국가간 GMP 규정의 비교 및 이해

ICH에 의해 통일화

GBP 실현

INVALUABLE CUSTOMER

Good Business Practice

우수한 의약품 사업이 되도록 실천해야 합니다.

대한민국 제약산업의 화두는...

의약품 거래 및

약가 제도

투명화 방안

昨今의 현실

제약산업

경쟁력

강화 방안

Stress Lists

유통 투명화 정책	리베이트 약가 연동제
	평균 실거래가 제도
	저가구매 인세티브 제도
비급여 전환 정책	일반약 단일제 비급여 전환
GMP 선진화	투자비용 대비 수익 증대가 아닌 축소 추세
FTA 정책	제약시장 완전 개방

최상의 해결 방법은?
"글로벌化"

수출전략 절실

국내 제약시장의 위축 및 亂打戰 치열..

이제는 GLOBAL GMP에 적합한 공장을 갖춰야 합니다.

내수 90%, 수출 10%	→	내수 30%, 수출 70%
Only Korean Drug	→	Global Marketing Drug
Only Korea Mfg. Site	→	Global Network Mfg. Sites

↓

국내 제약/바이오산업의글로벌화를 위해서 필히 추진해야 합니다.

목 차

A. 규제기관 별 GMP 규정의 이해 06

B. GMP 별 시설기준의 차이점 30

C. 위험기반접근 법에 의한 Global GMP 추진 방법 62

A. 규제 기관 별 GMP 규정의 이해

G	GOOD	우수한 의약품(식품)을
M	MANUFACTURING	제조할 수 있는
P	PRACTICE	실행 지침

FDA = CGMP (Current Good Manufacturing Practice)

EMEA = EU-GMP (European Good Manufacturing Practice)

WHO = WHO-GMP (WHO Good Manufacturing Practice)

ICH = Q7A (Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients)

A-1. FDA CGMP 규정의 이해

FDA Hierarchy

THE PRESIDENT

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION

CENTER FOR:

BIOLOGIC EVALUATION AND RESEARCH	[CBER]
DRUG EVALUATION AND RESEARCH	[CDER]
DEVICES AND RADIOLOGICAL HEALTH	[CDRH]
FOOD SAFETY AND APPLIED NUTRITION	[CFSAN]
VETERINARY MEDICINE	[CVM]

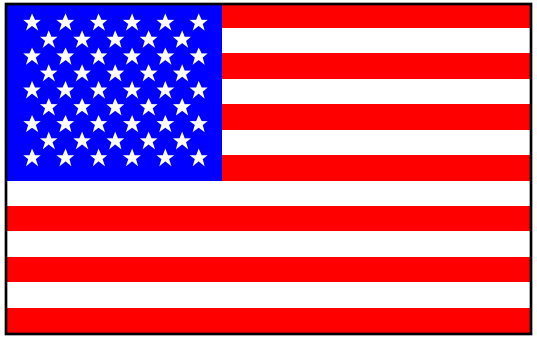
OFFICES:

REGULATORY AFFAIRS	[ORA]
OF THE COMMISSIONER	[OOC]

FDA Mission & Responsibilities

FDA Mission

CONSUMER
HEALTH
PROTECTION
AGENCY



FDA Responsibilities

Review of New Products
Monitoring Products on the Market
Development of Standards and Regulations
Research Activities
Enforcement Activities

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
FOOD AND DRUG ADMINISTRATION
FDA

FDA 규정: Code of Federal Regulations (1~50)

Available CFR Titles on *GPO Access*

Title		Revision Date (Unless noted, all parts for a given Title are available)									
		2010	2009	2008	2007	2006	2005	2004	2003	2002	2001
1	General Provisions	Jan. 1, 2010	Jan. 1, 2009	Jan. 1, 2008	Jan. 1, 2007	Jan. 1, 2006	Jan. 1, 2005	Jan. 1, 2004	Jan. 1, 2003	Jan. 1, 2002	Jan. 1, 2001
2	Grants and Agreements	Jan. 1, 2010	Jan. 1, 2009	Jan. 1, 2008	Jan. 1, 2007	Jan. 1, 2006	Jan. 1, 2005				
3	The President	Jan. 1, 2010	Jan. 1, 2009	Jan. 1, 2008	Jan. 1, 2007	Jan. 1, 2006	Jan. 1, 2005	Jan. 1, 2004	Jan. 1, 2003	Jan. 1, 2002	Jan. 1, 2001
					Parts 100						
21	Food and Drugs	Apr. 1, 2010	Apr. 1, 2009	Apr. 1, 2008	Apr. 1, 2007	Apr. 1, 2006	Apr. 1, 2005	Apr. 1, 2004	Apr. 1, 2003	Apr. 1, 2002	Apr. 1, 2001

CGMP 규정 (21CFR ~)

Title	Chapter	Parts	Subchapter
Title 21 Food and Drug Revised April 1	I FDA	1~99	A. General
		100~199	B. Food for Human Consumption
		200~299	C. Drugs: General
		300~499	D. Drugs for Human Use
		500~599	E. Animal Drugs, Feeds & Related Products
		600~680	F. Biologics
		700~799	G. Cosmetics
		800~898	H. Medical Devices
		900	I. Medical Devices
		1000~1050	J. Radiological Health
			K. (Reserved)
		1210~1271	L. Regulations under certain Other Acts
	II	1300~1399	Drug Enforcement Administration, Department of Justice
	III	1400~1499	Office of National Drug Control Policy

21CFR ~

Title	Volume	Chapter	Parts	Regulatory Entity
Title 21 Food and Drug Revised April 1	1	I	1~99	Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services
	2	GLP 58	100~169	
	3		170~199	
	4		200~299	
	5		300~499	Investigational New Drug (IND) Application 321
	6	CGMP 210,211	500~599	
	7		600~799	Biological Products 600~680
	8		800~1299	
	9	II	1300~1399	Drug Enforcement Administration, Department of Justice
		III	1400~1499	Office of National Drug Control Policy

21CFR PART 211

PART 211--CURRENT GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL

Subpart A General Provisions (일반 조항)

Subpart B Organization and Personnel (조직과 인원)

Subpart C Buildings and Facilities (건물과 설비)

Subpart D Equipment (장비)

Subpart E Control of Components and Drug Product Containers and Closures (원료와 약품 용기와 마감재의 관리)

Subpart F Production and Process Controls (제조, 공정 제어)

Subpart G Packaging and Labeling Control (포장과 표시작업 관리)

Subpart H Holding and Distribution (보관과 분배)

Subpart I Laboratory Controls(실험실 관리)

Subpart J Records and Reports (문서와 보고)

Subpart K Returned and Salvaged Drug Products (약품의 반납과 회수)

FDA Inspection 지침서

- Investigations Training Manual (ITM)
- Investigations Operations Manual (IOM)
- Compliance Program Guidance Manual (CPGM)
- Inspection Guides
- Inspection Technical Guides
- Compliance Policy Guides
- Field Management Directives
- Assignment Memoranda
- Industry Technical Reports & Scientific Journals (PDA, ISPE etc.)

Investigations Operations Manual (IOM)

1.1 - ENGLISH LANGUAGE REQUIREMENT FOR FDA DOCUMENTS
1.2 - TRAVEL
1.3 - LEAVE
1.4 - DISCLOSURE OF OFFICIAL INFORMATION
1.5 - SAFETY
1.6 - PUBLIC RELATIONS, ETHICS & CONDUCT
1.7 - INTERDISTRICT ASSIGNMENTS
1.8 - ORGANIZATION OVERVIEW
1.9 - OFFICE OF REGULATORY AFFAIRS
1.10 - References
2.1 - REGULATORY NOTES
2.2 - STATUTORY AUTHORITY
2.3 - RECONDITIONING AND DISTRUCTION
2.4 - CONSENT DECREE
2.5 - DEFAULT DECREE
2.6 - COMPLIANCE ACHIEVEMENT
2.7 - DETENTION ACTIVITIES
2.8 - DENATURING
2.9 - REGULATORY SUBMISSIONS
3.1 - COOPERATIVE EFFORTS
3.2 - FEDERAL AGENCY INTERACTION
3.3 - STATE OPERATIONAL AUTHORITY
3.4 - INTERNATIONAL AGREEMENTS
3.5 - NON GOVERNMENT AGREEMENTS
4.1 - GENERAL
4.2 - DEALER RELATIONS
4.3 - COLLECTION TECHNIQUE
4.4 - DOCUMENTATION & CR
4.5 - SAMPLING: PREPARATION, HANDLING, SHIPPING
5.1 - INSPECTION INFORMATION
5.2 - INSPECTION PROCEDURES
5.3 - EVIDENCE DEVELOPEMENT
5.4 - FOOD
5.5 - DRUGS
5.6 - DEVICES
5.7 - BIOLOGICS
5.8 - PESTICIDES
5.9 - VETERINARY MEDICINE
6.1 - IMPORTS
6.2 - IMPORT PROCEDURES
6.3 - REVIEW OF RECORDS
6.5 - IMPORT SAMPLE COLLECTION
6.6 - FILER EVALUATIONS
7.1 - Recalls
7.2 - RECALL NOTIFICATION / INSPECTION
7.3 - MONITORING RECALLS
7.4 - Special Recall Situations
8.1 - INVESTIGATIONS
8.2 - COMPLAINTS
8.4 - INVESTIGATION - INJURY & ADVERSE REACTION
8.5 - DISASTER PROCEDURES
8.6 - SURVEILLANCE
8.7 - INVESTIGATIONAL RESEARCH
8.8 - COUNTERFEITING/TAMPERING
8.9 - OFFICE OF CRIMINAL INVESTIGATION (OCI)
8.10 - GENERAL INVESTIGATION REPORTING

Compliance Program Guidance Manual (CPGM)

Program No.	Compliance Program Title
7346.832	Pre-Approval Inspections/Investigations
7346.843	Post-Approval Audit Inspections
7352.002	New Drugs (Rx) Not Covered by Approved NDA's
7352.004	In Vitro Methods Development and Validation for Generic Drugs
7353.001	Enforcement of the Postmarketing Adverse Drug Experience Reporting Regulations
7356.002	Drug Manufacturing Inspections
7356.002A	Sterile Drug Process Inspections
7356.002B	Drug Repackers and Relabelers
7356.002C	Radioactive Drugs
7356.002E	Compressed Medical Gases
7356.002F	Active Pharmaceutical Ingredients
7356.002M	Inspections of Licensed Biological Therapeutic Drug Products
7356.008	Postmarket Drug Product Surveys
7356.014	Drug Listing
7356.014A	Drug Listing - Labeling Review
7356.020	Compendial Monographs Evaluation and Development (CMED)
7356.020A	Compendial Methods Assessment
7356.021	Drug Quality Reporting System NDA Field Alert Reporting

CGMP Guidance

Title and Format	Type	Issue Date
Comparability Protocols - Protein Drug Products and Biological Products - Chemistry, Manufacturing, and Controls Information	*Draft*	9/3/2003
Current Good Manufacturing Practice for Combination Products	*Draft*	9/29/2004
Formal Dispute Resolution: Scientific and Technical Issues Related to Pharmaceutical CGMP	Final	1/11/2006
INDs--Approaches to Complying with CGMP's for Phase 1 Drugs	*Draft*	1/12/2006
Investigating Out-of-Specification Test Results for Pharmaceutical Production	Final	10/11/2006
Quality Systems Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practice Regulations	Final	9/27/2006
Questions and Answers on Current Good Manufacturing Practices (cGMP) for Drugs	Final	8/4/2004
Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures — Scope and Application	Final	9/3/2003
PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance	Final	9/29/2004
Powder Blends and Finished Dosage Units — Stratified In-Process Dosage Unit Sampling and Assessment	*Draft*	11/2003
Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing — Current Good Manufacturing Practice	Final	9/29/2004
Process Validation: General Principles and Practices (PDF - 194 KB)	*Draft*	11/17/2008

A-2. EMA EU-GMP 규정의 이해

European Medicines Agency

New URL: ema.europa.eu

bout Us | What's New | Human Medicines | Veterinary Medicines | Inspections | General Reporting

15 YEARS Click here to watch the Agency's short film marking the event !

STRUCTURE

:: Overview
:: Mission Statement
:: Organisational Structure
:: European Experts

COMMITTEES

:: Management Board
:: CHMP
:: CVMP
:: COMP
:: HMPC
:: PDCO
:: CAT

CONTACT & LOCATION

:: General Enquiries
:: Press Office

Information about pandemic influenza vaccines

Informacije o cepivih proti pandemični gripi

Tietoa influenssapandemian aikana käytettävistä rokotteista

Information om vacciner mot pandemisk influensa

Arepanrix | Celvapan | Focetria | Humenza | Pandemrix

Visit the Agency's pandemic influenza (H1N1) website

Latest pandemic pharmacovigilance report

European Medicines Agency notes European Ombudsman's recommendation to increase tran

EMA Hierarchy

EXECUTIVE DIRECTOR :	**Thomas Lönngren**
HUMAN MEDICINES DEVELOPMENT AND EVALUATION	**Patrick Le Courtois**
PATIENT HEALTH PROTECTION	**Noël Wathion**
VETERINARY MEDICINES AND PRODUCT DATA MANAGEMENT	**David Mackay**
INFORMATION AND COMMUNICATIONS TECHNOLOGY	**Hans-Georg Wagner**
ADMINISTRATION	**Andreas Pott**

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)	**Eric Abadie <FRANCE>**
Biologics Working Party (BWP)	Blood Products Working Party (BPWP)
Cell-based Products Working Party (CPWP)	Efficacy Working Party (EWP)
Gene Therapy Working Party (GTWP)	Joint CHMP/CVMP Quality Working Party (QWP)
Patients' and Consumers' Working Party (PCWP)	Phamacogenomics Working Party (PgWP)
Pharmacovigilance Working Party (PhVWP)	Safety Working Party (SWP)
Scientific Advice Working Party (SAWP)	Vaccine Working Party (VWP)

EU GMP Guidelines – Volume 4

Public Health

European Commission > Enterprise and Industry > Sectors > ... > Reference documents > Eudralex

Pharmaceuticals

Reference documents

EU Legislation - Eudralex

- Vol 1: Legislation Human
- Vol 2: Notice to Applicants Human
- Vol 3: Guidelines Human
- Vol 4: GMP Human & Veterinary
- Vol 5: Legislation Veterinary
- Vol 6: Notice to Applicants Veterinary
- Vol 8: MRL Veterinary

EU Legislation - Eudralex

The body of European Union legislation in the pharmaceutical sector is compiled in Volume 1 and Volume 5 of the publication "The rules governing medicinal products in the European Union".

