


# 내용고형제 EU-GMP 실사 사례 및 대응전략

 Hanmi Pharmaceutical Co., Ltd  
Sungphil, Jin  
2010.06.17

 Hanmi Pharmaceutical Company Limited

## 목차

1. 들어가기 전
2. 예비실사를 통한 사전준비
3. EU-GMP 실사 내용
4. 마무리

 Hanmi Pharmaceutical Company Limited

# 1. 들어가기 전...

Hanmi Hanmi Pharmaceutical Company Limited

## 들어가기 전에...

- EU-GMP 실사는
  - KGMP 실사와 무엇이 다를까?
  - 무엇을 얼마만큼 준비해야 될까?
  - 어떻게 준비해야 할까?
- 무엇이 필요한가?
  - Global Item
  - 전문인력(Global 경험) → 구성원의 노력, 행운...
  - EU-GMP를 위한 투자비용
    - 지원설비의 보완 / 인건비 / 생산계획 대비 실적율
  - 회사의 지원

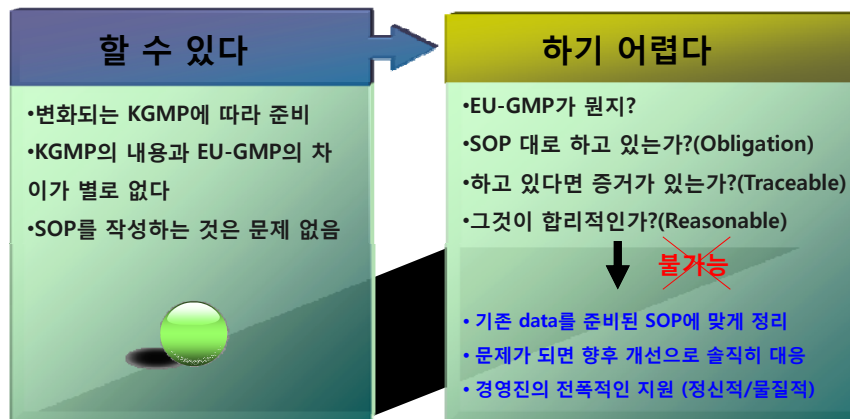


Hanmi Hanmi Pharmaceutical Company Limited

## 실사에 대한 현안

- 내용고형제 실사에 대한 필요성 제기
  - 독일실사 받기로 최종 결론
  - 독일 실사 준비를 위한 TFT 발족 (7일)

준비기간 ; 2개월



Hanmi Hanmi Pharmaceutical Company Limited

## 유럽 등록 진행 상황

Date	내용
2009.04	MA (Marketing Authorization, 판매허가) 제출 – decentralized procedure <ul style="list-style-type: none"> <li>- RMS(reference Member State) : 영국</li> <li>- CMS(Concerned Member State) : 독일 외 5개국</li> </ul>
4 ~ 8 weeks	Validation Phase 완료 (RMS & CMS 검토) <ul style="list-style-type: none"> <li>- CTD 서류 제출 후 모든 서류가 잘 갖추어져 있는지 Check-up하는 기간</li> <li>- <b>GMP Inspection 실시</b></li> </ul>
70 days	Clock Starting (RMS)
105 days	Clock Starting (CMS) <ul style="list-style-type: none"> <li>- RMS와 동시 진행 (주로 RMS의 검토 내용을 받고 검토 진행)</li> </ul>
90 days	Clock Stop Period <ul style="list-style-type: none"> <li>- 보완 서류 제출</li> </ul>
105 days	최종 평가 기간

Hanmi Hanmi Pharmaceutical Company Limited

## 2. 예비실사를 통한 사전준비

 Hanmi Pharmaceutical Company Limited

## 외부 수검 결과 정리

Date	실사자	내용
2009.02	Consulting Pre-Audit 1 <sup>st</sup> & 2 <sup>nd</sup>	EU-GMP 실사가능성 및 준비상황 점검 - 2010년까지 계속 변화되는 KGMP에 대해 긍정적 - 보관창고의 보관조건 / 검체채취실 / 검체채취량 - Cleaning validation
2009.03	MSD and GLA KFDA	Co-work을 위한 GMP 평가 사전 품목별 GMP 실태조사
2009.04	Self -Audit KFDA	한미정밀 등과 같이 내부 실사 진행 사전 품목별 GMP 실태조사

