycle을 기반으로 한 접근

#### Lifecycle:

All phases in the life of a product from the initial development through marketing until the product's discontinuation (ICH Q8).



**Risk, Science & System Based Approach to GMP  
= Continual Improvement**

## B. Pharmaceutical Quality System 접근방식

Risk Based Approach

WWW.BIOSUPPORT.CO.KR

Brand name

Information

Product

People

새로운 GMP 패러다임에 접근하기 위한 성공은 무엇에 의존하는가?

Customer Service

Good pricing

\$ Capital \$

Technology

**시스템 마인드 혹은 시스템 철학**

- 시스템은 기능간 연계(Cross-functional relationship)이다.
- 시스템의 핵심은 사람이다.
- 시스템에 대한 신뢰를 가져야 한다.

[시스템의 이력이 생기고 안정상태에 도달하면 전체와 부분의 목표가 동시에 달성되는 소위 Win-Win 효과가 나타나게 됨을 믿어야 한다.]

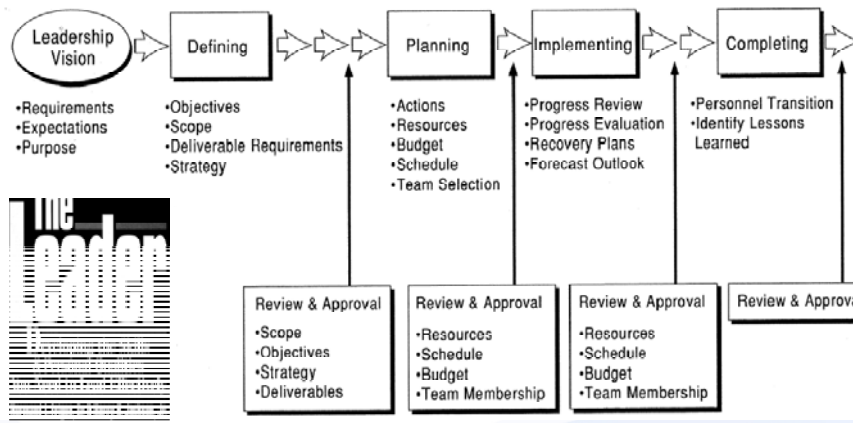
Since 2000

16



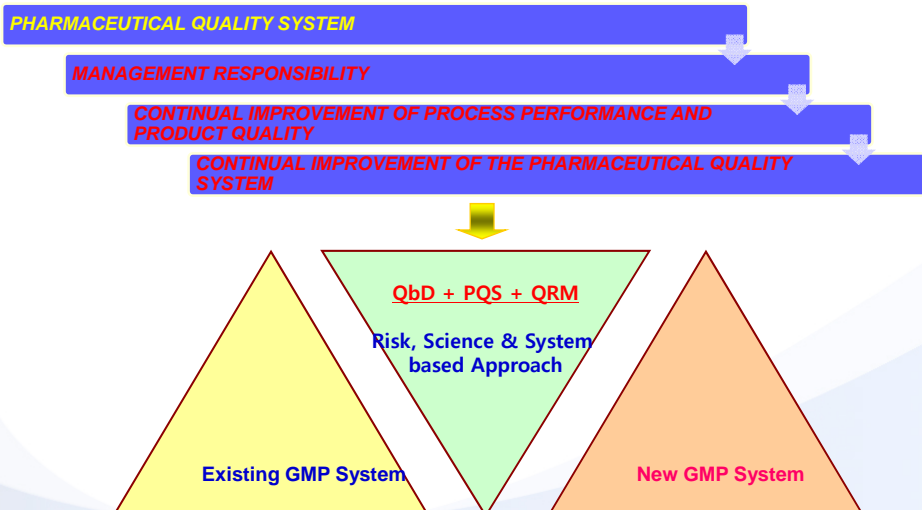
## 제약품질시스템 접근방식의 개념

### PQS= Leadership = Vision (The Four Phase Process for Achieving a Vision)



## 새로운 제약품질시스템 접근방식의 개념

### 제약품질시스템의 구성요소



# ICH Q10: 새로운 GMP 패러다임

ICHQ10 Pharmaceutical Quality System (STEP 4 , 20080604)

Diagram of the ICH Q10 Pharmaceutical Quality System Model



Since 2000

19

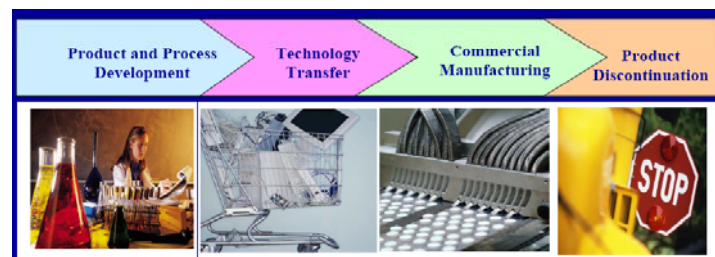
## System Based Approach ICH Q10 PQS

### Scope

- For the purposes of this guideline, the product lifecycle includes the following technical activities for new and existing products:

(제품 라이프사이클은 신제품과 기존제품에 대한 다음의 기술적 활동을 포함함)

- ▶ Pharmaceutical Development(의약품 개발)
- ▶ Technology Transfer (기술 이전)
- ▶ Manufacturing (제조)
- ▶ Product discontinuation (사후관리)



Since 2000

20

## ICH Q10 Pharma. Quality System

### Scope

- **Pharmaceutical Development**(의약품 개발)
  - ▶ Drug substance development(원료의약품 개발)
  - ▶ Novel excipient development(새로운 첨가물 개발)
  - ▶ Formulation development (including container/closure system)(제제개발)
  - ▶ Delivery system development (where relevant)(전달시스템 개발)
  - ▶ Manufacturing process development and scale-up(제조공정개발 및 스케일 업)
  - ▶ Analytical method development(분석법 개발)
- **Technology Transfer** (기술 이전)
  - ▶ New product transfers from Development to Manufacturing(새로운 제품의 개발 → 제조로 이전)
  - ▶ Transfers within or between manufacturing and testing sites for marketed products (시판 제품을 위한 제조 Site와 시험 Site 사이 또는 내부 이전)

## ICH Q10 Pharma. Quality System

### Scope

- **Manufacturing** (제조)
  - ▶ Procurement of materials(원자재의 구매)
  - ▶ Provision of facilities, utilities and equipment(시설, 설비 및 장비의 제공)
  - ▶ Production (including packaging and labelling)(포장과 라벨링을 포함한 제조)
  - ▶ Quality control and assurance(품질관리 및 품질보증)
  - ▶ Release(출하승인)
  - ▶ Storage(보관)
  - ▶ Distribution (excluding wholesaler activities)(유통)
- **Product discontinuation** (사후관리)
  - ▶ Retention of documentation(문서의 보존)
  - ▶ Sample retention(검체 보관)
  - ▶ Continued product assessment and reporting(지속적 제품 평가 및 보고)

# ICH Q10 Pharma. Quality System

## ICH Q10 Objectives

Establish and Maintain a State of Control  
(관리 상태의 수립 및 유지)

Facilitate Continual Improvement (지속적인 개선)

Achieve Product Realisation (제품 실현)

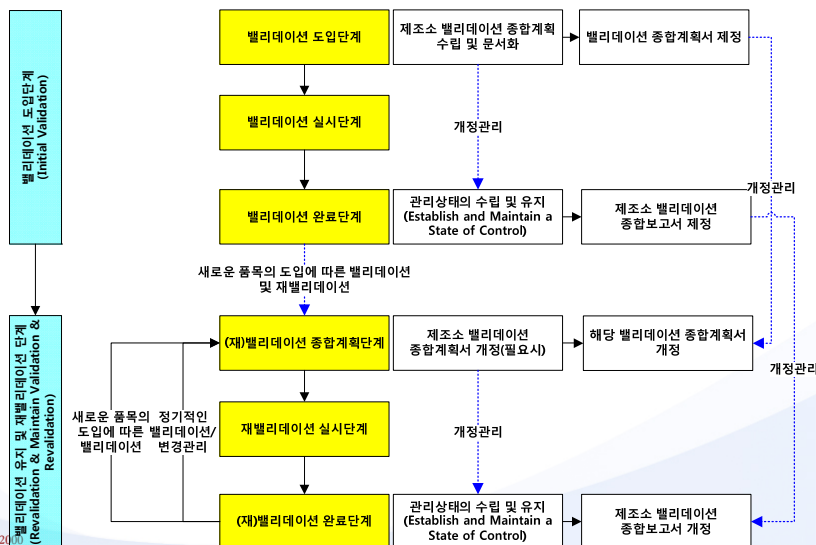
- **제품실현:** 환자, 의료 전문가, 규제기관 및 내부고객의 요구사항을 만족시키는 품질 특성을 지닌 제품을 제공하기 위한 프로세스의 수립, 실행 및 유지
- **관리상태의 수립 및 유지:** 프로세스 성능 및 제품 품질의 효과적인 모니터링 및 관리시스템의 개발 및 활용함으로써 프로세스의 지속적 적합성 및 능력을 보증함. 품질 위험관리는 모니터링 및 관리시스템을 확립에 활용할 수 있다.
- **지속적인 개선의 촉진:** 제품 품질 개선, 공정 개선, 변동의 감소, 개혁 및 제약 품질시스템 강화 부분을 확인하고 실행하며, Quality Needs에 지속적으로 부합하기 위한 능력의 함양 / 품질 위험관리는 개선이 필요한 부분을 확인하고 우선순위를 정하는데 유용할 것이다.

Since 2000

23

# ICH Q10 Pharma. Quality System\_사례

## ICH Q10 Objectives; Establish and Maintain a State of Control (관리 상태의 수립 및 유지)

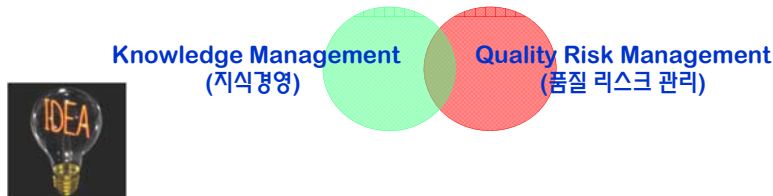


Since 2000

24

## ICH Q10 Pharma. Quality System

### Enablers



- 지식경영:** 제품의 개발 부터 판매 그리고 제품중단에 이르는 전과정에 걸쳐 지식을 관리해야 한다. 지식경영은 제품, 프로세스, 구성품과 관련된 정보의 확보, 분석, 보관 및 유포하기 위한 체계적 접근방식이다.  
 지식의 원천은 선행지식, 의약품 개발연구, 기술 전달활동, 공정밸리데이션 연구, 제조경험, 지속적인 개선 및 변경관리 활동을 포함한다.
- 품질 리스크 관리:** 품질 리스크 관리는 제품 라이프 싸이클 전부분을 걸쳐 잠재적인 품질 리스크를 확인하고 관리하는 선행적 접근방식을 제공할 수 있다.