- Volume 1 - EU pharmaceutical legislation for medicinal products for human use
- Volume 5 - EU pharmaceutical legislation for medicinal products for veterinary use

The basic legislation is supported by a series of guidelines that are also published in the following volumes of "The rules governing medicinal products in the European Union":

- Volume 2 - Notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for human use
- Volume 3 - Scientific guidelines for medicinal products for human use
- Volume 4 - Guidelines for good manufacturing practices for medicinal products for human and veterinary use
- Volume 6 - Notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for veterinary use
- Volume 7 - Scientific guidelines for medicinal products for veterinary use
- Volume 8 - Maximum residue limits
- Volume 9 - Guidelines for pharmacovigilance for medicinal products for human and veterinary use
- Volume 10 - Guidelines for clinical trial

Volume 4

Part I - Basic Requirements for Medicinal Products

Chapter 1
Quality Management (revision October 2005)
Quality Management (revision February 2008) - Coming into operation by 01 July 2008
Chapter 2 Personnel
Chapter 3 Premise and Equipment
Chapter 4 Documentation
Chapter 5 Production
Chapter 6 Quality Control (revision October 2005)
Chapter 7 Contract Manufacture and Analysis
Chapter 8 Complaints and Product Recall (revision December 2005)
Chapter 9 Self Inspection

Part II - Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials

Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials
Revised part II laying down the basic requirements for active substances used as starting materials ,the revised part II will enter into force by 31 July 2010

Annex

Annex 1	Manufacture of Sterile Medicinal Products (May 2003)
	Manufacture of Sterile Medicinal Products (revision November 2008) The revised annex should be implemented by 1 March 2009 except for the provisions on capping of vials, which should be implemented by 1 March 2010
Annex 2	Manufacture of Biological Medicinal Products for Human Use
Annex 3	Manufacture of Radio Pharmaceuticals
	GMP Annex 3 "Manufacture of Radiopharmaceuticals" of the GMP Guide has been revised (The new Annex will come into operation on 01 March 2009)
Annex 4	Manufacture of Veterinary Medicinal Products other than Immunological Veterinary Medicinal Products
Annex 5	Manufacture of Immunological Veterinary Medicinal Products
Annex 6	Manufacture of Medicinal Gases (February 2010) Previous version (April 2001)
Annex 7	Manufacture of Herbal Medicinal Products
	GMP Annex 7 "Manufacture of Herbal Medicinal Products"
Annex 8	Sampling of Starting and Packaging Materials
Annex 9	Manufacture of Liquids, Creams and Ointments
Annex 10	Manufacture of Pressurised Metered Dose Aerosol Preparations for Inhalation

Annex 11	Computerised Systems
Annex 12	Use of Ionising Radiation in the Manufacture of Medicinal Products
Annex 13	Manufacture of Investigational Medicinal Products (February 2010) Previous version (July 2003)
Annex 14	Manufacture of Products derived from Human Blood or Human Plasma
Annex 15	Qualification and validation (July 2001)
Annex 16	Certification by a Qualified person and Batch Release (July 2001)
Annex 17	Parametric Release (July 2001)
Annex 18	Good manufacturing practice for active pharmaceutical ingredients requirements for active substances used as starting materials from October 2005 covered under part II
Annex 19	Reference and Retention Samples (December 2005
Annex 20	Quality Risk Management (February 2008)

A-3. WHO GMP 규정의 이해

World Health Organization

Search

All WHO This site only

- Home
- About WHO
- Countries
- Health topics
- Publications
- Data and statistics
- Programmes and projects
- Medicines
- About us
- News and events
- Areas of work
- Medicines publications
- Medicines topics

Medicines

WHO > Programmes and projects > Medicines > Areas of work > Norms and Standards: Quality, safety and efficacy of medicines > Quality assurance

printable version

Production

Good manufacturing practice (GMP) is that part of quality assurance which ensures that products are consistently produced and controlled to the quality standards appropriate to their intended use and as required by the marketing authorization. GMP is aimed primarily at diminishing the risks inherent in any pharmaceutical production, which may broadly be categorized in two groups: cross contamination/mix-ups and false labelling. Above all, manufacturers must not place patients at risk due to inadequate safety, quality or efficacy; for this reason, risk assessment has come to play an important role in WHO quality assurance guidelines.

WHO GOOD MANUFACTURING PRACTICES

:: Quality assurance of pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials [pdf 4.82Mb]
Volume 2, 2nd updated edition

:: Quality assurance of pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials
Volume 2, 2nd updated edition

:: Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products: Main Principle
Annex 4, WHO Technical Report Series 908, 2003

:: Good manufacturing practices: requirement for the sampling of starting materials (amendment)
Annex 2, WHO Technical Report Series 929, 2005

:: Frequently Asked Questions: Good Manufacturing Practice (GMP) in Pharmaceutical Practice

:: Active pharmaceutical ingredients (bulk drug substances)
Annex 1, WHO Technical Report Series 823, 1992

:: Pharmaceutical excipients
Annex 5, WHO Technical Report Series 885, 1999

:: Sterile pharmaceutical products
Annex 6, WHO Technical Report Series 902, 2002

:: Biological products
Annex 3, WHO Technical Report Series 834, 1993

:: Investigational pharmaceutical products for clinical trials in humans
Annex 7, WHO Technical Report Series 863, 1996

:: Water for pharmaceutical use
Annex 3, WHO Technical Report Series 929, 2005

:: Heating, ventilation and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical dosage forms
Annex 2, WHO Technical Report Series 937, 2006

:: Validation
Annex 4, WHO Technical Report Series 937, 2006

RISK ANALYSIS

:: Application of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) Methodology in Pharmaceuticals
Annex 7, WHO Technical Report Series 908, 2003

A-4. PIC/S의 이해

Pharmaceutical Inspection Convention (PIC) and the Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC Scheme) operating together in parallel.

FDA 가입 추진 중

GMP PLANT를 실사하는 사람들을 위한

- GMP 실사자의 교육
- 저서발행
- 지침서 제공

호주, 오스트리아, 벨기에, 캐나다, 체코, 덴마크, 에스토니아, 필란드, 프랑스, 독일, 그리스, 헝가리, 아일랜드, 이탈리아, 라트비아, 말레이시아, 네덜란드, 노르웨이, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 싱가포르, 슬로바키아, 남아프리카, 스페인, 스웨덴, 스위스, 영국, 리히텐슈타인 = 29개국

가입 국가

Country	Accession to PIC	Accession to PIC Scheme
Austria	May 1971	November 1999
Denmark	May 1971	November 1995
Finland	May 1971	January 1996
Iceland	May 1971	November 1995
Liechtenstein	May 1971	November 1995
Norway	May 1971	November 1995
Portugal	May 1971	January 1999
Sweden	May 1971	February 1996
Switzerland	May 1971	February 1996
United Kingdom	May 1971	June 1999
Hungary	August 1976	December 1995
Ireland	December 1977	February 1996
Romania	May 1982	November 1995
Germany	September 1983	December 2000
Italy	August 1990	February 2000
Belgium	September 1991	February 1997
France (AFSSAPS)	December 1992	February 1997
Australia	January 1993	November 1995
Netherlands	-	November 1995

Country	Accession to PIC	Accession to PIC Scheme
Czech Republic (SÚKL)	-	January 1997
Slovak Republic	-	January 1997
Spain	-	January 1998
Canada	-	January 1999
Singapore	-	January 2000
Greece	-	January 2002
Malaysia	-	January 2002
Latvia	-	January 2004
Czech Republic (USKVBL)	-	July 2005
Poland	-	January 2006
Estonia	-	January 2007
South Africa	-	July 2007
Argentina	-	January 2008
Malta	-	January 2008
Cyprus	-	July 2008
France (ANMV)	-	January 2009
Israel	-	January 2009
Lithuania	-	July 2009

Main Publications

PE 009-9 (Intro) **PIC/S GMP GUIDE (INTRODUCTION)**	2009-09-01
PE 009-9 (Part I) **PIC/S GMP GUIDE (PART I: BASIC REQUIREMENTS FOR MEDICINAL PRODUCTS)**	2009-09-01
PE 009-9 (Part II) **PIC/S GMP GUIDE (PART II: BASIC REQUIREMENTS FOR ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS)**	2009-09-01
PE 009-9 (Annexes) **PIC/S GMP GUIDE (ANNEXES)**	2009-09-01

GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS ANNEXES

B. GMP 별 주요 시설 기준의 차이점

PART 211--CURRENT GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICAL

Subpart C Buildings and Facilities (건물과 설비)

Subpart D Equipment (장비)

CGMP

Part I - Basic Requirements for Medicinal Products

Chapter 3 Premise and Equipment

EU GMP

WHO GMP

:: Water for pharmaceutical use Annex 3, WHO Technical Report Series 929, 2005

:: Heating, ventilation and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical dosage forms
Annex 2, WHO Technical Report Series 937, 2006

B-1. GMP 별 제조용수 차이점

관련규정: 대한약전
제조용수의 종류: KP-상수, 정제수, 멸균정제수, 주사용수

관련규정
● Guides to Inspection of High Purity Water Systems, FDA, Office of Regulatory Affairs, Inspection Reference: Inspection Guides
● USP <1231> WATER FOR PHARMACEUTICAL PURPOSES
용수의 종류: USP-Drinking Water, Purified Water, Water for Hemodialysis(혈액투석액용), Sterile PW, Sterile WFI, Sterile Water for Irrigation(멸균관류제), Bacteriostatic Water for Injection(정균주사용수), Sterile Water for Inhalation(멸균 흡입액) , Pure Steam(USP only)

관련규정:
● Quality of Water for Pharmaceutical Use, CPMP/QWP/158/01, EMEA,
제조용수의 종류: EP-Portable Water, PW, WFI, Highly Purified Water,

관련규정:
● WHO Technical Report Series No 929 Annex 3: WHO Good Manufacturing Practices: water for pharmaceutical use, 2005
제조용수의 종류: Portable Water, PW, WFI

새 KGMP 해설서 인용

제조용수(PW & WFI) 제조 방법 비교

규격	EP	JP	USP	KP
Purified Water	Distillation Ion Exchange Reverse Osmosis any other suitable methods	Hyperfiltration (역삼투, Ultrafiltration) Distillation Ion Exchange or combination	obtained by a suitable process.	초여과(역삼투, 한외여과), 이온교환, 증류 또는 이들의 조합
Source Water	Potable Water(EP)	JP Water SPEC.	EPA Drinking Water	상수
Water for Injection	Distillation	Distillation Reverse Osmosis Ultrafiltration	distillation or a purification process that is equivalent or superior to distillation	증류 또는「정제수」를 초여과(역삼투막,한외여과막 또는 이들 막을 조합한 제조 시스템)
Source Water	Purified Water Potable Water(EP)	Purified Water	EPA Drinking Water	상수 또는 정제수

정제수 제법: USP, EP, JP는 증류, RO, De-ionization, 여과 및 동일한 방법 인정
주사용수 제법: USP, EP, JP가 상이함. 수출 시 제법을 고려해야 함.
Highly Purified Water(EMEA): Double pass reverse osmosis , Ultrafiltration & De-ionization의 조합

Portable Water 주요 규격 비교

규격	USP	EU	WHO	KP
TDS(Total Dissolved solid) (mg/L) (불용성 이물)	500	500	1,000	500
Hardness(mg/L) (경도)	-	400	500	300
Total Organic Carbon (mg/L) (총 유기탄소체, ppb)	0.5	0.5	-	-
Bacteria(CFU/ml) (호기성 세균)	500	-	-	100
Coliforms (CFU/ml) (대장균 및 대장균군)	absent	absent	-	Absent/50ml

It is prepared from water complying with the U.S. Environmental Protection Agency National Primary Drinking Water Regulations or with the drinking water regulations of the European Union, Japan, or with the World Health Organization's Guidelines for Drinking Water Quality. (USP) ➔ USP는 EPA Drinking Water 및 EP, JP 및 WHO의 음용수 규격에 적합한 물이면 Drinking Water로 인정함.)

Purified Water in Bulk 주요 규격 비교

규격	EP	JP	USP	KP
Conductivity(μS/cm), 전도도	4.3μS/cm at 20℃	-	1.1μS/cm at 20℃	-
TOC(mg/L), 총 유기탄소소체	0.5	-	0.5	-
Total aerobic count/ml 총호기성 세균	100cfu Action level	-	100cfu	-
Bacterial Endotoxin/ml 엔도톡신	0.25 (투석액 제조)	-	-	-
Nitrates(ppm), 아질산성 질소	0.2	not detectable	-	기준에 적합
Heavy Metal(ppm), 중금속	0.1	not detectable	-	기준에 적합
Aluminum(ppb), 알루미늄	10	-	-	-
Acidity/Alkalinity, 산 또는 알카리	-	Test against color indicators	-	기준에 적합
Chlorine, 염화물	-	not detectable	-	기준에 적합
Sulfate, 황산염	-	not detectable	-	기준에 적합
Nitrate, 질산염	-	0.05	-	기준에 적합 (0.05)
Ammonium(mg/l), 암모늄	-	not detectable	-	기준에 적합
Oxidisable Substance, 과망간산칼륨 환원성물질	<0.1ml 0.02KMnO4/100ml	<0.1ml 0.02KMnO4/100ml	-	기준에 적합
Residues on evaporation, 증발잔류물	-	1.0mg/100ml	-	1.0mg/100ml

Water for Injections in Bulk 주요 규격 비교

규격	EP	JP	USP	KP
Conductivity(μS/cm), 전도도	4.3μS/cm at 20℃	1.3μS/cm at 20℃	1.1μS/cm at 20℃	-
TOC(mg/L), 총 유기탄소소체	0.5	0.5(RO/UF)	0.5	0.5(증류)
Total aerobic count/ml 총호기성 세균	10cfu/100ml Action level	-	10cfu/100ml USP <1231>	-
Bacterial Endotoxin/ml 엔도톡신	0.25 IU	0.25EU	0.25EU	0.25EU
Nitrates(ppm), 아질산성 질소	0.2	not detectable	-	기준에 적합
Heavy Metal(ppm), 중금속	0.1	not detectable	-	기준에 적합
Aluminum(ppb), 알루미늄	10	-	-	-
Acidity/Alkalinity, 산 또는 알카리	-	Test against color indicators	-	기준에 적합
Chlorine, 염화물	-	not detectable	-	기준에 적합
Sulfate, 황산염	-	not detectable	-	기준에 적합
Nitrate, 질산염	-	0.05	-	기준에 적합 (0.05)
Ammonium(mg/l), 암모늄	-	not detectable	-	기준에 적합
Oxidisable Substance, 과망간산칼륨 환원 설성물질	<0.1ml 0.02KMnO4/100ml	<0.1ml 0.02KMnO4/100ml	-	기준에 적합
Residues on evaporation, 증발잔류물	-	1.0mg/100ml	-	1.0mg/100ml

제약용수의 중요성

- 원료 및 제품을 생산하기 위한 GMP공정에 가장 널리 사용
  (Ingredient, cleaning 및 Laboratory activities) (제조용수, 세척수, 및 시험용)

- 수처리시스템은 공조시스템과 더불어 Quality Inspection에 있어 중요한 부분

- 각 회사는 수처리시스템을 개발/유지하기 위해 막대한 투자를 함.

- 수처리 시스템의 정제,저장 및 분배에 관한 Validation 및 Qualification은
  GMP의 기본적인 요소.

RO를 WFI 제조에 허용하지 않는 이유

- RO는 미생물오염의 위험이 크다.
- RO는 공정을 Validation하기가 쉽지 않다. (충분한 자료 미흡)
- RO시스템은 Robustness가 부족하다. (위험에 대한 안전성으로 Leak시 미생물학적 품질에 치명적이다.(총호기성미생물 및 Endotoxin)
- Membrane이 chemical 혹은 biological 측면에서 오염이 쉽고, Integrity 가 손상될 수 있다. (Endotoxin제어 곤란) ➔ Robustness

최근 동향 요약 [USP]

- USP WFI shall be produced by distillation or proven validatable equivalent methods.

  ➔ USP의 주사용수는 증류 또는 Validation이 가능한 방법으로 제조방법이 변경중

- The USP requires that Purified Water and Water for Injection meet specific ‘conductivity’ and ‘TOC’ requirements.

  ➔ USP는 주사용수와 정제수의 전도도에 규격을 설정하여 이에 따르도록 요구하고 있다.