 Hanmi Pharmaceutical Company Limited

## TFT 운영

### ➤ 구성

- 6개 소위원회 (QA, QC, 생산, 보관, 시설·설비, SHE)
- 주관 : QA 팀장
- 소위원회별 위원장 선임

### ➤ 운영 방법

- 소위원회별 지적 사항에 대한 대책안 마련 (소위원회별 수시 회의)
- 주 2회 TFT 회의 실시
- 각 소위원회별 대책안에 대한 최종 평가 및 승인

## Mock Inspection

Date	실사자	내용
2009.05	IAGT-Audit	영국 inspector에 의한 모의 실사

### Mock Inspection (by IAGT, UK)

#### This audit was requested to be "tough"

- Many key procedures within the Quality system have only recently been made **compliant with current GMP requirements/expectations** **but** ...
  - having no "track record"
- Limited language and experience**

## 사전 준비 방법 보완

- 약 30여 가지의 주요 항목 선정
  - 항목별 담당자 지정 / 발표 자료 준비 / 예상 Q&A 작성
- Self Audit 매일 실시
  - 각 팀별 지적 사항 정리 및 이에 대한 조치 사항 점검
- 발생하는 issue에 대해 매일 TFT 회의를 통해 대책안 마련

## 1. Site Master File (SMF) & Quality Management

- 일반적으로 국내 회사는 미 보유  
SMF 외 Quality Policy (Management) 준비
- 회사가 어떠한 방침을 가지고 의약품을 제조하는지에 대한 파악하기를 원함
  - 회사의 Quality Policy
  - 회사 전체의 Mission, Visoin
  - 품질경영을 위한 체계적인 시스템 (QMS)
  - 계열회사 전체가 같은 Policy 또는 QMS 시스템을 가지고 있는지 여부도 관심

회사의 GMP mind에 대한 평가의 중요한 요소

## 2. 문서관리 & 교육

### ➤ 문서관리

- 주요 SOP를 current GMP 요구사항에 맞추어 개정
- SOP의 내용과 실제 행위가 일치하는지가 관건 - 실질적이 되도록 지속적인 교육 실시
- 영문 또는 영/국문 혼용이 되어야 함
  - 제목은 기본, 주요 SOP에 대해서는 영문화필요
  - 주요SOP ; 문서관리 / 자율점검 / 공급처 관리 / 교육관리  
기준일탈 / 변경관리 / 일탈관리 / 불만 및 회수 등

### ➤ 교육

- 사원별 Job description / 개인별 교육 이력카드 정리
  - ➔ 유기적으로 진행되는지를 cross로 확인
  - ➔ Job description 작성을 통해 해당 직무를 수행하기 전에 교육이 완료되었는지를 확인

 Hanmi Pharmaceutical Company Limited

## 3. VMP / VP and validation

- Validation Master Plan 작성
  - 목적, 적용 범위, 조직도, 연간 계획을 포함
- VP 작성 (세부 항목)
  - Facilities & Utilities Qualification
  - Equipments Qualification
  - Process Validation
  - Cleaning Validation
  - Analytical Method Validation
  - Analytical Equipments Qualification
- VP에 대한 진척도 확인 방법(주기) 명시 및 운영

 Hanmi Pharmaceutical Company Limited

## 4. Supply assessment

- 원자재에 대한 전체 공급업체에 대한 승인 방법 모색
  - 짧은 기간 내 Vender audit 또는 Questionnaire 자료 확보 불가
  - 승인 방법에 대한 회사의 현실을 반영하여 결정 필요
    - 단, 미흡한 부분에 대해서는 향후 계획 준비
  - 승인된 공급자 목록 준비
- 공급업체 분류 ( Critical / Non-critical) 및 평가 주기 확립
- 연간 계획 수립 (선정 근거 명확화)
- 실사 대상 품목에 대한 공급자 평가 현황 List 준비

## 5. OOS & Deviation

### ➤ OOS

- 재시험에 대한 명확한 정의 구분 필요
  - 적합 판정을 위한 재시험은 불가함
- OOS가 발생했을 때 QA에서 조치해야하는 절차에 대한 규정 필요
  - 제조 공정 조사 등 일탈과 연계되어야 함

