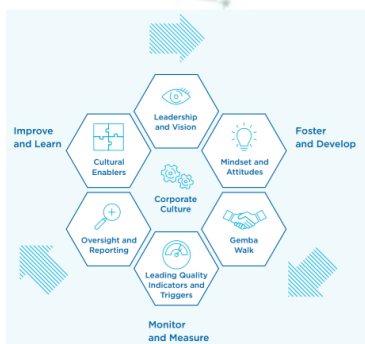


2024 GMP New Approach Seminar

US FDA의 최근 동향에 대하여

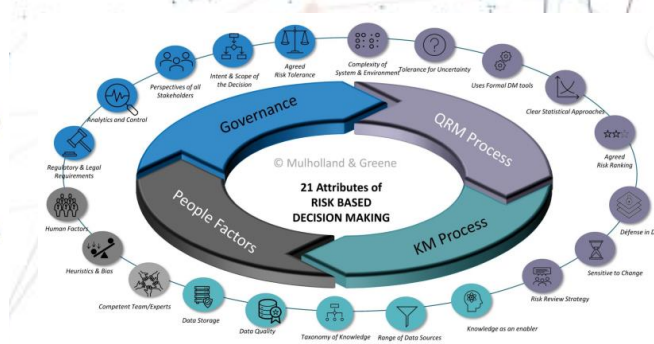
EMA/FDA – Patient-Focused Drug Development ICH Reflection Paper



GMP Culture



Quality Culture



Quality Culture + GMP Culture



CH Q10

- 문서번호: GMP Survival-2024-0425-001
- 개정번호: 00 / 작성일: 2024년 04월 24일
- 작성자: 황병구 사장 / 대표컨설턴트
- 문서 보안성: 주요 대외비

바이오써포트 소개

Bio-Support

대한민국 No.1 GMP & Validation 솔루션 컨설팅

바이오써포트는 GMP 발전과 품질향상에 대한 사명감을 기반으로 제약바이오 및 헬스케어 산업 발전에 일조하고자 2000년에 설립된 대한민국 No.1 GMP & Validation 솔루션 컨설팅 기업입니다.

함께 해 주신 고객님
[369 고객사]

총 GMP 프로젝트 수행 건수
[1,157 건]

미래지향적인 GMP 및 밸리데이션 기술을 개발하고 실현하는 기업

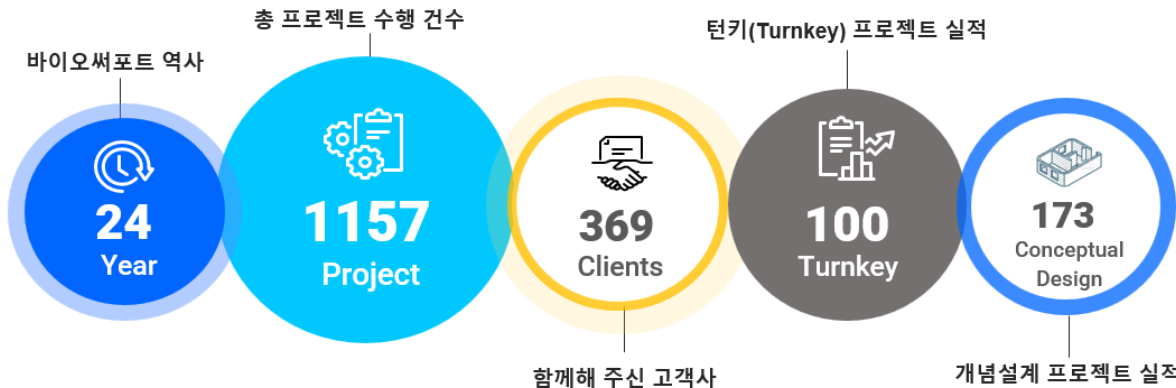
향상앞을 내다보고 도전적, 선도적 기술과 사업을 추구하는 기업

GMP 컨설팅 리더로서의 책임을 다하는 기업

기업의 사회적 책임을 다하는 기업

오픈 콜라보레이션을 통한 파트너와의 사업가치를 실현하는 기업

통계와 수치가 우리의 역사와 실력을 증명합니다!!!



바이오써포트는 제약, 바이오 및 헬스케어 산업 분야에 다양한 GMP 및 Validation 솔루션 컨설팅 서비스를 제공하고 있습니다.

신속 GMP 제조소 GMP&밸리데이션 종합컨설팅(턴키프로젝트)

개념설계(Conceptual Design)

밸리데이션(Validation)

기본 및 상세설계 검토

컴퓨터시스템 밸리데이션(CSV)

밸리데이션 종합계획(VMP)

(재)적격성평가(Qualification)

품질위험관리(QRM)

GMP Mock Inspection 모의실사

의약품 품질시스템(PQS)

공급자 평가(Vendor Audit)

데이터 완전성(DI) 및 CCS

우수 제약엔지니어링(GEP)

GMP교육/Survival GMP Workshop

GMP 공사감독

2021



환자는 고객이다

- **고객의 목소리: 품질은 고객 중심이다**
 예를 들어, 공정은 품질을 보장하기 위해 설계되었는가?
 사용되는 주성분은 그 목적에 적합한가?
- **품질은 강력한 QMS(품질 관리 시스템)를 통해 달성되며, 소비자의 위험은 최소화된다. 이는 고위 경영진의 헌신이 필요하다.**
- **강력한 QMS에서, 고위 경영진은 다음과 같은 철학을 인식하고 이끈다:**
 품질 보증 활동은 좋은 설계와 조기 감지를 통해 문제를 피한다(선제적).
 단지 품질 관리에만 의존하는 것은 너무 늦게 문제를 감지하게 만든다(반응적).
 견고한 공급업체 관계 및 감독 프로그램은 원자재와 공정의 변동성을 식별하고 해결하는 데 필수적이다.

효과적인 QMS? ICH Q10

환자는 고객이다

의약품 품질에 대한 관리 감독

공정 성능 및 제품 품질 모니터링
(ICH Q10의 PQS 요소)

시정 및 예방조치 (ICH Q10의 PQS 요소)

변경관리 (ICH Q10의 PQS 요소)

Management Review
(ICH Q10의 PQS 요소)

품질 문화는 최고 경영진에 의해 주도

The Facility Lifecycle

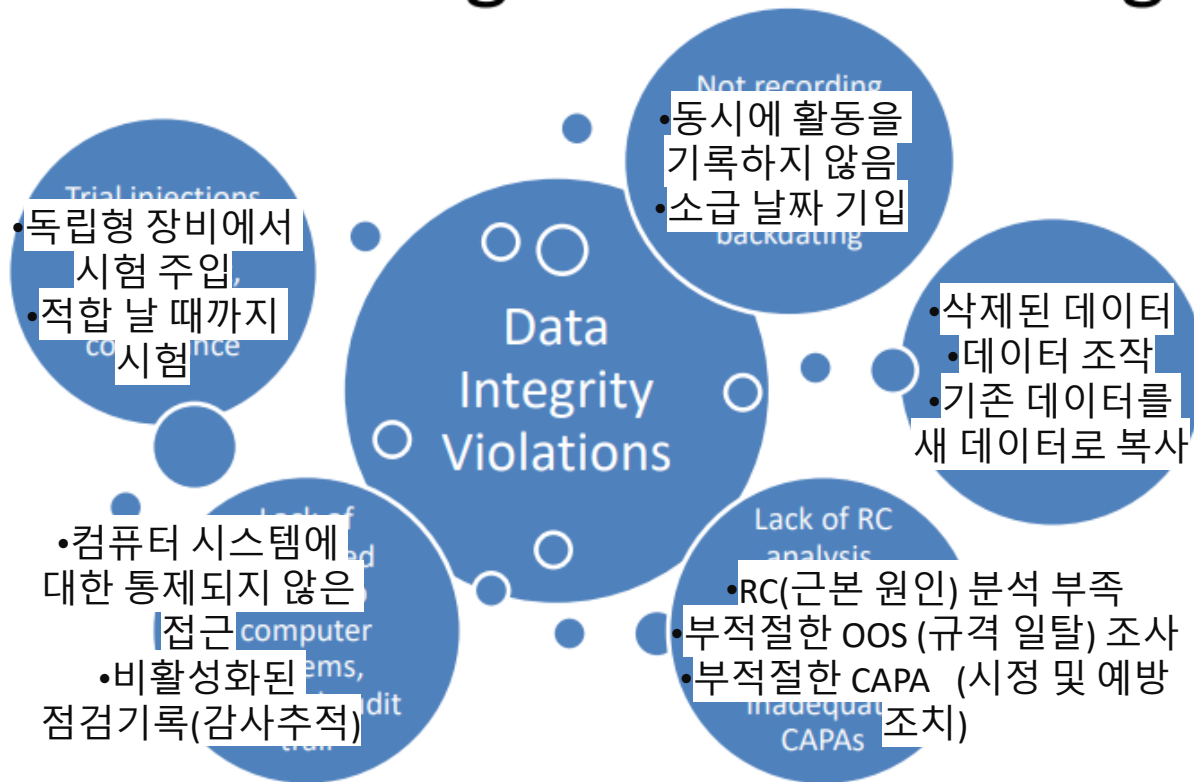
Culture of Quality: Data Integrity and CGMP Compliance

**2022
Data Integrity
Issue**

Shujun Chen, Ph.D.
Senior Pharmaceutical Quality Assessor
Office of Pharmaceutical Manufacturing Assessment
Office of Pharmaceutical Quality
CDER | US FDA

SBIA Generic Drug Forum (GDF) – April 26, 2022

Recent Warning Letters Involving DI



**2024
Data Integrity
Issue**

Data Integrity for In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies

Guidance for Industry

DRAFT GUIDANCE

This guidance document is being distributed for comment purposes only.

