

내용고형제 EU-GMP 실사 사례 및 대응전략

 Hanmi Pharmaceutical Co., Ltd

Sungphil, Jin

2010.05.18

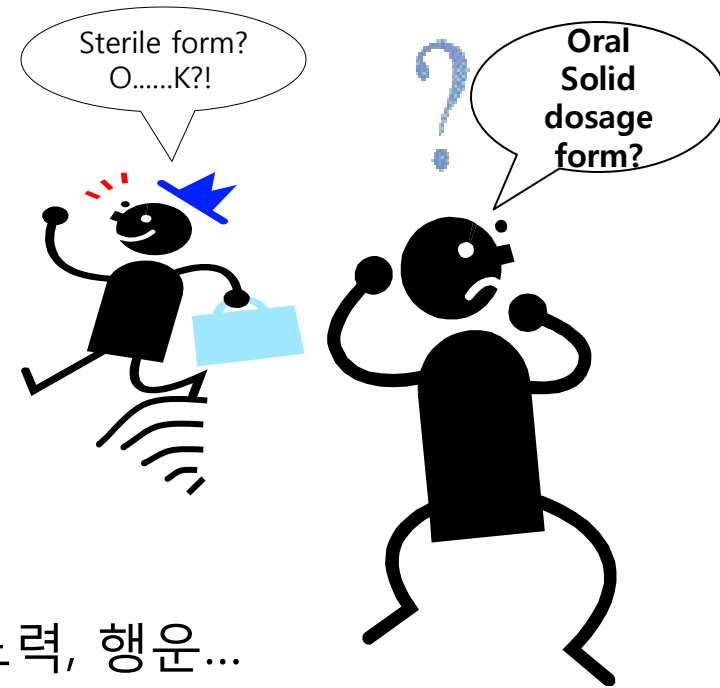
목차

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

1. 들어가기 전...

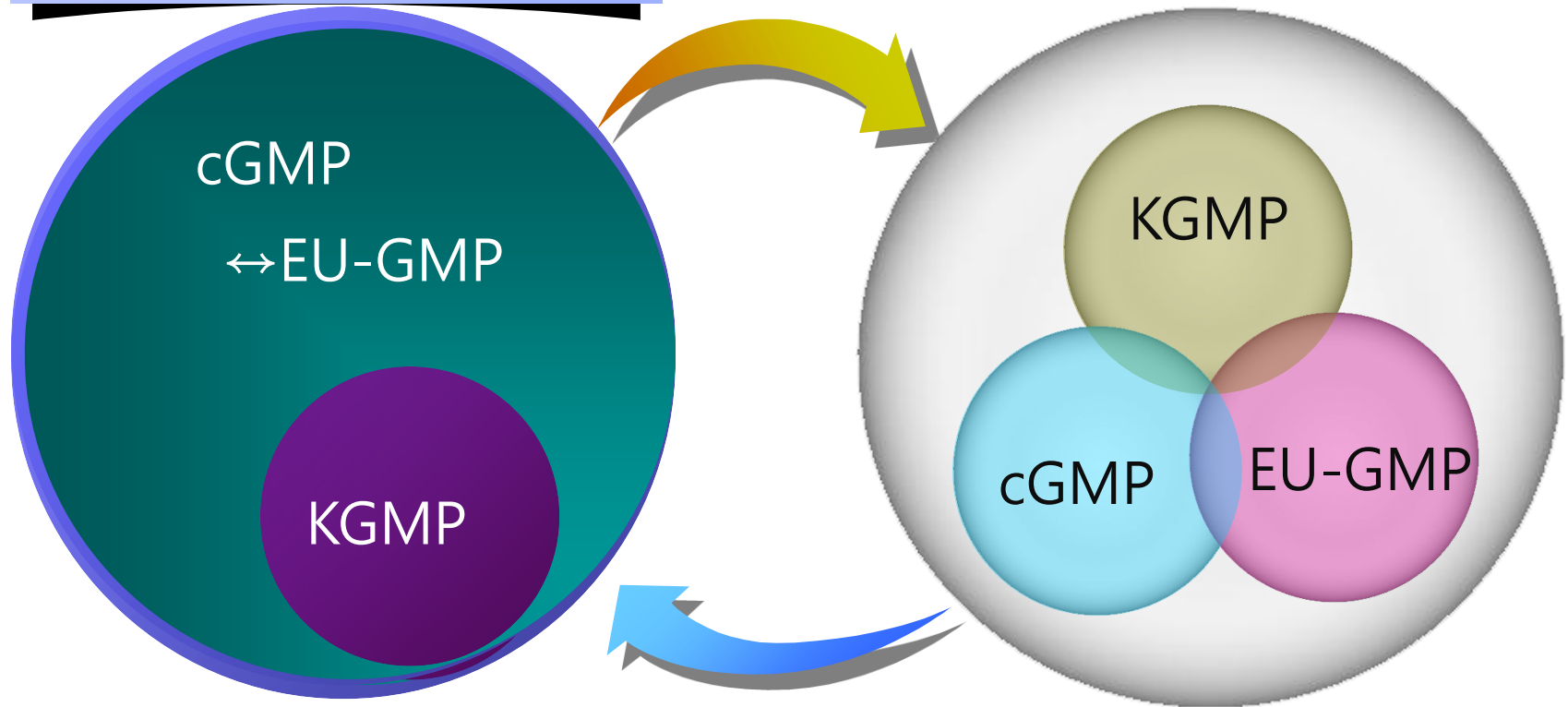
들어가기 전에...