- USP ‘conductivity’ is a 3 stage conductivity test. It permits on-line and off-line testing.

  On-line test requires the use of non-temperature-compensated conductivity measurements. Off-line test requires specific performance requirements for the instruments.

  ➔ USP의 전도도 시험은 3단계로 실시하며, on-line 및 off-line의 측정을 모두 허용한다.

- TOC permits on-line and off-line testing.

U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting Your Health

최근 동향 요약 [EP]

- EP WFI shall be produced by distillation ONLY.

  ➔ EP는 주사용수의 제법으로 증류만을 허용함.

- EP requires that Purified Water and Water for Injection meet specific conductivity and TOC requirements. Nitrates and Heavy Metals testing still required.

  EP는 주사용수와 정제수의 전도도 규격 및 질산성질소와 중금속에 대한 시험을 요구함.

- Conductivity requirements have changed. WFI conductivity to look like USP requirements. PW conductivity to be changed to allow on-line, but unharmonized.

  EP의 주사용수 전도도 시험법이 USP의 3단계확인 방법으로 변경됨. PW의 전도도를 on-line에서 모니터링하는 것으로 변경될 예정이나, 주사용수의 경우처럼 조화를 이루지 못함.

- TOC testing fully harmonized with USP.

  ➔ TOC는 USP와 동일함.

- EP microbiology limits harmonized.

  ➔ 미생물학적 품질이 USP와 동일함.

European Medicines Agency
emea

제조용수 시스템 VALIDATION 규정

- 의약품등 밸리데이션에 관한 규정
- 약사법 시행규칙, [별표 2] 의약품 제조 및 품질관리기준, 보건복지가족부령
- 제조지원설등 밸리데이션 프로토콜 설명회 자료(Reference)

- Guides to Inspection of High Purity Water Systems, FDA, Office of Regulatory Affairs, Inspection Reference: Inspection Guides
- USP <1231> WATER FOR PHARMACEUTICAL PURPOSES
- Guideline on General Principles of Process Validation

- Quality of Water for Pharmaceutical Use, CPMP/QWP/158/01, EMEA
- Qualification and Validation

- WHO Technical Report Series No 929 Annex 3: WHO Good Manufacturing Practices: water for pharmaceutical use, 2005

Aide-Memoire - Inspection of Utilities, Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC Scheme) Publication PIC/S (PI 009-3) 및 ICH Q7A의 규정을 적용하기도 함.

제조용수시스템 VALIDATION 개념 비교

Qualification	US FDA	EMEA	WHO	KFDA
DQ	Risk Assessment (위험분석 적용)	Risk Assessment (위험분석 적용)	Risk Assessment (위험분석 적용)	Risk Assessment (위험분석 적용 예정)
IQ	●	●	●	●
OQ	●	●	●	●
PQ	Phase 3 applied Phase 1&2: 2 -4Weeks Phase3: On-going(1 year)	Phase3 not applied	Phase 3 applied Phase 1&2: 2 -4Weeks Phase3: On-going (full year worth data)	Phase 3 applied Phase 1&2: 2 -4Weeks Phase3: On-going (over 11 months)

IQ Check Lists

No	설치적격성평가 시험항목		정제수시스템		주사용수시스템		구분**	
	대분류	세부분류	제조 시스템	저장 및 분배시스템	제조 시스템	저장 및 분배시스템	기존	신규
1	설치적격성평가 준비상태 확인 시험	설치적격성평가 실시자의 서명 등록	△	△	△	△	■	■
		설치적격성평가 실시자의 자격 확인	○	○	○	○	■	■
		설치적격성평가에 사용할 측정장비의 교정 상태 확인	○	○	○	○	■	■
2	공급자의 확인 및 문서제출 확인 시험	공급자의 확인	△	△	△	△		■
		공급자 문서의 제출 및 적격성 확인	○	○	○	○		■
3	설치상태의 적격성 확인 시험	기계적 설치상태의 적격성 확인: 관련 문서 확인, 설치와 도면등과의 일치성 확인, 설치 상태 확인, 기울기 확인, 연결상태 확인, 설치수량 확인 등	○	○	○	○	■	■
		전기적 설치상태의 적격성 확인: 관련 문서 확인, 설치상태 확인, 연결상태 확인, 전기 규격 확인, 절연저항 확인 등	○	○	○	○	■	■
		지원설비 설치상태의 적격성 확인	○	○	○	○	■	■
		시스템 구성품의 라벨링 부착 상태 확인	○	○	○	○	■	■

○: 필수 / △: 권고 / x: 미실시

No	설치적격성평가 시험항목		정제수시스템		주사용수시스템		구분**	
	대분류	세부분류	제조 시스템	저장 및 분배시스템	제조 시스템	저장 및 분배시스템	기존	신규
4	유지보존 측면의 적격성 확인 시험	유지보존 SOP(또는 제조사 매뉴얼) 및 기록 양식의 문서화 확인 (문서의 적절성 및 장비와 문서의 일치성 확인 포함)*	○	○	○	○	■	■
		유지보존 SOP(또는 제조사 매뉴얼) 내용의 적격성 확인*	○	○	○	○	■	■
		유지보존 SOP(또는 제조사 매뉴얼) 교육 확인*	○	○	○	○	■	■
		윤활유 사용여부 및 윤활유 규격 확인	N/A	N/A	N/A	N/A	■	■
		Change Part List 문서화 및 수량, 규격 확인	○	○	○	○	■	■
		Spare Part List 문서화 및 수량, 규격 확인	○	○	○	○	■	■

○: 필수 / △: 권고 / x: 미실시

No	설치적격성평가 시험항목		정제수시스템		주사용수시스템		구분**	
	대분류	세부분류	제조 시스템	저장 및 분배시스템	제조 시스템	저장 및 분배시스템	기존	신규
5	교정 측면의 적격성 확인 시험	교정 SOP(또는 제조사 매뉴얼) 및 기록양식의 문서화 확인 (문서의 적절성 및 장비와 문서의 일치성 확인 포함)*	○	○	○	○	■	■
		교정 SOP(또는 제조사 매뉴얼) 내용의 적격성 확인*	○	○	○	○	■	■
		교정 SOP(또는 제조사 매뉴얼) 교육 확인*	○	○	○	○	■	■
		계측기 설치위치 및 설치상태 확인	○	○	○	○	■	■
		계측기 규격의 적격성 확인***	○	○	○	○	■	■
6	세척 측면의 적격성 확인 시험	세척의 용이성 확인(디자인 측면)	○	○	○	○	■	■
		제조용수접촉 부분의 재질 및 표면상태(표면거칠기) 확인 (제조용수 접촉부분)	○	○	○	○	■	■
7	환경 및 안전측면의 적격성 확인 시험	설치 환경 및 조도 확인	△	△	△	△	■	■
		안전 측면의 적격성 확인	△	△	△	△	■	■

○: 필수 / △: 권고 / x: 미실시

No	설치적격성평가 시험항목		정제수시스템		주사용수시스템		구분**	
	대분류	세부분류	제조 시스템	저장 및 분배시스템	제조 시스템	저장 및 분배시스템	기존	신규
8	기울기 및 배수 육안 확인 시험 (제조용수 접촉부분)	시스템 구성품 및 배관의 기울기의 적격성 확인	○	○	○	○	■	■
		시스템 구성품의 자연배수 적격성 확인	○	○	○	○	■	■
		정제수 저장탱크의 자연배수 적격성 확인	○	○	○	○	■	■
9	용접품질 확인 시험 (제조용수 접촉부분)	용접에 대한 절차서 적격성 확인	○	○	○	○	■	■
		용접사 자격 확인	○	○	○	○	■	■
		용접결과 확인	○	○	○	○		
10	Dead Leg 확인 시험	Dead Leg의 적격성 확인 (제조용수 접촉부분)	○	○	○	○	■	■
11	제조용수 저장탱크 Spray Ball 확인 시험	제조용수저장탱크의 Spray Ball이 정제수저장탱크를 항상 젖도록 하는지 확인	X	△	X	△	■	■

○: 필수 / △: 권고 / x: 미실시

No	설치적격성평가 시험항목		정제수시스템		주사용수시스템		구분**	
	대분류	세부분류	제조 시스템	저장 및 분배시스템	제조 시스템	저장 및 분배시스템	기존	신규
12	시스템 CIP 및 Passivation 확인 시험	시스템의 세척 및 부동화 절차 적격성 확인	○	○	○	○	■	■
		시스템의 세척 및 부동화 적격성 확인	○	○	○	○	■	■
13	SOP 작성 계획 확인 시험	운전, 세척, 유지보존 및 교정 SOP 작성 계획 확인	○	○	○	○	-	-

비고)
*SOP 관련 확인은 기존 제조지원설비에만 해당하며, 신규 제조지원설비의 경우에는 공급자가 제공한 매뉴얼 및 교육을 확인하는 것으로 함.
** 구분의 신규는 신규 장비 또는 신규 제조지원설비를 말하며, 기존은 기존 장비 또는 기존 제조지원설비를 말한다. (■ 표시는 해당사항 있음. □ 표시는 해당사항 없음을 말함)

○: 필수 / △: 권고 / x: 미실시

OQ Check Lists

No	운전적격성평가 시험항목		정제수시스템		주사용수시스템		구분**	
	대분류	세부분류	제조 시스템	저장 및 분배시스템	제조 시스템	저장 및 분배시스템	기존	신규
1	운전적격성평가 준비상태 확인 시험	운전적격성평가 실시자의 서명 등록	△	△	△	△	■	■
		운전적격성평가 실시자의 자격 확인	○	○	○	○	■	■
		운전적격성평가에 사용할 측정장비의 교정 상태 확인	○	○	○	○	■	■
2	교정 측면의 적격성 확인 시험	계측기 교정 상태 확인 및 교정 Tag 확인	○	○	○	○	■	■
		계측기 규격 적격성 확인***	○	○	○	○	■	■
3	운전 측면의 적격성 확인 시험	운전 SOP(또는 제조사 매뉴얼) 및 운전 기록 양식의 문서화 확인*	○	○	○	○	■	■
		운전 SOP(또는 제조사 매뉴얼) 내용의 적격성 확인*	○	○	○	○	■	■
		운전 SOP(또는 제조사 매뉴얼) 교육 확인	○	○	○	○	■	■
4	제어판 기능 확인 시험	제어판 운전 기능 확인	○	○	○	○	■	■
5	경고, 알람 및 비상 기능 확인 시험	경고, 알람 및 비상기능 확인	○	○	○	○	■	■

○: 필수 / △: 권고 / x: 미실시

No	운전적격성평가 시험항목		정제수시스템		주사용수시스템		구분**	
	대분류	세부분류	제조 시스템	저장 및 분배시스템	제조 시스템	저장 및 분배시스템	기존	신규
6	장비 가동상태 육안 확인 시험	시스템 가동상태 육안 확인	○	○	○	○	■	■
		시스템 가동중 소음 확인	△	△	△	△	■	■
7	시스템 열수소독기능 확인 시험	시스템 열수소독기능의 적격성 확인	○	○	X	○	■	■
8	소음 확인 시험	소음 수준의 적격성 확인	△	△	△	△	■	■
9	시스템 가동상태 육안 확인 시험	시스템 가동상태의 육안 확인	○	○	○	○	■	■
10	시스템 유속 확인 시험	시스템 유속의 적격성 확인	X	○	X	○	■	■
11	시스템 온도 확인 시험	시스템 온도의 적격성 확인	△	△	△	○	■	■
12	시스템 압력 확인 시험	시스템 압력의 적격성 확인	○	△	○	△	■	■
13	시스템 전도도 확인 시험	시스템 전도도(제조용수)의 적격성 확인	○	○	○	○	■	■

○: 필수 / △: 권고 / x: 미실시

No	운전적격성평가 시험항목		정제수시스템		주사용수시스템		구분**	
	대분류	세부분류	제조 시스템	저장 및 분배시스템	제조 시스템	저장 및 분배시스템	기존	신규
14	**In-line Filter(Vent Filter) 온도유지 기능 확인 시험**	In-line Filter(제조용수저장탱크 Vent Filter) 온도유지 기능의 적격성 확인	X	△	X	○	■	■
15	**기록장치의 모니터링 기능 확인 시험**	기록장치의 모니터링 기능의 적격성 확인	○	○	○	○	■	■
16	**제조용수 저장탱크 내 제조용수 순환횟수 확인 시험**	제조용수 저장탱크내 제조용수의 시간당 순환횟수에 대한 적격성 확인	X	△	X	△	■	■
17	**제조용수 품질 시험**	제조용수 품질 확인	△	△	△	△	■	■

비고)
*SOP 관련 확인은 기존 제조지원설비에만 해당하며, 신규 제조지원설비의 경우에는 공급자가 제공한 매뉴얼 및 교육을 확인하는 것으로 함.
**구분범위의 신규는 신규 장비 또는 신규 제조지원설비를 말하며, 기존은 기존 장비 또는 기존 제조지원설비를 말한다. (■ 표시는 해당사항 있음. □ 표시는 해당사항 없음을 말함)
***설치적격성평가에서 실시하지 않은 경우에 한하여 운전적격성평가에서 실시함.

○: 필수 / △: 권고 / x: 미실시

PQ Check Lists

No	성능적격성평가 시험항목		정제수 시스템	주사용수시스템	구분**	
	대분류	세부분류			신규	기존
1	성능적격성평가 준비상태 적격성 확인 시험	성능적격성평가 실시자 및 확인자의 서명등록 및 교육상태 확인	○	○	■	■
		성능적격성평가 실시자 자격(직무교육 확인)	○	○	■	■
		성능적격성평가 사용 측정장비 교정상태 확인	○	○	■	■
		성능적격성평가 사용 장비 적격성평가 상태 확인	○	○	■	■
		해당 제조지원설비 설치 및 운전적격성평가 상태 확인	○	○	■	■
2	원수, 정제단계별 용수 및 제조용수 품질 시험	Phase 1: 원수, 정제단계별 용수 및 제조용수 품질시험	○	○	■	■
		Phase 2: 원수, 정제단계별 용수 및 제조용수 품질시험	○	○	■	■
		Phase 3: 원수, 정제단계별 용수 및 제조용수 품질시험	○	○	■	■

○: 필수 / △: 권고 / x: 미실시

No	성능적격성평가 시험항목		정제수 시스템	주사용수시스템	구분**	
	대분류	세부분류			신규	기존
3	정제수시스템 주요 관리인자 (CCP) 확인 시험	정제수시스템 온도 확인(On-line Monitoring)	○	○	■	■
		정제수시스템 전도도 확인(On-line Monitoring)	○	○	■	■
		정제수시스템 유속 확인(On-line Monitoring)	○	○	■	■
		정제수시스템 압력 확인(On-line Monitoring)	○	○	■	■
4	정제수시스템 제조량 및 사용량 적격성 확인 시험	정제수시스템 용수 제조량 및 시스템 구성품의 Recovery(%) 적격성 확인	○	○	■	■
		정제수 사용량 대비 정제수 제조량의 적격성 확인	○	○	■	■
5	정제수시스템 운전 및 유지보전 상태 적격성 확인 시험	정제수시스템 운전상태 적격성 확인	○	○	■	■
		정제수시스템 유지보전 상태 적격성 확인	○	○	■	■

○: 필수 / △: 권고 / x: 미실시

B-2. GMP별 공기조화시스템 차이점

관련규정: 새GMP해설서
2. 시설 및 환경관리_2.3환경관리

관련규정
● Guidance for Industry Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice, 2004