C. Elements of a Quality Management System .

1. *Data Governance and Data Lifecycle*
2. *Records Management*
3. *Training*
4. *Access and Privileges*
5. *Audit Trails*
6. *Quality Assurance and Quality Control*

2022 Data Integrity Issue

Culture of Quality: Data Integrity and CGMP Compliance

Shujun Chen, Ph.D.

Senior Pharmaceutical Quality Assessor
Office of Pharmaceutical Manufacturing Assessment
Office of Pharmaceutical Quality
CDER | US FDA

SBIA Generic Drug Forum (GDF) – April 26, 2022

효과적인 품질문화 강조

- ✓ 직원들이 데이터 완전성이 조직의 핵심 가치임을 이해하는 곳
- ✓ 직원들이 데이터 완전성 문제를 식별하고 신속하게 보고하도록 장려되는 곳
- ✓ 조직 구조에서 데이터 완전성에 대한 명확한 책임
- ✓ 강화된 윤리 프로그램을 도입하는 것을 고려

Submission of Quality Metrics Data Guidance for Industry

효과적인 품질문화 평가 기준?

DRAFT GUIDANCE

Lot Acceptance Rate
Product Quality Complaint Rate
Invalidated Out-of-Specification (OOS) Rate

2022 : QMM, 품질경영성숙도

의약품 부족에 대한 잠재적 해결책

The Report was updated on 2/21/20 to include revised economic analysis about production increases and supply restoration after a shortage. See the [FDA Archive for the original Report.](#)

Drug Shortages:

Root Causes and Potential Solutions

2019



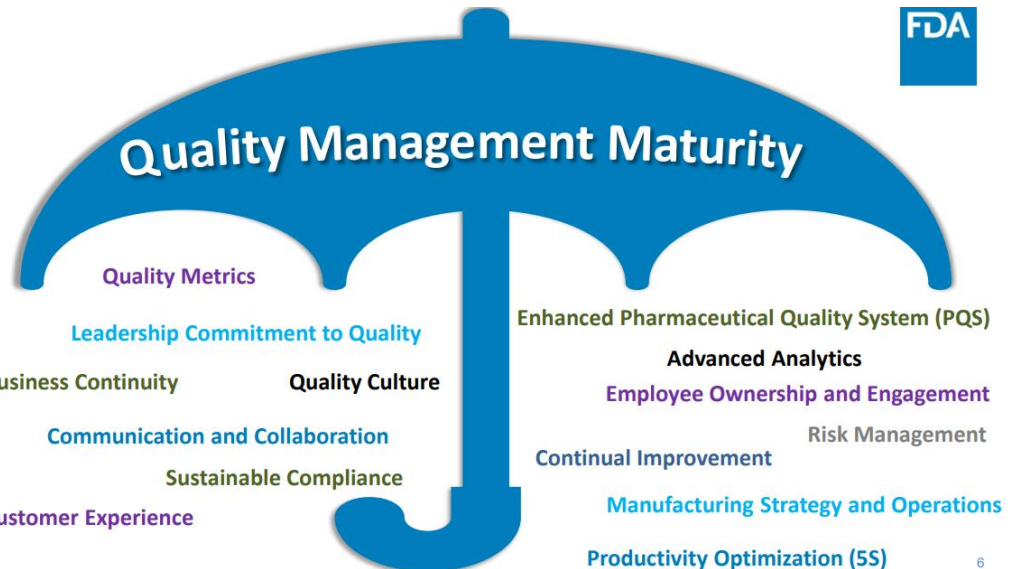
FDA U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION

근본 원인(Root Cause)

시장은 공급망 문제의 지속적인 개선과 조기 발견에 중점을 둔 "Mature Quality Systems"에 대해 제조업체를 인정하고 보상하지 않는다.

지속적인 솔루션

제약회사가 QMM에 투자하도록 인센티브 제공

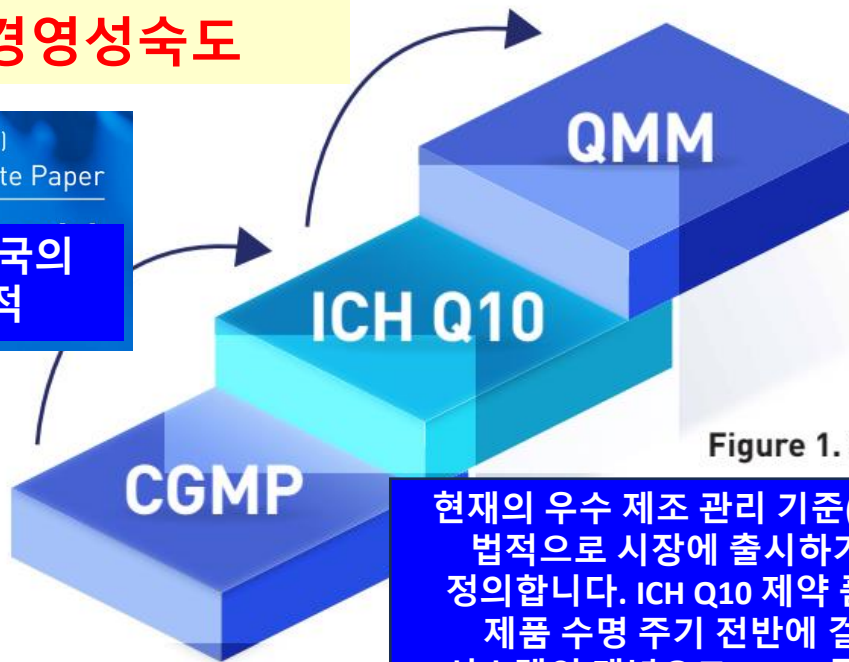


2022 : QMM, 품질경영성숙도

CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH (CDER)
An Office of Pharmaceutical Quality (OPQ) White Paper

품질 관리 성숙도: 안정적인 미국의
고품질 제약 공급망에 필수적

Where We
Are?



QMM은 일관되고, 신뢰할 수 있으며, 강건한 비즈니스 프로세스를 통해 품질 목표를 달성하고 지속적인 개선을 촉진하는 상태를 말한다.

Figure 1. Steps to QMM

현재의 우수 제조 관리 기준(CGMP)은 미국에서 약품을 법적으로 시장에 출시하기 위한 최소 제조 기준을 정의합니다. ICH Q10 제약 품질 시스템 가이드라인은 제품 수명 주기 전반에 걸친 효과적인 제약 품질 시스템의 개념으로 CGMP를 보완합니다. QMM은 ICH Q10의 개념을 철저히 구현하여 지속적인 개선을 촉진하는 것을 일부 요구합니다

2023 : QMM, 품질경영성숙도

Quality Management Maturity (QMM)

Djamila Harouaka, PhD
Senior Scientific Advisor

Office of Quality Surveillance
Office of Pharmaceutical Quality
CDER | US FDA

SBIA
April 12, 2023

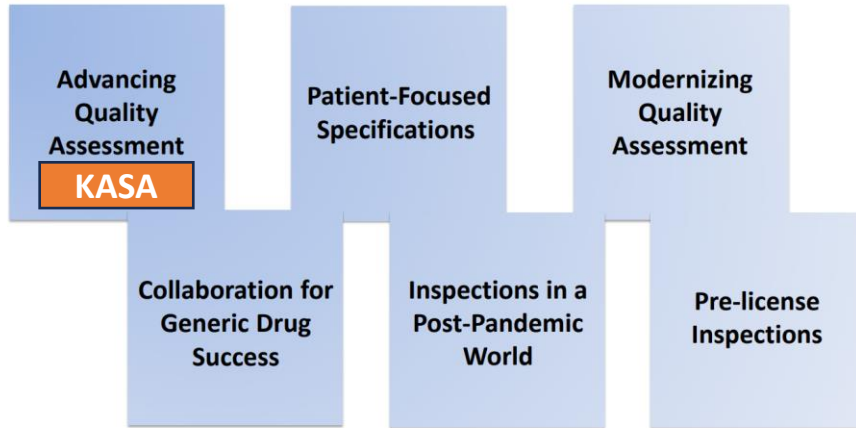


Understanding QMM

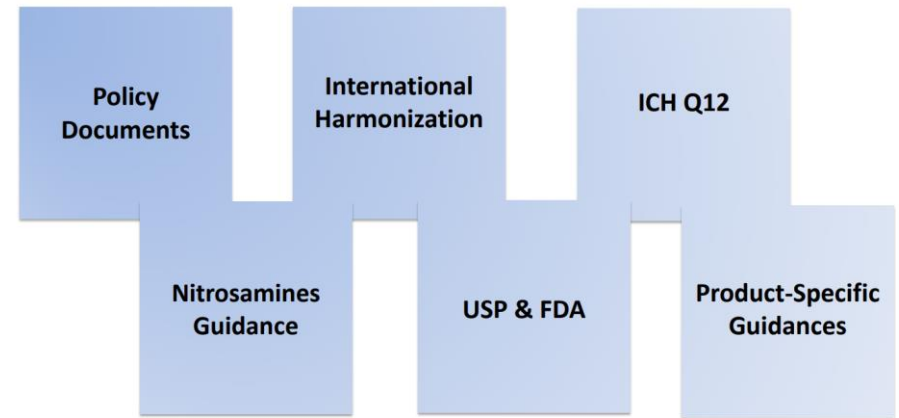
제약 제조업체들은 비즈니스 및 제조 운영을 품질 관행 및 기술 혁신과 성공적으로 통합하여 제품 품질을 최적화하고, 공급망의 회복력을 강화하며, 지속적인 개선을 추진함으로써 더 높은 수준의 QMM을 달성합니다.