- 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 실적을
 - 회사의 지원



GMP에 대한 인식

Guideline and Action



Action

Guideline

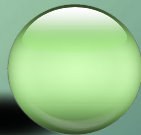
실사에 대한 현안

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

준비기간 ; 2개월

할 수 있다

- 변화되는 KGMP에 따라 준비
- KGMP의 내용과 EU-GMP의 차이가 별로 없다
- SOP를 작성하는 것은 문제 없음



하기 어렵다

- EU-GMP가 뭔지?
- SOP 대로 하고 있는가?(Obligation)
- 하고 있다면 증거가 있는가?(Traceable)
- 그것이 합리적인가?(Reasonable)



- 기존 data를 준비된 SOP에 맞게 정리
- 문제가 되면 향후 개선으로 솔직히 대응
- 경영진의 전폭적인 지원 (정신적/물질적)

2. 예비실사를 통한 사전준비

Mock and self Inspection

Date	실사자	내용
2009.02	Consulting Pre-Audit 1 st & 2 nd	EU-GMP 실사가가능성 및 준비상황 점검 - 2010년까지 계속 변화되는 KGMP에 대해 긍정적 - 보관창고의 보관조건 / 검체채취실 / 검체채취량 - Cleaning validation
2009.03	MSD and GSK	Co-work을 위한 GMP 평가
2009.04	Self -Audit	한미정밀 등과 같이 내부 실사 진행
2009.05	IAGT-Audit	영국 inspector에 의한 모의 실사

Mock and self Inspection

Mock Inspection (by IAGT, UK)

This audit was requested to be “tough”

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

사전 준비 방법 보완

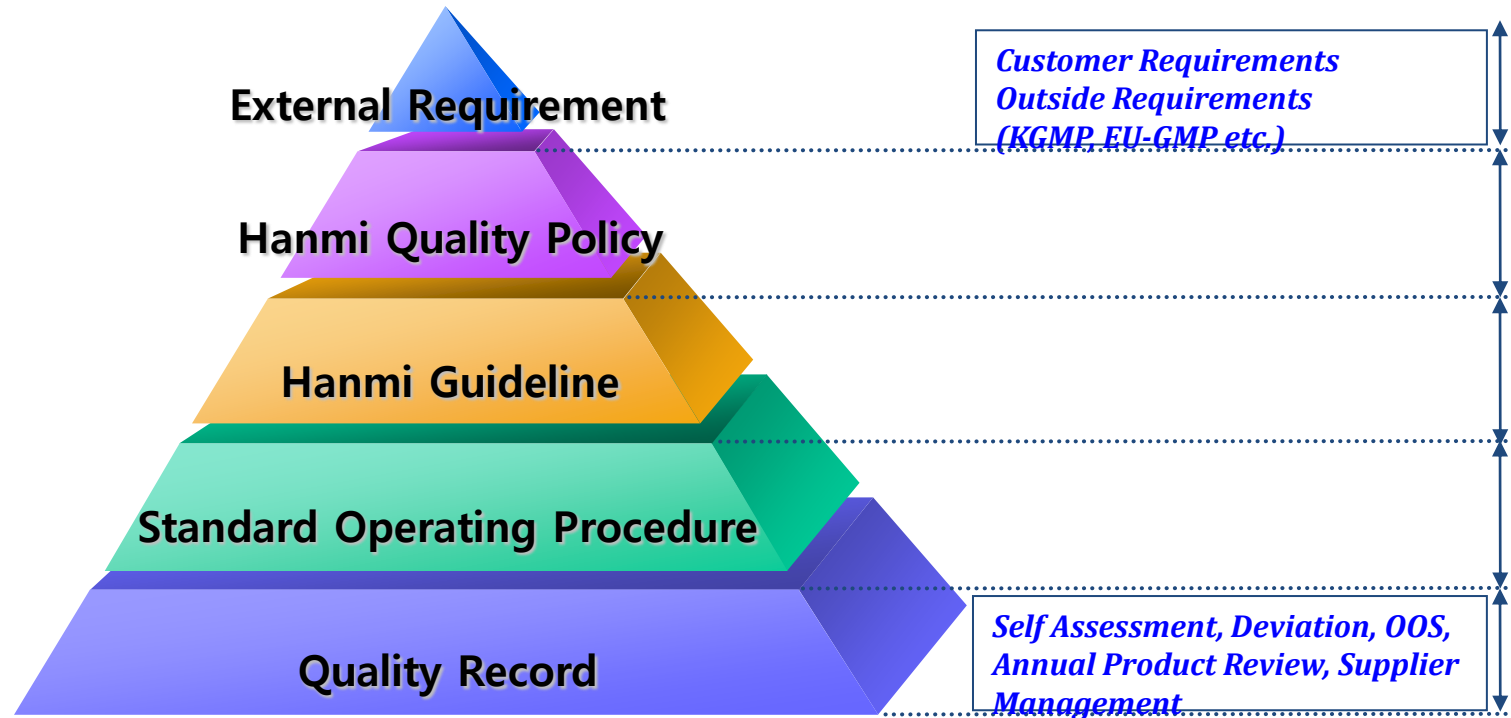
- 약 30여 가지의 주요 항목 선정
 - 항목별 담당자 지정 / 발표 자료 준비 / 예상 Q&A 작성
- Self Audit 매일 실시
 - 각 팀별 지적 사항 정리 및 이에 대한 조치 사항 점검
- 발생하는 issue에 대해 매일 TFT 회의를 통해 대책안 마련

