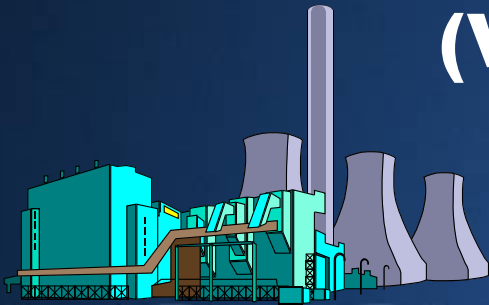


Risk Assessment의 이론과 실제

밸리데이션 전문연구회
(Validation with GMP)



허지웅 / 오세욱



Contents

Part I . GAMP 위험평가 방법론

Part II . QRM(Quality Risk Management)
개념과 실제 적용법-1

Part III. 분임토의

Part I . GAMP 위험평가 방법론

1. 개요
2. 위험평가 전략
3. PI / LL / DL 설명
4. 위험 완화 방법
5. 위험평가 SOP
6. 위험평가
7. 위험평가 사례

1. 개요- 위험평가 근거

GMP Criticality Assessment [GMP 해당평가]

- GMP 시스템 해당 평가
: GAMP4 / Validation of Process Controls Systems
- GMP 해당 평가 (= 품질 영향 평가)
: GAMP4 / M3, Validation of Process Controls Systems