### ➤ Deviation

- 일탈관리의 주관은 QA가 되어야 함 (일탈보고서의 발행은 QA)
- 일탈이 발생시 연관된 다른 장비/기계에 미치는 영향에 대해서도 평가
- 일탈 기록 시에는 수기로 작성하여야 함.
- 일탈 내용에 대한 분류 방법 및 분류별 처리 방법 구분



## 6. Change controls, CAPA

### ➤ Change controls

- 사소한 변경내용도 절차에 준해야 함
- 변경 의뢰된 내용에 대해 검토 부서 선정에 대한 check 양식이 필요
  - RA팀 포함 필요
- 변경에 대해 고객에게 통보 필요 여부를 Check할 수 있는 양식 필요

### ➤ CAPA

- 회사에서 발생하는 모든 변경과 일탈, 불만, 자율점검 등에 대해 반드시 CAPA와 연계할 것

## 7. Complaint and Recalls

### ➤ Complaint

- 소비자가 원하지 않더라도 불만품 접수 후에는 조사되어야 함
  - 대부분의 소비자는 교품으로 불만처리에 대해 만족
- 불만품으로 입고된 현품에 대한 관리
  - 입고번호, 수량, 보관기간 등에 대한 관리 필요
- 처리 기한 명시 및 관리

### ➤ Recalls

- 회수의 결정, 통보 및 처리 절차 명확화
- 회수를 발생시킨 원인에 대한 정확한 조사와 CAPA가 되었는지 여부 조사
  - 일반적으로 회수 경험이 있는 경우 관리하에 있다고 판단하여 만족함

## 8. Calibration

### ➤ Calibration

- 공장 내 모든 계측기에 대해 calibration 되어 있는지 여부
  - 대상 설비에 대한 등급 구분 (Risk assessment)
  - 등급 구분에 대한 교정 주기 확립
- Calibration 하는 표준 계기의 calibration 여부
- Calibration을 외주에서 수행할 경우 전문업체의 승인 인증 여부
  - 자체 수행의 경우 담당자의 Qualification 여부
- Calibration 부적합시 조치 사항 명시

## 9. APQR & 제조환경

### ➤ Annual product reviews (APR)

- 실제 허가상에 표시된 원료약품분량 및 기시법 등이 제조 및 품질상의 문서와 일치하는지 여부를 포함 필요
- 통계 처리 결과 미흡할 경우 조치 계획 등에 대한 내용

### ➤ 제조환경 (Water & HVAC)

- System과 계통도가 정확히 일치하는지 확인
- Trend 분석 및 조치사항 (주기별)
  - Arlet level과 Action level 설정, 운영
- TOC 측정기의 system suitability를 실시해야 함. (QC)

## 10. Warehouse (place)

- 온습도 관리 확인 : 전 공장의 온습도 기준을 통일화
  - 참고 : 실온조건 KP(1~30°C) /USP (15~30°C) /EP (15~25°C) 의  
실온조건이 다름
  - 특별히 온습도 관리가 필요한 원료에 대해서는 별도의 List  
작성 및 비치
- 원자재 입고시 점검 방법
  - 승인된 공급업체 확인 방법 포함
  - 특별한 보관 조건의 경우 이에 대한 확인 방법
  - 입고 점검 부적합시 조치 사항 정립
- 시험대기, 시험중 장소 확보

## 11. Sampling (place)

- 라벨 관리 방법 (시험중, 적합, 부적합)
  - 라벨 내 기재되어야 할 사항 점검
  - 용기 별 라벨 부착 방법 (전체 용기 부착 등)
- 주성분 및 부형제에 대한 샘플링 용기수 설정
  - 주성분 : 전수검사(확인시험), 부형제 :  $\sqrt{n} + 1$
  - 검체채취자 (원료의 경우) 1명 → 3명 (추가 증원필요)
- Sampling apparatus → disposable / sampling package → 동일 포장재질  
사용 (KFDA 권고)
- 샘플 채취 및 청소 로그북 관리, 청소 주기 및 방법 설정