의약품 품질을 위한 FDA의 핵심

Pharmaceutical Quality Assessment

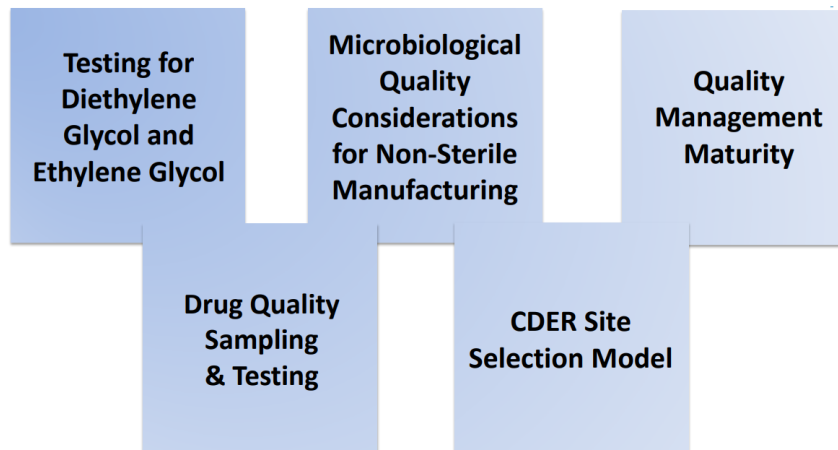


Pharmaceutical Quality Policy



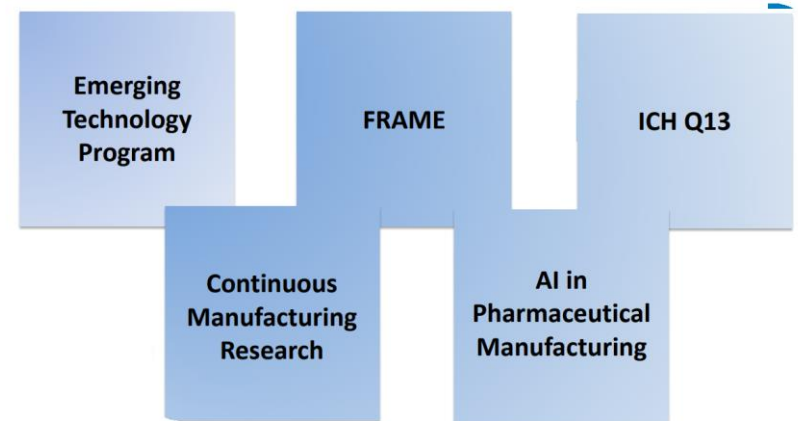
니트로사민류 불순물 新기준 설정

Pharmaceutical Supply Chain Quality



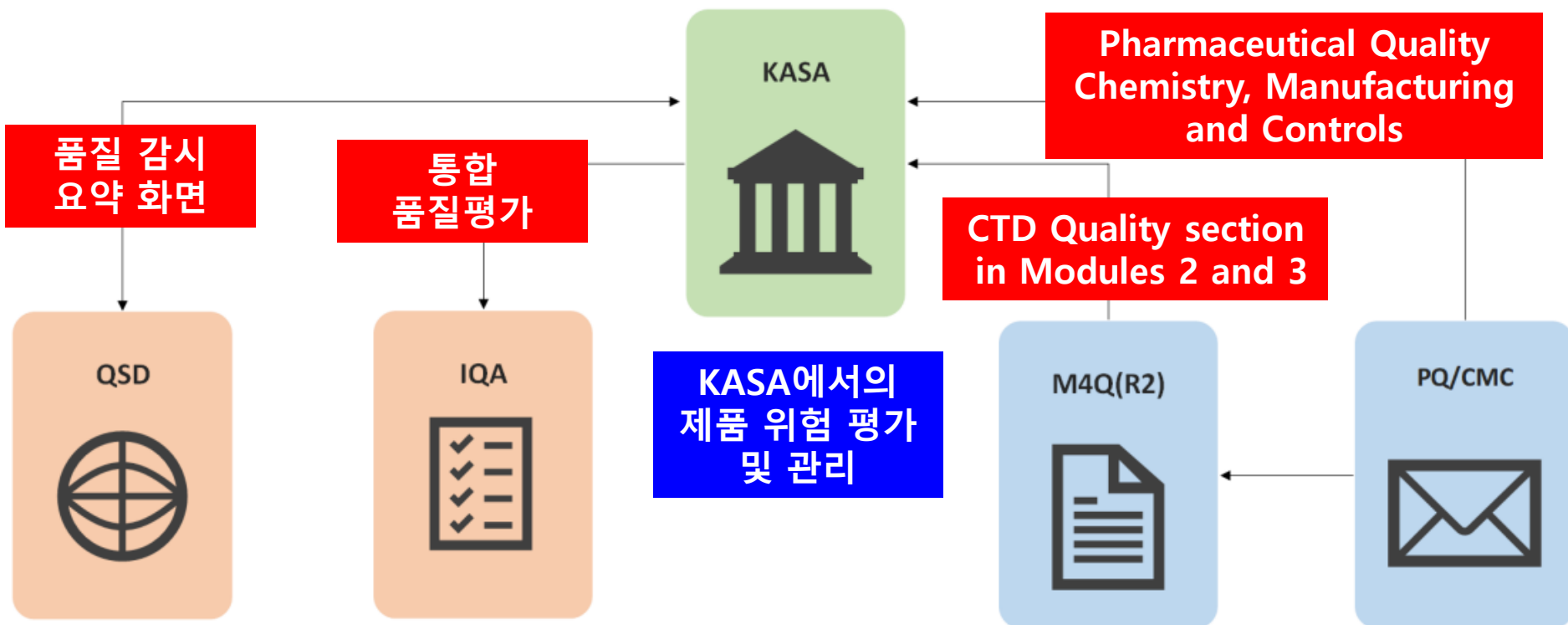
Objectionable Microorganisms of OTC Issue

Advanced Manufacturing



Quality Assessment 현대화: 비전과 미래 로드맵

KASA(KASA = Knowledge-aided Assessment and Structured Application)



KASA 시스템의 주요기능

- 라이프사이클 동안 지식 캡처 및 관리
- 제품, 제조 및 시설에 대한 위험 평가, 제어 및 커뮤니케이션을 위한 규칙 및 알고리즘 수립
- 컴퓨터 지원 분석 수행
- 구조화된 품질 평가를 위한 프레임워크 제공

Compliance Dashboards



Inspections

U.S. domestic and foreign inspections by fiscal year, classification, product type, etc.



Compliance Actions

Warning letters, injunctions and seizures by fiscal year, product type, etc.



Recalls

Recalls by fiscal year, classification, product type, status, etc.



Imports Summary

Imports summary data by fiscal year, import lines, product categories, countries, etc.



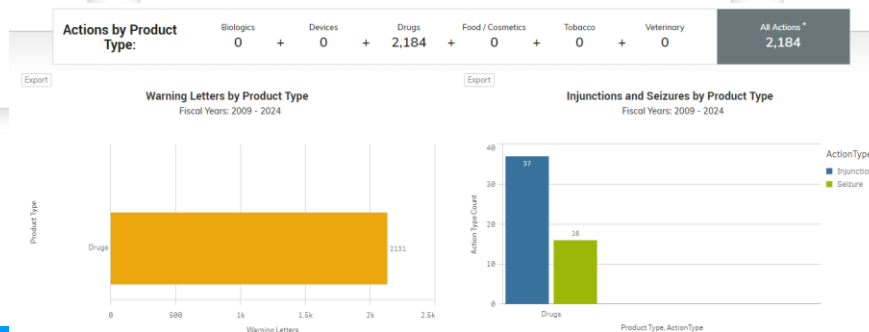
Import Refusals

Import refusals by fiscal year, product categories, country, divisions, etc.



Imports Entry

Imports entry data by fiscal year, country of origin, port of entry district, etc.



Patient Focused Specifications

Specification components

환자 중심의 end-to-end 제품 개발의 구성 요소

End-to-end 개발은?

- 환자 중심의 의약품 개발(체계적인 접근, 환자의 경험, 관점, 요구 및 우선 순위를 의료 제품에 통합, Medical product life cycle approach, 약물의 수용성 및 사용성 보장, 약물의 적절한 사용을 촉진, 특정 질병에 대한 환자의 관점을 보다 체계적으로 확보)
- Patient focused target quality product profile(product meets user needs)
 - Safe, pure, potent, Usability(pill size, syringe or autoinjector design)
- Product characterization : Well characterized quality attributes, impurities?
- 제조 관리 전략
- 성숙한 제조 품질 시스템
 - Focuses on outcomes that affect the patient(consumer)



규격관리는 어디까지? ALL GMP Materials?



환자 요구사항 이해, 이를 규격으로 전환, 규정 준수 및 안전 보장, 피드백 및 지속적인 개선

Specifications

- Confirm the quality of:
 - Products
 - Intermediates
 - Raw materials
 - Reagents
 - Components
 - In-process Materials
 - Container closure systems
 - Other materials used in product production

환자중심 Patient focused (also known as patient centered) 건강과 웰빙에 대한 의사결정과 활동에는 환자의 경험, 관점, 요구사항 및 우선 순위가 포함되는 것. Specifications are standards for the product

Patient Focused Specifications

환자 중심의 약물 개발(2012년부터 적용했다)

- 체계적 접근법(System based, Risk based, Science based)
- 환자의 경험, 관점, 필요, 그리고 우선순위를 의약품에 통합함
- 의약품 생명 주기 접근법(연구개발-기술이전-상업생산-사후관리)
- 의약품의 수용성(Acceptability)와 사용 용이성 보장에 도움
- 의약품의 적절한 사용을 촉진함

제조관리전략의 일부로 제품 Specification을 설정하고 의약품 출하전에 시험한다.