## ICH Q10 Management Responsibilities

### MANAGEMENT RESPONSIBILITY(경영자의 책임)

- Leadership is essential to establish and maintain a company-wide commitment to quality and for the performance of the pharmaceutical quality system.

#### Management Commitment (경영자의 참여)

#### Quality Policy (품질정책)

#### Quality Planning (품질기획)

#### Resource Management (자원관리)

#### Internal Communication (내부 의사소통)

#### Management Review (경영검토)

#### Oversight of Outsourced Activities (아웃소싱 활동의 관리)

## ICH Q10 IMPROVEMENT\*

Bio-Support  
LIFE SCIENCE GROUP

Four elements in order to promote the lifecycle approach to product quality

Pharmaceutical Quality System Elements ← Quality Risk Management

-프로세스 성능 및 제품품질 모니터링 시스템-

Corrective Action and Preventive Action System (CAPA)

- 시정 및 예방활동 시스템 -

Change Management System ← Quality Risk Management

- 변경관리 시스템-

Management Review of Process Performance and Product Quality

- 프로세스 성능 및 제품품질의 경영검토 -

\*CONTINUAL IMPROVEMENT OF PROCESS PERFORMANCE AND PRODUCT QUALITY

Since 2000

27

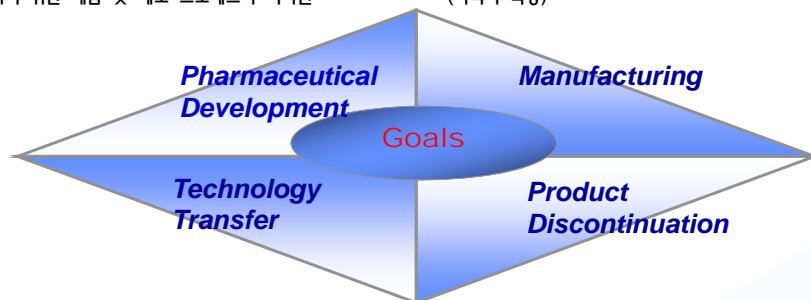
## ICH Q10 IMPROVEMENT\*

Bio-Support  
LIFE SCIENCE GROUP

Lifecycle Stage Goals (라이프 싸이클의 단계별 목표)

Needs를 충족하고 의도한 성능을 일관되게 제공  
하기 위한 제품 및 제조 프로세스의 디자인

제품실현, 관리상태 확립과 유지, 지속적인 개선 촉진  
(지식의 확장)



개발 → 제조로 제품 및 프로세스 지식을 전달  
(제조공정, 관리전략, 공정밸리데이션 접근방식  
및 지속적인 개선을 토대로 함)

제품 라이프싸이클의 마지막 단계의 효과적 관리  
(문서/검체보존, 규제 기준에 따른 지속적인 제품 평가와  
보고)

\*CONTINUAL IMPROVEMENT OF PROCESS PERFORMANCE AND PRODUCT QUALITY

Since 2000

28

## ICH Q10 IMPROVEMENT\*

### Pharmaceutical Quality System Elements

#### -프로세스 성능 및 제품품질 모니터링 시스템-

- 제약회사는 관리상태를 유지하기 위하여 프로세스 성능 및 제품 품질을 모니터링할 수 있는 시스템을 계획하고 실행하여야 한다.
- 효과적인 모니터링 시스템은 프로세스와 관리체계의 지속적 능력을 보장하여 제품 품질을 충족시키고 지속적 개선 대상을 파악할 수 있게 한다.
- 구축방향
  - ▶ **품질 리스크 관리**를 통한 의약품 원자재와 관련된 변수 및 특성요소, 시설 및 설비 운전조건, IPC, 최종 제품 규격 그리고 모니터링 및 관리와 관련된 방법과 주기를 포함한 관리 전략 수립
  - ▶ 관리 전략을 통하여 파악한 변수와 특성 요소의 측정 및 분석도구를 제공(데이터 관리 및 통계 도구)
  - ▶ 관리 상태에서 지속적으로 운영되는지를 확인하기 위한 관리전략을 통해 확인된 변수와 특성을 분석
  - ▶ 변동의 감소 또는 관리를 위한 잠재적인 지속적인 개선활동에 대한 프로세스 성능 및 제품 품질에 영향을 주는 변동의 원인을 확인
  - ▶ 내부 및 외부의 제품 품질에 대한 Feedback
  - ▶ 공정 이해의 향상, 그리고 혁신적인 방식의 공정밸리데이션을 위한 지식의 제공

\*CONTINUAL IMPROVEMENT OF PROCESS PERFORMANCE AND PRODUCT QUALITY

Since 2000

29

## ICH Q10 IMPROVEMENT\*

### Pharmaceutical Quality System Elements

#### -프로세스 성능 및 제품품질 모니터링 시스템-

#### Application of Process Performance and Product Quality Monitoring throughout the Product Lifecycle

Development	Technology Transfer	Manufacturing	Product Discontinuation
<u>Quality risk management and monitoring</u> conducted throughout <b>development</b> can be used to establish a control strategy for <b>manufacturing</b> .	<b>Monitoring of scale-up activities</b> can provide a preliminary indication of process performance and the successful integration into manufacturing. Monitoring of transfer and scale-up activities can be <b>useful in further developing the control strategy</b> .	A well-defined system for process performance and product quality monitoring should be applied to assure <b>performance within a state of control</b> and to identify <b>improvement areas</b> .	Once manufacturing ceases, <b>monitoring such as stability testing</b> should continue to completion of the studies. Appropriate action on marketed product should continue to be executed according to regional regulations.

\*CONTINUAL IMPROVEMENT OF PROCESS PERFORMANCE AND PRODUCT QUALITY

Since 2000

30

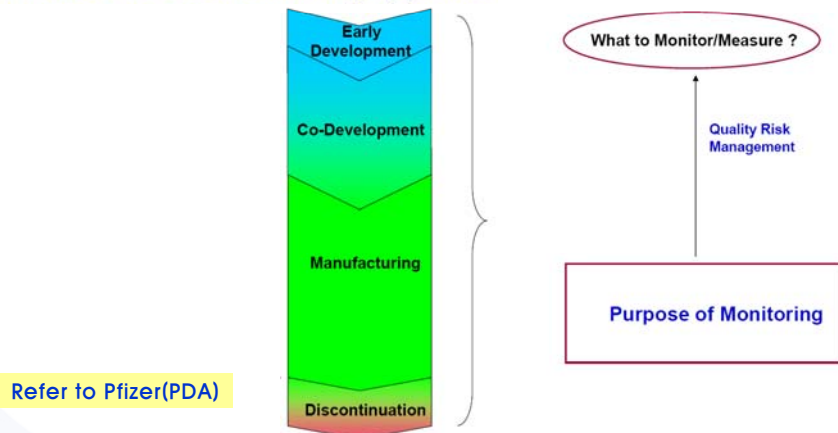
## ICH Q10 IMPROVEMENT\*

Bio-Support  
LIFE PHARMACEUTICAL GROUP

### Pharmaceutical Quality System Elements

-프로세스 성능 및 제품품질 모니터링 시스템-

### Product/Process Monitoring Approach



Refer to Pfizer(PDA)

\*CONTINUAL IMPROVEMENT OF PROCESS PERFORMANCE AND PRODUCT QUALITY  
Since 2000

31

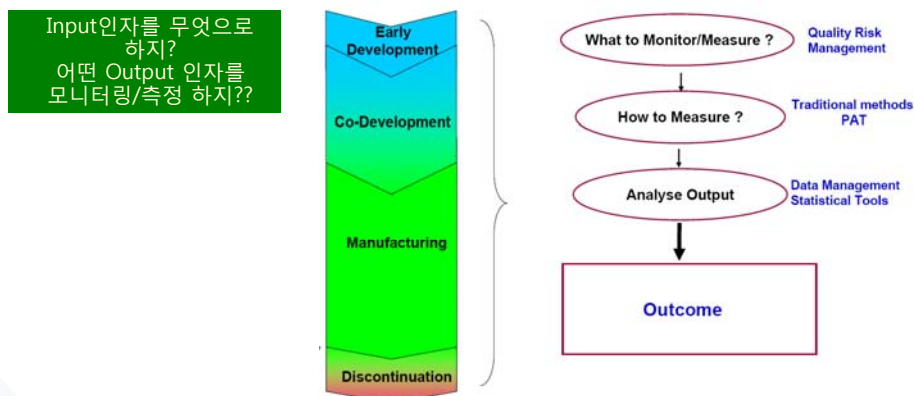
## ICH Q10 IMPROVEMENT\*

Bio-Support  
LIFE PHARMACEUTICAL GROUP

### Pharmaceutical Quality System Elements

-프로세스 성능 및 제품품질 모니터링 시스템-

### Product/Process Monitoring Approach



\*CONTINUAL IMPROVEMENT OF PROCESS PERFORMANCE AND PRODUCT QUALITY  
Since 2000

32

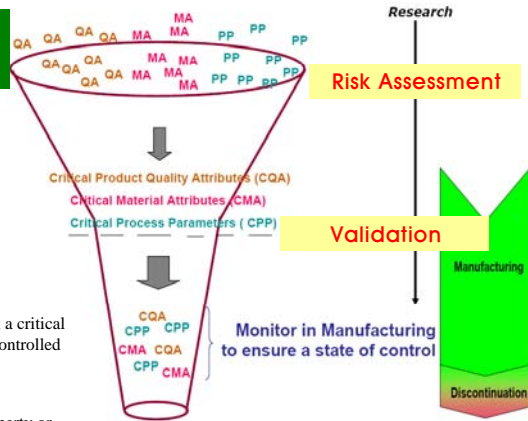


## ICH Q10 IMPROVEMENT\*

Bio-Support  
LIFE PHARMACEUTICAL GROUP

### Product/Process Monitoring in Manufacturing

Input Factor: CPP / CMA – Temp, rpm, Process Time etc.  
Output Factor: CQA – IPC/QC



#### Critical Process Parameter (CPP):

A process parameter whose variability has an impact on a critical quality attribute and therefore should be monitored or controlled to ensure the process produces the desired quality.

#### Critical Quality Attribute (CQA):

A physical, chemical, biological or microbiological property or characteristic that should be within an appropriate limit, range, or distribution to ensure the desired product quality.

