

Europe으로 의약품 수출 추진 과정

실사 준비부터 등록까지,,

태준제약 최은영

2010. 05. 18

목차

- 어떤 제품을 유럽으로 수출할 것인가?
- Product Review
- 프로젝트 결정과정
- 등록서류 작성
- 등록신청 및 실사 스케줄
- 신청 당시 GMP 현황
- Inspection 준비
- Inspection role description
- General Information of Inspectors
- Inspection 1일차
- Inspection 2일차
- Inspection 3일차
- Inspection 4일차
- Inspection 5일차
- 실사 결과
- 실사 시 주의사항
- 등록보완
- 성공 요인

[2005~2006]

어떤 제품을 유럽으로 수출할 것인가?

- 해외 파트너 : 스위스 소재 의약품 전문 판매회사
 - *Our mission is to be the fastest to market.*
- 국내 파트너
- First Generic Drug의 CMO 확보 필요성
 - 유럽에서는 특허보호로 인해 Generic drug이 발매되지 않음.
 - 현재 자국 혹은 특허 보호되지 않는 나라에 판매하고 있는 회사 대상
 - 제제학적 기술이 필요한 제품
 - API 공급원이 DMF를 확보하고 있음.

“CMO : Contract Manufacturing Organization”

Product Review

- **Product Name**
 - Xalost
- **Dosage Form**
 - Ophthalmic Solution
- **Active Pharmaceutical Ingredient**
 - Latanoprost 0.005%
- **Therapeutic Effects**
 - Anti-glaucoma
- **Original Drug**
 - Xalatan (Pfizer)

2006상반기

Project 추진 결정

본사, 해외 사업 팀, 프로젝트 추진 그룹

- 회사의 발전을 위해 반드시 추진해야 한다.
- 향후 국내 의약시장의 한계로 인해 빨리 해외 수출을 추진해야 한다.
- 회사 이미지 제고에 더없이 좋은 기회
- 유럽, 미국에서도 경쟁력 있는 first generic 가능성 높다



공 장

- 현재의 생산시설로는 EU GMP 승인 받을 수 없다.
- 현재의 GMP 시스템으로 승인 받기 어렵다.
- 인력 (전문가 및 경험자) 부족
- EU GMP = “절대 불가”

2006~

등록서류(Dossier, CTD) 작성

■ Dossier

- Module 1 : 등록신청서 (not Part of the CTD)
- Module 2 : Quality overall summary, Overview of clinical & non-clinical, Summaries of clinical & non-clinical
- **Module 3 : Quality**
 - **Stability (Long term, Accelerated, Stress, In-Use)**
 - **Process Validation (Retrospective)**
 - **Method Validation (Chemical & Microbiological)**
 - **Filter Validation**
 - **Preservative Efficacy Test & Validation**
- Module 4 : Non-clinical Study Reports
- Module 5 : Clinical Study Reports

■ CMO 계약 체결 : 2007. 2

■ Dossier 등록버전 완성 : 2007. 4

등록신청 및 Inspection 스케줄

- DCP Submission (2007. 7)

- 신청자 : P사 (폴란드)
- RMS : 독일 (BfArM)
- CMS : 11개국

- Inspection 기관

- Main Pharmaceutical Inspectorate (폴란드)

- Inspection 스케줄 신청

비지니스팀(유럽파트너, 본사)

↓
2008년 2월



↓ 공장
2008년말 ~ 2009년초

등록 신청 당시 GMP 관련 상황

- 낙후된 **old facility**에 설치된 점안제 라인
- 점안제 조제/충전작업실이 안연고 조제/충전실과 무균작업 구역 공유
- 주사용수 배관 : **non-Looping**
- 충전용 clean booth : 충전실 전체 차지 따라서 **class 100 조건에서 충전 작업자 활동**
- SOP : 약 300개 (주요 SOP : 약100개)
- **Validation / Calibration : ?**
- **Quality of Personnel : ?**

(2007.1~2008.2)

Inspection 준비(1)

- 점안제 제조라인 신규 설치
 - Concept Design : P사 (2007. 3 ~4)
 - Basic & Detailed Design : 국내 T사
- Training : 매주 2~3시간 역량교육 실시
 - EU GMP guideline
 - Validation (Process, Cleaning, Utility, etc.)
 - 기초 통계
 - Stability test
 - Media fill test
 - SOP 작성법

(2007.1~2008.2)

Inspection 준비(2)