관련규정:
● Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products_2008

관련규정:
● Good manufacturing practices for sterile pharmaceutical products, TRS 902 Annex 6. 2002

KGMP, EU GMP, CGMP, WHO 환경관리 규격 비교

1. 청정도(Classification)

새 GMP(4개 정)_KGMP			EU GMP(EMEA) 2008*					FDA(CGMP)**		WHO GMP(2002)***				
Grade	Class	0.5μm/ft³	Grade	At Rest		In operation		Classification	0.5μm/ft³ (In operation)	Grade	At Rest		In operation	
				0.5μm/m³	5μm/m³	0.5μm/m³	5μm/m³				0.5~5μm/m³	>5μm/m³	0.5~5μm/m³	> 5μm/m³
1A	100	100	A	3,520	20	3,520	20	100	100	A	3,500	0	3,500	0
-	-	-	B	3,520	29	352,000	2,900	1,000	1,000	B	3,500	0	350,000	2,000
1B	10,000	10,000	C	352,000	2,900	3,520,000	29,000	10,000	10,000	C	350,000	2,000	3,500,000	20,000
2	100,000	100,000	D	3,520,000	29,000	Not Defined	Not Defined	100,000	100,000	D	3,500,000	20,000	Not Defined	Not Defined

2. 미생물(Microbial Contamination)

새 GMP(4개 정)_KGMP			EU GMP(EMEA) 2008*					FDA(CGMP)**			WHO GMP(2002)***				
Grade	부유균 (cfu/m³)	낙하균 (cfu/9cmØ /hrs)	Grade	부유균 (cfu/m³)	낙하균 (90mmØ /cfu/4hrs)	표면균 (55mmØ /cfu/plate)	표면균 _Glove 5 fingers/ cfu/glove	Classification	부유균 (cfu/m³)	낙하균 (90mmØ /cfu/4hrs)	Grade	부유균 (cfu/m³)	낙하균 (90mmØ /cfu/4hrs)	표면균 (55mmØ /cfu/plate)	표면균 _Glove 5 fingers/ cfu/glove
1A	< 1	1	A	< 1	< 1	< 1	< 1	100	1	1	A	< 3	< 3	< 3	< 3
-	-	-	B	10	5	5	5	1,000	7	3	B	10	5	5	5
1B	< 20	5	C	100	50	25	-	10,000	10	5	C	100	50	25	-
2	< 200	20	D	200	100	50	-	100,000	100	50	D	200	100	50	-

ISO 14644 기준 적용

Cleanrooms and associated controlled environments

ISO 14644-1	Part 1: Classification of air cleanliness 클린룸 및 관련된 제어환경-제1부: 공기청정도 등급 분류
ISO 14644-2	Part 2: Specifications for testing and monitoring to prove continued compliance with ISO 14644-1 클린룸 및 관련된 제어환경-제2부: ISO 14644-1의 지속적인 유지를 위한 시험 및 모니터링 규격
ISO 14644-3	Part 3: Test methods 청정실(Cleanrooms) 및 관련 제어환경 제 3부: 테스트 방법
ISO 14644-4	Part 4: Design, construction and start-up 클린룸 및 관련된 제어환경-제4부: 설계, 공사 및 조업개시
ISO 14644-5	Part 5: Operations 청정실 및 관련제어환경 – 제5부 작동
ISO 14644-6	Part 6: Vocabulary
ISO 14644-7	Part 7: Separative devices (clean air hoods, gloveboxes, / isolators and mini-environments) 청정실 및 관련제어환경- 제7부: 분리장치(클린에어후드, 글러브박스, 아이솔레이터 및 미니환경)
ISO 14644-8	Part 8: Classification of airborne molecular contamination

차압 기준

EU GMP Annex 1.
10~15pa(1.0~1.5mmH2O)

FDA CGMP :

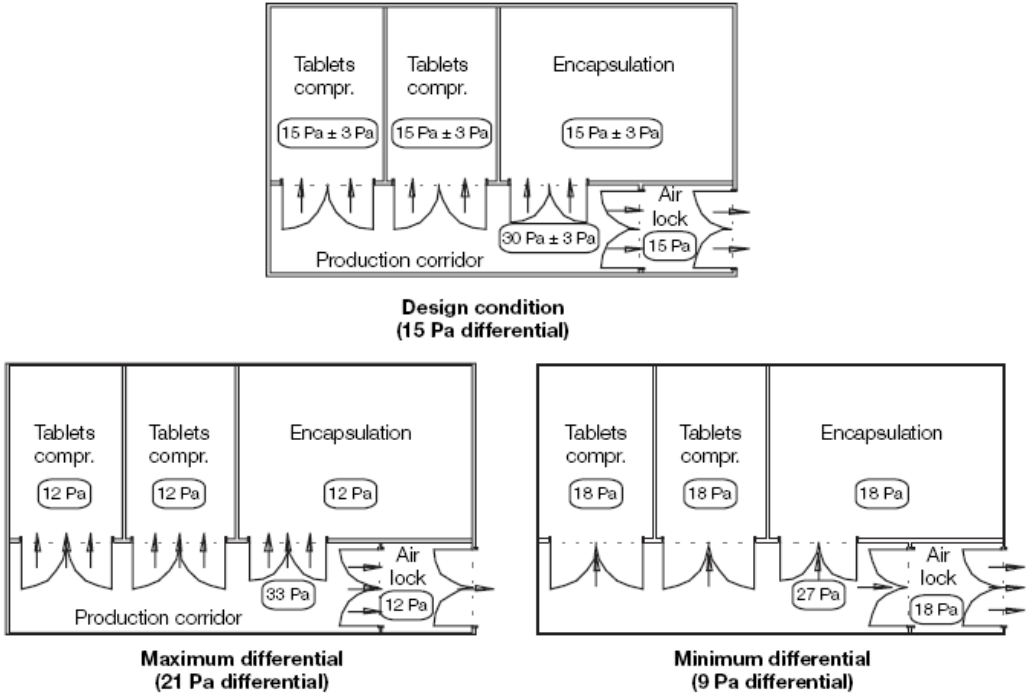
다른 청정도의 방간 차압
10~15pa(0.04~0.06inchH2O, 최소 12.5pa)

전실이 있을 경우 Grade B와 C 접해 있는 경우의 차압은 최소 15Pa

전실이 없이 바로 문을 열면 Grade가 바뀌는 경우의 Grade B와 C는 최대 30Pa

WHO GMP

Figure 18
Examples of pressure cascades



풍속 측정

- **EU GMP Annex 1**

  공기층류장치(Grade A)는 작업점(at the working position)에서 0.45m/s ± 20% (0.36~0.54m/s, guidance Value) - Laminar Air Flow

- **FDA GMP (무균 공정에 의하여 제조되는 무균제품에 관한 지침)**

  필터 면에서 6 inch(15.24cm) 떨어진 곳과 작업 면(work surface)의 HEPA 필터에서 가까운 지점에서 측정 - unidirectional Air Flow

- **Class 10,000 이상인 곳의 HEPA 필터**

  풍량(Q=A x V, 풍량=면적x속도)을 측정하여 송풍량을 계산

ISO ; Cleanroom Maintenance Program

Schedule of Tests to Demonstrate Continuing Compliance 지속적인 등급 유지 시험(ISO14644-2)			
시험 변수	등급	최대측정주기	시험절차
청정등급 유지 시험	A, B ≤ ISO 5	6 개월	ISO 14644 -1 Annex B
	C, D > ISO 5	12 개월	ISO 14644 -1 Annex B
공기 차압	모든 등급	12 개월	ISO 14644 -1 Annex B5
공기 유량 또는 유속	모든 등급	12 개월	ISO 14644 -1 Annex B4

Schedule of Additional Optional Tests(ISO14644-2 부속서 A.1)			
시험 변수	등급	제한된 최대시간간격	시험절차
설치된 필터의 누설	모든 등급	24 개월	ISO 14644-3 Annex B6
유동 가시화	모든 등급	24 개월	ISO 14644-3 Annex B7
회복	모든 등급	24 개월	ISO 14644-3 Annex B13
폐공간 누설	모든 등급	24 개월	ISO 14644-3 Annex B14

HEPA 필터의 Leak Test는 년 2회 수행(FDA Guideline)

IQ Check Lists

설치적격성평가 프로토콜

Phase 1

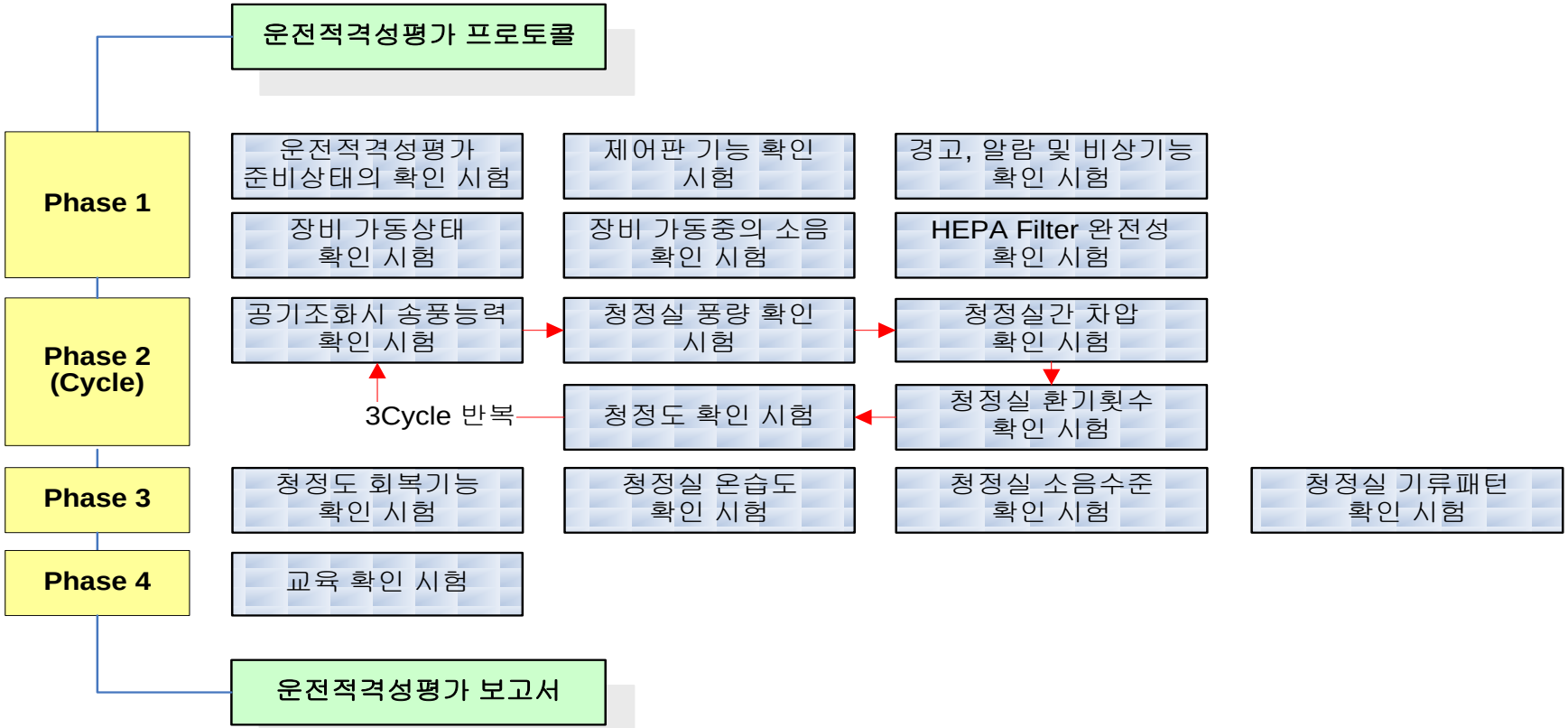
- 설치적격성평가 준비상태의 확인 시험
- 장비 및 공급자의 확인 시험

Phase 2

- 문서의 적격성 확인 시험
- 윤활유의 확인 시험
- 지원설비 및 설치환경 확인 시험
- 유지보존 측면의 설치상태 확인 시험
- 계측기 교정상태 확인 시험
- 기계적 측면의 설치상태 확인 시험
- 위생적 측면의 설치상태 확인 시험
- 교육 확인 시험
- 주요 구성품 재질 확인 시험
- 전기적 측면의 설치상태 확인 시험
- 안전적 측면의 설치상태 확인 시험
- SOP 작성 계획의 확인 시험

설치적격성평가 보고서

OQ Check Lists



PQ Check Lists

No.	시험항목	
1	성능적격성평가 준비상태 적격성 확인 시험	
2	공기조화시스템 운전 및 유지보전 상태 적격성 확인 시험	
3	환경모니터링	환경모니터링 실시을 위한 작업조건 확인
		공정중 부유입자수 모니터링
		공정중 부유균수 모니터링
		공정중 낙하균수 모니터링
		공정중 표면균수 모니터링
		공정중 온도 및 상대습도 모니터링
		환경모니터링 미생물 분리 및 동정
4	공정 중 청정실 실간 차압 확인 시험	

C. 위험기반접근 법에 의한 Global GMP 추진 방법

Input

GMP Requirements		Business Requirements
인위적 과오 최소화		회사의 비젼
오염과 품질변화 방지	+	**Globalization**
고도의 품질보증시스템 구축		실패비용의 최소화

Output

완벽한 **GBP** 실현

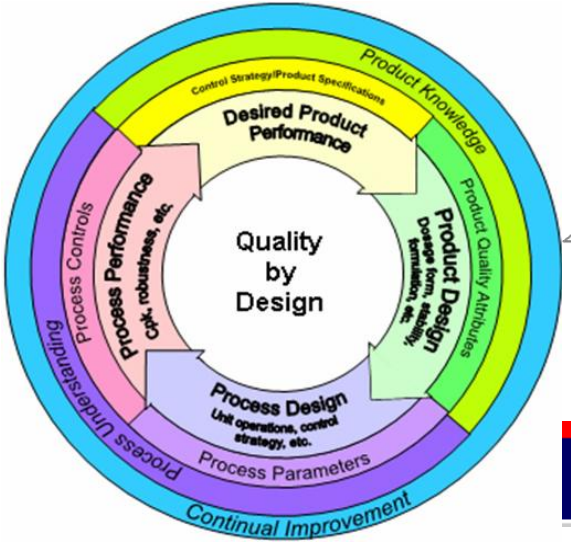
KFDA GMP의 국제 기준과의 차이점

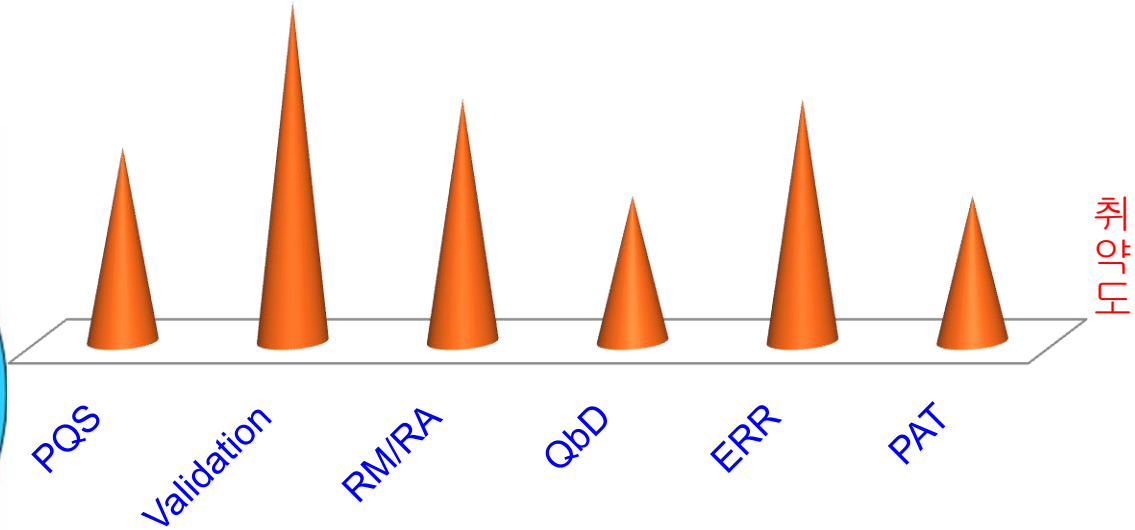
구 분	WHO	PIC/S	미국	EU	일본	인도	싱가폴	한국		한국
밸리데이션	O	O	O	O	O	O	O	X	약사법 개정후	O
자동화장치등 관리	O	O	O	O	O	O	O	X		O
기준일탈 등 조사	O	O	O	O	O	O	O	X		O
적격성평가	O	O	O	O	O	O	O	X		O
변경관리	O	O	O	O	O	O	O	X		O
작업소 청정도관리	O	O	O	O	O	O	O	O		O
안정성시험	O	O	O	O	O	O	O	O		O
연간품질평가	O	O	O	O	O	X	O	X		O
자체실사	O	O	X	O	O	O	O	X		O

규정의 차이는 없어졌다.