- ICH Q6(Specification for DS & DP), Q9, Q10, Q11 & Q12의 적용 필요
- 의약품, 반제품, 원자재, 용기마개 시스템, 시약류, 부형제, 기타 제조에 사용되는 물질
- 규격 결정 방법, 시험 및 시험법 결정방법, 허용기준 및 불순물 허용기준 결정 방법



Patient Focused Specifications

Susan Kirshner

Director, Biotechnology Review and Research III
Office of Biotechnology Products
CDER | US FDA

Pharmaceutical Quality Symposium – October 31, 2023

팬데믹 이후 세계의 실사(Inspection)

2020년 3월 13일, FDA는 현장 실사 중단

- 2022년 4월 전 세계 정기 ORA 해외 실사 재개, 2023년 5월 중국 정기 ORA 해외 실사 재개
- **원격 규제 평가(RRA, Remote Regulatory Assessment)**와 같은 대체 도구는 여행 제한으로 인해 대면 검사가 불가능할 때 사용

Conducting Remote Regulatory
Assessments
Questions and Answers
Draft Guidance for Industry

- ◆ 강제 평가(Mandatory RRAs), 자발적 평가(Voluntary RRAs)
- ◆ Remote Interactive Evaluations(원격 대화형 평가)
- ◆ Record review authorized under section 704(a)(4) of the FD&C Act(승인된 기록 검토)
- ◆ Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S)
- ◆ Bilateral Information Sharing(양자 정보 공유)

UNITED STATES – EUROPEAN UNION
AMENDED
SECTORAL ANNEX
FOR
PHARMACEUTICAL GOOD MANUFACTURING PRACTICES
(GMPs)

상호 인정 협정(MRA), FDA와 EU MRA의 범위 확대

MRA 가입국 증가, 동물용 의약품도 추가, FDA는 유럽 연합, 스위스 및 영국과 MRA를 시행 중

- 효율성 향상, 실사 중복 방지, 더 큰 위험 영역에 주의를 기울일 수 있도록 함
- 규제 프레임워크 검토 및 EU 실사 준수

ORA는 FDA의 최전방 역할을 한다.
ORA는 혁신적인 변화를 만든다.

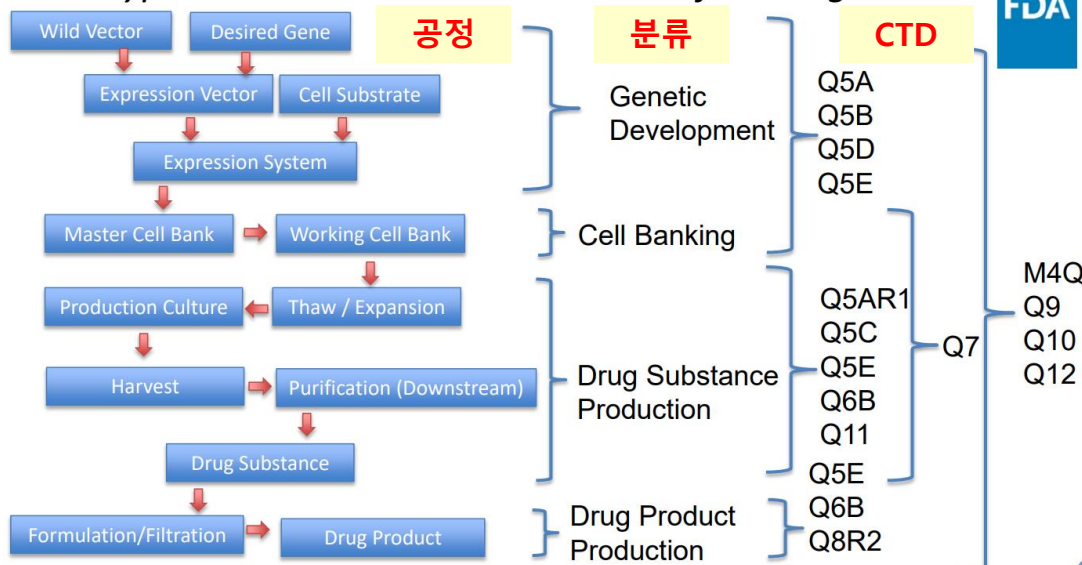
산업이 할 수 있는 일

- FDA의 요청에 대한 적시 응답 보장(검사 통지서, RRA, FDA 483 자발적 응답)
- FDA에 제출된 모든 정보가 정확하고 완전하며 업데이트가 필요한 변경 사항이 발생할 때 즉시 업데이트

생물제제에 대한 사전 허가 실사(PLI)

2023

A "Typical" Recombinant Protein Manufacturing Process



PV에 대한 규제기관의 기대는 BLA와 NDA/ANDA 간에 차이가 있다.

NDA/ANDA의 경우
 상업 유통 전에 PPQ 단계 완료
 • BLA의 경우
 BLA 제출 전 PPQ 단계 완료
 출원 신청에서 제공하는 PPQ 데이터
 출원 심사 시 Commercial process 실사
 (BLA 실사관은 최종 상업 공정이 운영되는 것을 볼 수 있기를 기대)

Process performance qualification (PPQ) 정책? SOP?, 이 것이 PV인가?

생물학적 제제는 공중 보건 서비스법(PHS Act), 21CFR Sec. 601.20(a) 및 21 CFR Sec. 601.20(d)에 따라 Pre-license inspections이 적용된다.

고려 할 주요 항목(BLA와 NDA/ANDA 간에 차이)

- 모든 시설은 BLA 제출 시 FDA에 등록되어 있어야 하며 실사 준비가 되어 있어야 함
- 실사 계획을 지원하기 위해 DS 및 DP에 대한 예비 제조 일정이 BLA 제출에 제공되어야 함.
- 제조 시설이 운영 중이어야 하며 실사 중에 검토 중인 제품을 제조해야 함.
- DS, DP 중간체 및 DP에 대한 Type II DMF는 일반적으로 BLA에 허용되지 않음(저분자 성분 제외)
- 표준 또는 바이오시밀러 응용 분야에 대한 동일한 법률 및 규정, 기대 및 실사 프로세스.

생물제제에 대한 사전 허가 실사(PLI)

사전 허가 실사의 목표

- BLA에 대한 CGMP 준비 상태에 대한 시스템 기반 평가
- FDA 6대 시스템
- 프로세스, 제어 및 지원 데이터와 출원 신청 데이터의 적합성
- 데이터 완전성 및 보안

고려 할 주요 항목

- 강력한 의약품 품질 시스템(PQS, ICH Q10)
 - 프로세스 변경, 일탈 및 고장을 적절하고 신속하게 평가, 조사, 관리 및 수정
 - 문제를 사전에 식별하고 시정 조치를 취하며 단순히 문제에 대응하고 정당화하지 않는다.
- 장비, 절차 및 관리는 오염 및 교차 오염을 방지하고 바이오버든 관리 및 무균을 보장해야 한다.
 - 미생물 관리는 미생물 검출 및 미생물 제거 능력에만 의존하지 말자. 오염관리 전략???
- 공정, 관리 및 모니터링을 통해 제품 CQA를 보장
- 제조 및 시험에 관련된 직원은 적절한 교육을 이수
- 허가 신청자는 제조 공정의 모든 단계에 대한 지식과 통제력을 갖추고 있어야 함.
 - 실사에 대한 품질 계약을 요청할 수 있음.

일반적인 PLI Issue
무균 절차, 오염/교차 오염 관리,
환경 모니터링이 포함.

Quality & Process Monitoring

CCS with Cross-contamination

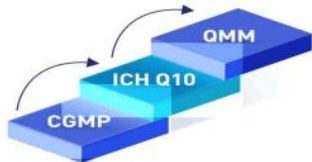
Robust Product Quality System

Quality Risk Management

Knowledge Management

Drugs and devices are approved
Biologics are licensed.

정책 문서 옵션, 개발 및 감독 개요

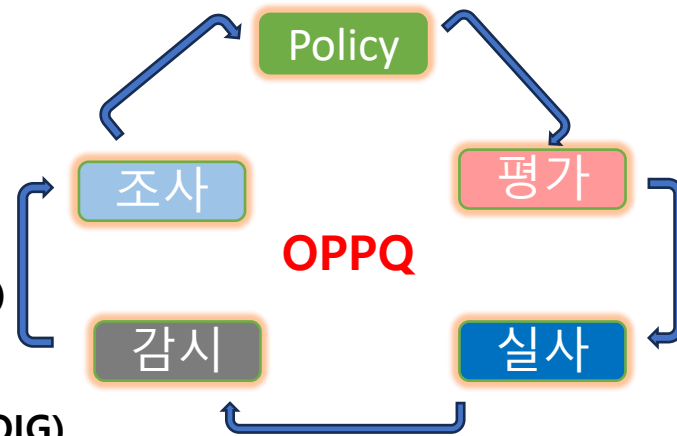


Office of Policy for Pharmaceutical Quality(OPPQ)

의약품 품질과 관련된 과학 및 위험 기반 **정책 및 표준을 개발하고 명확하게 전달하는 일을 담당, CDER 소속**

Examples of OPPQ Work Products

- Regulations
- Guidances
- Manual of Policies and Procedures (MAPPs)
- Compliance Programs
- Memorandum of Understanding (MOUs)
- Staff Manual Guides (SMGs)
- Citizen Petition consults/responses
- Controlled correspondence
- External inquiries (NDA/BLA/CGMP/503B compounding)
- USP inquiries/PF review
- Media inquiries
- Legislative inquiries (TA, Congressional inquiries, GAO, OIG)
- Individual policy questions/issues
- Evaluation of existing policy documents
- Informal standards recognition program
- Request for Reconsideration, Formal Dispute Resolutions, Forfeiture Analysis



Guidances (규제 제품의 설계, 생산, 제조 및 시험과 같은 주제에 대해 법률 및 규정에 따른 의무 수행에 도움 제공)
 Level 1 guidances (신규 또는 개정된 중요한 규제 요건에 대한 FDA의 초기 해석)
 Level 2 guidances(기존 관행이나 FDA의 해석 또는 정책의 사소한 변경 사항)
 Draft guidances(새롭거나 크게 변경된 정책을 설명, 구현을 위한 것이 아님)
 Final guidances(FDA의 현재 생각으로 간주되며, 구현을 위한 것)

정책 문서 옵션, 개발 및 감독 개요

Manual of Policies and Procedures(MAPPs)

- CDER 직원의 업무 수행(지침)을 지시하기 위한 정책 및 절차, OOO) 편람, 투명성을 위해 공개)

규제 준수 프로그램(Compliance Programs)

- 업계 규정 준수를 평가하기 위한 활동을 수행하기 위해 FDA 직원에게 지침을 제공

규정(Regulations)은 매우 높은 수준의 정책 요구 사항을 제시(예: 모든 시험 방법이 논의된 것은 아님).