Since 2000

33

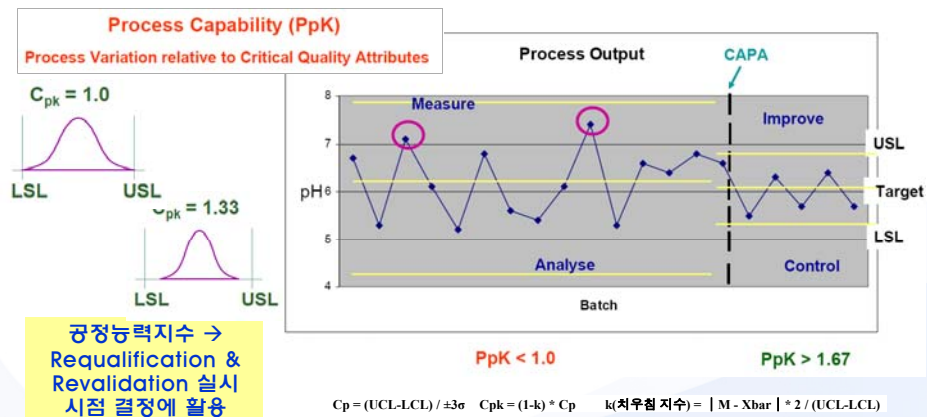
## ICH Q10 IMPROVEMENT\*

Bio-Support  
LIFE PHARMACEUTICAL GROUP

### Pharmaceutical Quality System Elements

-프로세스 성능 및 제품품질 모니터링 시스템-

### Product/Process Monitoring in Manufacturing

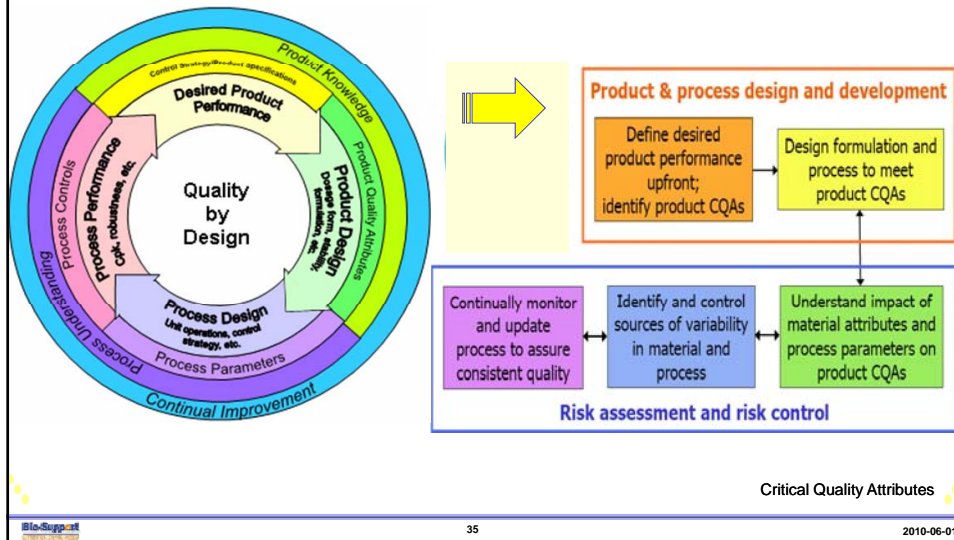


\*CONTINUAL IMPROVEMENT OF PROCESS PERFORMANCE AND PRODUCT QUALITY

Since 2000

34

## Quality By Design and Product Development



## ICH Q10 IMPROVEMENT\*

### Change Management System

- 변경관리 시스템-

- 혁신, 지속적인 개선, 프로세스 성능 및 제품 품질모니터링 그리고 CAPA는 변경을 유발할 것이다. 이러한 변경들을 적절히 평가, 승인 및 실행하기 위하여 회사는 효과적인 변경관리시스템이 있어야 한다.
- 변경관리시스템은 지속적인 개선이 변경에 의한 의도하지 않은 결과가 없음을 높은 수준에서 보증할 뿐만 아니라, 시기적절하고 효과적인 방법으로 행해지는 것을 보증할 것이다.
- 변경관리시스템은 다음을 포함하여야 한다.
  - ▶ **품질 리스크 관리**가 제안된 변경을 평가하는데 활용되어야 한다.
  - ▶ 모든 변경은 적절히 평가되어야 한다. 제안된 변경은 판매 허가 및 현재의 제품 및 프로세스 이해와 관련하여 평가되어야 한다.
  - ▶ 제안된 변경은 전문가에 의해 평가되어야 한다(제품 개발, 제조, 품질 등) → 변경의 기술적 타당성의 보증 / 제안된 변경에 대한 예측된 평가 기준이 설정되어 있어야 한다.
  - ▶ 실행 이후, 변경 목적이 성취되었고 제품품질에 부정적 영향이 없음을 확인하기 위한 변경의 평가가 수행되어야 한다.
  - ▶ 시판제품에 제안된 변경에 대한 지역 법적 제출/ 승인 요구사항을 평가하여야 한다.

\*CONTINUAL IMPROVEMENT OF PROCESS PERFORMANCE AND PRODUCT QUALITY

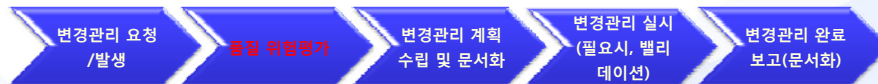
## ICH Q10 IMPROVEMENT\*

### Change Management System

- 변경관리 시스템-

Application of Change Management System throughout Product Lifecycle

Development	Technology Transfer	Manufacturing	Product Discontinuation
Change is an <b>inherent part of the development process</b> and should be <b>documented</b> ; the formality of the change management process should increase as the product moves through development.	The change management system should provide management and <b>documentation of adjustments made to the process during technology transfer activities.</b>	A formal change management system should be in place for <b>commercial manufacturing</b> . Oversight by the quality unit should <b>provide assurance of appropriate science and risk based assessments.</b>	Any changes after product discontinuation should <b>go through an appropriate change management system.</b>



\*CONTINUAL IMPROVEMENT OF PROCESS PERFORMANCE AND PRODUCT QUALITY

Since 2000

37

## ICH Q10 Continuous Improvement of PQS\*

### Management Review of the Pharmaceutical Quality System

- PQS의 경영검토 -

- 경영자는 PQS를 주기적으로 검토하기 위한 공식적인 프로세스를 가지고 있어야 한다.
  - ▶ PQS 목표의 성취 정도의 측정
  - ▶ PQS 의 프로세스의 효과를 모니터링하기 위한 핵심 성과지표의 평가
    - 고객불만, 일탈, CAPA 및 변경관리 프로세스
    - 감사를 포함한 자가(Self) 평가 프로세스
    - 규제기관 심사 및 지적 사항 그리고 고객 감사와 같은 외부 평가

### Monitoring of Internal and External Factors Impacting the PQS

- PQS에 중격을 주는 내부 및 외부 인자의 모니터링 -

- 경영자에 의해 모니터링되는 인자는 다음을 포함할 수 있다.
  - ▶ PQS에 영향을 줄 수 있는 규정, 가이드라인 및 품질 이슈
  - ▶ PQS를 향상시킬 수 있는 혁신
  - ▶ 사업 전략과 목표의 변화

\*CONTINUAL IMPROVEMENT OF THE PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM

Since 2000

38

## ICH Q10 Continuous Improvement of PQS\*

### Outcomes of Management Review and Monitoring

- 경영검토 및 모니터링의 성과 -

- PQS와 내부 및 외부 인자의 모니터링에 대한 경영검토의 성과는 다음을 포함할 수 있다.
  - ▶ PQS 및 관련 프로세스의 개선
  - ▶ 구성원의 교육 / 자원의 배치 또는 재배치
  - ▶ 품질정책 및 품질목표의 개정
  - ▶ 상급 경영자에 적절한 이슈의 보고를 포함한 경영검토 및 활동에 대한 결과의 시기적절하고 효과적인 의사소통



\*CONTINUAL IMPROVEMENT OF THE PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM

Since 2000

39

## 제약품질시스템 구축 사례(1)

### Amgen's Quality System



Since 2000

40

## 제약품질시스템 구축 사례(1)

### Amgen's 6 sub-systems and 47 Processes

#### Quality

1. Audits/Inspections
2. Quality Agreements
3. Management Review
4. Risk Management
5. Organization & Personnel
6. Training
7. Regulatory Submissions
8. Document Management
9. Change Control
10. Non-conformances
11. Corrective & Preventive Actions
12. Complaints/Adverse Events
13. Biological Product Deviation
14. Field Alerts
15. Recalls
16. Product Disposition
17. Reprocess/Rework
18. Validation
19. Computer related systems

#### Facilities / Equipment

20. Facility & Equipment Design
21. Facility Cleaning
22. Equipment Maintenance
23. Equipment Cleaning
24. Utility Systems
25. Calibration
26. Pest Control

#### Production

27. Manufacturing
28. Design Control
29. Process Characterization
30. Process Monitoring
31. Environmental & Gowning Monitoring
32. In Process Controls
33. Gowning
34. Technology Transfer
35. Managing Contractors

#### Materials

36. Specification Development
37. Supplier Quality Management
38. Sampling & Inspection
39. Receiving, Warehousing & Storage
40. Inventory Management
41. Transport
42. Return/Salvage

#### Laboratory Controls

43. Laboratory Testing
44. Sample Management & Sample Plans
45. Stability Program

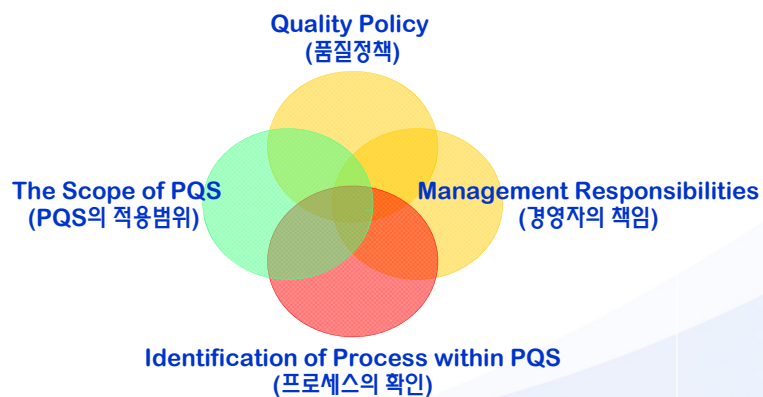
#### Packaging & Labeling

46. Label and Labeling Controls & Approvals
47. Packaging Development

## 제약품질시스템 구축 사례(2)

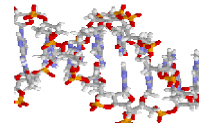
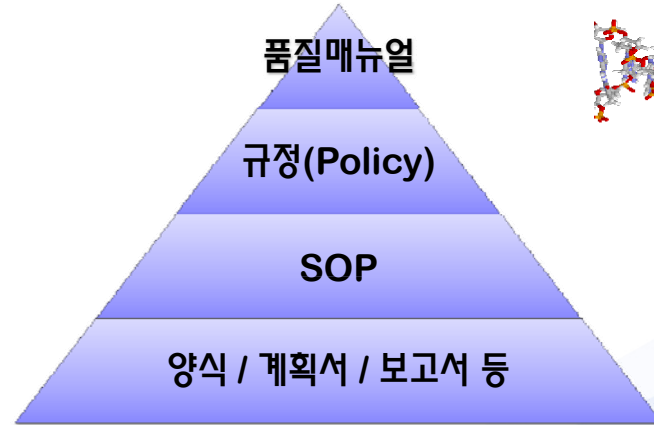
### Quality Manual: ICH Q10

품질매뉴얼 또는 동등한 문서가 구축되어 있어야 하며, 이 문서에는 PQS의 설명이 포함되어야 한다.

