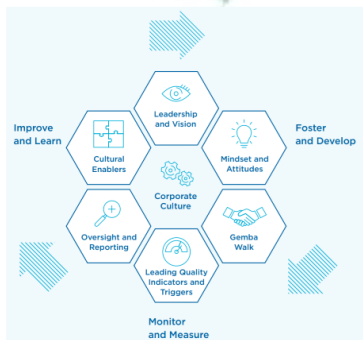


2025 GMP New Approach Seminar

글로벌 및 국내 GMP 최근 동향 (Recent Global and Domestic GMP Trends)

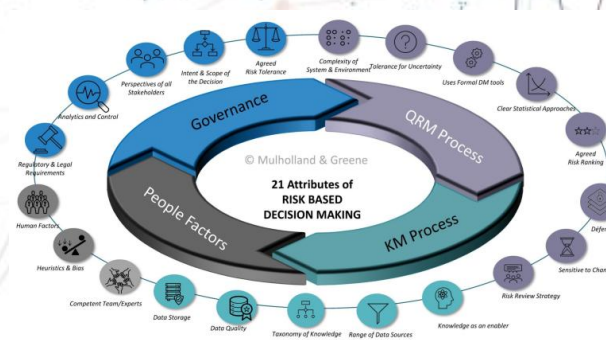
EMA/FDA – Patient-Focused Drug Development ICH Reflection Paper



GMP Culture



Quality Culture



Quality Culture + GMP Culture



CH Q10

- 문서번호: GMP Seminar-2025-0424-001
- 개정번호: 00 / 작성일: 2025년 04월 07일
- 작성자: 황병구 사장 / 대표컨설턴트
- 문서 보안성: 주요 대외비

2021



품질문화의 마련 및 운영을 강조하기 시작하다.

환자는 고객이다

- **고객의 목소리: 품질은 고객 중심이다**
예를 들어, 공정은 품질을 보장하기 위해 설계되었는가?
사용되는 주성분은 그 목적에 적합한가?
- **품질은 강력한 QMS(품질 경영시스템)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 품질문화 강조

효과적인 품질문화 강조

- ✓ 직원들이 데이터 완전성이 조직의 핵심 가치임을 이해해야 함
- ✓ 직원들이 데이터 완전성 문제를 식별하고 신속하게 보고하도록 장려해야 함
- ✓ 조직 구조에서 데이터 완전성에 대한 명확한 책임을 명시해야 함
- ✓ 강화된 윤리 프로그램을 도입하는 것을 고려