산업 지침(Guidance to Industry)은 특정 주제(예: 추출물/침출물)에 대한 권장 사항을 제공 위해 법령 및 규정에 대한 FDA의 해석을 제공한다.

MAPP 및 규정 준수 프로그램은 지침 및 규정에 명시된 내용을 내부적으로 운영한다.

지침을 사용하여 관련 규정 프레임워크(예: 해당 규정) 및 애플리케이션에서 이 문제를 해결하는 방법에 대한 FDA의 권장 사항을 이해하자!!

MAPP를 읽고 OPQ 평가자가 귀하의 허가신청에서 무엇을 찾는지 이해하고 이를 사용하여 지침에 대한 이해도를 다시 확인하자.

규정 준수 프로그램을 읽고 FDA 조사관이 제조 시설을 실사할 때 평가할 수 있는 공정 검증 정보를 이해하자.

초안 또는 최종 지침을 볼 때 관련 MAPP 및 규정 준수 프로그램도 찾아 지침에 대한 이해도를 높여라.

MAPP 및 규정 준수 프로그램은 FDA가 규칙 또는 규정에 대한 해석을 운영하는 방법이므로 FDA의 관행과 FDA가 일관성을 보장하는 방법을 이해하는 데 큰 도움이 된다.

이러한 정책은 안전하고 효과적이며 우수한 품질의 제품이라는 목표를 보장하기 위해 이해하고 사용한다.



규제 준수 프로그램(Compliance Programs)

FDA의 Compliance Programs은 FDA가 관리하는 연방 식품, 의약품 및 화장품 법 및 기타 법률에 대한 산업의 준수를 평가하기 위한 활동을 FDA 직원이 수행하는 방법에 대한 지침을 제공한다.

정보 자유화 법에 따라 대중에게 공개된다.

어떠한 사람에게도 권리를 창출하거나 부여하지 않으며 FDA나 대중을 구속하지 않는다. 대체 접근 방식은 적용 가능한 법률 및 규정의 요구 사항을 충족하는 한 사용될 수 있습니다.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION COMPLIANCE PROGRAM

PROGRAM

7356.002

CHAPTER 56—DRUG QUALITY ASSURANCE

<p>SUBJECT: Drug Manufacturing Inspections</p> <p>REVISION: Revised to add elements of International Council for Harmonisation (ICH) guidances for industry <i>Q9 Quality Risk Management</i>, <i>Q10 Pharmaceutical Quality System</i>, and <i>Q12 Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management</i>;¹ control of nitrosamine impurities; and alternative tools for evaluating facilities.</p>	<p>IMPLEMENTATION DATE: 10/17/2022</p> <div style="background-color: #e67e22; color: white; padding: 10px; text-align: center;"> <p>ICH Q9 ICH Q10 ICH Q12 Nitrosamine Impurities Control</p> </div>
--	---

국제 표준의 조화를 통한 의약품 품질 관리 지원

2023

효과적인 의약품 품질 경영

ICH Q10 + QMM, Patients focused.

COVID-19 vaccines은 왜 부족했나?

- 품질 실패, 공급 중단, 의약품 부족에 대비하기 위해 필요
- 일반적으로 규제 서류에 대한 승인 후 변경(PAC)이 필요합니다.

➢ 시설 노후화

CMC Post approval Manufacturing Changes "To Be Documented in Annual Reports"

- cGMP 준수 및 관리 상태를 유지하기 위한 업데이트가 필요한 일상적인 운영
- 규제 요구 사항 변경, 기술 발전, 공급업체 변경
- 실사 중 규제 기관의 발견에 변경이 필요할 수 있음
- 회사는 제품 및 공정에 대한 새로운 지식을 생성함.



- 규제 기관은 효과적인 의약품 품질 경영을 장려하고 기업이 업데이트하고 혁신할 수 있도록 지원하기를 원한다.

- 상업 생산 중에 얻은 지식을 적용하여 공정과 제품을 지속적으로 개선한다.

지식경영

규정 복잡성: 많은 승인후 변경 관리(PAC)는 제품이 판매되는 규제 당국의 별도 사전 승인을 필요함

규제 의존의 몇 가지 측면인자

규제 요구 사항의 조화(지역 법률 및 규정의 충분한 호환성)
 규제 실사 결과물의 다른 측면에 대한 근거의 비교 가능성
 "실사 결과물(예: 의사 결정 및 지원 평가)"의 쉬운 접근, 이해 및 공유
 동일한 제품 품질 서류, 시설, PAC 관련 제출물 등의 검토.



Q S E M

국제 표준의 조화를 통한 의약품 품질 관리 지원

2023

ICH Quality Guidelines ICH Quality Guidelines

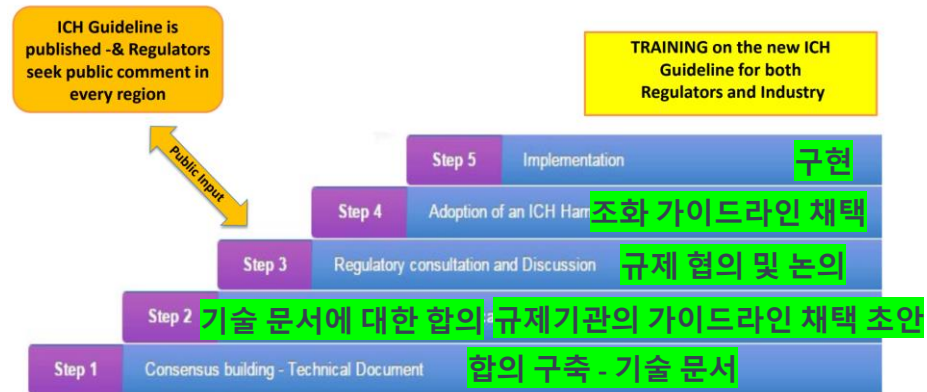
보다 유연한 접근 방식 제공, 과학 및 위험 기반 접근법을 강화할 수 있는 기회

- Stability (Q1)
- Analytical Validation (Q2)
- Impurities (Q3)
- Specifications (Q6)
- Good Manufacturing Practice for APIs (Q7)
- Pharmaceutical Development (Q8) Quality Risk Management (Q9)
- Pharmaceutical Quality System (Q10)
- Lifecycle Management (Q12)
- Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products (Q13)

품질 위험 관리 원칙(예: ICH Q8, ICH Q9 및 ICH Q10)의 사용을 포함하여 효과적인 의약품 품질 시스템과 제품 및 공정에 대한 이해를 보여줍니다.

ICH Q10 Annex 1

- 규제 실사를 위한 위험 기반 접근 방식의 사용 증가
- 과학 기반 의약품 품질 평가를 촉진함
- 과학 및 위험 기반 승인 후 변경 과정을 최적화하여 혁신과 지속적인 개선의 이점을 극대화함.
- 공정 밸리데이션에 대한 혁신적인 접근 방식 제공.
- 실시간 출하 메커니즘을 설정해 줌



ICH Q12: 업계가 알아야 할 사항

ICH Q12: Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management

- 보다 예측 가능하고 효율적인 방식으로 승인 후 변경 사항(PAC)을 쉽게 관리할 프레임워크 제공
- 제품 및 공정 지식의 증가가 이러한 도구와 촉진자를 사용하여 규제 제출 건수를 줄이는 데 어떻게 도움이 될 수 있는지?

- 승인 후 CMC(bulk DS, DS, DP, 규격, 출하 시 허용기준, 안정성프로그램, 분석 방법 등) 변경 사항 분류(Categorization of Post-Approval CMC Changes)
- 확립된 조건(EC, Established Conditions)(API or drug product formulation, Specifications, Processes and controls, Facilities)
- 승인 후 변경 관리 프로토콜(PACMP, Post-Approval Change Management Protocol), 규제기관 제출, 규제기관 승인, 변경 수행, 허용기준 충족, 규제기관에 정보 제출
- 제품 라이프사이클 관리(PLCM, Product Lifecycle Management)
- 의약품 품질 시스템(PQS) 및 변경 관리
- 규제평가와 실사의 관계
- 시판된 제품에 대한 승인 후 변경 사항