GLOBAL GMP와 차이가 전혀 없을까요?

Software Concept의 변화 ➡ "RISK-BASED APPROACH의 의한 PQS 도입"





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

RISK BASED APPROACH?

Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century —
A Risk-Based Approach: Second Progress Report and Implementation Plan
(issued September 3, 2003)

- Adjust the level of regulatory scrutiny commensurate with public health risk
  균형잡힌 규제의 레벨을 조절하기 위하여~

- Implement a nationally consistent approach to the regulatory inspection processes
  규제심사 과정을 위한 일관된 접근방법을 위하여~

  FDA의 업무량 감소를 위하여
- Decreased FDA capacity for inspections, sample collections, and sample analyses due to
  – increase in number of facilities, especially foreign *외국 공장 증가*
  – increase in number, diversity, and complexity of drugs and processes as pharmaceutical science advances *과학적 진보에 의한 의약품과 공정의 다양성과 복잡성의 증가*

- Increase efficiency of FDA regulatory oversight through risk-based, data-based and automated approaches. *FDA 규제감독의 효율성을 증대하기 위하여~*

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 and Drug Safety Evaluation

Part I.

의약품의 **CGMP** 규정을 위한 품질관리 시스템

Part II.

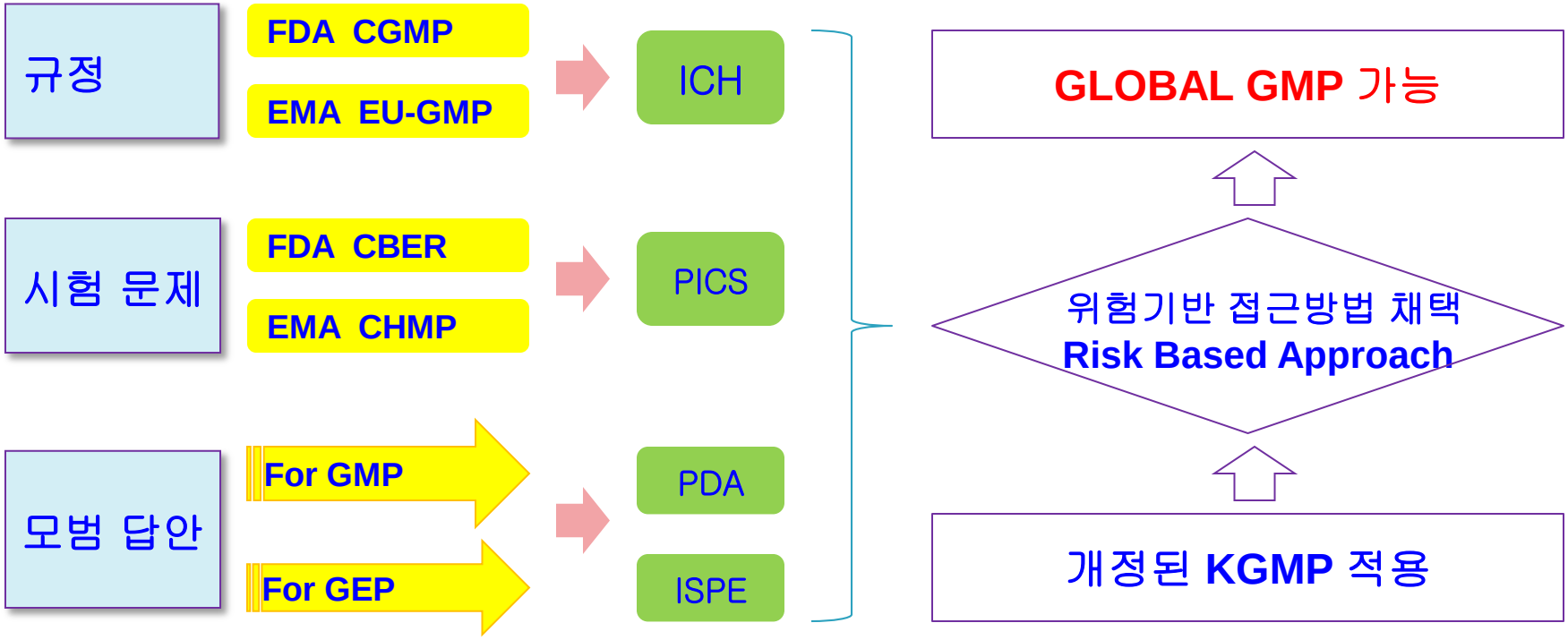
공정밸리데이션 가이드라인 - 일반적인 원칙과 실제

Part III.

공정분석기술**(PAT)** 가이드라인

혁신적 의약품 개발, 제조 및 품질보증 체계

GLOBAL GMP SYSTEM을 위한 접근 방법



International Conference on Harmonization (국제조화회의)

International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

- 1989년 EC, 미국 및 일본이 규제조화 추진 합의→ 1990년 설립
- 국가마다 신약 허가자료(안전성, 유효성 등)가 국가마다 차이→ 시험동물 자원의 낭비, 임상시험의 반복
  → 연구개발비의 이중투자, 우수신약의 출시(出市)지연→ 高약가, 의료혜택 불리

- **허가 규정(기준, 지침)의 통일(harmonization)→ 염가로 신속한 신약 공급→ 인류 건강에 기여**

EU	미국	일본
EMEA , EFPIA	FDA , PhRMA	MHLW , JPMA

핵심
주도

ICH Guidelines

Q

"Quality" Topics, i.e., those relating to chemical and pharmaceutical Quality Assurance.
Examples: Q1 Stability Testing, Q3 Impurity Testing

S

"Safety" Topics, i.e., those relating to in vitro and in vivo pre-clinical studies.
Examples: S1 Carcinogenicity Testing, S2 Genotoxicity Testing

E

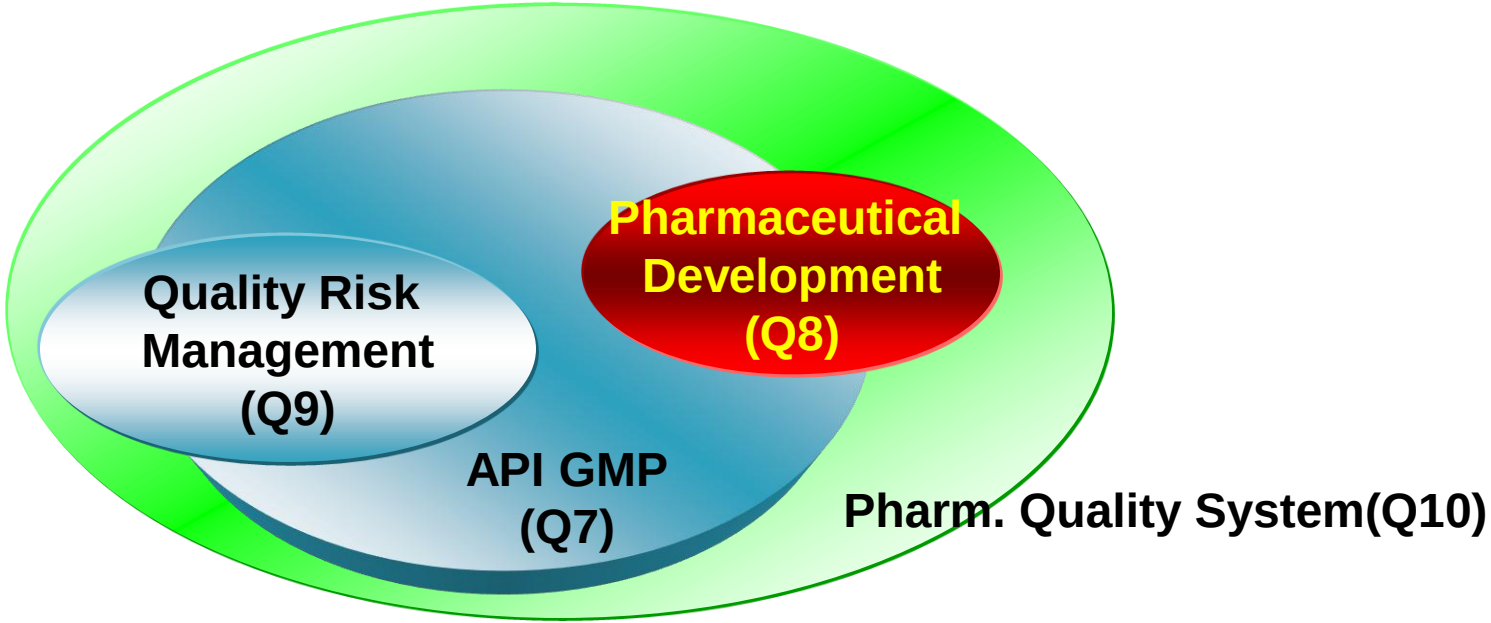
"Efficacy" Topics, i.e., those relating to clinical studies in human subject.
Examples: E4 Dose Response Studies, Carcinogenicity Testing, E6 Good Clinical Practices. (Note Clinical Safety Data Management is also classified as an "Efficacy" topic - E2)

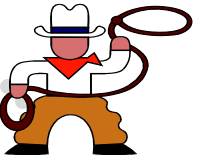
M

"Multidisciplinary" Topics, i.e., cross-cutting Topics which do not fit uniquely into one of the above categories.

- M1: Medical Terminology (MedDRA)
- M2: Electronic Standards for Transmission of Regulatory Information (ESTRI)
- M3: Timing of Pre-clinical Studies in Relation to Clinical Trials
- M4: The Common Technical Document (CTD)
- M5: Data Elements and Standards for Drug Dictionaries

ICH Guidelines : Q7, Q8, Q9, Q10 Linkage





ICH Q10 Pharmaceutical Quality System (PQS)

GLOBAL GMP SYSTEM 구축을 위한 필수 항목

규정화: **ICH Q10**

완벽한 **RISK BASED APPROACH** 개념에 의거

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
6. Quality by The Quality Unit
7. Quality by Six-system Inspection Approach

Quality By Design and Product Development

규정화: **ICH Q8**

Product & process design and development

Define desired product performance upfront; identify product CQAs → Design formulation and process to meet product CQAs

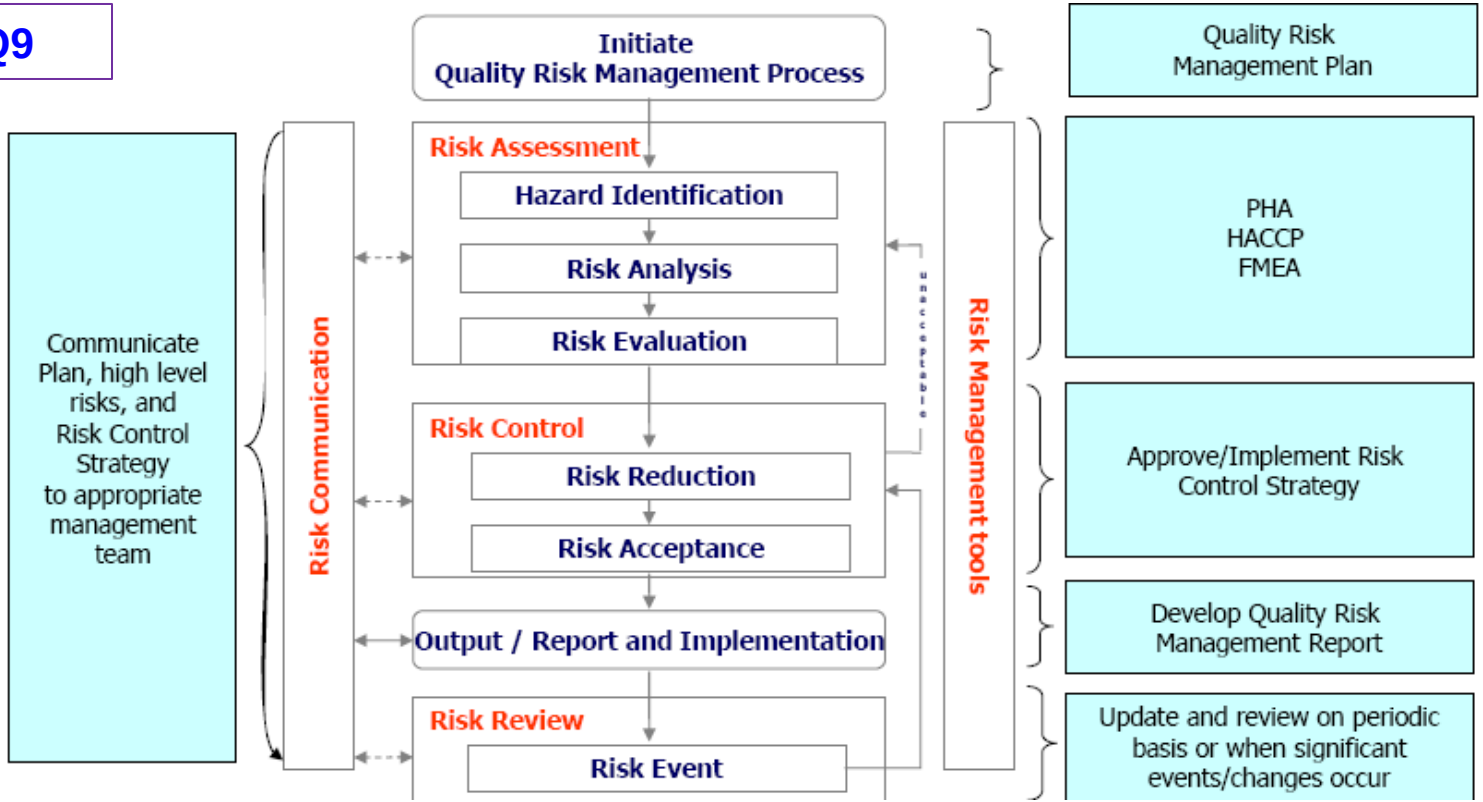
Understand impact of material attributes and process parameters on product CQAs ↔ Identify and control sources of variability in material and process ↔ Continually monitor and update process to assure consistent quality

Risk assessment and risk control

Critical Quality Attributes

Quality by Risk Management & Risk Assessment

규정화: **ICH Q9**



Genentech Model

Genentech

Risk Acceptability Matrix

Genentech RPN Matrix			Probability of Detection				
			2	4	6	8	10
			Very High	Moderate	Low	Remote	Very Remote
Risk Score (SxO)	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	Low Risk	24	48	72	96	120
	8		16	32	48	64	80
	4		8	16	24	32	40

360–1000	Immediate action (0 - 3 months).	Critical
192–320	Correction must be considered an active project (3 - 6 months).	High priority
72–180	Correction should be considered a B or C level project (6 - 12 months).	Moderate priority
8–64	Correct, reconsider at a later date, or tolerate as residual risk depending on product and circumstance.	Low priority

Quality by CAPA

시정 및 예방조치는 발생된 일탈과 잠재적인 위험들의 가능성을 찾고, 분석하고 제거하며 재발방지를 하는데 그 목적이 있다.