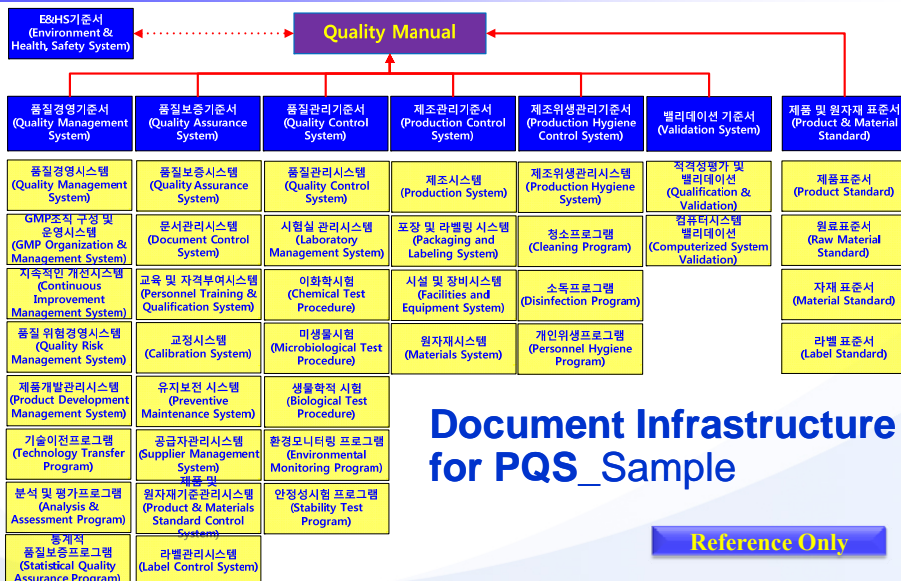


## 제약품질시스템 구축 사례(2)

Quality Manual: ICH Q10



## 제약품질시스템 구축 사례(2)



Brussels, 14 February 2008

**EudraLex**  
The Rules Governing Medicinal Products in the European Union

Volume 4  
EU Guidelines to  
Good Manufacturing Practice  
Medicinal Products for Human and Veterinary Use

**Annex 20**  
**Quality Risk Management**



## D. Risk Based Approach에 대하여

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

**QUALITY RISK MANAGEMENT**  
**Q9**

Current Step 4 version  
dated 9 November 2005

[WWW.BIOSUPPORT.CO.KR](http://WWW.BIOSUPPORT.CO.KR)

**Risk Based Approach**

ICH Q9 Quality Risk Management
**Bio-Support**  
GMP PRACTICE CENTER

**GENERAL QUALITY RISK MANAGEMENT PROCESS**

**일반사항**

- 품질위험경영은 제품 라이프 싸이클에 걸쳐 의약품 품질에 위험의 평가, 통제, 의사소통 및 검토를 위한 체계적인 프로세스이다.

**QRM은 Product Life Cycle을 기반으로  
개발 - 기술이전 - 제조 - 사후관리**

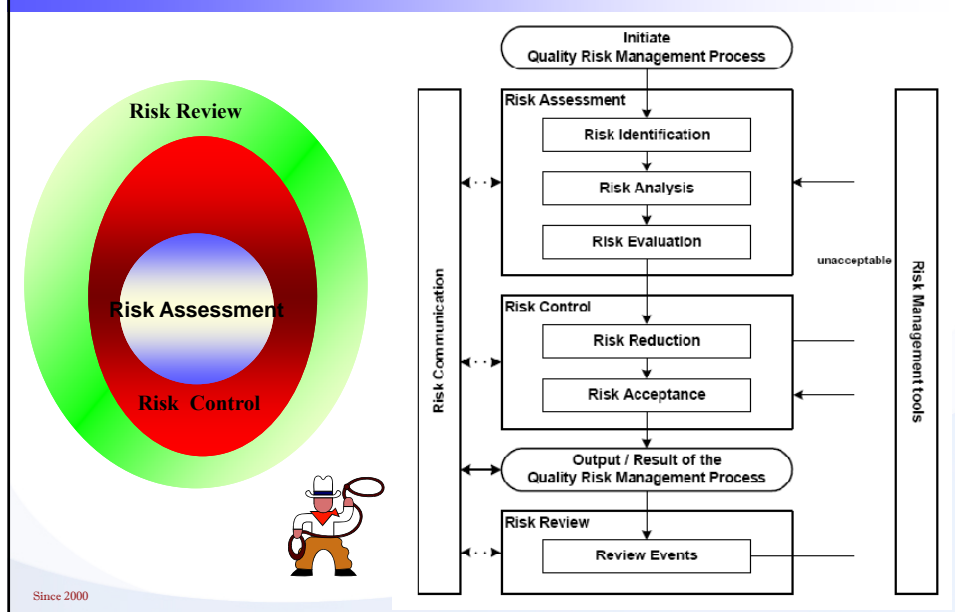
**Quality Risk Management 기본 원칙 2가지**

품질의 위험 평가는 과학적 지식을 기반으로 하여야 하며, 환자의 보호와 연계되어 있어야 한다.

품질 위험경영 프로세스의 활동 정도, 형식 및 문서의 수준은 위험의 수준과 비례하여야 한다

Since 2000
46

## GENERAL QUALITY RISK MANAGEMENT PROCESS



Since 2000

## System Based Approach for Implementation of QRM



### Quality Risk Management:

A systematic process for the assessment, control, communication and review of risks to the quality of the drug (medicinal) product across the product lifecycle. (ICH Q9)

Since 2000

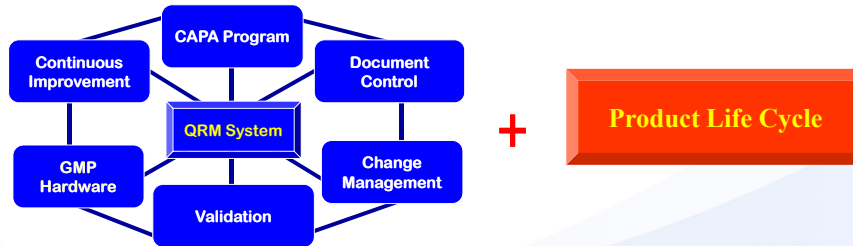
48



## Step 1: Definition & System Boundaries of QRM

### 품질위험경영 프로세스의 개시

- 품질위험경영 활동은 위험과 관련하여 과학을 기반으로 한 의사결정을 할 수 있도록 체계적인 프로세스를 포함하여야 함.
- 품질위험경영의 개시 및 계획을 위한 단계에는 다음을 포함할 수 있다.
  - ▶ 잠재적인 위험을 확인하기 위한 가정을 포함한 문제 및/또는 위험 질의를 정의함
  - ▶ 위험 평가와 관련된 잠재적인 위해 요소, 위해에 영향을 주는 요소에 대한 배경 정보 및/또는 데이터를 수집함
  - ▶ 리더와 필요한 자원을 확인함
  - ▶ 위험경영 프로세스 일정, 결과물 그리고 적절한 의사결정 수준을 규정함

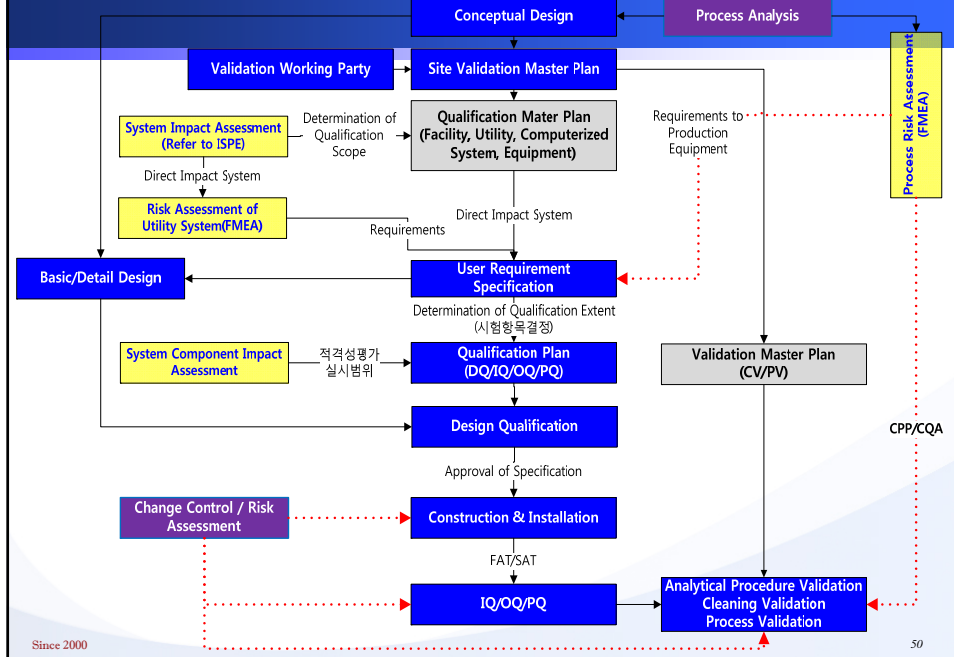


PQS 하에서 직접적인 시스템간의 관계를 수립하고 Product Life Cycle에 적용함

Since 2000

49

## Validation vs. QRM



Since 2000

50

## Step 2: Responsibilities



### Do not set up a QRM department

prepared by members of the ICH Q9 EWG

품질위험경영의 책임과 권한은 Product Life Cycle 차원에서 결정함

- ▶ Pharmaceutical Development (의약품 개발)
- ▶ Manufacturing (제조)
- ▶ Technology Transfer (기술 이전)
- ▶ Product discontinuation(사후관리)

## Step 2: Responsibilities

위험분석은 어떤 시각을 가지고 어느 방향에서 접근하는냐가 매우 중요하다.

예를 들어, 우리가 어떤 장비를 구매하고자 할 때에 그 장비를 보는 시각은

- ▶ 이 장비로 제조한 의약품을 이용할 고객(환자)의 입장으로
- ▶ 장비의 Validation을 실시할 담당자 입장으로
- ▶ 의약품 제조에 장비를 사용할 작업자의 입장으로
- ▶ 장비를 유지 보존하는 정비자의 입장으로
- ▶ 장비의 구매비용 및 유지비용을 지출하는 경영자의 입장으로
- ▶ GMP System을 유지하는 QA의 입장으로
- ▶ 위생관리를 책임 지고 담당자 입장으로
- ▶ GMP Inspection을 하는 Inspector의 입장 등의

여러 방향이 있을 수 있다. 이 각각의 시각과 방향에서 위험평가를 실시한다면 그 결과는 매우 상이할 것이며 모는 측면에서 위험평가가 효율적이고 완벽하게 수행될 수 있다. 그래서 위험평가는 특별한 조직이나 개인이 실시하는 것이 아니라 해당 직원이 실시하여야만 한다

## Step 2: Responsibilities

### ICH Q9 QRM : 책임

- 품질위험경영 활동은 일반적으로 여러 팀(부서)의 관련자에 의해 실시한다. 또한, 품질위험경영의 프로세스를 잘 아는 구성원 이외에 여러 분야의 전문가가 포함되어야 한다(예, 품질조직, 비즈니스 개발, 엔지니어링, 대관, 생산, 판매 및 마케팅, 법무, 통계, 임상).
- 의사결정자는 ;
  - ▶ 조직의 기능 및 부서간의 품질위험경영의 조정에 대한 책임이 있으며,
  - ▶ 품질위험경영 프로세스가 정의되고, 구축되고, 검토되는 것을 보증하며, 또한 적절한 자원을 활용하는 것으로 보증하여야 함.