■ GMP System 개선

– Gap Analysis(07년 7월) : M씨 (G사)

- Calibration
- 시험실 청소 상태, Raw data 폐기(쓰레기통 검사)
- Self audit : 관련 지식이 없는 사람이 audit 실시
- Preventive Maintenance Program
- 환경모니터링 경향 분석
- 미생물 시험용 조제 배지의 사용기한 설정 및 라벨링
- 각종 chamber 들에 대한 Mapping test
- 문서에 포스트잇 부착 또는 메모
- Critical ; 7건, Major ; 3건

(2007.1~2008.2)

Inspection 준비(2)

■ GMP System 개선

- Consulting & Mock inspection : W씨 [W사]
 - Gap analysis ; 07년 11월
 - Checking ; 08년 1월
 - Mock inspection ; 08년 2월
 - Quality system : Manual, Change control, Deviation, OOS, CAPA, Training, PM, etc.
 - Documentation : SOP(약 500개), Log-books (Use, Cleaning), Lab Note book
 - Validation
 - Water system, HVAC, Aseptic process (Media Filling),
 - Computer System Validation ; ERP, BMS(HVAC, 온/습도)
 - Data back-up, password 관리, change control, etc.

Inspection Role Description

역할		담당자	하는 일	대기 장소	Action Point	투어 참여
회사 소개		○○○	inspection을 시작하는 의미로 회사 및 공장에 대한 일반적 안내 presentation		PT 약 15장 내외, 30분 분량	
주 답변자		○○○	실사자의 질문에 대한 주 답변자로서 영어 또는 한국어로 답변, 실사팀과 항상 같이 있어야 함.	회의실		모든 투어 참여
보조답변자		○○○	주 답변자의 보조 역할 및 주 답변자의 영어 답변에 도움. 실사팀과 항상 같이 있어야 함.	회의실		모든 투어 참여
주 기록원		○○○	실사팀의 질문사항을 빠짐없이 기록(발언자-내용)	회의실	속기 가능해야 하고, GMP 용어에 능통해야 함.	모든 투어 참여
보조 기록원		○○○	주 기록원과 역할은 동일하며, 주 기록원이 기록을 요청하거나, 실사자가 나뉘어 행동할 경우 다른 실사자 담당	회의실	주 기록원의 지시에 신속하게 대응해야 함.	quick tour시에만 참여
주 통신원		○○○	실사팀이 움직이는 동선을 미리 파악하고, 해당 부서에 연락하여 사전에 준비할 수 있도록 연락한다. 실사팀이 요구하는 문서가 있을 경우 QA또는 기타부서에서 전달되어 온 문서를 실사자에게 전달하기 직전 마지막 점검하여 이상 유무를 확인 주 답변자에게 전달한다.	회의실	실사팀과 항상 근접해서 자리하고 있어야 함 전달되는 문서리스트 기록(일지 양식 사전 작성)	모든 투어 참여
보조 통신원		○○○	주 통신원이 하는 일과 동일하며, 주 통신원이 자리를 비웠을때 동일한 역할을 담당한다. 또한 문서 전달 역할을 하며, 회의실로 문서를 가져왔을 때는 주 통신원에게 전달한다.	대기실	실사팀과 항상 근접해서 자리하고 있어야함	
		○○○		QA		
문서 최종 검토자		○○○	회의실로 문서를 반입하기 직전 마지막으로 문서 내용 검토	대기실	GMP 및 QA 시스템에 능통해야 함.	투어 전체 참여
		○○○			밸리데이션 관련	
문서 추출 자		○○○	실사자가 요구하는 문서를 찾아서 통신원에게 전달한다.			
Assistant		W사	Consultant	회의실	(뒷좌석)	투어 전체 참여
Assistant		○○○	유럽 파트너 회사 (○○○)	회의실	폴란드어 통역	투어 전체 참여

General Information of Inspectors

- E씨 (Main Inspector)
 - 약대 졸업, 석사학위
 - 40대, 여성, 225mm, 2X
 - 3년간 병원 약국 및 일반 약국에서 근무
 - 18년간 지역 실사관으로 근무
 - 2002년 이후 Main Pharmaceutical Inspectorate에서 근무 중
- E씨 (Assistant)
 - 화학 전공, 석사학위
 - 50대 후반, 여성, 245mm, 4X
 - 30년간 제약회사 품질관리분야 근무
 - QC manager & QP
 - 2005년 이후 Main Pharmaceutical Inspectorate에서 근무 중