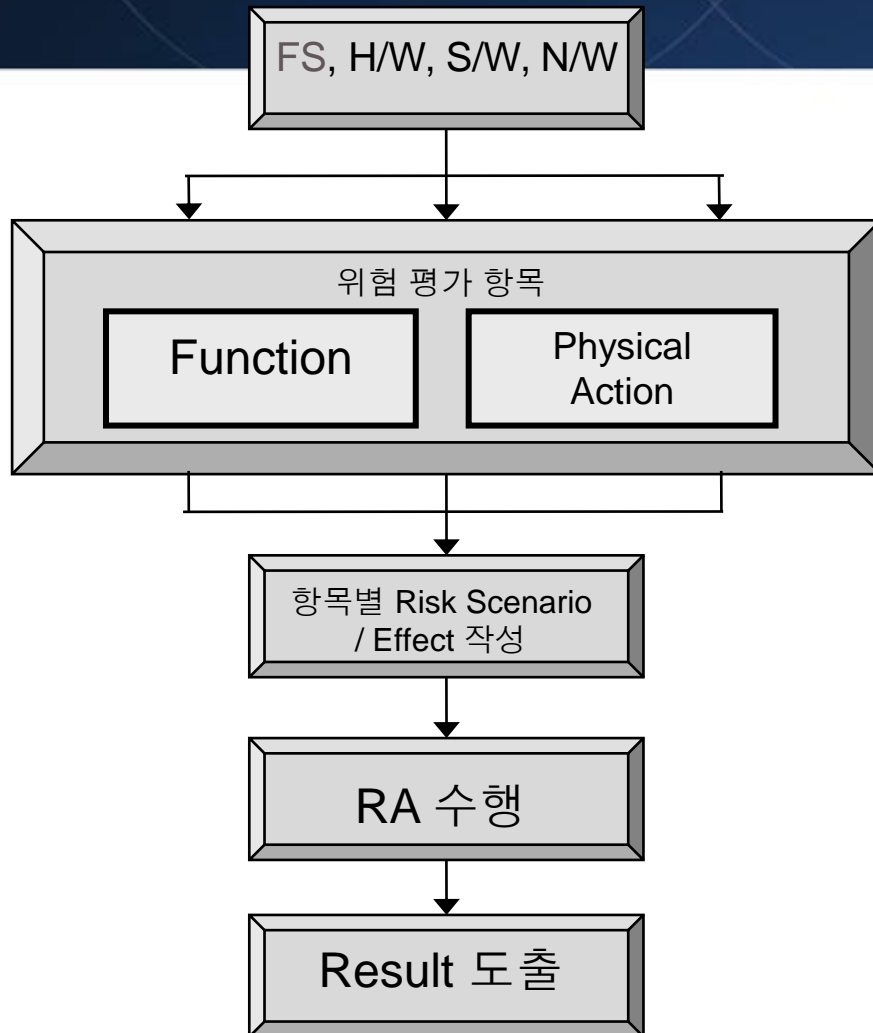
Risk Assessment [위험 평가] - 1

- GAMP4 / M3 Guideline for RA
- GAMP5 / M3 Guideline for RA

Risk Assessment [위험 평가] - 2

- ICH Q9 Quality Risk Management

2. 위험평가 전략



1. FS에서 기능 참고
- H/W, S/W, N/W Spec. 참고

2. Major ; 응용 S/W의 기능 및 물리적
행위에 대한 위험 평가 항목 도출
Minor ; H/W, 지원 S/W, N/W에 대한
위험 항목 도출

3. GAMP4 / 위험평가 SOP에
따라 RA를 수행

4. 위험도에 따라 항목별
설계변경 / 테스트(IQ, OQ, PQ)
/ SOP 결정 도출

3. PI / LL / DL 설명 - 제품 영향 결정

PI (Product Impact)

높음
High

중간
Medium

낮음
Low

Description

- 시스템 운영이 되지 않을 만한 위험
- 제품에 직접 영향을 미치는 위험
- GMP 및 규정에 맞지 않을 경우
- 보안사항에 맞지 않을 경우

- 제품에 간접적인 영향을 미치는 경우
- 데이터의 신뢰성이 줄어드는 경우

- 시스템, 제품, 데이터에 영향이 없는 경우
예) 추가, 이동, 닫기, 화면표시, 공지사항 등
- 기능이 있으나 사용하지 않는 경우, 관리만을 목적으로 하는 경우

3. PI / LL / DL 설명 - 발생가능성 결정

LL (Likelihood Impact)

하기 내용은 시스템 별로 다를 수 있음

높음
High

중간
Medium

낮음
Low

Description

- Human Failure
예) 사용자 오류, 입력 실수 등
- 커스토마이즈(Customized) 기능

- Mechanical / Program Failure
예) 기기 오류 / 프로그램 오류
- 패키지 시스템의 표준 기능
예) 비범용화 제품

- 발생 가능성이 낮음
- 범용화(글로벌화) 된 패키지 시스템 표준 기능
예) SAP, SQL-LIMS, 지멘스 등

3. PI / LL / DL 설명 - 발견가능성 결정

DL (Detection Impact)

높음
High



Description

- 즉시 발견될 수 있는 경우

중간
Medium



- 테스트 도중에 발견됨
- 문서 승인 이전 검토과정에서 발견가능성이 높음
- 해당 테스트/검토되는 프로그램 화면 내에서 발견 가능함

낮음
Low




- 발견 될 수도, 안 될 수도 있는 경우
 - 해당 테스트/검토되는 프로그램 화면 외에서
 - 발견 가능함
- 예) Audit Trail, 인터페이스, 타 모듈에서 확인,
라벨 & 출력물 확인

4. 위험완화 방법

Mitigation Strategy

높음
High



중간
Medium



낮음
Low



Description

- 설계 변경
- 테스트 (IQ, OQ, PQ) 실시
- SOP 제정, 개정

- 테스트 (IQ, OQ, PQ) 실시
- SOP 제정, 개정

- No Action
- SOP 제정, 개정 (Physical Action)