## Step 3: SOP Documentation for QRM

### Classification of SOPs for QRM System



### 회사 규정

- 품질 위험경영 규정

### Basic SOPs

- 품질 위험경영 실시방법 SOP
- 품질 위험경영 실시대상 선정 및 관리방법 SOP
- 품질 위험평가(FMEA) 실시방법 SOP 등
- 품질 위험평가에 따른 개선활동 실시방법 SOP
- 기타 SOPs



## Step 4-2: QRM Execution: QRM 실시대상(Unplanned QRM)

품질 위험평가 요청/제안서	번호	구분	내 용
	1	품질 위험평가 요청/제안	
		위험평가명	위험평가명을 기술한다.
		요청/제안일	요청/제안일을 기술한다(년월일 기술)
		요청/제안자명(서명)	요청/제안자 소속 및 성명을 기술하고 서명한다.
		위험평가 분류	[ <input type="checkbox"/> Planned, <input type="checkbox"/> Unplanned]에 해당 부분에 표시한다.
		요청/제안 사유 및 내용	품질 위험평가 요청/제안 사유와 그 내용을 기술한다.
		기대효과	품질 위험평가의 기대효과를 기술한다.
		첨부 문서	첨부문서 유무 및 해당 첨부문서명을 기술한다.
	2	품질 위험평가 요청/제안 검토	
		제안의 분류	[ <input type="checkbox"/> 중대한(Major) 제안, <input type="checkbox"/> 일반적인(Minor) 제안, <input type="checkbox"/> 기타(Others) 제안]에 해당 부분에 표시한다. → 중대한(Major) 제안: 제품의 품질에 직접적인 영향을 미치는 경우와 사내 규정, SOP 등에서 요구사항인 경우(예, 변경관리에 따른 품질 위험평가 등) → 일반적인(Minor) 제안: 중대한(Major) 제안 이외의 사항으로 제품 품질과 관련된 사항 → 기타(Others) 제안: 제품 품질과 직접적인 영향이 없는 사항
		결론	[ <input type="checkbox"/> 위험평가 실시, <input type="checkbox"/> 보류, <input type="checkbox"/> 취소, <input type="checkbox"/> 기타]에 해당 부분에 표시한다.
		QA검토(성명/서명)	성명을 기술하고 서명한다.
		QA의견	QA의 검토의견을 기술한다.
		검토자 - 검토의견	검토자의 검토의견을 기술한다.
		승인자 - 검토의견	승인자의 검토의견을 기술한다.

Since 2000

57

## Step 4-2: QRM Execution: QRM 실시대상(Planned QRM)

[시설, 장비 및 설비를 위한 품질 위험경영(Design of Facility / equipment: 제조소 Lay-out)  
실시대상 선정 및 관리

No	Application	품질 위험관리 실시대상에 대한 정의 및 설명	품질 위험경영 계획		우선순위	품질 위험경영 계획		품질 위험경영 실시 현황	특이사항
	종류		실시대상 선정	내역		실시년도	품질 위험경영 실시계획 수립 방법		
A 내원고객센터 Lay-out									
A.1	동선(Flow)	Personnel Flow(직업원의 동선) Garment Changing Room(경의실 구조 및 위치) Materials / Product Flow (원자재, 반제품 및 완제품의 동선) Waste Flow (폐기물의 동선) Bio-waste Decontamination Flow (생물학적인 폐기물 분쇄와 동선) Equipment Cleaning Flow (장비세척 동선) Equipment Entrance Door (장비 방입구) Emergency Escape Door (비상 탈출구)	2008-09-11	00	A	2008	[서울공장 내원고객센터 Lay-out 위험평가 실시계획서]를 작성, 검토 및 승인 후 위험평가를 실시하는 것으로 함 (2009-09-20 까지 계획 수립 완료예정)	품질 위험평가 계획 중	
A.2	청정도	작업소 청정도 기준 시험소 청정도 기준 보관소 청정도 기준							
A.3	오염/교차오염의 최소화	AHU Zoning Gowning Cross Contamination Prevention							
B 주사제 제조구역 Lay-out									

Since 2000

58

## Step 4-2: QRM Execution: QRM 실시대상(ICH Q10)

이 부록의 목적은 산업체와 규제당국이 품질위험경영 원칙과 도구를 적용할 수 있는 분야를 제시하는데 있다.

### 통합 품질경영의 일부로서 품질 위험경영

#### Documentation

- 규제당국의 기대사항에 대한 해석 및 적용에 검토
- SOP 및 가이드라인의 작성 필요성 결정 및 내용 개발
  - 예) 세척방법 위험평가 → 세척방법 SOP 문서화 → 세척 밸리데이션 실시
  - 적합 → 해당 세척방법 SOP의 의약품 제조에 적용
  - 부적합 (일탈관리) → 위험평가 재실시 → 세척방법 SOP개정 → 세척밸리데이션 실시 ...

#### Training and education

#### Quality Defects

#### Auditing/Inspection

#### Periodic review

#### Change Control

#### Continual Improvement

#### Inspection and assessment activities

## Step 4-2: QRM Execution: QRM 실시대상(ICH Q10)

### 개발의 일부로서 품질 위험경영

- 의도한 제품 성능을 일관되게 제공하는 제품 품질과 제조공정을 디자인
- 원료, 용매, API-출발물질, APIs, 부원료 또는 포장자재의 주요 특성의 평가
- 적절한 규격 설정, 주요 고정 변수 확인, 제조관리 방법확립
  - ▶ 품질특성의 변동 감소
  - ▶ 제품 및 원자재 결함 감소
- 제조 결함의 감소
- 스케일업 및 기술 이전과 관련하여 추가 시험(예, 생물학적 동등성, 안정성)의 필요성 평가

## Step 4-2: QRM Execution: QRM 실시대상(ICH Q10)

## 시설, 장비 및 설비를 위한 품질 위험경영

## Design of Facility / equipment

- 건물과 시설을 설계할 때 적절한 Zone을 결정
  - ▶ 물동선 및 인동선
  - ▶ 오염의 최소화
  - ▶ 방충/방서 관리
  - ▶ 혼입방지
  - ▶ 개방형 및 폐쇄형 장비
  - ▶ 청정실 내 Isolator 기술
  - ▶ 전용 또는 분리된 시설/장비
- 장비 및 용기에 제품 접촉 부분의 재질 결정(스테인리스 스틸 등급, 가스켓, 윤활유 선정)
- 적절한 유틸리티 결정(예, 스팀, 가스, 전원, 압축공기, 공기조화, 제조용수)
- 관련 장비의 적절한 유지보존의 결정(예, 필수 Spare parts)

## Hygiene aspects in facilities

- 화학적, 미생물학적, 물리적 위해 요소를 포함한 환경 위해 요소로부터 제품 보호(예, 적절한 복장 및 개인위생, 위생관리)
- 제품과 관련된 위해 요소로부터 환경 보호(예, 작업자, 교육오염 가능성)

## Step 4-2: QRM Execution: QRM 실시대상(ICH Q10)

## 시설, 장비 및 설비를 위한 품질 위험경영

## Qualification of facility/equipment/utilities

- 적절한 교정 방법을 포함한 시설, 건물, 생산장비 및/또는 시험장비의 적격성평가 범위 및 정의 결정

## Cleaning of equipment and environmental control

- 의도한 이용에 기반으로 한 업무 수준 및 결정사항의 세분화(예, Multi versus single-purpose, batch versus continuous production)
- 세척밸리데이션의 허용기준 결정

## Calibration/Preventive maintenance

- 적절한 교정 및 유지관리 일정 설정

## Computer systems and computer controlled equipment

- 컴퓨터 하드웨어 및 소프트웨어 디자인 선정(예, 모듈화, 구조화, 고장방지 기능)
- 밸리데이션 범위 결정: 주요 성능 변수 파악 / 요구사항 및 디자인 선정 / 코드 검토 / 테스트 정도 및 방법 / 전자기록 및 서명의 신뢰성

## Step 4-2: QRM Execution: QRM 실시대상(ICH Q10)

### 원자재관리의 일부로서 품질 위험경영

#### Assessment and evaluation of suppliers and contract manufacturers

- 공급자와 수탁 제조업체의 포괄적 평가 제공(예, 감사, 공급자 품질동의서)

#### Starting Material

- 출발물질의 변동성 관련 품질 위험 평가

#### Use of Materials

- 격리보관 상태에서 원자재의 적절한지 결정
- 재가공, 재작업, 반품의 이용의 적절성을 결정

#### Storage, logistics and distribution conditions

- 적절한 보관 및 운송 조건 유지에 대한 적절성 평가(예, 온도, 습도, 컨테이너 디자인)
- 보관 또는 운송조건의 부적합이 제품의 품질에 미치는 영향 평가
- 시설 유지(예, 적절한 운송 조건, 임시보관, 위험 원자재의 취급, 통관)

## Step 4-2: QRM Execution: QRM 실시대상(ICH Q10)

### 생산의 일부로서 품질 위험경영

#### Validation

- 밸리데이션, 적격성평가 업무의 범위와 정도의 확인
- 사후 관리 업무의 수준 결정(예, 견제 채취, 모니터링, 재밸리데이션)
- 효과적인 밸리데이션 연구 디자인을 촉진하기 위하여 주요 공정과 비주요공정의 구별

#### In-process sampling & Testing

- 공정관리 시험빈도와 정도 평가(예, 증명된 관리조건 하에서 시험 축소의 타당성)
- 변수 기반 출 승인 및 실시간 출하 승인과 연계하여 PAT기법의 활용 가능성 평가 및 타당성 검토

### 시험관리 및 안전성 시험의 일부로서 품질 위험경영

#### OOS Results

- OOS결과를 조사하는 동안 잠재적인 원인과 시정조치 활동을 확인

#### Retest period / expiration date

- 중간 물질, 부원료, 출발물질의 보관 및 시험의 적절성 평가



**Step 4-2: QRM Execution: QRM 실시대상(ICH Q10)****포장 및 라벨의 일부로서 품질 위험경영****Design of packages**

- 일차 포장제품의 보호를 위한 이차 포장 자재의 디자인

**Selection of container closure system**

- 용기 마감 시스템의 핵심 변수 결정

**Label control**

- 개정번호가 다른 동일 라벨, 다른 제품 라벨과 관련한 잠재적인 Mix-up에 기반으로 둔 라벨 관리절차의 설계

**Step 4-2: QRM Execution: QRM 실시대상(EU GMP Annex 15)**

*Final Version of Annex 15 to the EU Guide to Good Manufacturing Practice  
Title: Qualification and validation*

**Principle**

This Annex describes the principles of qualification and validation which are applicable to the manufacture of medicinal products. It is a requirement of GMP that manufacturers identify what validation work is needed to prove control of the critical aspects of their particular operations. Significant changes to the facilities, the equipment and the processes, which may affect the quality of the product, should be validated. A risk assessment approach should be used to determine the scope and extent of validation. 위험평가 접근방식이 밸리데이션의 범위와 정도를 결정하는데 이용되어야 한다.