Inspection Agenda

18 February 2008

09:30~13:00

Opening meeting

Main documentation (Manufacturing Authorization, risk analysis, change control procedure)

13:30~16:30

Raw materials warehouse, finished products warehouse

16:30~16:45

Inspectors' meeting

16:45~17:00

Summary of the day

19 February 2008

10:00~13:30

Production

14:00~16:30

Production documentation (HVAC, qualification of production equipment – example, media) archive

16:30~16:45

Inspectors' meeting

16:45~17:00

Summary of the day

20 February 2008

10:00~13:30

QC Labs

14:00~16:30

QC Labs

16:30~16:45

Inspectors' meeting

16:45~17:00

Summary of the day

21 February 2008

10:00~13:00

Quality Assurance (complaints, internal audit, training, supplier Qualification)

13:30~16:30

Documentation cont.

16:30~16:45

Inspectors' meeting

16:15~16:30

Summary of the day

22 February 2008

10:00~14:30

Documentation cont.

14:30~15:00

Summary – closing meeting

Inspection 1 일차 (1)

- Company Introduction
- Touring 제안했으나, 거절? – agenda 준수
- Product Release 책임자(QP) 확인 및 Key person 명단 요구
- Change Control
 - 품목허가 변경 시 내부 변경절차 확인
 - Procedure 설명 및 최종 승인자 확인
 - 로그북 운영 상황 (그 중 선택하여 확인)
 - 변경내용에 대한 교육실시 여부
 - 정해진 양식을 사용하는지 여부
 - 변경의 중요도에 따른 등급 분류 체계확인
 - Episode
 - 등급 2개에 표시되었음.
 - 양식 사용 : 최신 버전만을 사용할 수 있도록 할 것(양식에 날짜 삽입 요구)
- Documentation
 - 사본 관리 (구판 회수 절차)
 - 문서 보관 상황 – QA
 - Episode
 - 모든 문서의 기록란은 비어있지 않아야 함.
- Risk Analysis
 - 점안제 시설 밸리데이션 시 Risk Assessment 자료 제시
 - Episode
 - Risk Assessment 회의 자료 요구

Inspection 1 일차 (2)

- Deviation
 - 일탈의 등급 분류 체계 확인
 - 로그북 확인 후 점안제 관련 일탈 선택 처리 절차 확인
- Warehouse (Touring)
 - 원료 반입 및 입고 절차 상세 설명
 - Quarantine의 온/습도 모니터링 위치 평가
 - 라벨(대기, 시험중, 시험완료) 부착 방법 및 절차
 - Episode
 - 라벨 기록 : 수기 또는 프린팅 중 한가지 시스템 유지
- Sampling
 - Sampling 방법, 절차 및 도구 상세 설명
 - Sampling 실 청소 방법(주기, 도구, 방법 등) 상세 설명 – 담당자에 직접 질의하였으며 후에 SOP 까지 확인
 - 청소 전/후 표시는 명확히 할 것. (로그북 및 표시라벨)
 - Episode
 - 청정도에 따라 전용의 청소도구 사용
 - 실사 직전 토요일에 청소한 기록
- 원료 보관소
 - 온/습도 모니터링 위치 평가 – Mapping 중
 - 온/습도 기록지 점검 (담당자, 책임자, QA) – SOP 명시 확인
 - 냉동고 밸리데이션(Mapping) 실시 확인
 - 온/습도 일탈 발생 시 알람 시스템 (창고, 냉동고)
 - Episode
 - 장비 부착된 지시계와 별도 기록계의 값 차이 – 센서 위치
 - 휴일 동안 온/습도 모니터링 및 일탈 시 조치 절차

Inspection 1 일차 (3)

■ 저온창고

- Qualification (Mapping) 실시 확인
- 알람 시스템
- 청소 방법
- Episode

- 장비 또는 계측기 관리 번호 : 공급자가 틀린 번호를 부착했을 경우 반드시 제 거할 것.