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

Submission of Quality Metrics Data Guidance for Industry

효과적인 품질문화 평가 기준?
QMM? *DRAFT GUIDANCE*

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

Culture of Quality: Data Integrity and CGMP Compliance

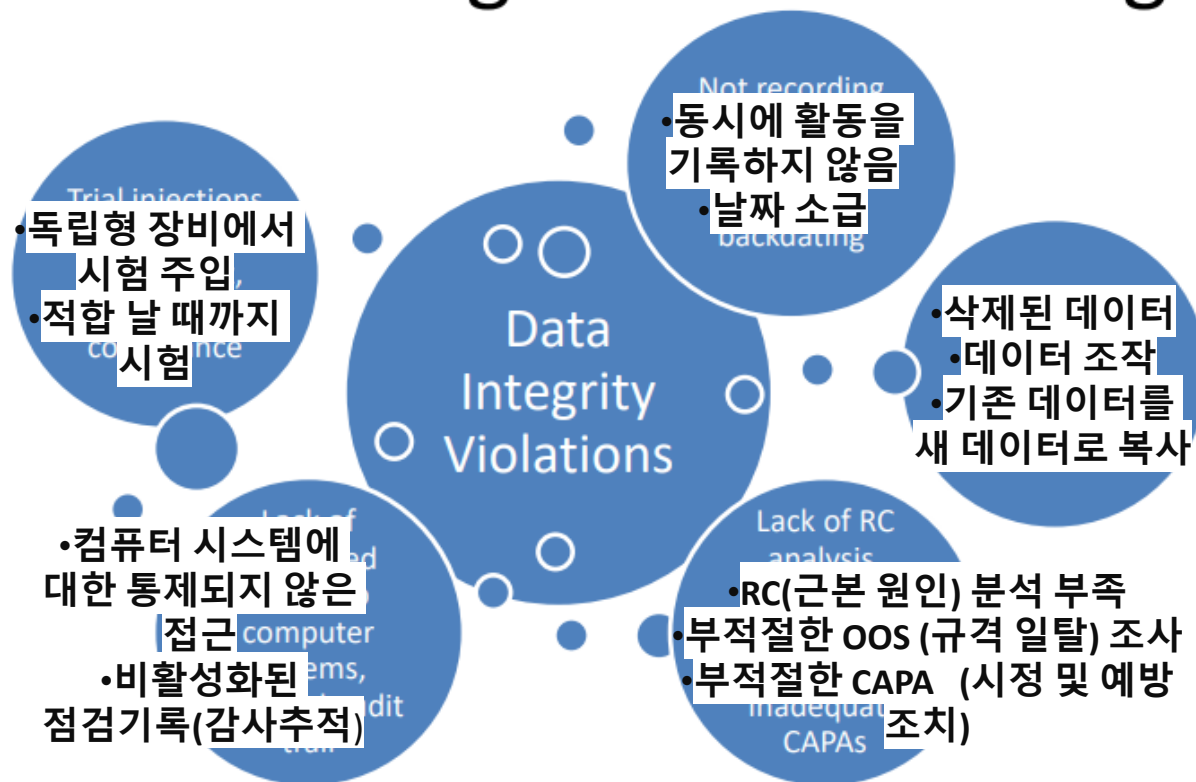
2022 Data Integrity Issue의 지속적 강조

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, 임상, 비임상

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*

Session 4: Good Data Governance Practice Updates

Joint US-FDA | MHRA-UK | Health Canada Good Clinical Practice & Pharmacovigilance Symposium
February 13, 2024 – 1:15 – 2:15 PM

ICH E6 (R3) – Risk Proportionate
Approach / 위험 비례 접근법

품질에 결정적인 영향을 미치는 데이터
관리 활동을 목표로 설정

위험 비례 접근법은 데이터 거버넌스
활동에도 적용된다.



Procedures and Personnel Training



Data Flow
(Data Transfer/Import/Interfaces)



Systems Controls
(Security/**Validation**/Access Control)



Quality Control of Data / Data Validation

Validation of Computerized Systems
Validation of Databases
Processes for Full Data Life Cycle

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



U.S. Food and Drug
Administration



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?

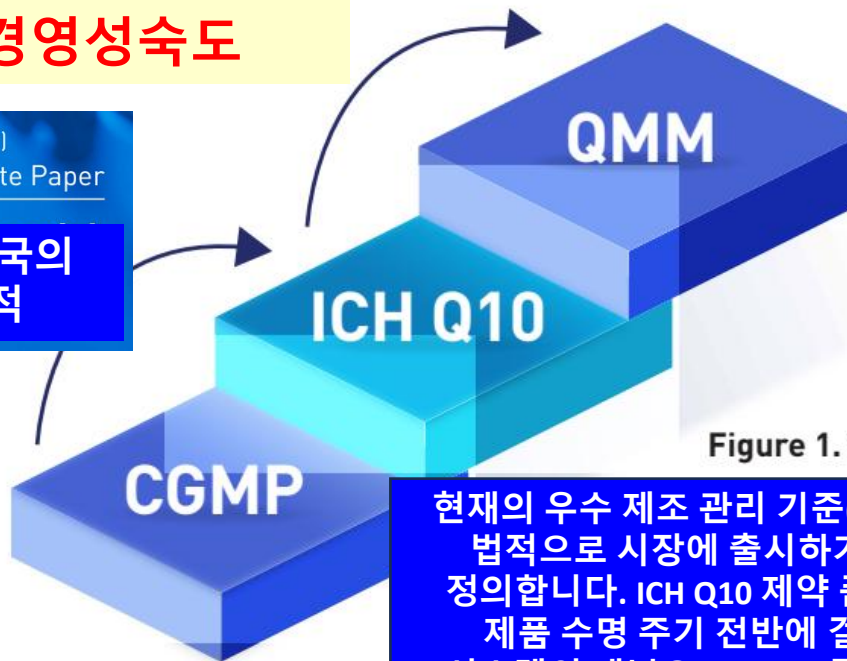


Figure 1. Steps to QMM

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

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)

FDA U.S. FOOD & DRUG
ADMINISTRATION

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.

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.



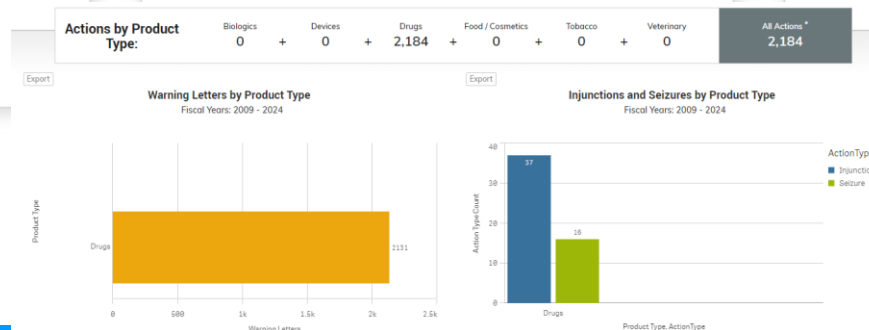
Import Refusals

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 개발

End-to-end 개발은?