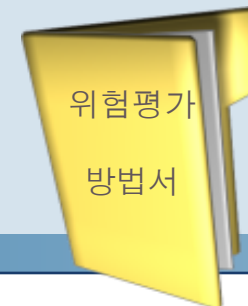
5. 위험평가 SOP - Contents

절차



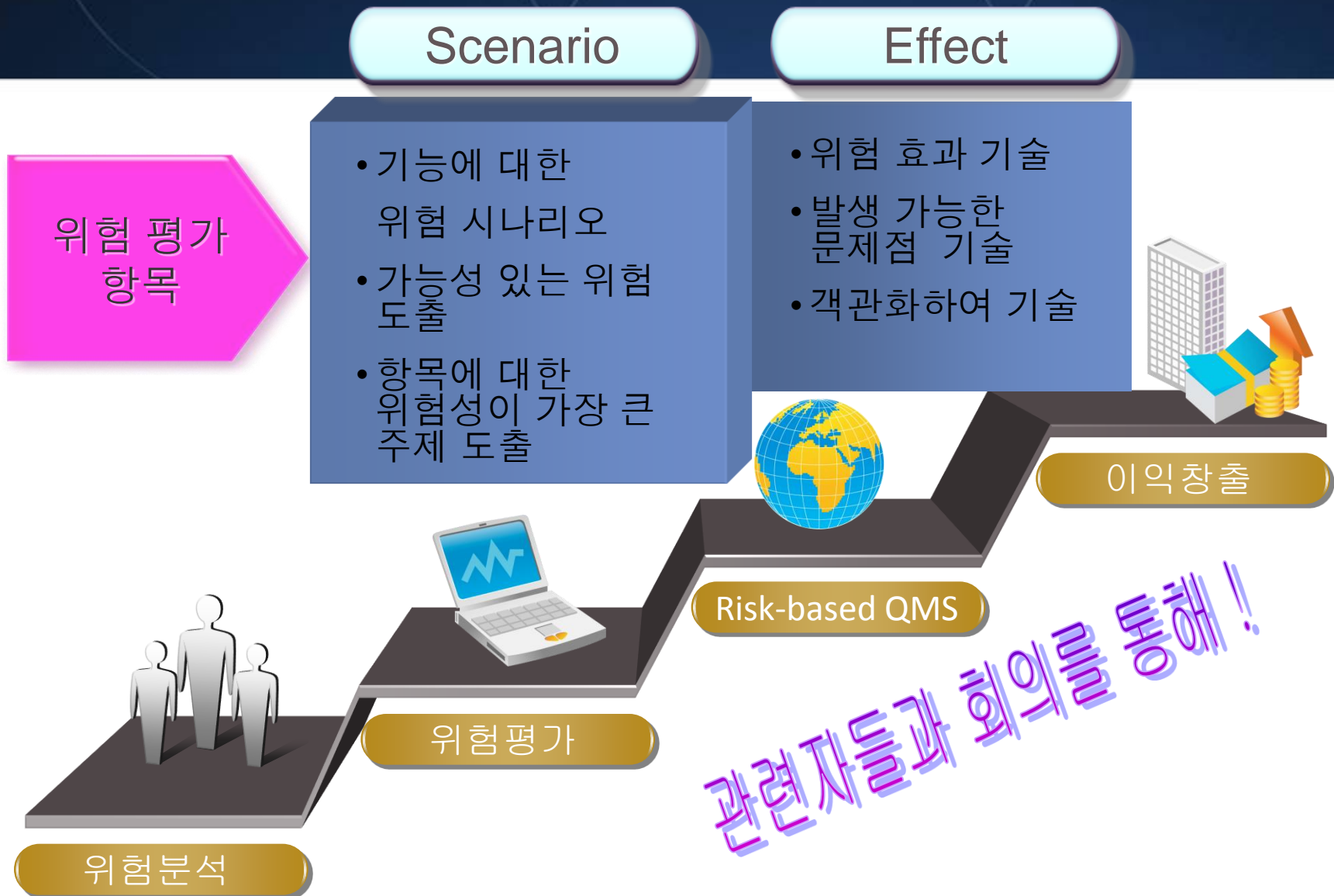
SOP 샘플

GAMP4를 기반으로 SOP 작성
위험완화 전략은 S/W
카테고리
에 따라 다를 수 있음



※ “ 위험평가는 URS / 테스트 범위를 결정 ”