■ 표시자재

- 재고 관리 (생산에서 사용하고 남은 자재에 대한 처리 방법)
- 라벨 보관 방법 (습도 관리)
- Episode
 - 시험대기중인 원/재료에 대한 로그북 관리

Inspection 2 일차 (1)

■ Production (Touring)

- 거의 모든 작업실, 장비 또는 계측기에 부착된 라벨(작업표시, 청소, 점검, calibration) 확인
- 작업원 및 Materials의 이동 경로 확인
- 점안제 관련 모든 설비 로그북 확인 (use, cleaning)
- 모든 차압계 작동 상태 및 기준 표시 확인
- 배수구 소독 방법, 주기, 로그북
- 소독액 사용방법 (소독액 종류, 교체주기)
- Cleaning Validation 실시 여부 확인
- Episode
 - GMP 공장 내에서 행해지는 모든 행위에 대해서는 기록으로 보존 되어야 한다.
 - 특히 Process, Cleaning, Validation, Calibration, Testing 등과 관련된 사항은 그 방법과 절차가 명백히 문서로서 정의되어있어야 함.
 - Autoclave PQ 중 typical loading에 대한 테스트 요구

Inspection 2 일차 (2)

- Production (Validation Document)
 - Autoclave 밸리데이션 검토
 - Test 항목 및 센서 위치
 - Loading pattern, 멸균 Cycle
 - Filling Machine 밸리데이션 검토
 - Test 항목 별 허용기준, 테스트 방법 및 결과 확인
 - HVAC 밸리데이션 및 공조기 관리 현황 확인
 - Test 항목 별 허용기준 및 결과 확인 (차압, 풍량, 회복, 환기 횟수, 알람시스템 등)
 - HEPA filter 관리 관련 로그북 및 SOP 확인
 - Clean Booth 밸리데이션 검토

Inspection 3 일차 (1)

■ Chemical Laboratory

- 시험 의뢰, 접수, 샘플링, 시험, 완료, 승인까지의 절차 상세히 설명
- 시험용 검체 보관실의 온/습도 관리
- 검체(원료,제품) 관리 일지 및 sampling plan
- 보관 검체 관리대장 및 해당 제품관련 원료 및 제품 보관 검체 관리 상태 점검
- 초자기구 세척방법 및 건조 방법
- 시험 Note book 시스템 – 시험자 혹은 품목
- 허가 이외의 spec. ; Product Master File (제품 표준서) – 원료 시험항목 및 기준 확인 (허가종과 비교)
- Spec. 유효일자 확인
- 시액 라벨 및 사용기한 확인
- HPLC Use log-book 및 Qualification 자료 검토
- 컬럼 log book
- Conductometer Calibration Standard
- 제조용수 규격(KP+EP) 및 sampling에 대한 상세 설명
- Water system 밸리데이션
- OOS 처리절차 – Chemical 및 Microbiological 영역, re-test에 관한 분명한 기준 설정
- Episode
 - 시험실 점검 시 라벨 부착되지 않은 시약/시액 1병 이상 반드시 발견되지만, 태준의 경우는 발견할 수 없었음.

Inspection 3 일차 (2)

■ Microbiological Lab.

- 미생물 시험실 구조 및 청정도 관리 상태
- 미생물 시험실 출입 방법
- 검체 반입 방법
- 멸균기 관련 SOP 및 로그북
- 멸균 후 holding time 설정 여부
- 멸균기 loading pattern 및 문서화
- 미생물 시험용 유리 용기 준비(세척, 멸균) 및 사용법 등에 관한 SOP
- Clean bench 밸리데이션 실행 여부 확인
- 배지 관리 상태 (라벨, 로그북, SOP) – traceability
- 미생물 시험용 검체 채취 방법 (부유균, 낙하균, 표면균, 용수, 등.)
- 제품 출하 검토 시 용수 시험 성적 확인
- 용수 관리 규정 – 시험 주기, 일탈 시 조치 방법
- Episode
 - 멸균기에 부착된 장비 번호와 해당 로그북에 기록된 장비번호가 다름

Inspection 4 일차 (1)

- Complaint
 - 접수 시스템 - 휴일 또는 업무 종료 후
 - 로그북 확인 후 선택하여 처리 내용 확인
 - 처리기한 설정 여부
- Self inspection
 - 주기, Yearly plan
 - 실행 문서 확인
 - QA에 대한 self inspection은 누가 하는가?
- Training
 - 정기 교육 시스템 및 신입사원 교육 시스템 확인
 - 직원(Key member + sampling) 선정하여 교육 이력 및 교육 노트 확인
 - 품질관리자 직무기술서 확인 및 교육 현황 확인
- 제조기록서
 - 정정된 부분이 있을 경우 사유
 - 제조기록서의 제조방법과 제품 표준서 또는 SOP에 정의된 제조방법이 일치하는지 확인
 - 원료 보정 계산식 확인
 - 멸균한 장비 리스트와 밸리데이션 문서 내용 대조
 - 공정 검사 경우 샘플링 방법 및 성적서 확인
 - 해당 배치 제조시의 부유입자 모니터링 결과 확인
 - 수율관리
- 완제품 출하 절차
 - 출하 승인 전 확인 사항
 - 승인자 부재 시 대행 시스템