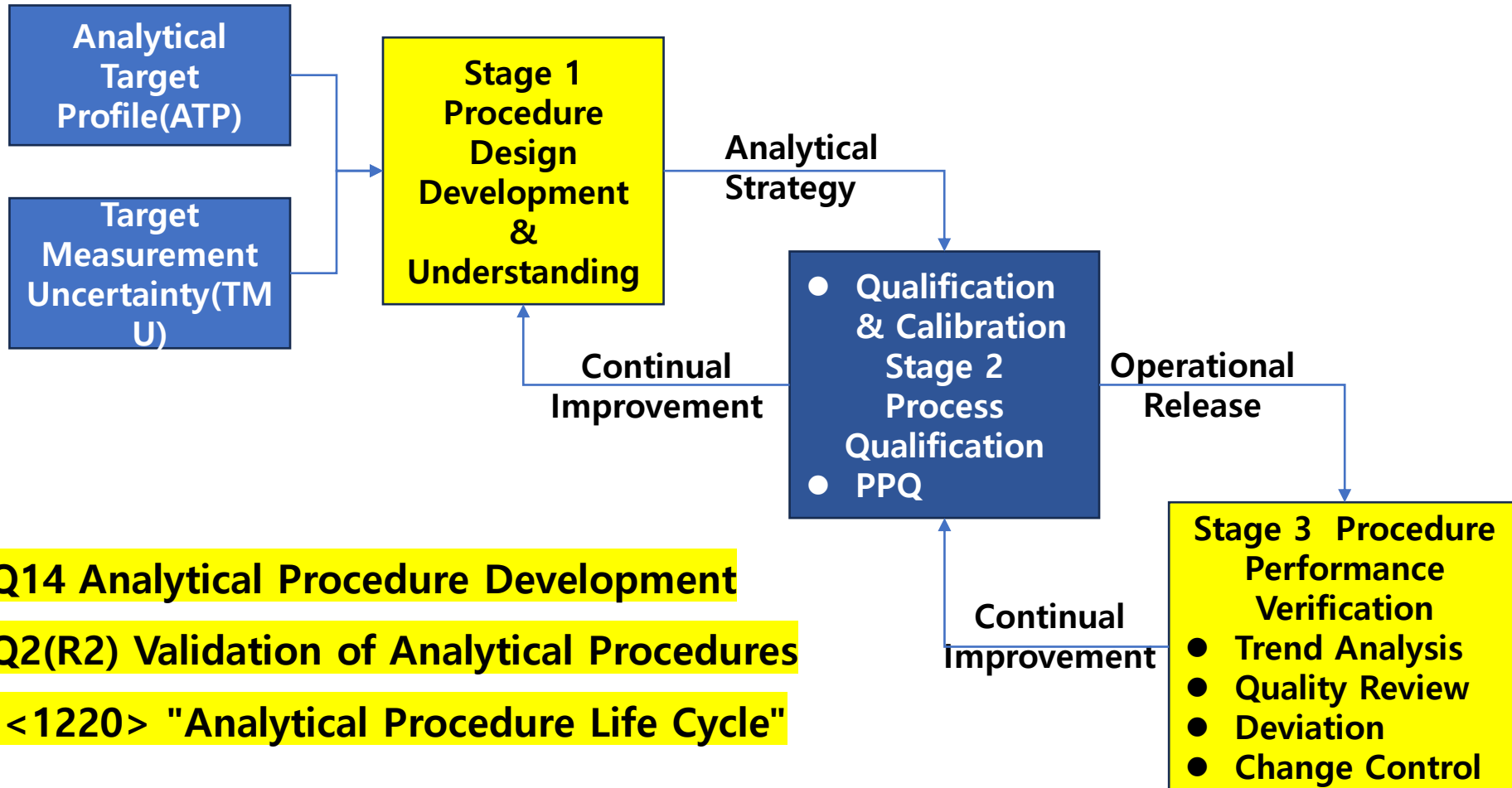
ICH Q12는 자발적으로 사용
Implementation is flexible

Scopes
DS & DP (both
chemical and biological)
Drug-device
combination products

Fully
Implemented

ICH 12 Tools
EC, PACMP, PLCM Document, PQS,
규제평가와 실사의 관계
승인 후 CMC 변경에 대한 구조적 접근

ICH Q14: 업계가 알아야 할 사항



Q14 Analytical Procedure Development
 Q2(R2) Validation of Analytical Procedures
 <1220> "Analytical Procedure Life Cycle"

Lifecycle model for Analytical Procedure Lifecycle

ICH Q14: 업계가 알아야 할 사항

USP GC <1220> & ICH Q14/Q2(R2)



Topics Covered in Q14 Procedure Development

- Minimal vs enhanced approaches
- Analytical target profile
- Knowledge management
- Risk management
- Robustness
- Analytical procedure control strategy
- Evaluation of change management
- Multivariate analytical procedures
- Real-time release testing

GC <1220>: Stage 1 and 3

Topics Covered in Q2(R2) Procedure Validation

- Selection of analytical procedure validation experiments and criteria
- Considerations for multivariate procedures
- Specificity/selectivity
- Validation of the reportable range
- Validation of lower range limits
- Accuracy and precision

GC <1220>: One step of Stage 2

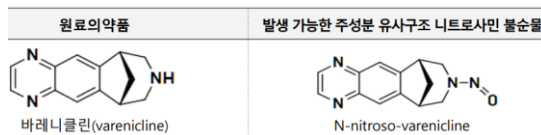
Nitrosamine Research Studies Inform FDA on Potential Strategies and BE Approaches

Nitrosamine 원료관련 불순물 완화 전략

FDA: Updates on possible mitigation strategies to reduce the risk of nitrosamine drug substance-related impurities in drug products

FDA public announcement 11/18/20211

- Screen excipients for nitrite impurities • Add Antioxidant • Add pH modifier
- Other innovative strategies



의약품 중 변이원성·발암성 불순물 안전관리 가이드라인 [민원인안내서]
- 불순물 중 “니트로사민류” 를 중심으로 -

pH 조절제 및 항산화제를 사용한 재제형화

재제형 접근법이 유효, 소량의 첨가 부형제는 Nitrosamine 원료관련 불순물 형성을 효과적으로 억제 함.

• BE 고려 사항

- In vitro bridging studies(예: 투과성 및 수송체 활성 테스트)는 Bioequivalence를 입증할 수 있는 좋은 잠재력을 가지고 있음
- 테스트된 범위에서 연구된 항산화제는 BCS III 원료 의약품 또는 장 수송체의 시험관 내 투과성에 영향을 미치지 않았다(연구된 수준을 초과하는 수준에는 더 많은 지원 데이터가 필요함)
- 다른 접근 방식을 고려: 모델링, IVIVC
- 위험 기반 접근 방식 : 저위험 제품과 고위험 제품에 대해 다른 접근 방식을 사용할 수 있다
- FDA는 새로운 접근 방식을 권장(FDA에 문의).
- FDA는 Nitrosamine 원료관련 불순물의 영향을 받는 제품에 대한 접근 방식을 계속 고려

2018년 7월 발사르탄을 시작, 니트로사민류 불순물은 아민과 니트로화제가 반응할 때 발생하는 화합물로, 발암성이나 변이원성을 지닐 수 있다. 최근 의약품에서 니트로사민류 불순물이 검출되면서 회수 조치가 이뤄지고 있다. 이번 회수 조치가 눈에 띄는 것은 니트로사민류 불순물 우려가 제기된 품목들의 회수 조치가 여전히 반복된다는 점이다. 의약품 중 변이원성 발암성 불순물 안전 관리 가이드라인

FDA-USP Collaboration and Partnership

2023



FD&C 법 제2장 - 정의: • 섹션 201. [321]

이 장에서 -- (j) "공정서 (official compendium ; 公定書)"라는 용어는 공식 미국 약전, 공식 미국 동종 요법 약전, 공식 국가 처방집 또는 이들 중 하나에 대한 보충 자료를 의미합니다.

Standards(공정서) = 일관성 + 예측 가능성 + 신뢰성 = Science Based Decisions

FDA 및 업계에 대한 USP 모노그래프 표준의 중요성

- USP 모노그래프 표준은 승인된 출원에 적용할 수 있을 뿐만 아니라 계류 중인 출원의 검토에도 상당한 영향을 미칩니다.
 - **효율성을 향상시킬 수 있다.**
 - **제품 개발을 위한 정보(예: 불순물 프로파일, 분석 절차, 허용 기준)를 제공한다.**
 - 기업이 USP 방법 및 허용 기준을 따르는 경우 **method verification/demonstration of suitability of use is generally acceptable**
 - **오래된 모노그래프는 효율성을 저해한다.**
 - 제품 개발 과정에서 기업에 오해의 소지가 있을 수 있다.
 - 신청자가 오래된 모노그래프를 따르는 경우 검토 주기가 더 길어질 수 있다.

공정서 (official compendium ; 公定書) 공적으로 정해진 규격 및 기준 등에 관한 상호 결정의 내용을 모아 놓은 서적으로, 일반적으로 법령 및 행정규칙 등에 근거하여 작성되며 각 국가마다 인정하는 범위가 다르다.

FDA-USP Collaboration and Partnership

2023



최신 USP 모노그래프 표준의 좋은 점

- 개방적이고 광범위한 이해 관계자의 의견을 제공하는 프로세스를 통해 개발된 **공개 표준**이다.
- 의약품에 대한 **최소 법적 기준**
- 제조업체 전반에 걸쳐 의약품에 대한 **표준화된 품질 및 순도 요구 사항**
- OTC 의약품과 Rx 의약품 간의 **균등하고 표준화된 품질 및 순도 요구 사항**
- FDA 검토 및 집행 활동에 사용할 수 있는 효과적인 도구
- FDA는 생물학적 제제에 대한 non-monograph 표준을 지원한다.

- ⟨1227⟩ Validation of Microbial Recovery from Pharmacopeial Articles
- ⟨1226⟩ Verification of Compendial Procedures
- ⟨1225⟩ Validation of Compendial Procedures
- ⟨1224⟩ Transfer of Analytical Procedures
- ⟨1220⟩ The Analytical Procedure Lifecycle
- ⟨1210⟩ Statistical Tools for Procedure Validation

Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics

우리는 약전을 Regulation으로 준수한다? How about You?

약전의 역할과 기능

확립된 품질 표준에 따라 일관되게 제조되는 안전하고 효과적인 의약품은 질병을 예방하고 질병을 치료하며 생명을 구하는 데 필수적입니다.

약전은 특정 의료 제품이 규제 기관에서 요구하는 품질 속성을 갖도록 하기 위한 벤치마크를 제공하는 **공공 품질 표준**을 제정한다. USP 및 기타 약전은 개발, 제조, 보관, 유통, 준비, 관리 및 사용을 포함하여 의약품 수명 주기의 여러 측면에 걸쳐 품질 보증을 안내하는 **품질 표준도** 제공한다.

Not So Complex? Product-Specific Guidance Update



FDA 제네릭 의약품 사무국(FDA Office of Generic Drugs)은 브랜드(또는 혁신가) 의약품과 비교하여 제안된 제네릭 의약품이 다음과 같은 지 확인하기 위해 엄격한 검토과정을 운영한다.

- 동일한 활성/핵심 성분을 함유
- 같은 강도(strength) 유지
- 동일한 제형(예: 정제, 캡슐 또는 액체) 사용
- 동일한 투여 경로(예: 경구, 국소 또는 주사제)를 사용

제품별 지침(PSG, Product-Specific Guidance)이란 무엇인가?