6. 위험평가1 – Scenario & Effect 작성

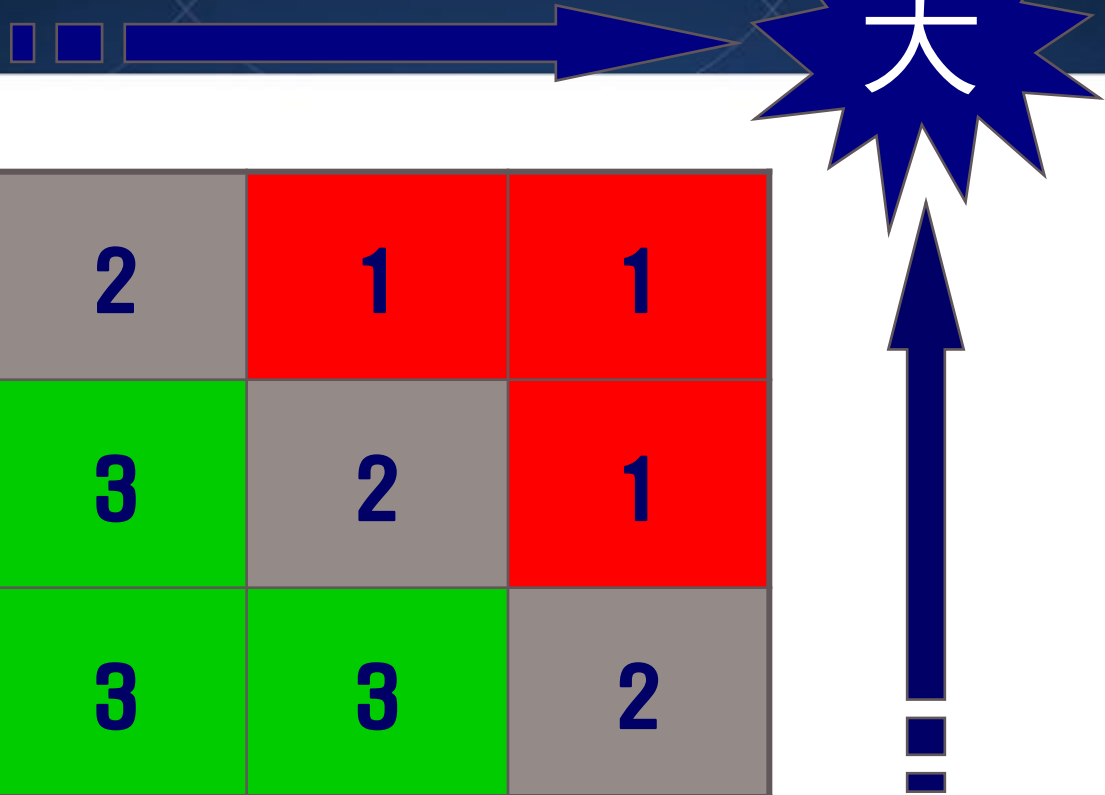


6. 위험평가2 - 위험 등급 (Risk Class ; RC)

제품 영향 (Product Impact ; PL)

H	2	1	1
M	3	2	1
L	3	3	2
	L	M	H

발생가능성 (Likelihood Level ; LL)



6. 위험평가3 - 위험도 (Risk Value ; RV)



H	H	M	1
H	M	L	2
M	L	L	3
L	M	H	

위험도 (RV)

발견가능성 (Detection Level ; DL)

7. 위험평가 사례1 - 타정기

Step No.	Reference	Sub Function	Risk Scenario	Effect	PI	LL	RC	DL	RV	Mitigation
프로그램 화면		OPERATION PANEL								
1	GMP Criticality Assessment Report (6.5.1)	FEEDER CONTROL	Auto버튼 누를 시 자동 운전이 되지 않는다	피더를 자동으로 운전할 수 없다.	H	M	1	H	M	OQ 테스트
2	GMP Criticality Assessment Report (6.5.1)	FEEDER CONTROL	HAND버튼 누를 시 자동운전이 된다.	안전사고 위험에 노출된다.	H	M	1	H	M	OQ 테스트
3	GMP Criticality Assessment Report (6.5.1)	Dust Collector	ON버튼 누를 시 가동이 되지 않는다.	제품 오염이 될 수 있다.	H	M	1	H	M	OQ 테스트
4	GMP Criticality Assessment Report (6.5.1)	Dust Collector	OFF버튼 기능이 되지 않는다.	가동이 멈추지 않는다.	L	M	3	H	L	No Action
5	GMP Criticality Assessment Report (6.5.1)	MAIN MOTOR CONTROL	메인 모터 회전속도 조절이 되지 않는다.	불량제품이 발생할 수 있다.	H	M	1	H	M	OQ 테스트
6	GMP Criticality Assessment Report (6.5.1)	POWDER ALARM	ON버튼 누른 후 공급호퍼에 약부족 시 알람메시지가 발생되지 않는다	불량제품이 발생할 수 있다.	H	M	1	M	H	OQ 테스트
7	GMP Criticality Assessment Report (6.5.1)	POWDER ALARM	OFF버튼 기능이 되지 않는다	알람메시지가 사라지지 않는다.	L	M	3	H	L	No Action