CAPA 9-Step

- Identification of Problem → 문제점 확인, 명확화
- Evaluation Data Gathering → 평가 결과의 수집
- Investigation → 일탈 발생 원인 조사
- Analysis → 발생 원인, 문제의 심각성 분석
- Develop Action Plan → 시정조치 계획 개발
- Implementation → 계획에 따라 시정조치 수행
- Follow-up → 시정조치 수행의 확인
- Verify Effectiveness → 시정조치 효과의 확인
- Implement Preventive Action → 예방계획 수립 및 예방활동

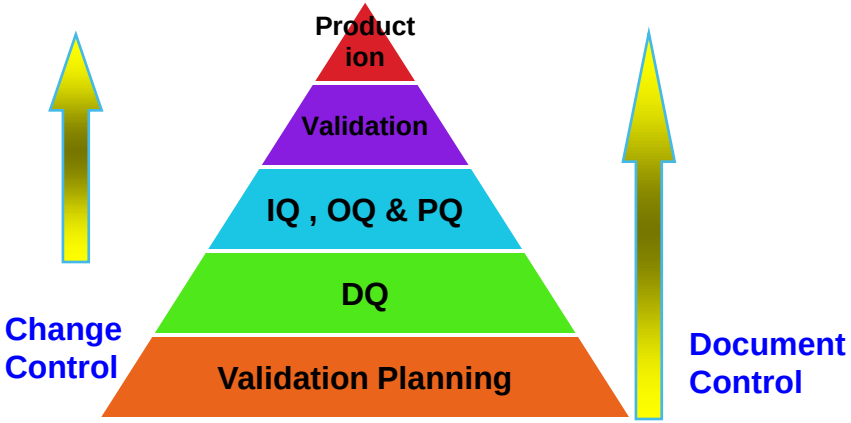
- 시정(是正): 잘못된 것을 바로 잡는 것
- 예방(豫防): 미리 대처하여 막는 것
- 조치(調治): 상황이나 여건을 감안하여 어떻게 다룰 것인지를 정하는 것

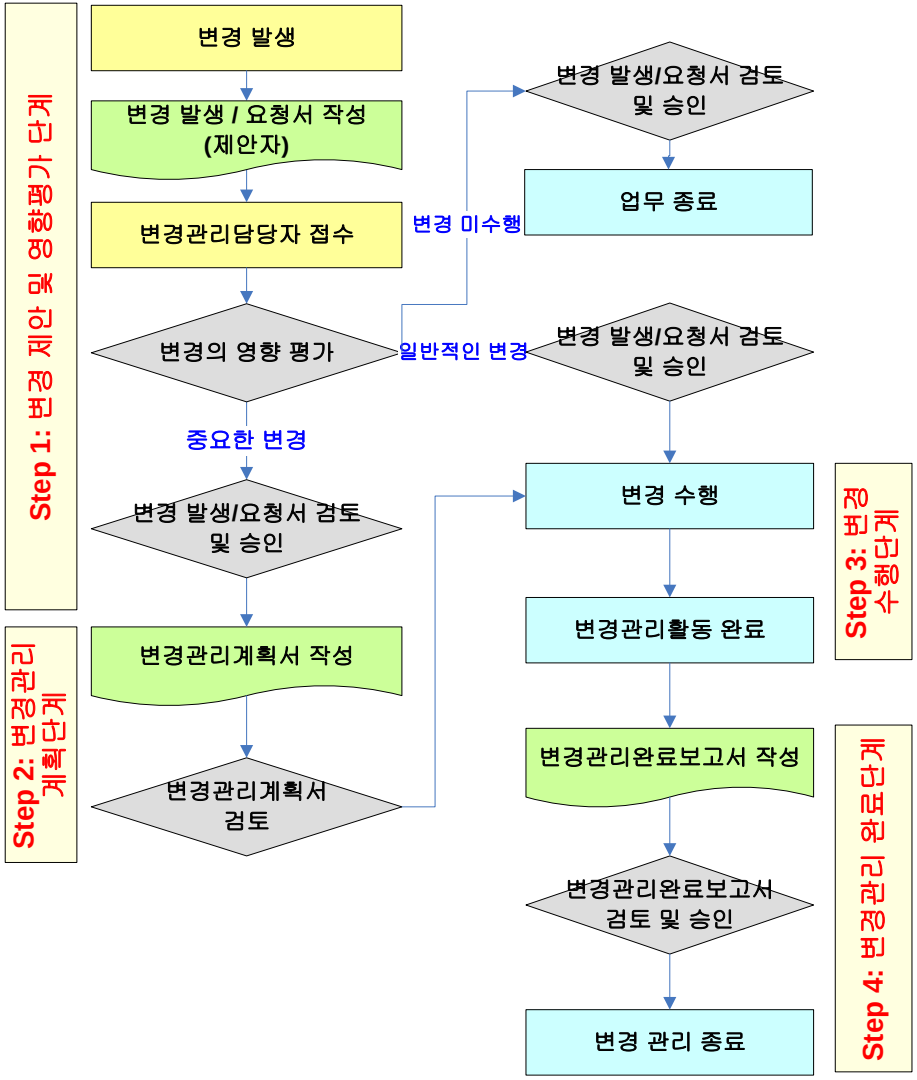
FDA

Corrective Action – Action taken to eliminate the causes of an existing discrepancy or other undesirable situation to prevent recurrence

Quality by Change Control

- 변경관리: 變更管理, Change Control
- 사전적 의미
  - 변경 : 바꾸어 고침
  - 관리 : 어떤 일을 맡아 관할하여 처리함
- GMP적 의미
  - 모든 변경에 대하여 문서로 작성하고, 검토, 승인, 평가를 실시





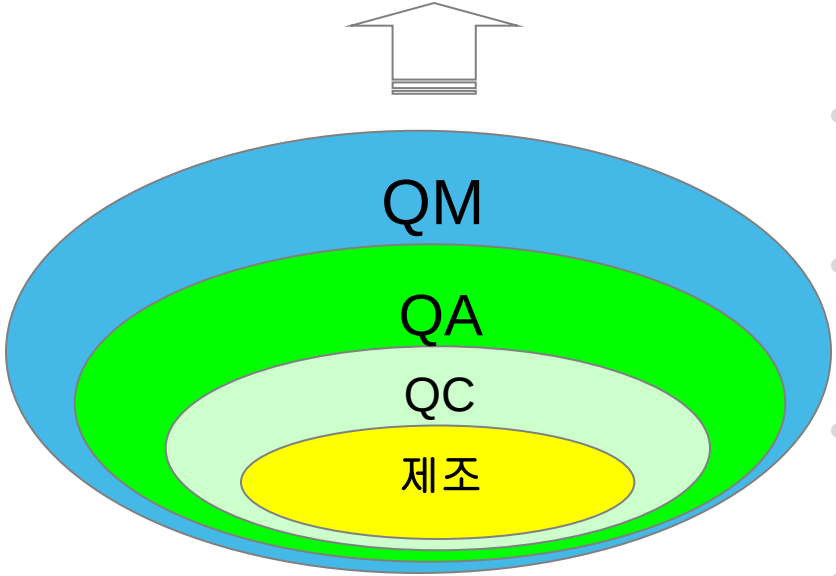
Quality By The Quality Unit

QM (품질 경영)
최고 경영자의 품질 정책
품질확보를 위한 경영시스템 및 활동
경영자와 작업 원이 함께 참여하는 품질시스템

QA (품질 보증)
QC와 GMP 범위의 포괄, GMP의 통제
공정관리 수행, Validation 수행
Quality Review, Self Inspection
Change Control 승인, 계측기기 Calibration
보관 및 유통 중의 품질확보 방안 수립
원자재의 구입 및 사용 대책 수립

QC (품질 관리)
원료.반제품 및 제품의 검체채취, 시험 및 출하승인
원자재.반제품 및 제품 시험, 제조기록 검토 후 출하승인
시험절차 점검 및 규정일탈 기록
안정성시험 실시 , 환경 모니터링
Test Method Validation, 시험원 교육 및 훈련
원료 및 제품의 보관용 검체 보관, 위탁 생산품의 적부 판정

For Global GMP



Quality by Six-System Inspection Approach

System Based Inspection ?

6개의 Systems 중에서 Quality System을 필수로 하여 나머지를 선택적으로 선정하여 실사한 후 이상이 없으면 합격, 이상이 있으면 불합격 및 행정처분 시행

PAT를 접목한 제조공정 System 권고

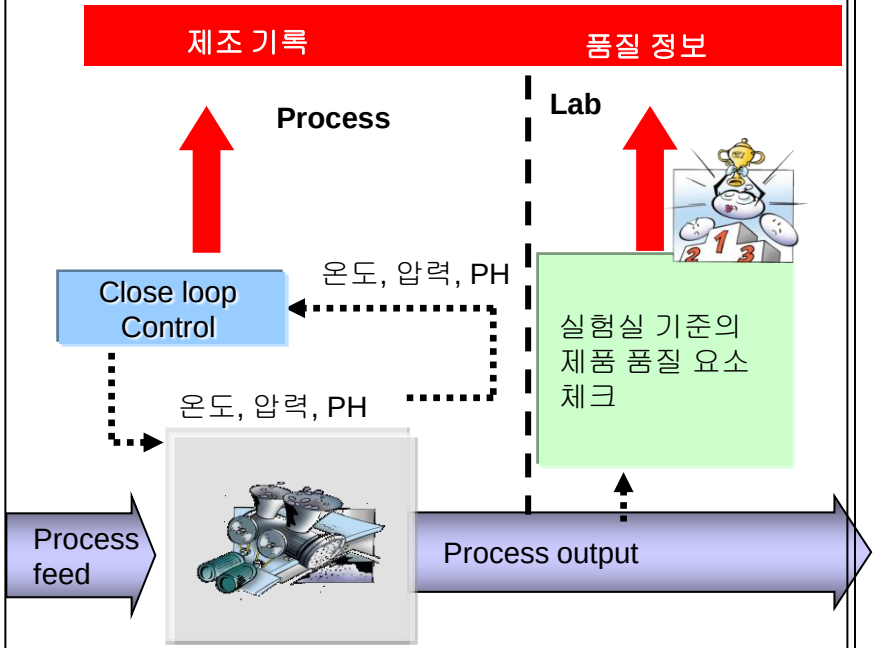
PAT = Process Analytical Technology

실시간 적으로 제조 공정의 품질을 검증할 수 있는 시스템 구축 기술

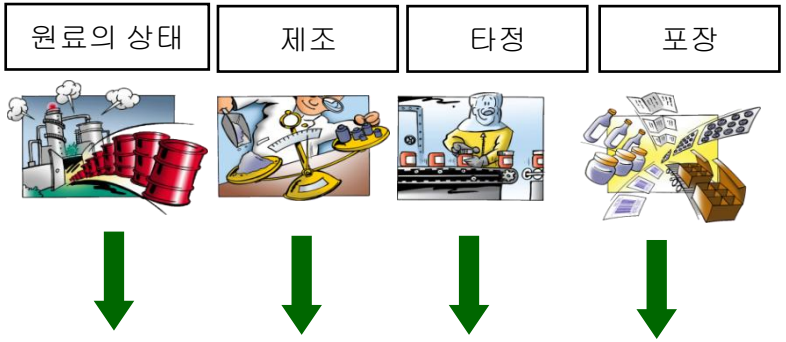
의약품을 생산하는 신규 또는 기존의 설비 및 장비에 PAT가 가능한 분석 장비 및 System화 된 프로그램을 결합하여 실시간 적으로 제조 공정의 Monitoring 및 Control이 가능하도록 만들어 CSV를 통하여 검증하는 시스템

PAT의 장점

AS -IS



To-BE

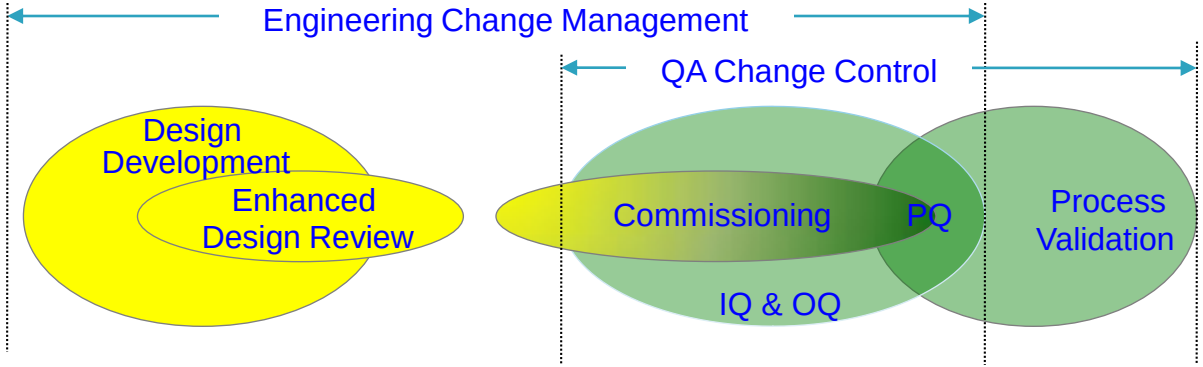


PAT에 기반한 QC 시스템
(in-process QC / process based QC)

- 공정 데이터의 지능적인 활용
- 선진화된 공정 모니터링 및 컨트롤
- **Real-time Product Release** (규정과 연계)

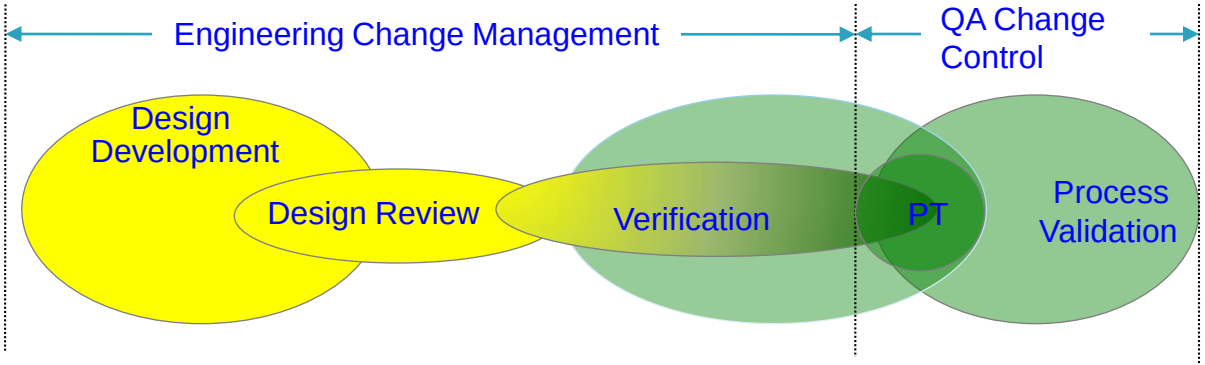
Risk-Based Approach에 의한 VALIDATION 간소화

Current C&Q Guidance



New Risk-Based Approach

ASTM E2500



ASTM E2500을 통한 Qualification의 표준화

A Standard Guide for Specification, Design, and Verification of Pharmaceutical Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment

FDA; Pharmaceutical CGMPs for the 21st Century: PAT, Quality by Design, Risk Management

- Qualification을 위한 과다한 시간/비용 소요
- 현행 제약공정의 관행과 PAT의 접목 애로
- IQ,OQ,PQ의 수행이 부가가치 있는 생산성향상 보다는 관계기관의 감사용으로 국한되어 불필요한 문서 및 준비물 과다
- 현행 Qualification은 사전에 기기,시스템,프로세스가 완벽해야 수행 가능함에 따라 Investigation에 준하는 준비 필요
- Commissioning & Qualification 단계부터 엄격한 QA Change Control로 인하여 유연한 개선책의 도입 애로
- 경직된 Qualification에 의거 개선활동, 신기술의 도입을 통한 생산성 향상 지연

개선

- 실용적이고 목표가 분명한 Qualification
- 지속적인 개선 활동의 수행
- Risk Management와 제품의 안정성에 맞춘 Qualification
- 과학적 지식 및 규정이 정확히 제시된 요구 사항 적용
- 우수한 Vendor에 의해 검증된 기기, 문서를 제공받아 Verification에 직접 활용
- 부가가치를 창출할 수 있는 Documentation 채택
- 인력 및 자원의 배분 중요성 인식

Current Standards vs Proposed Standards

ISPE Baseline Guide 5	ASTM E2500
. Design Inputs	. Design Inputs
. Impact Assessment	. Design Review
. Design Qualification	. Risk Mitigation
. Commissioning	. Critical Control Parameters Define Acceptance Criteria
. Multiple Trial Runs to Get Things Right	. Verification Testing
. IQ, OQ, PQ and Acceptance Criteria	. Performance Testing
. GEP Scope and QA scope overlapped	. GEP scope and QA scope have clear boundary
. Focused on Documentation Deliverables	. Process, Product Quality and Patient Safety
. Rigid Change Management	. Quality by Design, Design Space and Continuous Improvement

1. Commissioning & Qualification ▶▶▶ **Verification**으로 대체

2. Verification은 **QA Change Control**에서 ▶▶▶ Engineering Change Management 영역으로 변경

3. Impact Assessment ▶▶▶ ICH Q9에 포함된 FMEA, FMECA, FTA 등으로 대체

Amgen's Quality System

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

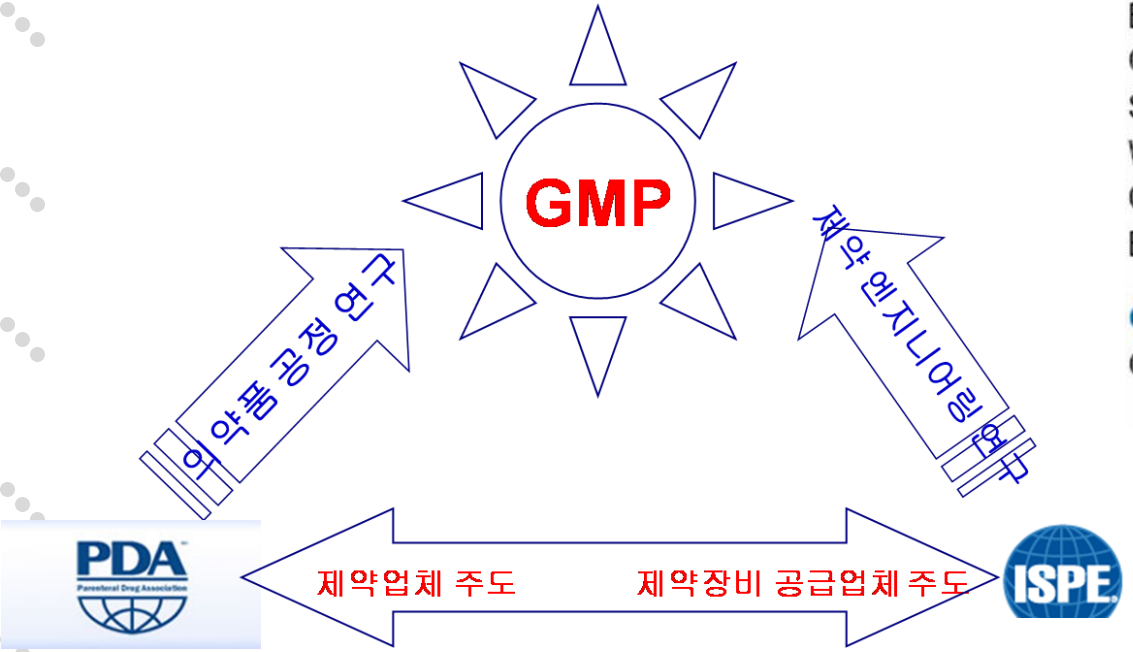
Laboratory Controls

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

Packaging & Labeling

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

해설서는 PDA와 ISPE에서 ~

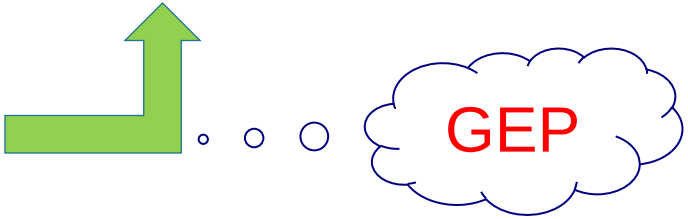


Baseline® Pharmaceutical Engineering Guide Series

Bulk Pharmaceutical Chemicals .....
Oral Solid Dosage Forms .....
Sterile Manufacturing Facilities.....
Water and Steam Systems .....
Commissioning and Qualification .....
Biopharmaceutical Manufacturing Facilities .....

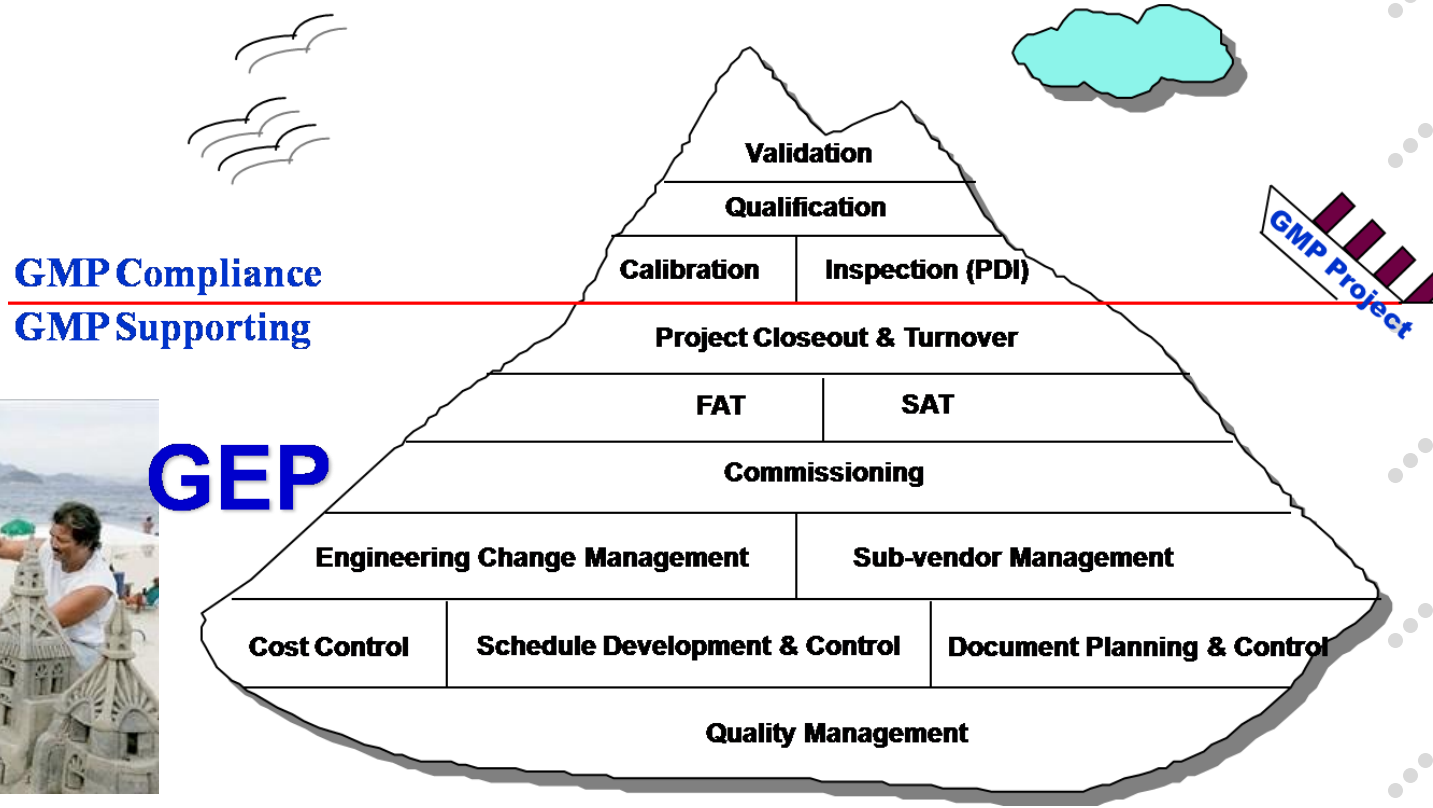
GAMP® Publications

GAMP 4®, Good Automated Manufacturing Practice Guide for Validation of Automated Systems .....



GEP에 충실해야 합니다.

GEP 가 없는 GMP는 모래 위에 성을 쌓는 것과 같다.



GEP의 정의

Good Engineering Practice (GEP)

Established engineering methods and standards that are applied throughout the project life-cycle to deliver appropriate, cost-effective solution.

ISPE Baseline Pharmaceutical Engineering Guide
Volume 5: Commissioning and Qualification, 2001

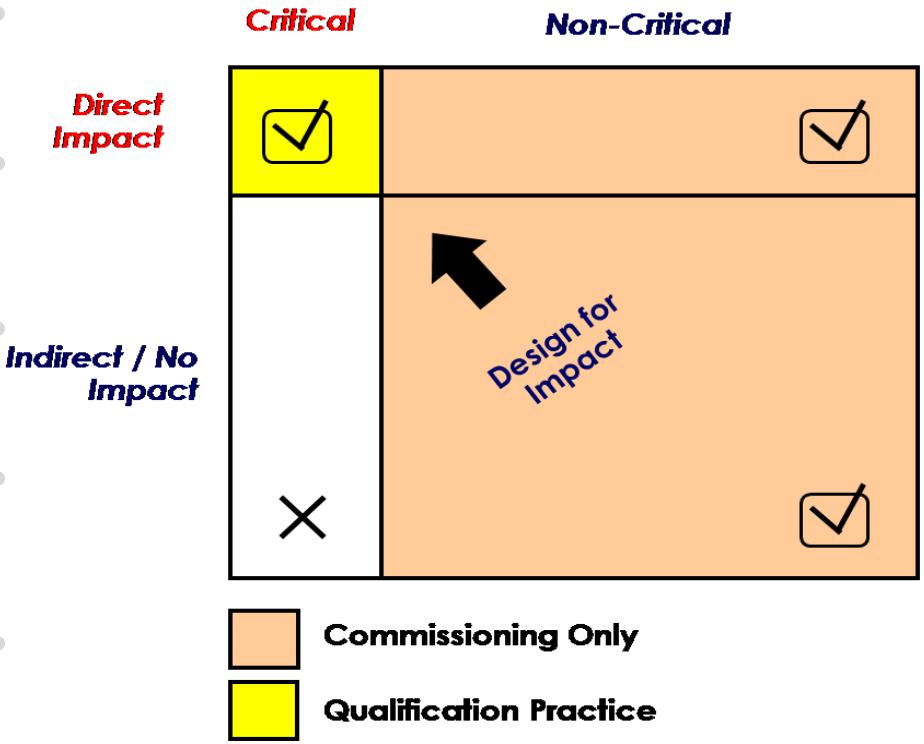
과학적/GMP/URS/법적요구사항/Process

타당성이 확보되고 **비용측면의 해결방안**이 반영된 엔지니어링 방법과 표준(규격)을 프로젝트 라이프싸이클*을 통하여 수립, 입증하는것.

FS, DS, Drawings, Calculation Sheet

Cost-effective

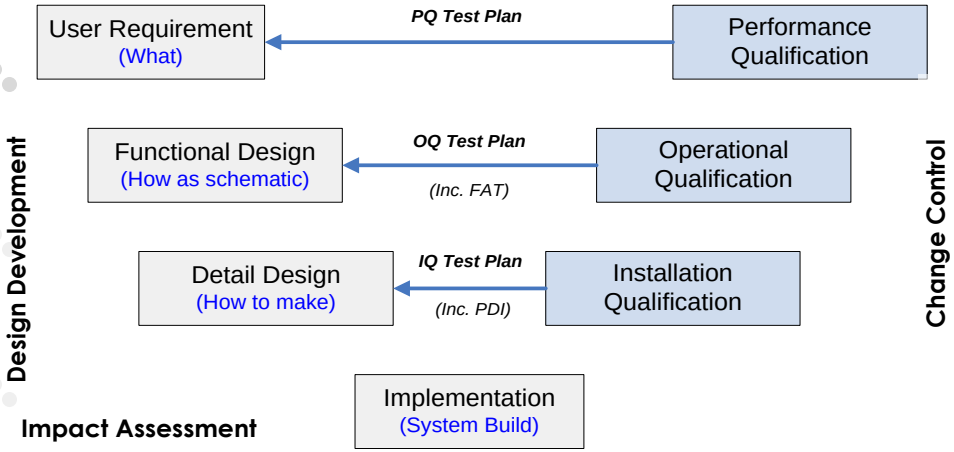
Impact Assessment를 통한 Qualification 영역 구분



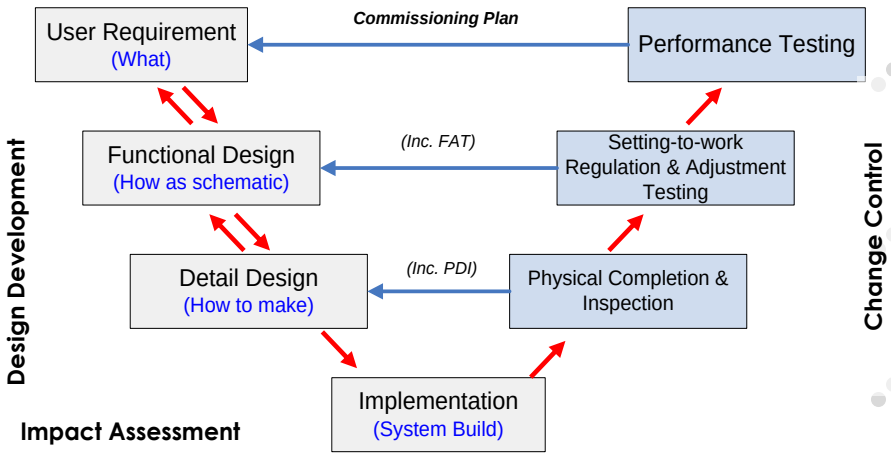
1	Product contact risks
2	Excipient risks to product quality
3	Cleaning or sterilization risks
4	Risks to controlled environment
5	Manufacturing system or process control risks
6	Data risks
7	Risks to product identity information
8	Indirect risks to product quality
9	Indirect risks to non-primary data

GMP는 완벽하게... 공사비용은 최소화...