## 12. Quality control

- 시험의뢰 절차 및 시험일지에 시험결과를 기입하는 일련의 과정 설명 필요
- 분석용 장비들에 대한 qualification
  - GC, HPLC 등 장비업체로부터 받은 Qualification의 적절성 여부, 장비업체 증명서
- HPLC, Column 등 분석 장비에 대한 logbook 관리
- 시액, 시약 관리
  - 미개봉 상태, 개봉 상태 및 조제 후 유효기간 선정 및 운영
- Standard material (Working standard, reference standard)의 보관, 재고 관리 및 사용로그북
- Stability chamber (or Room)
  - 온습도 Monitoring 관리 방법, Alarm system 설치 여부 (시연)
  - 사용 Log-book 관리
  - 승인된 월간/연간 안정성 계획표 및 주기별 결과보고서
- 보관검체실, 안정성 chamber(Room), 표준품 chamber의 mapping test 보고서
- 초자기구에 대한 검교정 시험 실시
- 의약품에 직접 접촉되는 압축공기, 질소 등의 시험 방법 및 주기 설정

 Hanmi Pharmaceutical Company Limited

## 13. Inspection system

- 실시간 실사 내용 송부 system (Inspector에 사전 승인 필요)
  - 공장 전체의 실사내용을 실시간으로 공유
  - 필요 자료를 즉시 준비 및 전달체계 확립
  - 현장 Tour시 Inspector의 이동 경로 확인시스템
- Inspector 인원에 맞춘 전담 대응자 선정
  - 1명의 Inspector에 대해 전담 대응자 2명 선정 (총 4명으로 구성)
    - 대응의 효율성 확보
- 실무 대응자 선정 및 대응 방안 교육
  - Tour 대응자 : 짧은 시간 동안 핵심 내용에 대해 영어로 소개할 수 있도록 교육
    - Flow chart를 각 소개 위치에 부착 운영
  - 주요 30 Items : 대응자 선정 및 각 Item별로 설명할 수 있도록 해당 SOP내 국영문 혼용의 Flow chart 삽입 및 영어 설명 자료 숙지 (필요시 통역)



 Hanmi Pharmaceutical Company Limited

## 14. Inspection system

1	Presentation and Opening-ment	16	변경관리 (Change control)
2	SMF	17	불만관리 (Complaint)
3	Quality policy	18	회수관리 (Recall)
4	문서관리	19	자율점검 (Delf-Audit)
5	교육 및 훈련 (Job description)	20	연간품질평가 (Annual Quality Review)
6	VMP, VP	21	CAPA (Corrective and Preventive Action)
7	Process Validation	22	제조지시 및 기록서
8	Cleaning Validation	23	시험성적서 review
9	Method Validation	24	출하 승인 절차
10	Computer System Validation	25	방충방서 (Pest control)
11	Calibration	26	설비 Maintenance (PM)
12	Qualification	27	제조환경/용수 trend
13	Supplier Assessment	28	용수 Qualification
14	OOS(Retest)	29	CTD 및 제제연구자료 (설정근거)
15	일탈관리(Deviation)	30	안정성 관리

 Hanmi Pharmaceutical Company Limited

## EU-GMP 실사

실시일자 : 2009.06.08~06.11 (4일간)

Inspector : BSG, Hamburg FDA (Germany), 2명

 Hanmi Pharmaceutical Company Limited

## Inspection 前 BSG 요청 자료

For preparation of the of the inspection the following documents should be available

- Current site master file (details)
- Information about services (contract laboratory)
- Release specifications of Product
- Flow chart of production (IPC포함)
- Summary report of the validation
- SOPs list
- Site plan of workshops and warehouse

## Inspection 前 BSG 요청 자료

Please make sure, that the following documents are available on site for the inspection:

- Product Quality Reviews (2007~2008)
- Complete set of standard operation procedures
- Manufacturing and testing documentation
- Validation Master Plans
- Calibration-, Validation- and Qualifications documents
- Documents of quality assurance

## Opening Meeting (1<sup>st</sup> day)

- **한미약품 소개 (by Hanmi)**

- Hanmi Pharm. Co., Ltd. Introduction
- Paltan Plant Introduction
- Quality System of Paltan Plan
- Site master file에 대한 질의 응답 (도면에 대한 공장구조, 생산품목수 및 종류 등)