**CHANGE CONTROL**

44. All changes that may affect product quality or reproducibility of the process should be formally requested, documented and accepted. The likely impact of the change of facilities, systems and equipment on the product should be evaluated, including risk analysis. 시설, 시스템 및 장비의 변경이 제품에 미치는 영향을 평가하여야 한다. 위험분석을 포함하여... The need for, and the extent of, requalification and re-validation should be determined.

**Risk analysis**

Method to assess and characterise the critical parameters in the functionality of an equipment or process

Implementation of Quality Risk Management System  
**Step 4-2: QRM Execution: QRM 실시대상(KGMP)**

의약품등 밸리데이션 실시에 관한 규정(식약청 고시)

제4조(공정 밸리데이션 방법 등) ① 공정 밸리데이션은 별표 1의 중요공정에 대하여 실시하여야 한다.  
 ② 공정 밸리데이션의 종류는 그 실시시기에 따라 다음 각 호와 같다.

1. 예측적 밸리데이션

가. 각 공정의 잠재적 위험요인을 조사·분석하여 그 확률과 정도를 검토해서 실시계획을 세운다.

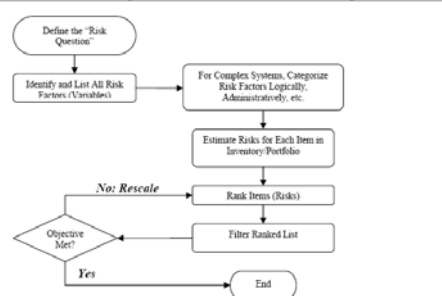
Implementation of Quality Risk Management System  
**Step 4-2: QRM Execution: QRM 실시대상(사례)**

**Risk-Based Method for  
 Prioritizing CGMP Inspections of  
 Pharmaceutical Manufacturing Sites —  
 A Pilot Risk Ranking Model**

Department of Health and Human Services  
 U.S. Food and Drug Administration

September 2004

Figure 1. General Process for Risk Ranking



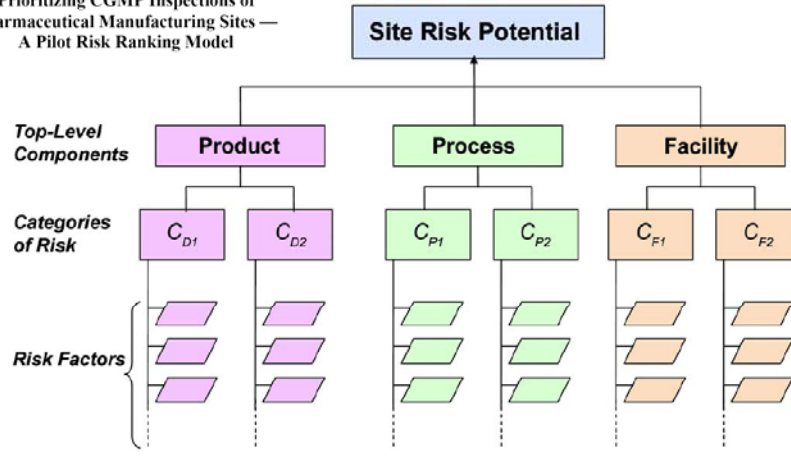
A high-level schematic is shown: the process includes numerous intermediate administrative activities, such as organizing teams of experts and determining data needs under each factor

Table 2. Top-Level Components for the Site Selection Model

Factor Category	Description	Example(s)
Product	Factors pertaining to the intrinsic properties of drug products such that quality deficiencies could potentially and adversely impact public health.	Dosage form, intrinsic chemical properties
Facility	Factors relating to characteristics of a manufacturing site believed to be predictive of potential quality risks, such as the lack of effective quality systems.	Poor CGMP compliance history
Process	Factors pertaining to aspects of drug manufacturing operations that may predict potential difficulties with process control and/or vulnerability to various forms of contamination.	Measuring; mixing; compression; filling

Implementation of Quality Risk Management System  
**Step 4-2: QRM Execution: QRM 실시대상(사례)**

Risk-Based Method for  
 Prioritizing CGMP Inspections of  
 Pharmaceutical Manufacturing Sites —  
 A Pilot Risk Ranking Model

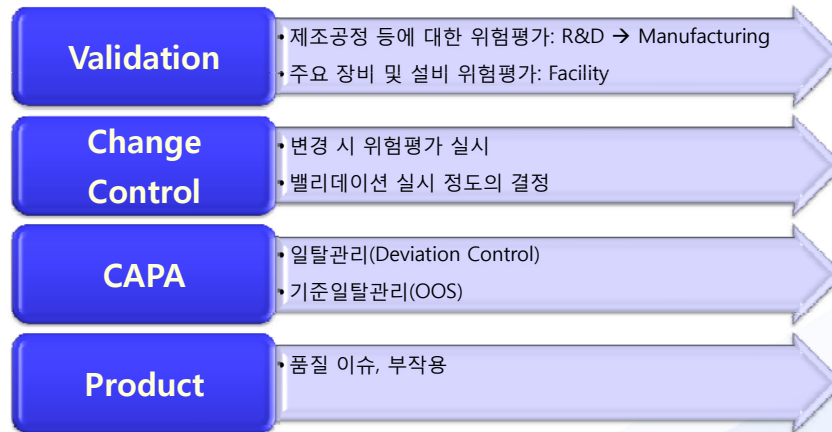


Implementation of Quality Risk Management System  
**Step 4-2: QRM Execution: QRM 실시대상(사례)**

제조공정의 위험평가를 실시하는 경우의 기능/요구사항의 확인 및 분류

번호	품질 위험평가 실시대상 중분류 기술	품질 위험평가 실시대상 세부 분류 기술
1	Method: Manufacturing Process	제조공정을 순서대로 기술하고 기능/요구사항 기술(Critical Process Parameter 기준 / 반제품의 Receiving, Handling, Storage, Disposal 및 식별표시 포함)
2	Method: IPC & QC	공정관리시험 및 QC시험의 기능/요구사항을 기술(Sampling포함)
3	Machinery: Operation, PM, Cleaning, Calibration	생산장비 및 IPC장비의 운전, 유지보전, 세척 및 교정의 기능/요구사항을 기술
4	Materials: Raw Material	원자재의 Receiving, Preparation, Handling, Storage, Disposal의 기능/요구사항을 기술
5	Materials: Devices	기구 및 도구의 Receiving, Preparation, Handling, Cleaning, Storage, Disposal의 기능/요구사항을 기술
6	Materials: Others	소독수 등 기타 Material의 Receiving, Preparation, Handling, Storage, Disposal의 기능/요구사항을 기술
7	Man	공정측면에서 작업자 및 IPC인원의 기능/요구사항(교육, 자격부여 등)을 기술
8	Environment	GMP측면에서 의 청정도 기준 및 관리측면의 기능/요구사항을 기술
9	Hygiene	제조위생관리 측면(개인위생 포함)의 기능/요구사항을 기술
10	Safety	작업자 안전측면의 기능/요구사항을 기술
11	Document / Record	문서 및 기록(문서 추적성 포함) 실시 및 관리 측면의 기능/요구사항을 기술
12	Validation	밸리데이션 측면의 기능/요구사항을 기술
13	Cross Contamination Prevention	교차오염예방 측면의 기능/요구사항을 기술

Implementation of Quality Risk Management System  
**Step 4-3: QRM Execution: QRM 실시대상(사례)**



Quality Risk Management  
**Step 5: 품질 위험평가 실시방법**

- 품질 위험경영은 과학적이고 실질적인 의사 결정을 뒷받침한다. 또한, 문서화, 투명성 및 재현성이 있는 방법을 제공한다.

**Risk Management Tool**

- - *Failure Mode Effects Analysis (FMEA)*;
- - Failure Mode, Effects and Criticality Analysis (FMECA);
- - Fault Tree Analysis (FTA);
- - Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP);
- - Hazard Operability Analysis (HAZOP);
- - Preliminary Hazard Analysis (PHA);
- - Risk ranking and filtering;
- - Supporting statistical tools.

- **Potential** : 잠재적 (발생할 가능성이 있는)
- **Failure** : 실패
- **Mode** : 유형
- **&** : 및
- **Effects** : 영향
- **Analysis** : 분석



- GMP(4M+1E) 및 In-process & Finished Product 등에서

- ① Potential Failure Mode & Potential Effect 을 분석하여 (심각도 - SEV) ,
- ② Potential Cause (s)을 분석하고 (발생도 - OCC) ,
- ③ Current Control 을 분석 및 평가 하여 (검출도 - DET) ,

1에서 10으로 각각 점수화한 후 이들의 곱을 위험우선순위 (RPN, 1 ~ 1000)로 정하며,

높은 위험우선순위의 실패 유형에 대하여 적절한 예방 및 개선 대책을 수립하여 실시 하여 실패의 위험을 사전에 예방하기 위한 수단.