7. 위험평가 사례2 - 타정기

Step No.	Reference	Sub Function	Risk Scenario	Effect	PI	LL	RC	DL	RV	Mitigation
프로그램 화면		SET PANEL								
1	GMP Criticality Assessment Report (6.5.2)	PRE THICKNESS	정제 두께 조절이 되지 않는다.	정제 두께 / 경도 편차가 발생할 수 있다.	H	M	1	L	H	OQ 테스트
2	GMP Criticality Assessment Report (6.5.2)	FILLING DEPTH	충전 깊이 조절이 되지 않는다.	질량편차가 발생할 수 있다.	H	M	1	L	H	OQ 테스트
3	GMP Criticality Assessment Report (6.5.1)	TABLET THICKNESS	정제 두께 조절이 되지 않는다.	정제 두께 / 경도 편차가 발생할 수 있다.	H	M	1	L	H	OQ 테스트
4	GMP Criticality Assessment Report (6.5.1)	REJECT GATE TIME	불량품 제거 시간 설정이 되지 않는다.	불량품 제거가 되지 않아 정상제품에 혼입될 수 있다.	H	M	1	M	H	OQ 테스트
5	GMP Criticality Assessment Report (6.5.1)	RUN TIME	누적 작업시간 표시가 틀리다	정확한 누적된 작업시간을 알 수 없다.	L	M	3	M	L	No Action
6	GMP Criticality Assessment Report (6.5.1)	OPERATION PANEL	OPERATION PANEL 화면이 표시되지 않는다.	운전을 할 수 없다.	M	L	3	H	L	No Action
7	GMP Criticality Assessment Report (6.5.1)	HELP	화면에 대한 설명이 표시되지 않는다.	화면에 대한 이해하는데 어렵다.	L	L	3	H	L	No Action

7. 위험 평가 사례3 - 타정기

Step No.	Reference	Sub Function	Risk Scenario	Effect	PI	LL	RC	DL	RV	Mitigation
프로그램 화면		SAFETY MESSAGE								
1	GMP Criticality Assessment Report (6.5.2)	EMG S/W PUSHING	비상정지버튼이 해제되었는데도 알람메시지가 사라지지 않는다.	안전사고 위험에 노출이 된다.	H	M	1	M	H	OQ 테스트
2	GMP Criticality Assessment Report (6.5.2)	SCRAPER ALARM	스크래퍼 이상이 있는데도 알람메시지가 발생하지 않는다.	불량제품 발생 및 안전사고 위험에 노출이 된다.	H	M	1	M	H	OQ 테스트
3	GMP Criticality Assessment Report (6.5.2)	U-PUNCH TIGHT	상편치가 느슨하게 고정되어도 알람메시지가 발생하지 않는다.	편치 깨짐 및 안전사고 위험에 노출이 된다.	H	M	1	L	H	OQ 테스트
4	GMP Criticality Assessment Report (6.5.1)	U-PUNCH S. RAIL	상편치 레일이 셋팅에 이상이 있어도 알람메시지가 발생하지 않는다	편치 깨짐 및 안전사고 위험에 노출이 된다.	H	M	1	L	H	OQ 테스트
5	GMP Criticality Assessment Report (6.5.1)	INVERTER OVERLOAD	인버터 과부하 발생시 알람메시지가 발생하지 않는다.	장비 고장이 발생할 수 있다.	H	M	1	L	H	OQ 테스트
6	GMP Criticality Assessment Report (6.5.1)	TARGET Q'TY STOP	목표 생산수량에 도달되었는데도 알람메시지가 발생하지 않는다.	가동 멈춘 이유를 알 수 없어 작업 지연이 된다.	L	M	3	L	M	OQ 테스트
7	GMP Criticality Assessment Report (6.5.1)	DOOR OPENED	문이 오픈되었는데도 알람메시지가 발생하지 않는다.	안전사고 위험에 노출이 된다.	H	M	1	H	M	OQ 테스트