- **BSG Inspection의 실사목적을 presentation으로 설명 (by Inspector)**

- BGS (독일 지방식약청) ; 독일 내 FDA중 main FDA (수입과 GMP업무)
- 실사의 목적 : 한국에서 생산중인 제품에 대해 Europe에서의 허가 및 향후 판매하기 위한 GMP 실사
- Europe내에서의 의약품 판매를 위해서는 EU-GMP를 갖춘 facility에서 생산된 제품이어야 함
- GMP-Certificate는 EU 27개국 전체에 유효함
- 실사 후 3년 유효 (3년 이후 재실사)

## Presentation (2<sup>nd</sup> day)

- **인사말**

- KGMP준수 단계
- 차등평가 결과, 자율점검 수상결과, 품목별 GMP 준수 등을 설명

- **실사 받을 제품에 대한 소개**

- Manufacturing process에 따른 material / personal flow 소개 (warehouse 포함)
  - (Tip) 실사하고자 하는 제품에 대해 충분히 숙지되도록 하는 것이 중요 (필요 시 상세하게 흐름을 설명)
- Quality policy and organization
  - (Tip) 원론적인 내용 배제

- **Inspection 일정**

- 2<sup>nd</sup> day : warehouse, weighing tour / documentation
- 3<sup>rd</sup> day : production / documentation
- 4<sup>th</sup> day : QC Lab. / documentation / wrap-up
- 매일 inspection 일정 종료 후 Inspector 자체 wrap-up

## Warehouse (2<sup>nd</sup> day)

- 공장 외부 건물관리 Tour 요청함. (돌발 요청)
  - 모든 외부 저장소에 대해 직접 내부를 확인함.
  - 폐기물 저장소 / 위험물 저장소 / 유기용매 저장소
    - ➔ Pallet별 시험중(적합) 라벨 부착 수량 점검
    - ➔ 옥외 저장소에서 생산동으로 연결된 각 원료의 배관에 명패 부착 필요 지적
    - ➔ 돌발적인 요청 사항에 대한 점검을 통해 업체의 관리 상태를 평가하는 것으로 추정
  - 쓰레기 보관장소에 있는 설명서 및 카톤에 대한 폐기 방법 확인
- Incoming materials의 입고, sampling, 보관 절차에 대해 Flow chart를 통해 설명 진행
  - ➔ 각각의 절차 확인
  - ➔ Incoming materials에 대한 입고 점검 사항 확인
    - : 승인된 업체의 materials List 확인 및 입고된 materials이 승인된 업체인지의 점검 방법 등을 확인
- 온습도의 관리 방법 ➔ Mapping test, 온습도계 위치, 온도관리 SOP, 로그북 등 점검

 Hanmi Pharmaceutical Company Limited

## Warehouse (2<sup>nd</sup> day)

- 1개 pallet에 1개 material과 1개 batch만 저장되는지 여부
- 창고 내부, 창고 입구 pest control 점검
  - ➔ 원료 창고 선반 위에 먼지 제거 필요
- Quarantine area와 released area의 구분
- Quarantine area에 보관중인 원료중 하나를 지정
  - SAP 상의 원료 수불부 요청
  - 창고 내 보관중인 해당 원료의 현물 확인 (수불부와의 일치 여부)
- 첫 Inspection 대상에서의 관리 상태가 양호하다는 인식이 전체 일정의 분위기 좌우

 Hanmi Pharmaceutical Company Limited



## Weighing room (2<sup>nd</sup> day)

- Weighing 공정에 대해 Flow chart를 통해 설명
- 칭량 도구 보관 방법 및 상태 점검
  - 해당 제품이 원료별로 전용 칭량도구 선정 및 PE bag에 밀봉 후 보관중임을 확인
- 부적합 원료가 인위적인 실수로 칭량실로 반입되었을 경우 이를 system적으로 인지할 수 있는지 문의
  - ➔ 자사의 바코드 시스템 : 칭량 라벨 출력용(라벨 내용을 확인하는 방법만 가능)
  - ➔ 부적합 판정 후 QA의 지정된 담당자 외에는 출고 불가능함(보관소 ; 자동 제어 시스템)
- 칭량 공정 시 해당 작업장의 cleaning 방법 확인 (작업장, 작업복 등)
- 저울에 대한 일일 점검 방법 시연 요구 및 실시
  - 분동 보유 여부 및 작업자가 실제 수행하는지를 점검