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

1. Site Master File (SMF) & Quality Management



- 이런 system 하에서 관리되고 있는가를 지속적으로 점검

2. 문서관리

- 모든 SOP는 list-up 되고 주기적으로 검토되어야 함
- 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

3. 교육 및 훈련 (Job description)

- 직원들의 정확한 직무, 교육 및 교육 결과 관리 (정기적)
- 기존사원 연간교육계획 / 신입사원 교육계획 재정립
- 사원별 Job description / 개인별 교육 이력카드 정리
 - ➔ 유기적으로 진행되는지를 cross로 확인
 - ➔ Job description 작성을 통해 해당 직무를 수행하기 전에 교육이 완료되었는지를 확인

4. 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

5. 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

6. 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 분류 별 처리 방법 구분

7. 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 Check 할 수 있는 양식 필요

➤ CAPA

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

8. Complaint and Recalls

➤ Complaint

- 소비자가 원하지 않더라도 불만품 접수 후에는 조사되어야 함
 - 대부분의 소비자는 교환품으로 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

9. 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

10. 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)

11. 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

12. Sampling (place)

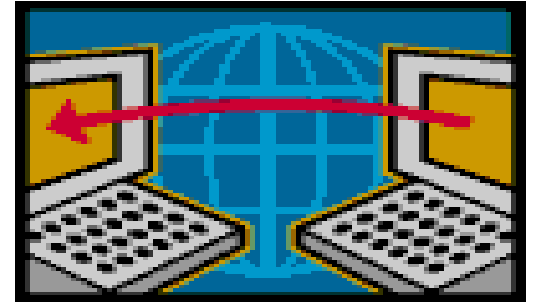
- 라벨 관리 방법 (시험중, 적합, 부적합)
 - 라벨 내 기재되어야 할 사항 점검
 - 용기 별 라벨 부착 방법 (전체 용기 부착 등)
- 주성분 및 부형제에 대한 샘플링 용기수 설정
 - 주성분 : 전수검사(확인시험), 부형제 : $\sqrt{n} + 1$
 - 검체채취자 (원료의 경우) 1명 ➔ 3명 (추가 증원필요)
- Sampling apparatus ➔ disposable / sampling package ➔ 동일 포장재질 사용 (KFDA 권고)
- 샘플 채취 및 청소 로그북 관리, 청소 주기 및 방법 설정

13. 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

14. 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)



15. 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

EU-GMP 실사

실시일자 : 2009.06.08~06.11 (4일간)

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

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 (1st 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
- 실사 후 3년 유효 (3년 이후 재실사)

Presentation (2nd 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

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

Warehouse (2nd 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

Warehouse (2nd 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

Weighing room (2nd 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 (2nd 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 제정부부터 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 (2nd 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 Option 2	<u>If the Daily dose is known and ≤ 10g</u> (Case of inspected product)	●	●

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

- Daily dose of Product[®] 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~ <u>2,400</u> ppm (converted result)
Finished products	0.03~0.65 mg/day	20~522 ppm (converted result)

Documentation (2nd 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 (3rd day)

- 생산동 출입 ; 외빈 갱의실이 아닌 실제 작업자들의 갱의실을 점검 (남, 여)
- 생산 현장 Tour시 해당제품의 제조 번호 하나를 지정하여 해당 Batch record를 확인하면서 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 (3rd 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 (3rd 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. (4th 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. (4th day)

- Retention sample 확인
 - 2nd 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 (4th 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 (4th 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 (4th 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



마무리

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

내부적 준비

- 회사의 전폭적인 지원
- Control room 운영을 통한 각 팀간의 유기적인 협조 (상하구분 배제)
- 공장직원들의 적극적인 준비 (결혼, 출산, 연휴....)
- 대응 시스템의 구성 (언어/준비방식/2인1조 등)
- 자사의 생산구역과 설비가 내용고형제 전용인 점

외부적 준비

- 변경된 KGMP에 대한 실지 적용 중
- 외국 GMP 실시에 대한 적극적인 수용
- 대응에 대한 지속적인 예비실사
 - Self-Audit / Mock inspection
- 사전 품목별 GMP실사 경험

감사합니다...