품질 위험평가 (Quality Risk Assessment - FMEA) : 품질위험평가 대상명 기술

품질 위원회가 실시현황: ☐ 연 1회 / 현재 진행사항: ☐ 품질 위원회가 실시됨, ☐ 개선활동 진행중, ☐ 개선활동 완료, ☐ 개선활동 완료 후 위원회가 재실시 완료, ☐ 보류( ) ☐ 기타( )

제품시험평가 관리번호(작성번호): <b>ORA-</b>	제품 시험평가 책임자:	Performed by:Date:
제품시험평가 시작일 ~ 종료일:	Written by:Date:	Reviewed in Approved by:Date:
제품 시험평가 실시대상에 대한 설명(Description of System, Process or Product Identification)		

A. 기쁨/요구사항 대분류: 대분류를 기술한다

[illegible]

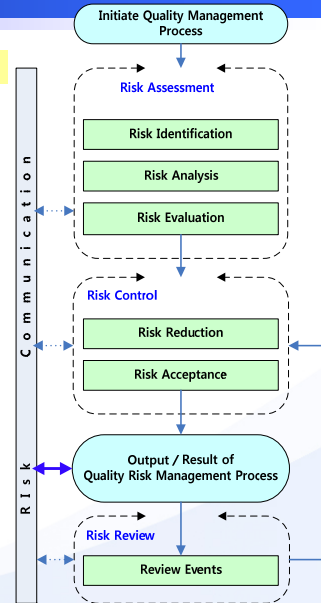
## Quality Risk Management Step 5: 품질 위험평가 실시방법

### 위험평가(Risk Assessment): ICH Q10

#### Risk Assessment

- 위험평가는 위해 요소의 확인, 위해 요소에 노출될 부분의 분석 및 평가로 구성된다.
- 품질 위험 평가는 [잘 정의된 문제에 대한 설명] 또는 [위험 질의]에서 시작된다.
- 위험평가를 위한 위험을 정의하는데 있어서 다음의 3가지 질문이 도움이 될 것이다.
  - ▶ 무엇이 잘못 될 수 있는가?
  - ▶ 잘못 될 수 있는 가능성은 어느 정도인가?
  - ▶ 문제의 심각도는 어느 정도인가?
- 효과적인 위험평가를 위해서는 데이터의 견고성이 중요하다. 데이터의 견고성은 결과(Output)의 품질을 결정하기 때문이다.
- 불확실성의 합리적인 근원(원인)을 밝혀라
- 불확실성의 근원: 1. 제약 과학과 공정이해에서의 지식적인 차이, 2. 위해의 원인(예, 프로세스의 실패모드, 변동의 원인), 3. 문제의 감지도(확률)
- 위험평가결과의 표현: 양적 평가치(수치적 확률) 또는 위험에 대한 질적 표현(High, Medium, Low)

Since 2000



75

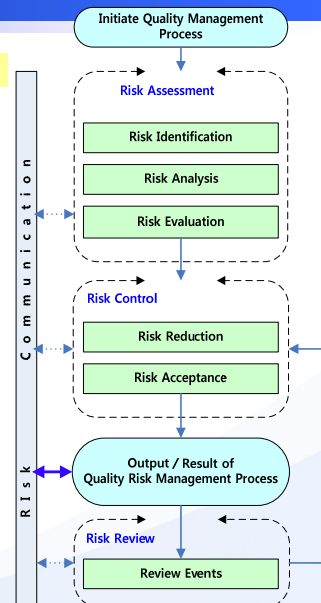
## Quality Risk Management Step 5: 품질 위험평가 실시방법

### 위험평가(Risk Assessment) ; ICH Q10

#### Risk Identification

- 위험확인(위험 질의 또는 문제에 대한 설명과 관련된 위해 요소를 확인하기 위한 체계적인 정보의 활동이다)
- 이 때의 정보는 과거의 데이터, 이론적 분석, 합리적 의견, 이해관계자의 관심사항이 있을 수 있다.
- 위험확인 단계에서는 무엇이 잘못될 수 있는가?에 대한 질의와 그에 대한 영향에 대하여 확인한다.

Since 2000



76

Quality Risk Management  
Step 5: 품질 위험평가 실시방법

위험평가(Risk Assessment)

Risk Identification

FMEA

실패에 대한 잠재적 영향 분석(Analysis of Potential Effect(s) of Failure)

실패의 잠재적 영향의 분석은 발생 가능한 실패로 인해 제조공정 및 제품에 미치는 영향을 분석하고 평가하는 것이다. 실패의 영향 정도는 심각도와 중요도를 수치화하여 나타내는데 이것을 심각도 (SEV: Severity)라고 한다. 이 심각도는 일반적으로 1 ~ 10까지의 평가 등급으로 나타내며 평가 기준과 등급 체계는 해당 품질위험평가 실시조직의 구성원들이 동의해야 하며, 일관성이 있어야 한다.

잠재된 실패유형이 제조공정 / 제품 / 고객 등에게 미치는 영향의 심각도 및 중요도를 나타내는 심각도는 [표1-1]과 같이 분류할 수 있다.

Quality Risk Management  
Step 5: 품질 위험평가 실시방법

위험평가(Risk Assessment)

Risk Identification

실패에 대한 잠재적 영향 분석(Analysis of Potential Effect(s) of Failure)

[표1-1] Evaluation guide for failure severity

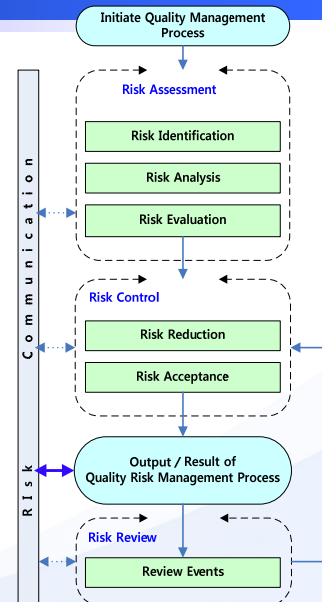
Evaluation	Explanation
1	No adverse effects on products/process quality can be derived. The Failure consequences are wholly insignificant
2	No adverse effects on products/process quality are expected.
3	A usable product can be expected. The master batch record is fulfilled, although some deviations in the process exist.
4	A usable product can be expected. The master batch record is fulfilled, although considerable deviations in the process exist.
5	The Product only has limited usability (specification is borderline), process is stable.
6	The Product only has limited usability (specification is borderline), slight deviations in the process exist.
7	The Product only has limited usability (specification is borderline), process is unstable.
8	(The Product is unusable, damage to patient health must be eliminated)
9	The Product is unusable, damage to patient health cannot be completely eliminated.
10	The Product is unusable, damage to patient health is likely.

Quality Risk Management  
Step 5: 품질 위험평가 실시방법

위험평가(Risk Assessment): ICH Q9

Risk Analysis

- 위험분석은 **확인된 위해 요소**와 관련된 위험을 평가하는 것이다.
- 발생 가능성과 위해에 대한 심각도를 연계시키는 양적 또는 질적 프로세스이다.
- 일부 위험경영 도구는 평가된 위험 요소의 감지능력을 중요하게 본다.



Quality Risk Management  
Step 5: 품질 위험평가 실시방법

위험평가(Risk Assessment)

Risk Analysis

FMEA

실패의 잠재적 원인 분석(Analysis of Potential Cause(s) of Failure)

각각의 잠재적 실패유형에 대한 실패의 잠재적인 원인을 분석하여 내재된 실패유형이 얼마나 자주 발생하는가에 대한 기대 발생치인 발생도(OCC: Occurrence)를 설정한다. 이 발생도는 일반적으로 1 ~ 10까지의 등급으로 나타내며 평가 기준과 등급 체계는 해당 품질위험평가 실시조직의 구성원들이 동의해야 하며, 일관성이 있어야 한다. 발생도에 대한 등급은 [표 2-1]과 같이 분류할 수 있다.



Quality Risk Management  
Step 5: 품질 위험평가 실시방법

위험평가(Risk Assessment)

Risk Analysis

실패의 잠재적 원인 분석(Analysis of Potential Cause(s) of Failure))

[표 2-1] Evaluation guide for failure occurrence

Evaluation	Explanation
1	Failure frequency < 0.01% or not expected
2	Expected failure frequency $\geq 0.01\%$ and < 0.05%
3	Expected failure frequency $\geq 0.05\%$ and < 0.1%
4	Expected failure frequency $\geq 0.1\%$ and < 0.2%
5	Expected failure frequency $\geq 0.2\%$ and < 0.5%
6	Expected failure frequency $\geq 0.5\%$ and < 1.0%
7	Expected failure frequency $\geq 1.0\%$ and < 2.0%
8	Expected failure frequency $\geq 2.0\%$ and < 5.0%
9	Expected failure frequency $\geq 5.0\%$ and < 10.0%
10	Expected failure frequency $\geq 10\%$

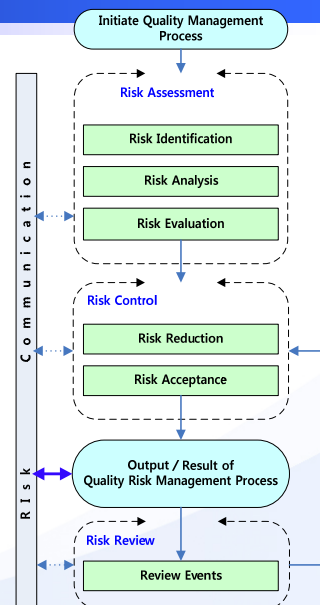
Activity	Individual Risks in Death per Annum
Lightning	$8.6 \times 10^{-8}$
Falling aircraft	$1.9 \times 10^{-8}$
Being hit by meteorite	$2.0 \times 10^{-11}$

Quality Risk Management  
Step 5: 품질 위험평가 실시방법

위험평가(Risk Assessment); ICH Q9

Risk Evaluation

- 위험평가는 위험기준에 대비하여 확인되고 분석된 위험을 비교하는 것이다.
- 위험평가는 기본적인 3개의 질의에 대한 증거 수준을 고려한다.
  - 무엇이 잘못 될 수 있는가?
  - 잘못 될 수 있는 가능성은 어느 정도인가?
  - 문제의 심각도는 어느 정도인가?



Quality Risk Management  
Step 5: 품질 위험평가 실시방법

위험평가(Risk Assessment)

Risk Evaluation

FMEA

현재의 관리 확인(Current Control)

각각의 실패유형 및 실패원인을 현재 어떻게 관리하고 있는지를 분석하는 것으로서 관련된 모든 문서 및 활동을 분석한다. 이 분석한 결과를 가지고 실패유형이 발생시 실패를 감지할 수 있는 능력(실패 감지도 또는 감지도(DET: Detection))을 평가한다. 이 감지도는 일반적으로 1 ~ 10까지의 등급으로 나타내며 평가 기준과 등급 체계는 해당 품질위험평가 실시조직의 구성원들이 동의해야 하며, 일관성이 있어야 한다. 이 감지도의 평가 등급은 [표 3-1]과 같이 분류할 수 있다.

Quality Risk Management  
Step 5: 품질 위험평가 실시방법

위험평가(Risk Assessment)

Risk Evaluation

현재의 관리 확인(Current Control)

[표 3-1] Evaluation guide for probability of detection

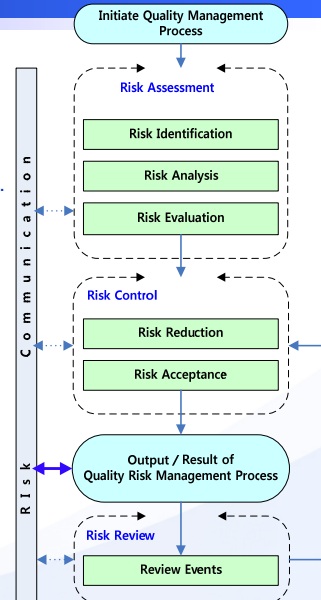
Evaluation	Explanation
1	The failure is detected in 100% of cases (automatic measuring/test system, 100% control, process is halted immediately when failure is detected).
2	The failure is detected in 100% of cases (automatic measuring/test system, 100% control).
3	The failure will most probably be detected (automatic measuring/test system, random sampling control, and process is automatically halted if failure is detected).
4	The failure will most probably be detected (automatic measuring/test system, random sampling control (> 20%)).
5	The failure will most probably be detected (Manual 100% control (test system, test tool, etc. are in place)).
6	The failure will probably be detected (visual 100% control).
7	The failure can be detected (Manual > 20% (control (test system, test tool, etc. are in place))).
8	The failure can be detected (visual (> 20%)).
9	The failure can be spotted visually at random (sporadic visual test).
10	The failure is not detected (no control).