## Documentation (2<sup>nd</sup> day)

- QA system 확인
  - QA system 설명 (Hanmi quality policy / Guideline / SOP / Quality record)
  - 품질과 관련된 결정이 필요할 때 management와 Quality unit간의 협의 여부 확인  
(Quality unit은 management와 링크가 되어 있어야 함을 문서로 확인  
➔ 관련 SOP/GMP 회의록 등)
- 문서 관리
  - 문서 제정부터 폐기까지의 업무 Flow 설명
  - SOP 배포 시 교육 실시 여부 확인, SOP 검토 주기 확인 및 배포 주관팀 확인
- Annual Quality Review
  - 실사제품에 대한 Annual quality review report를 국문과 영문 각각 준비
  - Annual quality review의 각 항목별로 자세히 검토
  - 변경에 대한 내용은 일일이 모두 확인

## Documentation (2<sup>nd</sup> day)

- Annual Quality Review (계속)
  - CTD 상의 Methylene chloride의 잔류용매 기준이 600ppm으로 되어 있으나, Annual report에는 6mg/daily로 되어 있음 (ICH guideline에 근거를 함)
    - ➔ 즉시 보관 검체(완제품)에 대한 Methylene chloride 잔류용매 시험을 실시하여 완제품의 경우 모든 Lot에서 600ppm 이하임을 다음날 설명함.
- Deviation
  - 일탈의 경우 APQR에 나타난 일탈내용에 대해 점검  
(제품 중 부적합 폐기 batch에 대해 조사)
  - 4M (machine/material/man/method)을 통해 root cause 분석
  - 재발 방지 대책 안에 대해 해당 코팅기 뿐만 아니라 다른 코팅기에도 적용이 되었다는 내용 확인
  - 재발 방지 대책을 포함한 관련 SOP 개정 및 교육 자료 확인

## PT내용 중 (ICH guideline)

### ➤ 2-class solvent

	Case	600 ppm	6 mg/day
Option 1	If the Daily dose is not known or not fixed	●	
Option 2	If the Daily dose is known and > 10g		●
Option 1	<u>If the Daily dose is known and ≤ 10g</u>		
Option 2	<u>(Case of inspected product)</u>	●	●

➤ Residual Solvent concentration (ppm) = 1000 × PDE / dose

- Daily dose of Product<sup>®</sup> tablet : not more than 300mg as API (4 tablets of 75mg dosage)

### ➤ Test result of Methylene Chloride ( using the solid dispersion of batch # 08001~08027)

Process	Results	
	6 mg/day	600 ppm
Spray-dried powder	0.02~1.70 mg/day	23~2,400 ppm (converted result)
Finished products	0.03~0.65 mg/day	20~522 ppm (converted result)

## Documentation (2<sup>nd</sup> day)

- Change control
  - Annual quality review report상의 변경 사항 중 Spray dryer 변경에 대한 자료 요청.
  - 변경 완료 보고서의 최종 승인이 2009.03.27이나, 보고서상에 process validation에 대한 protocol만 작성 완료되어 있음.
  - 최종 승인 이후 Process report 및 cleaning validation report 승인을 수기로 약식 서명함. ( 변경 관리에 대한 평가가 모두 완료된 후 최종 승인 필요 )
  - ➔ 이 점을 인지하고 이후 변경 관리 SOP를 개정하여 변경 관리 기록서 양식 등을 보완하였음을 설명함.

## Granulation area (3<sup>rd</sup> day)

- 생산동 출입 ; 외빈 갱의실이 아닌 실제 작업자들의 갱의실을 점검 (남, 여)
- 생산 현장 Tour시 해당제품의 제조 번호 하나를 지정하여 해당 Batch record를 확인 하면서 점검함.
- Spray drying area
  - Spray drying 공정에 대해 Flow chart를 통해 설명
  - Spray drying 작업장 점검
    - : 복도의 cross contamination 방지 방법 확인
    - 조제탱크 내부 확인 및 원료 투입 순서 확인
  - Oven drying 작업장 점검 : 건조 포의 보관 상태 확인 (명칭새겨 전용임을 확인함)
- Mixing area
  - Mixing 공정에 대해 Flow chart를 통해 설명
  - Blender의 log book 점검
  - 청소용 호스를 사용하여 작업장의 청소 방법 재연 (호스 보관 상태 확인)
  - 배수구에 대한 내부 청결도 및 소독 방법 확인