Inspection 4 일차 (2)

- Computer system (Particle monitoring system)
 - Screen saver 동작여부
 - 비밀번호 입력 오류 시 접근 제한
 - Alarm system (Qualification 시 시뮬레이션 테스트 실시 여부 확인)
 - Password master list 유지관리
 - Password change control – computer system 자체 기능
 - Data back-up 및 review 시스템
- Annual Product Review
 - SOP 및 작성 항목(stability, change control, deviation, OOS, process repair, validation, certification, re-process, manufacturing environment, etc.) 확인
 - 등록신청 제품의 APR 점검
 - 대상 로트 및 작성 시기
- Water Treatment System
 - Flow diagram check
 - Vent filter 관리 방법 (성적서, SOP 및 로그북 확인)
 - 배관 세척 방법 (주기, 방법, SOP 및 로그북 확인)
 - On-line check items (전도도, pH, temperature, etc.)
 - On-line check에서 일탈 발생시 alarm 발생 유무 및 처치 절차

Inspection 5 일차

- 원료 청량실
 - 작업원 및 원료 출입 방법
 - 청량실 청정도 관리
 - 차압 기준 및 점검 로그북 확인
 - 청소 절차 (주기, 방법, 도구, 표시방법)
- 공급업자 평가(Vendor Qualification)
 - Vendor audit check sheet 항목 확인
 - Vendor list file 확인
 - 등록 제품의 vendor에 대한 audit 실시 여부 확인(보고서 및 평가 내역)
- Method Validation
- Pest Control
 - 장비 설치 도면 확인
 - 점검 주기 및 이상 시 조치 절차
 - 외부업체에 의뢰하는 경우 역할 분담의 명확성 및 보고서 검토 여부 확인
- 지적 사항 들에 대한 즉시 보완
 - 15가지 지적 사항에 대하여 보완 실시

Inspection Report

- GMP의 핵심이라고 할 수 있는 QA 및 QC 역할이 제대로 발휘되고 있다.
- 일부 문제점이 발견되었으나, 실사기간 동안 보완하여 제거되었다.
- 즉시 시정되지 않은 보완 사항은 5가지이며, 공식 보고서를 받은 후 20일 내에 Corrective Action Plan을 제출 할 것.
- Corrective Action Plan을 확인한 후 공식 승인이 될 것이지만, inspection 결과는 **"Agreement with EU GMP"**
- 2008. 4월 초 ; inspection report 수령
- 2008. 4월 중 ; Corrective Action Plan 송부
- 2008. 5월 초 ; EU GMP Acceptance Letter 수령

실사 시 주의 사항

- 실사팀의 지적에 대해 그 자리에서 항변하지 말 것. – 반론 또는 보완을 제시할 시간을 줄 것임.
- 주 답변자 및 각 설비 혹은 공정 담당자는 SOP 숙지할 것.
- 담당자가 답변 할 때 주 답변자(혹은 상급자)는 듣기만할 것.
- 주 답변자는 실사관의 질문에 대답을 지체하지 말 것.
- 주 답변자가 다른 직원의 도움이 필요한 경우 가급적 짧게 논의할 것.
- 주 답변자는 자신의 기준만으로 답변하지 않는 것이 좋다.
- 중요한 SOP는 영문 버전을 만들 것.
- Cleaning에 대한 관심이 높음.
- Inspector가 요구한 문서는 반드시 제시한다.
- Log book 유지관리가 inspection 성공/실패를 좌우할 수 있다.

등록 보완

- 안정성 시험 완료
 - 사용기한 확정
 - Specification 확정
- 포장 자재에 관한 시험
 - 라벨 침출물 전이여부 확인
 - 용기 침출물 확인
- 보완 기간 ; 2008. 5 ~ 2009. 6
- 유럽 수출 개시 ; 2009년 7월

성공 요인

- 회사 최고 경영자의 확고한 의지
- 과감한 투자
- 품질보증팀에 분명한 권한 부여
- 제품 구조 단순
- 전 직원의 열정/의지