2007년부터 제품별 지침(PSG, Product-Specific Guidance)은 제네릭 의약품 개발을 위해 제약 업계에 개별 의약품에 대한 권장 사항을 제공한다. PSG는 제네릭 의약품이 치료적으로 참조 등재 의약품(RLD) 제품과 동일하다는 것을 입증하는 데 필요한 증거에 대한 FDA의 현재 생각을 설명합니다.

제네릭 의약품이 복제하려는 브랜드 제품과의 치료적 동등성에 필요한 표준을 충족하도록 하는 게 매우 중요하다. 2022년 11월 현재 2,070개 이상의 PSG가 발표되고 있다.

제품별 지침(PSG, Product-Specific Guidance) 왜 중요한가?

PSG는 제네릭 제약 산업이 생체 내 및/또는 체외 생물학적 동등성(BE) 연구, 다양한 면제 옵션 및 용출 시험 방법을 포함하여 제네릭 의약품 개발 프로그램에 가장 적합한 방법론과 접근 방식을 식별하는 데 도움을 줍니다. 제네릭 의약품 개발을 간소화하고, 약식 신약 신청(ANDA) 제출의 적시 승인을 촉진하며, 의약품 경쟁을 촉진하여 고품질의 저렴한 의약품에 대한 환자의 접근성을 개선한다."

Microbiological Quality Considerations in Non-Sterile Drug Manufacturing

2016년 5월

Burkholderia cepacia 복합체와 관련된 심각한 질병 및 사망
9개주, 13개 병원 환자에서 발생



기회감염 균
생명을 위협하는 심각한 감염을
유발

Objectionable

- 21 CFR 211.84(d)(6)
- 21 CFR 211.113(a)
- 21 CFR 211.165(b)

미생물은 총 수, 제품에 대한 해로운 영향 또는 섭취하는 사람에게 질병을 유발할 가능성에 의해 **불쾌감(objectionable??)**을 줄 수 있다.
USP 모노그래프의 시험, 분석, 허용한계 및 참조된 General Chapter는 **배치 출하 기준이 아니다.**

FDA: USP는 **불쾌한(objectionable??)** 미생물 테스트에 대한 충분한 표준을 제공하지 않았다.

USP : **불쾌한(objectionable??)** 미생물의 포괄적인 제품별 목록을 제공하는 것은 불가능. 어떤 유기체가 불쾌감을 가질 수 있는 정도는 제품 특성, 투여 경로 및 환자 집단에 따라 다름. **제조업체는 의약품에서 회수된 미생물이 불쾌한지 여부를 결정할 책임이 있다.** 일반적으로 **불쾌한 미생물은 제품의 투여 경로를 고려할 때 진정한 병원성으로 알려진 미생물이다.** <1115> BIOBURDEN CONTROL OF NONSTERILE

DRUG SUBSTANCES AND PRODUCTS

FDA advises drug manufacturers that *Burkholderia cepacia* complex poses a contamination risk in non-sterile, water-based drug products

Microbiological Quality Considerations in Non-Sterile Drug Manufacturing

Take-Home Messages

- CGMP는 **불쾌한(objectionable??)** 미생물이 없어야 한다.
- 멸균되지 않은 약물의 미생물 오염은 심각한 질병과 사망을 유발할 수 있다.
- 품질은 시설, 장비 및 공정의 디자인에 반영되어야 한다.
- CGMP 규정 미준수로 인해 최근 비극이 발생했다.
- FDA Advisory Notice 및 Draft Guidance를 사용할 수 있다.

Microbiological Quality Considerations in Non-sterile Drug Manufacturing Guidance for Industry

Pharmaceutical water and naturally-derived components used in the manufacturing process are the most likely sources of BCC in drug products. Therefore, a robust implementation of the CGMPs is essential to ensure product quality and patient safety, including:

- establishing a risk management program for the design and control of operations to prevent BCC contamination⁷⁰
- using robust water systems⁷¹
- ensuring components meet appropriate specifications for bioburden⁷²
- appropriately sanitizing and cleaning equipment,⁷³ and
- validated sampling procedures⁷⁴ to routinely perform in-process monitoring and finished product testing for the presence of BCC

DRAFT GUIDANCE

**Please Read
FDA's Draft
Guidance!**

Objectionable Microorganisms OTC Issue

- Case 1: Contamination of an oral solution with *Burkholderia cepacia* complex (BCC)
- Case 2: Contamination of aqueous-based throat spray and liquid antacid with *Escherichia coli*
- Case 3: Contamination of moisturizing cream with *Pseudomonas and Staphylococcus*
- Case 4: Excessive contamination of a non-aqueous-based cream indicated for infants
- Case 5: Topical cream contaminated with *Enterobacter, sp.*
- Case 6: Alcohol antiseptics contaminated with *Bacillus cereus*
- Case 7: Contamination of an API with *Aspergillus, sp. and Enterobacter, sp.*
- Case 8: *Fungal contamination* traced to excipient
- Case 9: Contamination of eletriptan hydrobromide with *Pseudomonas, sp. and Burkholderia, sp.*

여기서 사용되는 용어 " 허용되지 않는 미생물(" objectionable microorganisms")"은 제품에 대한 해로운 영향 또는 환자에 대한 잠재적 위해로 인해 허용되지 않거나 유기체의 총 수로 인해 허용되지 않는 유기체를 지칭한다.

See 43 FR 45053 (Sep. 29, 1978)



Advanced Manufacturing

= Novel manufacturing methods + Novel dosage forms + Novel analytical tools

첨단 제조의 이점

- 더 나은 품질의 의약품을 생산함. 6 시그마 작동을 용이하게 하며 1M 기회 당 3.4 개 이하의 결함 유지
- 의약품 제조 시설의 본국 회기. 국내 제약사들이 글로벌 시장에서 경쟁할 수 있도록 지원.
- 신약을 빠르게 개발. 새로운 치료법 또는 환자 중심의 치료법 개발을 가속화한다.
- 의약품 부족을 예방. 의약품 부족의 62%를 유발하는 오늘날의 품질 관련 제조 문제 감소
- 비상사태 대비 태세 강화. 공중 보건 비상 사태에 대처할 수 있도록 더 많은 민첩성과 유연성을 제공.

Emerging Technology Recent Trends

- 생명 공학 제품을 포함한 복잡한 제품에 대한 연속 제조
- 제약 개발 및 제조에서 모델링 및 시뮬레이션 활용
- 무균 제품을 위한 새로운 기술 및 제조 모드



Emerging technology 현재 개발 중이거나 향후 몇 년 내에 사용할 수 있을 것으로 예상되는 기술
Advanced Manufacturing 는 창의적인 기술과 기법을 사용하여 비즈니스 경쟁력을 강화하는 것을 말 함

FRAME: Supporting Advanced Manufacturing Technologies

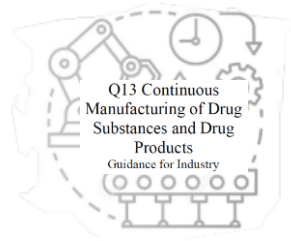


원료가 지속적으로 공급되어 변형되어 완제 의약품이 지속적으로 배출되는 완전히 통합된 공정

약물 제조의 분산화를 통해 환자들에게 이익을 제공할 수 있는 고급 제조 기술의 채택을 지원 하는 규제 프레임워크를 구축

End to End Continuous Manufacturing (E2E CM)

Distributed Manufacturing (DM)



Artificial Intelligence (AI)

Self-Contained DM (e.g., at point of care)

Cloud computing

AI's application

Standards for AI models



임상 현장 진료(POC) 임상이가 진료 시 환자에게 의료 제품 및 서비스를 제공하는 시점



Implementation of ICH Q13 Continuous Manufacturing Guidance

CM Basics

- Input 물질의 연속적인 공급, 공정 중 물질의 변형, 제조 공정에서 Output 물질의 동시 제거
- ICH Q13 : 두 개 이상의 유닛 작업이 직접 연결된 CM 시스템의 통합적 측면에 중점

ICH Q13 Discussions

Scientific

- State of Control
- Process Dynamics
- Material Characterization/Control
- Equip. Design/System Integration
- Process Monitoring and Control
- Material Traceability and Diversion
- Process Models
- Changes in Production Output

Regulatory

- Description of Manufacturing Process
- Process Controls
- Control Strategy
- Batch Description and Batch Size
- Process Models
- DS and DP Stability
- Conversion of a Batch Process to CM
- Process Validation

Contamination Control Strategy

PUBLIC

2022 PDA/ FDA Joint Regulatory Conference

SEPTEMBER 12 - 14, 2022

re-inspection of product removed in-process, *contamination control for antibiotic products*, and discussed current ... the (b) (4)j filling area to prevent potential contamination issues

contamination control for amplicons containing uracil, ~~~~~

Data Integrity Objective 2: Conformance to Application 1c: Contamination 1b: Material Handling 1a: ... a quality system that is designed to achieve sufficient control over the facility and commercial manufacturing ... *Evaluate facility and equipment procedures with a focus on contamination controls* • Evaluate the quality system
(<https://www.fda.gov/media/94064/download>)