## Tableting/Coating area (3<sup>rd</sup> day)

- 해당 제품의 punch/die 보관 상태 확인
- 타정기 log book 확인
- 타정기의 Clean hold time과 Dirty hold time 확인
  - ➔ 설비의 Clean & Dirty hold time을 작업장 내에 비치하여 작업자가 쉽게 확인할 수 있도록 조치 필요
- IPC room의 기기들에 대한 Calibration 확인
- IPC 내용 중 검체채취 수량과 질량편차 결과의 차이를 보임  
(기록서 상의 검체채취 횟수는 6회, 질량편차 결과는 5회)
  - ➔ 해당 내용을 확인한 후 익일 상세 내용 설명 (→SOP 수정필요성 설명)
- Coater에 대해 각종 계측기의 Calibration 상태 확인
- 선별 공정 중 작업 시간과 휴식 시간 문의 및 이에 대한 해당 SOP 확인

## Documentation (3<sup>rd</sup> day)

- Process Validation
  - VMP 설명 및 밸리데이션 조직도 확인
  - : 2009년 계획 확인 (Qualification / PV / CV / MV / CSV 등)
  - 해당 제품의 process validation 자료 검토 : 각 Step별 Sampling point 확인 및 결과 확인
- Cleaning Validation
  - 적용 설비의 Cleaning validation Plan 검토
  - 그 중 타정기 자료 요청
  - : Worst case 선정 근거 및 허용한계 설정 근거 확인
  - Worst case로 선정된 제품을 적용하여 Cleaning validation을 실시함을 설명.
- Calibration
  - Calibration 관련 SOP 설명
  - Calibration 자료 검토
  - 계측기 검교정 장비(표준장비)에 대한 qualification 성적서 확인

## QC Lab. (4<sup>th</sup> day)

- 제품 및 원료 시험에 대한 Flow chart 설명
- 해당 제품의 주원료 성적서, raw data 및 시험 관련 SOP 검토
- Assay - 이동상 제조 방법 확인 (SOP 및 시험 일지), 시약 및 시액 조제일지 확인
- Log book
  - UPLC log book에 사용된 column No. 기입 필요
    - ➔ 현재 column log book을 별도로 운영 (추적성 용이 차원)
- Warehouse 점검(2nd day)시 Quarantine area에 있었던 원료에 대한 현재 상태를 LIMS를 통해 확인
  - 화면 capture 요청, 제조처 성적서와 시험의뢰서 및 입고점검표 확인 (실제 그날 입고되었는지 확인)
- Weighing room
  - 분동 확인 (관리번호, 교정 주기, 교정 성적서 등)
  - 50mg 분동을 이용하여 저울 점검 시연

## QC Lab. (4<sup>th</sup> day)

- Retention sample 확인
  - 2<sup>nd</sup> day annual quality review 시 지적 받았던 methylene chloride의 잔류용매 확인 관련 retention sample을 사용한 내역을 확인
  - retention sample의 사용 대장과 현물 수량 확인
  - 원료(API, excipients) retention sample 확인

(참고) Inspector의 요청 사항

-금번 Inspection scope에는 해당되지 않으나, 개인적으로 관심에 있어 soft capsule 생산라인 견학 실시

## Documentation (4<sup>th</sup> day)

- Deviation / Change control을 customer에게 통보하는 절차 (한미 → EU 수입업체)
  - Deviation 및 Change control의 양식에 각 customer에게 통보 여부를 check하는  
란 있음
  - 현재 customer와 연계된 사항이 없어 draft version을 확인함
- Supplier qualification
  - SOP 설명
  - 원자재에 대한 등급 결정 방법 검토 (평가에 대한 우선순위 예, 주성분 최우선)
  - 많은 Supplier에 대한 현재 관리 방법 확인
    - : On-site visit / Questionnaire / CoA 검토
  - ➔ Supplier Qualification System은 잘 되어 있으나, 구체적인 계획 및 실행이 필요함.  
(Questionnaire로는 불충분)