정제기3 프로그램 화면 - 1



정제기3 프로그램 화면 - 2



OIL LUBRICATION

SET PANEL

? HELP

FILLING DEPTH RANGE BY CAM

0.5 - 6 mm	4.5 - 10 mm	8.5 - 14 mm	12.5 - 18 mm	16.5 - 22 mm
Cam A	Cam B	Cam C	Cam D	Cam E

UNIT : mm RANGE: 3-9

PRE THICKNESS

06.4

FILLING DEPTH

07.8

UNIT : mm RANGE: 3-9

TABLET THICKNESS

04.2

REJECT GATE

ON OFF

SELECT CAM

A B C D E

FEEDER RPM %

160%

HYDRAULIC

POWDER SUPPLY TIME

5 SEC

REJECT GATE TIME

5 SEC

TARGET QUANTITY

0

OPERATION PANEL

RUN TIME

1712 H 23 M

SAFETY MESSAGE

정제기3 프로그램 화면 - 3



Part II. QRM (Quality Risk Management)

개념과 실제 적용법-1

Part II. Contents

- ◆ **ICH Q9** 에 기초 [개념/ 원칙 / **Process**]
- ◆ **ICH Q9** 은 **QRM**과 관련된 여러 적용법을 제시
- ◆ **ICH Q9** 에서 제시하는 여러 적용법중에 **FMEA**를 중심으로 실제적 적용 (예: **Templates, SOPs**)

1. Risk 는 무엇인가? (정의)

❖ Risk = **probability of occurrence** + **severity**

➔ 일반적으로, 리스크는 위해(harm)가 발생할 가능성(probability of occurrence)과 그것의 심각성(severity)의 조합(combination)이다.

“It is commonly understood that *risk* is defined as the combination of the **probability of occurrence** of *harm* and the **severity** of that harm.” - ICH Q9 -

1. Risk 는 무엇인가? (기준)

❖ Risk 에 대한 인식은 환자, 의료종사자, 행정, 의약품 업계 등 다양한 이해관계자(stakeholder)가 존재하는 만큼 다양하다

그러나 무엇보다도,

❖ 품질에 대한 리스크 관리를 적용하는 것으로써 환자를 보호하는 것이 최우선

2. QRM의 2가지 주요 원칙

1) 품질 리스크의 평가는, 최종적으로 환자보호에 귀결해야 한다.

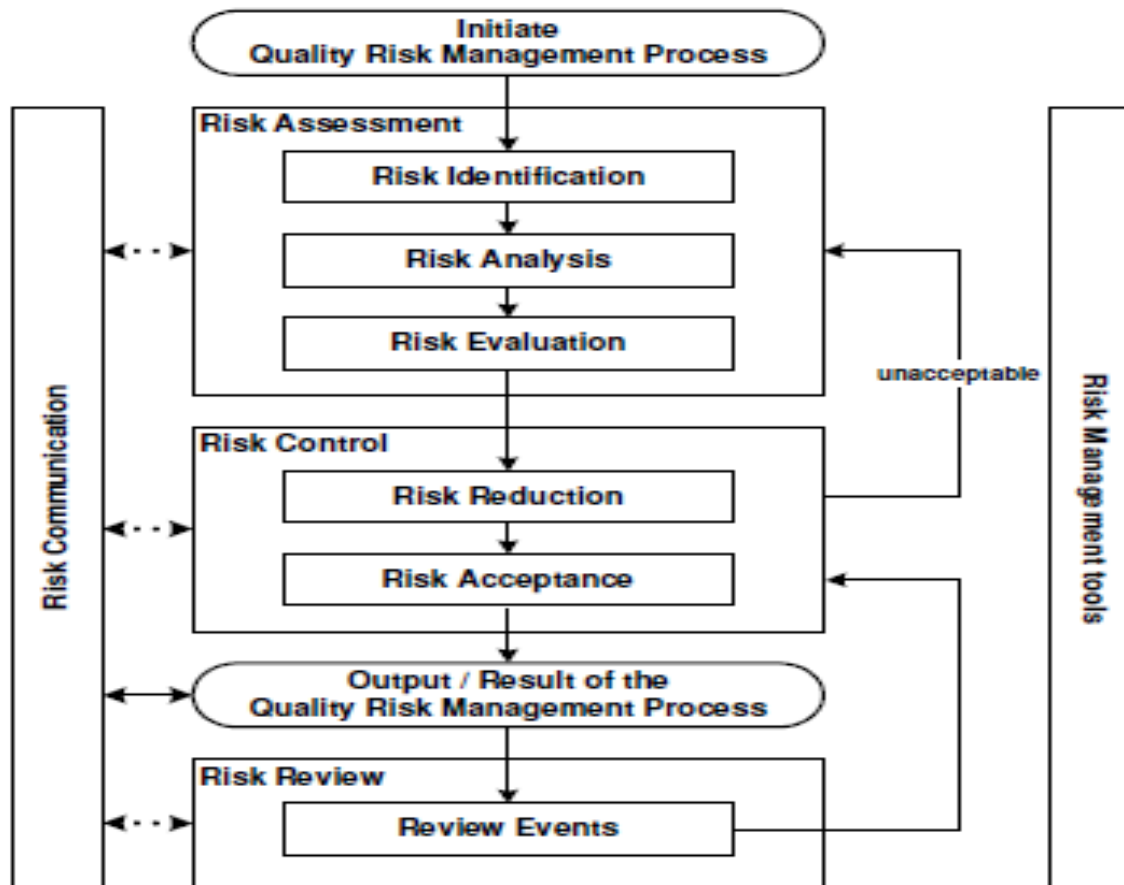
- The evaluation of the risk to quality should ultimately link back to the protection of the patient.