Quality Risk Management  
Step 5: 품질 위험평가 실시방법

위험관리(Risk Control); ICH Q9

Risk Control

- 위험관리는 위험 감소 및/또는 수락에 대한 의사결정이 포함된다.
- 위험관리의 목적: 위험을 수락할 수 있는 수준까지 감소시키는데 있다.
- 위험관리를 위한 노력의 정도는 위험의 주요도와 비례한다.
- 위험관리는 다음의 질의에 초점을 둘 수 있다.
  - ▶ 위험이 허용 가능 수준 이상인가?
  - ▶ 위험을 감소 또는 제거하기 위하여 무엇을 할 수 있는가?
  - ▶ 효과, 위험 및 원인 사이의 적절한 균형점은 무엇인가?
  - ▶ 확인된 위험의 관리결과로써 새로운 위험이 발생하는가?



Quality Risk Management  
Step 5: 품질 위험평가 실시방법

위험평가(Risk Assessment)

Risk Control

FMEA

위험우선순위 평가(Evaluation of Risk Priority Number)

앞에서 분석 및 평가를 통하여 설정된 심각도, 발생도 및 감지도 등급을 곱한 값( $SEV \times OCC \times DET$ )을 위험우선순위라고 하며 이 값은 1~1000 사이에 있으며(심각도와 발생도 등급을 1~4등급을 적용할 경우 1~64), 점수가 높은 항목에 대해서는 해당 품질위험평가 실시조직활동을 통한 개선 및 시정 조치로 위험을 줄여야 한다. 위험우선순위의 점수에 관계없이 심각도가 높은 항목에 대해서는 추가로 검토할 필요가 있다.

Step 5: 품질 위험평가 실시방법\_위험우선순위평가 기준 1

RPN Matrix			Probability of Detection				
			2	4	6	8	10
			Very High	Moderate	Low	Remote	Very Remote
Risk Score (S X O)	100	High Risk	200	400	600	800	1000
	80		160	320	480	640	800
	64		128	256	384	512	640
	60		120	240	360	480	600
	48		96	192	288	384	480
	40		80	160	240	320	400
	36	Moderate Risk	72	144	216	288	360
	32		64	128	192	256	320
	24		48	96	144	192	240
	20		40	80	120	160	200
	16		32	64	96	128	160
	12		24	48	72	96	120
	8	Low Risk	16	32	48	64	80
	4		8	16	24	32	40
360 ~ 1000		인속한 조치 수행(3개월 이내) Immediate Action(0 ~ 3months).					Critical
192 ~ 320		계획된 조치 수행(3 ~ 6개월) Correction must be considered an active project (3 - 6 months).					High priority
72 ~ 100		장기적인 계획에 따른 조치 수행(6 ~ 12개월) Correction should be considered a long term level project (6 - 12 months).					Moderate priority
8 ~ 64		위험이 제품 및 환경에 주는 영향을 평가 후 조치 수행을 결정 Correct, reconsider at a later date, or tolerate as residual risk depending on product and circumstance.					Low priority

Since 2000

87

Step 5: 품질 위험평가 실시방법\_위험우선순위평가 기준 2

		Likelihood of Occurrence (OCC)			
		Low	Moderate	High	
Severity (SEV)	High	Sub-Class 1	Sub-Class 2	Sub-Class 3	Sub-Class 3 Sub-Class 2 Sub-Class 1
	Moderate	Sub-Class 1	Sub-Class 2	Sub-Class 3	
	Low	Sub-Class 1	Sub-Class 2	Sub-Class 3	

		Detectability (DET)			
		High	Moderate	Low	
Sub-Class	3	Risk Level 3	Risk Level 3	Risk Level 3	Risk Level 3 Risk Level 2 Risk Level 1
	2	Risk Level 3	Risk Level 2	Risk Level 2	
	1	Risk Level 3	Risk Level 2	Risk Level 1	

Since 2000

88

Quality Risk Management  
Step 5: 품질 위험평가 실시방법

위험관리(Risk Control): ICH Q9

**Risk Reduction**

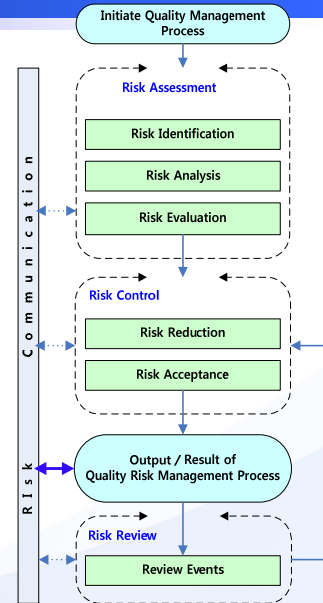
- 품질위험이 허용 가능 수준을 초과할 경우 품질위험의 경감 또는 회피를 위한 프로세스에 초점을 두고 있다.
- 위험감소는 위험 발생도와 심각도를 경감시키기 위한 활동이 포함될 수 있다.
- 위해 요소와 품질위험의 감지도를 개선하는 프로세스를 위험관리전략의 일부로써 활동할 수 있다.

**As hazards remain.  
Zero risk is never possible.**

**FMEA:**

RPN > Limit

개선활동 계획, 책임 및 완료예정일 수립  
개선활동 실시

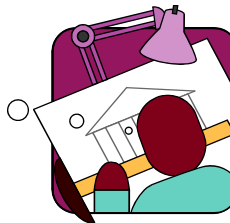
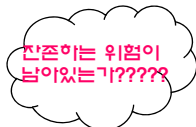


Quality Risk Management  
Step 5: 품질 위험평가 실시방법

위험관리(Risk Control); ICH Q9

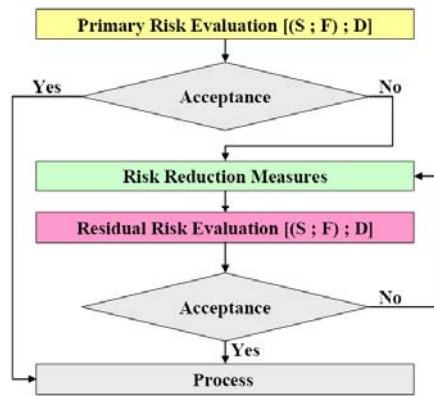
**Risk Acceptance**

- 위험수용은 위험(잔여 위험)을 수용하기로 결정하는 것이다.
- 위해 유형에 따라 최상의 품질 위험경영 활동도 위험을 완전<sup>히</sup> 제거하지 못할 수 있다. → 적절한 품질위험경영 전략을 추진하였으며 품질위험이 수용 가능 수준까지 경감시켰다고 인정할 수 있다.



**FMEA:**

위험평가 재실시(RPN < Limit ?)



## Quality Risk Management Step 5: 품질 위험평가 실시방법

### 위험 의사소통(Risk Communication)

#### Risk Communication

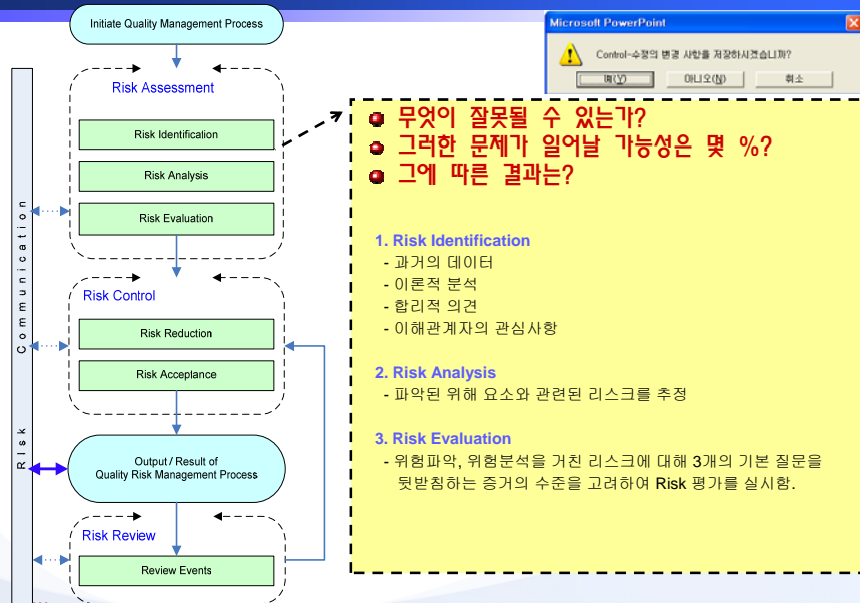
- 위험 의사소통은 의사결정자와 구성원 사이에 위험과 위험경영에 대한 정보를 공유하는 것이다.
- 품질 위험경영 프로세스의 결과는 적절하게 의사소통 되고 문서화되어야 한다.
- 의사소통 대상정보: 품질 위험의 존재여부, 특성, 형태, 가능성, 심각도, 수용가능성, 관리, 처리, 감지도 등

### 위험 검토(Risk Review)

#### Risk Review

- 위험경영은 품질경영프로세스의 동시적 부분이어야 한다. 주요 현상을 검토 또는 모니터링하는 매커니즘이 구축되어야 한다.
- 새로운 지식과 경험을 고려하여 위험 경영프로세스의 결과를 검토하여야 한다.
- 품질위험경영 프로세스가 시작되면, 최초의 품질위험경영의 결정에 영향을 미칠 수 있는 주요 현상에 대하여 이 프로세스를 지속적으로 적용해야 한다.
- 검토 주기는 위험의 수준에 따라 결정한다.
- 위험 검토 시에는 위험 수용 결정수준의 재검토도 포함할 수 있다.

## Quality Risk Management QUALITY RISK MANAGEMENT PROCESS SUMMARY





## E. 결론

WWW.BIOSUPPORT.CO.KR

## Conclusion

Bio-Support  
OUR FUTURE CARE



System이 없는 GMP는 모래 위에 성을  
쌓는 것과 같지 않을까요?



## Conclusion



### 위기관리시스템 구축

- 위기관리가 정상적인 경영시스템으로 정착되기 위해서는 전담조직 및 CRO(Chief Risk Officer) 임명이나 매뉴얼 작성도 중요하지만 사전에 마련된 원칙에 따른 관리가 중요하고 CEO의 인식이 결정적

엔론사는 파산 당시에 CRO는 물론 150명의 위험평가 및 관리부서를 보유하고 있었으나, 정착 결정적인 위기에 대처하는 데는 실패

### Risk, Science & System Based Approach to GMP



Since 2000

95



Thank You !



Since 2000

96