## Documentation (4<sup>th</sup> day)

- Self Inspection
  - SOP 설명
  - 2009년 계획서 및 실시 내용 검토 (팀별 1회)
    - : 자체 Auditor에 대한 평가 (Qualification을 거쳐 Certi. 발행)
    - 필요에 따라 외부 전문가 초빙 가능
- Ethanol 관리
  - 에탄올 저장탱크로 공급되는 tank lorry 관리 방법 검토
    - : 전용의 tank lorry에 대해 각각의 Certi. (소유회사, 차량 No. 등) 확인
- 교육 관리
  - SOP 설명
  - 직무기술서, 정기 교육 수시 교육 자료, 개인교육이력카드 검토
  - ➔ 교육 대상에 대한 참석자 List를 미리 작성하여 미참석자를 확인할 수 있도록 개선  
필요

## Wrap-up (4<sup>th</sup> day)

- 수검태도에 대한 평가 (수월함)
    - Open mind
    - First GMP Audit
    - 빠르고 정확한 답변, 필요 시 추가 대응자의 신속한 참석
  - 건물의 유지 보전 및 QA system도 추적성을 용이
  - Major 및 Minor 지적 사항
  - Audit report 발행일로부터 3개월 내에 CAPA 보내야 함.
  - (참고) 문화적인 배려에 대한 부분 언급
- 
- 2009. 6. : Inspection report 입수
  - 2009. 8. : CAPA 송부
  - 2009.10. : Certificate of GMP Compliance of a  
Manufacturer 입수



**Hanmi** Hanmi Pharmaceutical Company Limited

마무리

**Hanmi** Hanmi Pharmaceutical Company Limited

## KGMP에 대한 의견

- 한국의 GMP수준 긍정적
  - 대부분 2010년 이후 시행될 것이라는 것을 인식하고 있음
  - 단, 현 시점에서 과거의 traceable이 없음이 문제
- 한국 가이드라인도 이미 글로벌 수준
- 따라서 KFDA에서 시행하고 있는 내용에 대한 충분한 이해와 준수가 필수적

## Inspection에 대한 특이사항

- 실사 도중이라도 문제에 대한 해명 및 답변을 즉시 할 수 있음
  - 실제 잔류용매에 대한 문제에 대해 Presentation 실시함
  - 제조기록서의 중간공정 검체채취량 문제에 대해 현장에서 해명 안된 부분을 다음날 해명 듣고 해결됨
- 솔직한 답변이 가장 중요
  - GMP적으로 크게 문제가 안 된다고 생각하면 확대 해석하지 않음
  - 향후 품질상의 문제가 된다고 판단되는 것에 대해 집중 관리 (관리상의 문제로 개선의 여지가 보이면 크게 문제삼지 않음)
  - 개선 및 향후 운영가능성 여부를 중점 확인



## Inspection의 실사방향

- 주로 내용확인(SOP)과 더불어 실제 실시하고 있는지 여부를 중요시함
  - 창고에서 원료 꺼내어 수불대장과 맞는지 확인
  - 칭량실이나 QC의 매일 calibration여부에 대해 직접 시연
  - 과립실 작업장에서 사용되는 호스의 세척에서 정리하는 것까지 직접 시연토록 함
  - 분무건조 후 건조포에 대한 내용을 직접 확인
- CEO의 GMP에 대한 mind를 중요시함 (최근 EU-GMP checklist에 포함됨)
  - 앞으로 어떻게 관리될 것인가에 대한 관심
- 모든 변경관리, 일탈, validation 등 QMS에 관련되는 사항은 SOP 내용뿐만 아니라 traceable 한지가 가장 중요
- Hardware와 Software의 비중이 50:50

## 실사의 성공 분석

<b>내부적 준비</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•회사의 전폭적인 지원</li> <li>•Control room운영을 통한 각 팀간의 유기적인 협조 (상하구분 배제)</li> <li>•공장직원들의 적극적인 준비 (결혼, 출산, 연휴....)</li> <li>•대응 시스템의 구성 (언어/준비방식/2인1조 등)</li> <li>•자사의 생산구역과 설비가 내용고형제 전용인 점</li> </ul>
<b>외부적 준비</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•변경된 KGMP에 대한 실지 적용 중</li> <li>•외국 GMP 실시에 대한 적극적인 수용</li> <li>•대응에 대한 지속적인 예비실사               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Self-Audit / Mock inspection</li> </ul> </li> <li>•사전 품목별 GMP실사 경험</li> </ul>

감사합니다...