V-Model for "Direct Impact" System



V-Model for "Indirect Impact" System



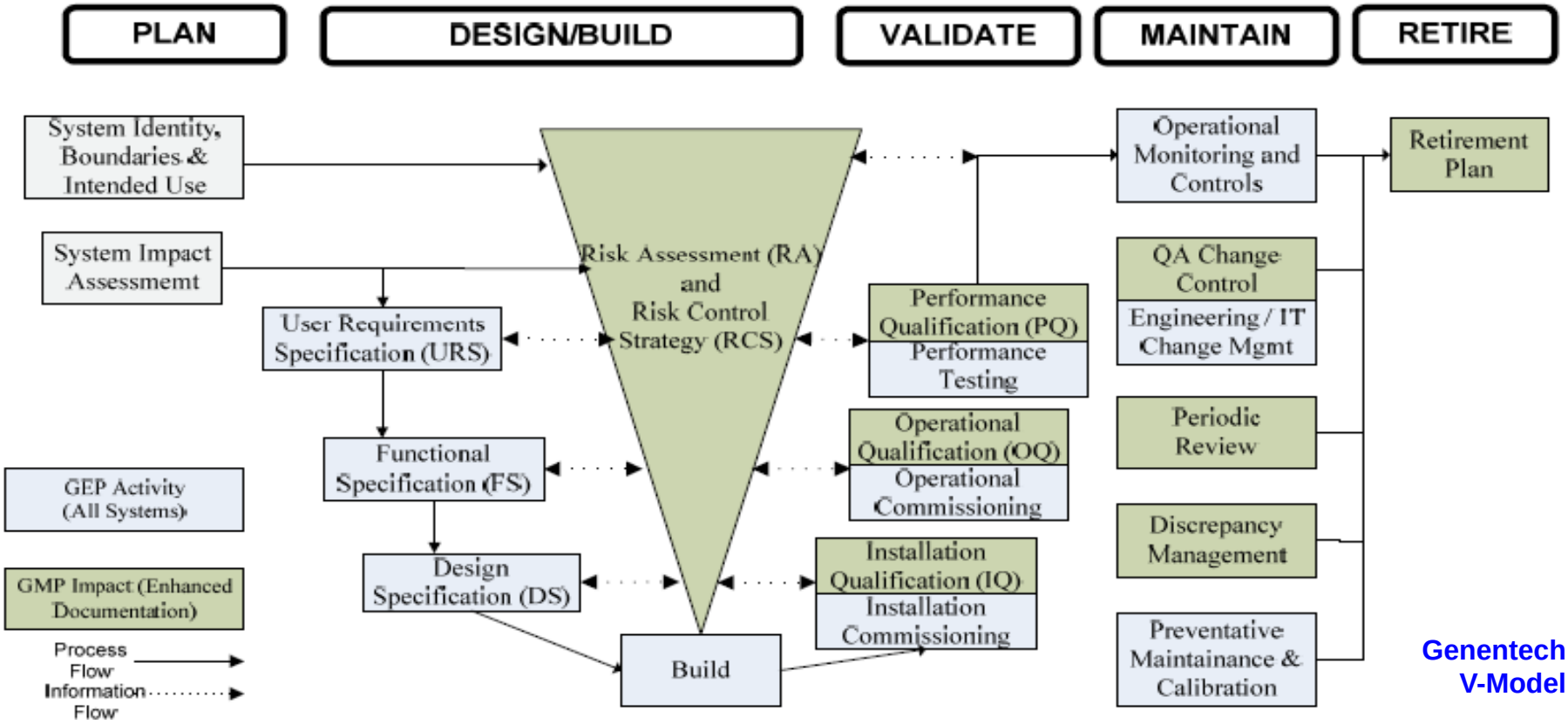
중요한 요소는 **Qualification** 수행

Worst Case 적용, **3**회 이상 검증

덜 중요한 요소는**Commissioning** 수행

경험상 전체 예상 공사비의 10~20% 절감 → 개념설계 **RA**를 통하여...

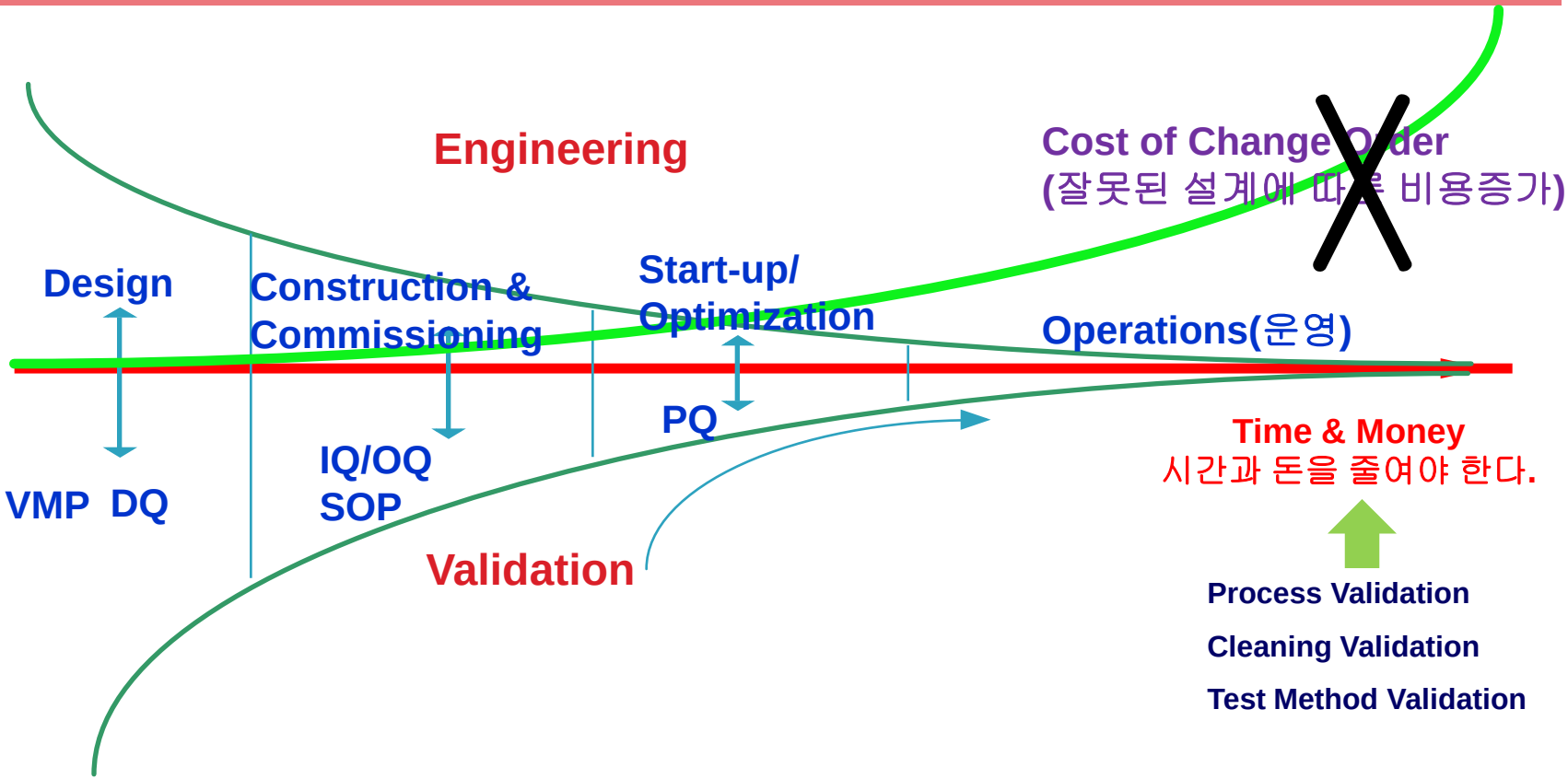
GLOBAL GMP SYSTEM 구축 Model



Genentech V-Model

GEP를 통한 GBP를 실현해야 합니다.

초기부터 GAP을 줄여야 한다.



Risk Based Approach에 의한 GMP System 구축

개념설계 **Development**

- **GLOBAL GMP** 규정의 완벽한 이해 및 적용

Risk Based Approach에 의거…

Global GMP Compliance

BT & PT Project

Time to Market
실현

GEP Concept

- 첫째도 **VALIDATION,** 둘째도 **VALIDATION,** 셋째도…
- **GEP** 개념에 맞는 실용적이고 현실적인 공장 신축 지원

해외 시장 개척 가능

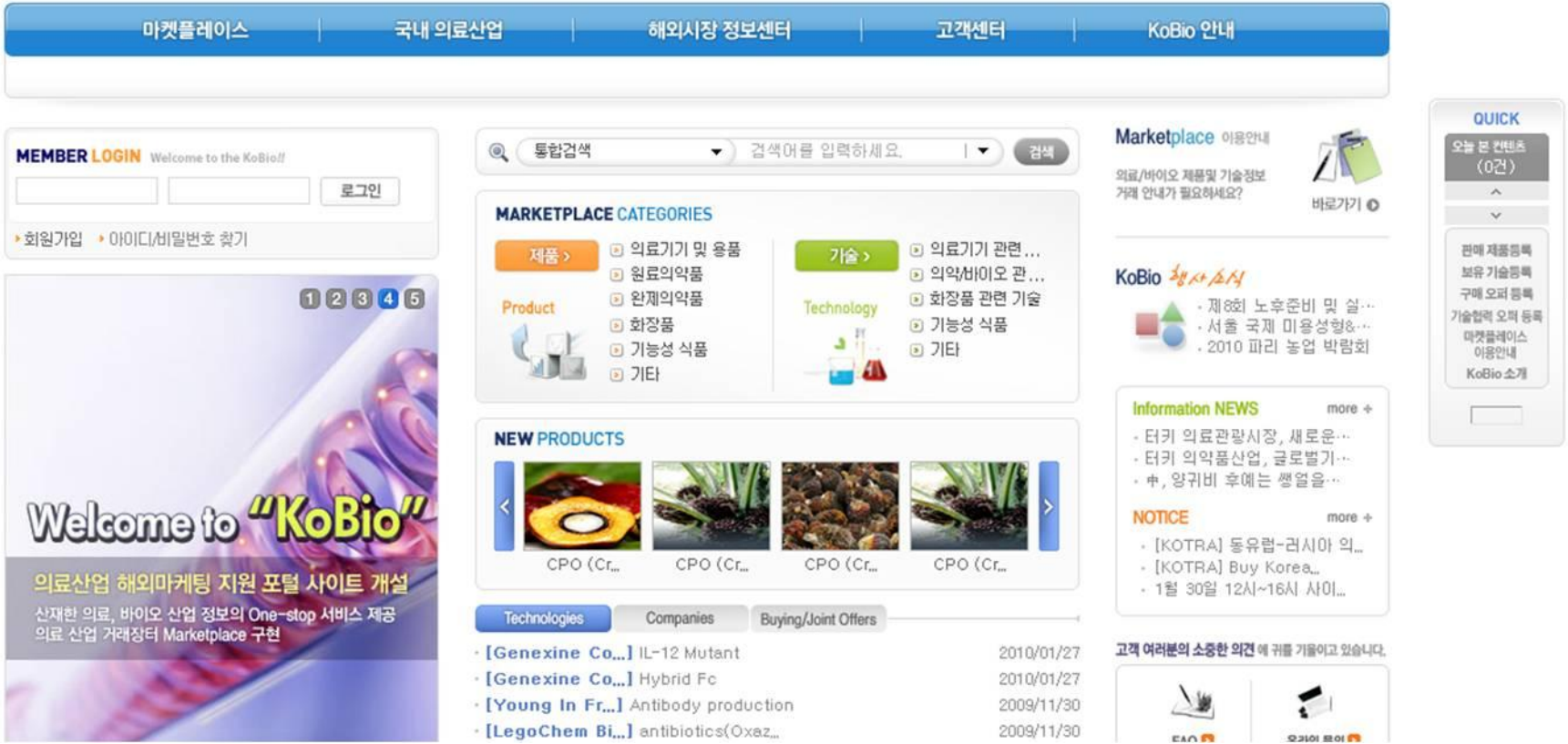
이집트 | 터키 | 러시아 | 말레이시아 | 베트남 | 중국 | 미국 | 브라질

BT & PT 기술 및 제품 해외 수출 마케팅 지원

글로벌 경쟁력 있는 제품들에 대한

- 해외 거래선 및 **Buyer** 알선
- 인허가 대행 및 임상 지원
- **GMP & Validation** 지원
- 해외 실사**(PAI)** 지원

바이오써포트 **=** **KOTRA** 공동 지원체계 구축


마켓플레이스
국내 의료산업
해외시장 정보센터
고객센터
KoBio 안내
MEMBER LOGIN Welcome to the KoBio!!
로그인
회원가입
아이디/비밀번호 찾기
1 2 3 4 5
Welcome to "KoBio"
의료산업 해외마케팅 지원 포털 사이트 개설
산재한 의료, 바이오 산업 정보의 One-stop 서비스 제공
의료 산업 거래장터 Marketplace 구현
통합검색
검색어를 입력하세요.
검색
MARKETPLACE CATEGORIES
제품 ›
Product
의료기기 및 용품
원료의약품
완제의약품
화장품
기능성 식품
기타
기술 ›
Technology
의료기기 관련...
의약/바이오 관...
화장품 관련 기술
기능성 식품
기타
NEW PRODUCTS
CPO (Cr...
CPO (Cr...
CPO (Cr...
CPO (Cr...
Technologies
Companies
Buying/Joint Offers
[Genexine Co...] IL-12 Mutant 2010/01/27
[Genexine Co...] Hybrid Fc 2010/01/27
[Young In Fr...] Antibody production 2009/11/30
[LegoChem Bi...] antibiotics(Oxaz... 2009/11/30
Marketplace 이용안내
의료/바이오 제품및 기술정보 거래 안내가 필요하세요?
바로가기
KoBio 행사소식
제8회 노후준비 및 실...
서울 국제 미용성형&...
2010 파리 농업 박람회
Information NEWS more +
터키 의료관광시장, 새로운...
터키 의약품산업, 글로벌기...
中, 양귀비 후예는 쌩얼을...
NOTICE more +
[KOTRA] 동유럽-러시아 의...
[KOTRA] Buy Korea...
1월 30일 12시~16시 사이...
고객 여러분의 소중한 의견에 귀를 기울이고 있습니다.
QUICK
오늘 본 컨텐츠 (0건)
판매 제품등록
보유 기술등록
구매 오퍼 등록
기술협력 오퍼 등록
마켓플레이스 이용안내
KoBio 소개

감사합니다.

INVALUABLE CUSTOMER

Bio-Support
GMP PARTNER GROUP

Win-Win

㈜바이오써포트 대표이사 강호경

이메일: ceo@biosupport.co.kr 홈페이지: http://www.biosupport.co.kr
Mobile: 010-9178-0019 전화: 031-596-6240~3 팩스: 031-596-6244
주 소: 경기도 안양시 동안구 관양동 1307-37 관양두산벤처다임 405호