2) 품질 리스크 관리 프로세스에 대한 노력, 형식, 문서화의 정도는 해당 리스크의 정도에 상응하여 과학적 지식에 근거하지 않으면 안 된다.

- The level of effort, formality and documentation of the quality risk management process should be commensurate with the level of risk and be based on scientific knowledge.

3. QRM Process

Figure 1: Overview of a typical quality risk management process



4. Risk Management Tools - ICH Q9

- Basic risk management facilitation methods
; flowcharts, check sheets, process mapping,
Ishikawa diagram, etc.
- Risk ranking and filtering
- Failure Mode Effects Analysis (FMEA)
- Failure Mode, Effects, and Criticality Analysis (FMECA)
- Preliminary Hazard Analysis (PHA)
- Fault Tree Analysis (FTA)
- Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP)
- Hazard Operability Analysis (HAZOP)
- Supporting statistical tools

5. QRM의 적용범위 - ICH Q9

- ▶ **Documentation** : 문서의 필요성, 개발, 구성결정 등
- ▶ **Training and education** 교육시작, 진행단계에서 교육 적절성.
- ▶ **Quality defects** 잠재적인 품질결함에 대한 인식과 평가
- ▶ **APR / Change control / Product control**
- ▶ **CAPA / Audit / Complaint / Recall / AE / Deviation /CC**
- ▶ **Validation / Materials management /Supply chain, etc.**

6. QRM 과 QMS의 이해



→ : Areas of Application

Deviation

Audit

Complaint / Recall

Annual product review
Quality defects

Materials management
Supply chain

Product control
Verification testing
Adverse Events



CAPA

Change Control

Process Validation

Document Control



7. Failure Mode & Effect Analysis

Process	Potential Failure Mode	Potential Failure Effects	심각도 (SEV)	Failure Mode Causes	발생도 (OCC)	Current Controls	검출도 (DET)	위험도 (RPN)

8. Risk Priority Number (RPN) 와 Risk Management 주요 문서

◆ 위험도(**RPN**) = 심각도(**SEV**) × 발생도(**OCC**) × 검출도(**DET**)

◆ Risk Policy

◆ Risk Management SOP

◆ Templates

◆ Risk Rating Scales

9. 참고 문헌

- ICH Q9 - Risk Management in Pharmaceuticals
- ISO 31000: Risk management — Principles and guidelines
- FDA Pharmaceutical CGMPS for the 21st Century - A risk based approach (9/2004)
- EU/ PICs/TGA cGMP - Annex 15 Validation
- Stamatis, D.H., Failure Mode and Effect Analysis, ASQ, 2003

Part III. 분임 토의