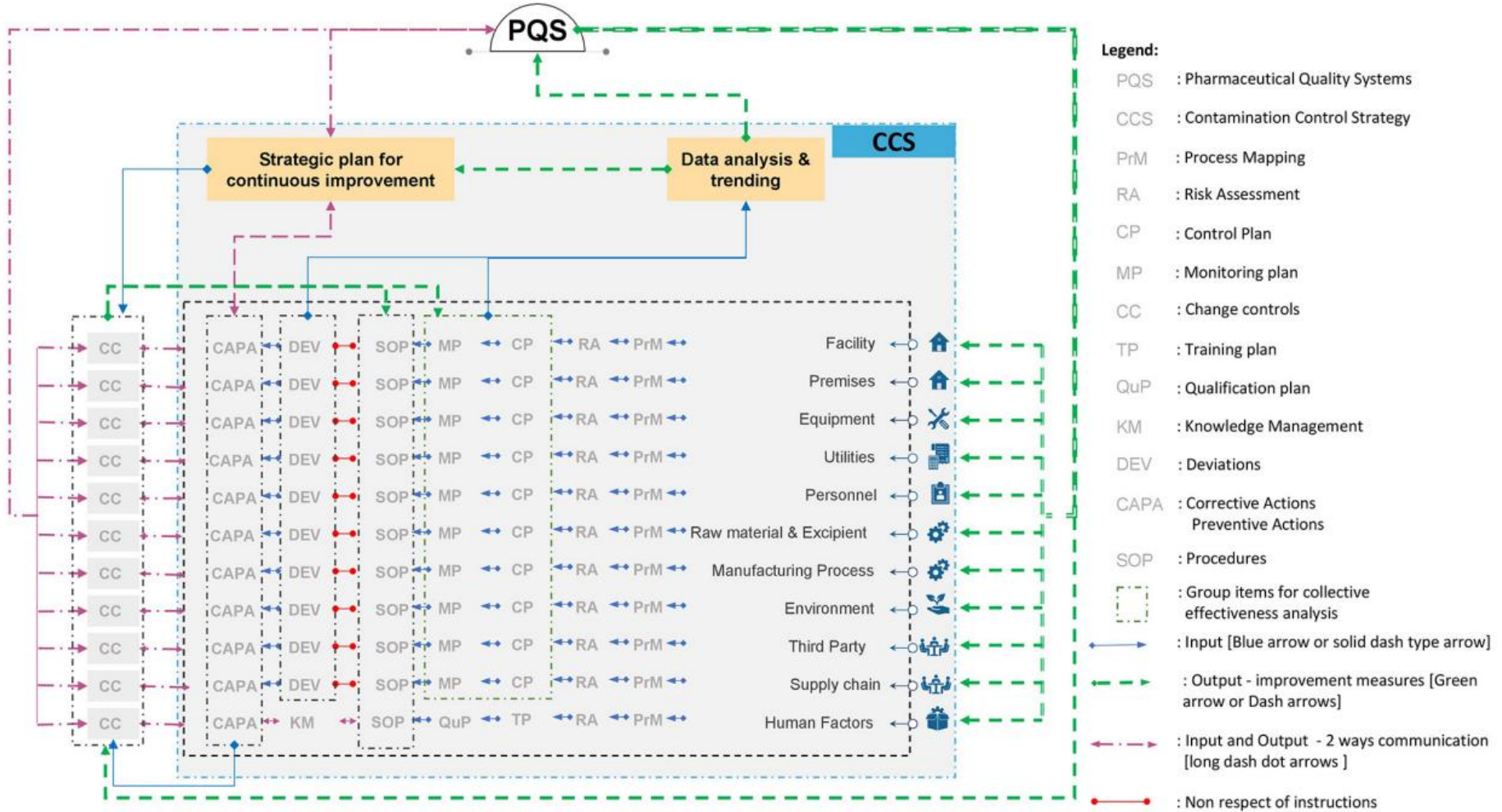
Observation 7

In response to Observation 7, all personnel were re-trained to sanitize all supplies and materials whenever they are being moved from lower classified to higher classified ISO environments. This will be assessed on an ongoing basis through the *personnel Contamination Control* and Aseptic Processing competency assessment (see attached).

FDA Inspection Guides Sterilization Process Controls

적어도 원자재, 원료 또는 서비스에 대한 회사의 구매 관리 및 입고 검수 활동을 검토해야 한다. 멸균제, 멸균 지시기 및 외주 멸균업체 또는 외주 실험실에서 제공되는 서비스 등이 있다. *환경 및 오염 관리 기록(예: 생물부하 검체, 시험 및 결과)을 검토해야 한다.* 공정, 환경 관리 및 모니터링 활동에 대한 *샘플링 계획이 유효한 통계학적 근거에 기반한다는 것을 확인*해야 한다.

오염관리전략(CCS) 컨설팅 : PQS와 CCS



KGMP Issue

"Quality" Topics



- **Q8: Pharmaceutical Development**
- **Q9: Quality Risk Management**
- **Q10: Pharmaceutical Quality System**
- **Q11: Development and manufacture of drug substances(원료의약품의 개발 및 제조)**

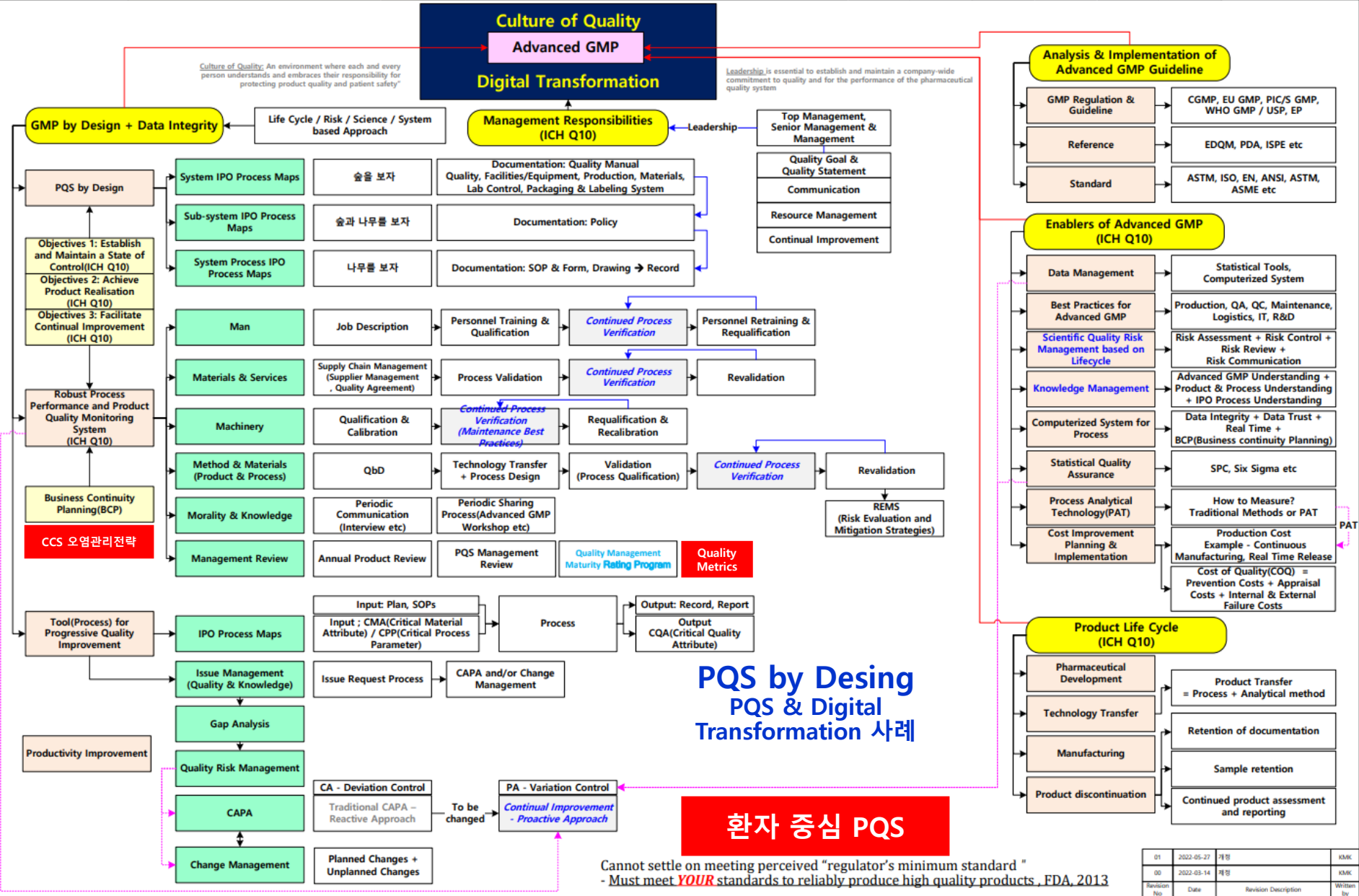
Q8	[별표 13] 적격성평가와 밸리데이션에 도입되었음. “중요공정변수(Critical Process Parameter, CPP)”, “중요품질속성(Critical Quality Attribute, CQA)”
Q9	[별표 13] 적격성평가와 밸리데이션에 도입되었음. 의약품 전주기에 걸쳐 품질위험관리(Quality Risk Management, QRM) 접근법을 적용한다.
Q10	[별표 13] 적격성평가와 밸리데이션에 도입되었음. 의약품 전주기, “지식관리(Knowledge Management)”

식약처는 ICH Q8, Q9 및 Q10 을 이미 도입하였다. 이에 따른 적격성평가와 밸리데이션이 요구된다.

[별표 17] 완제의약품 제조 = EU GMP 및 PIC/S GMP의 Chapter의 내용을 요약한 것이다. 준수 필요

ICH Q10을 4대 기준서 근간의 GMP System에 접목하여 FDA가 기대하는 QMM(품질경영성숙)을 이루어 보길 기대한다.

GMP 전문 컨설팅의 필요성이 매우 많이 증가한 규제 상황입니다.



**PQS by Design
PQS & Digital
Transformation 사례**

환자 중심 PQS

Cannot settle on meeting perceived "regulator's minimum standard"
- Must meet **YOUR** standards to reliably produce high quality products, FDA, 2013

01	2022-05-27	개정	KMK
00	2022-03-14	제정	KMK
Revision No.	Date	Revision Description	Written by

THANK YOU!

바이오써포트는 소중한 고객과 함께 성장합니다.

바이오써포트 / 대표컨설턴트 / 황병구



Tel: 031-446-7200

M.P: 010-7600-3954

E-mail: comply@biosupport.co.kr