- 환자 중심의 의약품 개발
- Product characterization : Well characterized quality attributes, impurities?
- 제조 관리 전략
- 성숙한 제조 품질 시스템



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

제네릭 의약품 연구 우선순위 설정
가속 승인 절차의 개선

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.**

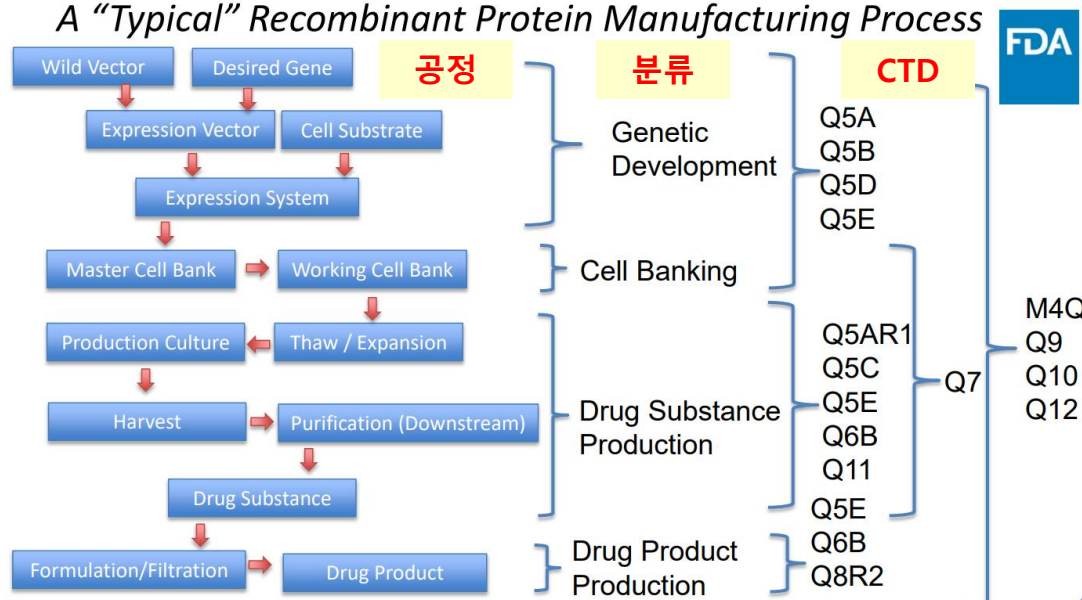
산업이 할 수 있는 일

- 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

생물학제제에 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.

정책 문서 옵션, 개발 및 감독 개요

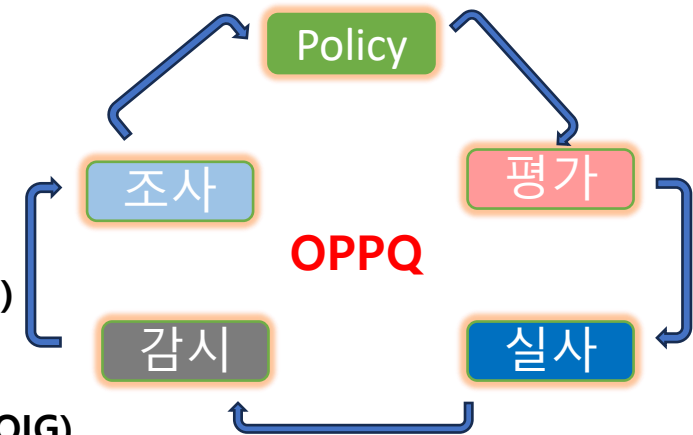


Office of Policy for
Pharmaceutical
Quality(OPPQ)

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 guidance (신규 또는 개정된 중요한 규제 요건에 대한 FDA의 초기 해석)
 Level 2 guidance(기존 관행이나 FDA의 해석 또는 정책의 사소한 변경 사항)
 Draft guidance(새롭거나 크게 변경된 정책을 설명, 구현을 위한 것이 아님)
 Final guidance(FDA의 현재 생각으로 간주되며, 구현을 위한 것)

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> <p>ICH Q9 ICH Q10 ICH Q12 Nitrosamine Impurities Control</p>
--	---

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 촉진인자

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

2024

ICH Quality Guidelines ICH Quality Guidelines

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

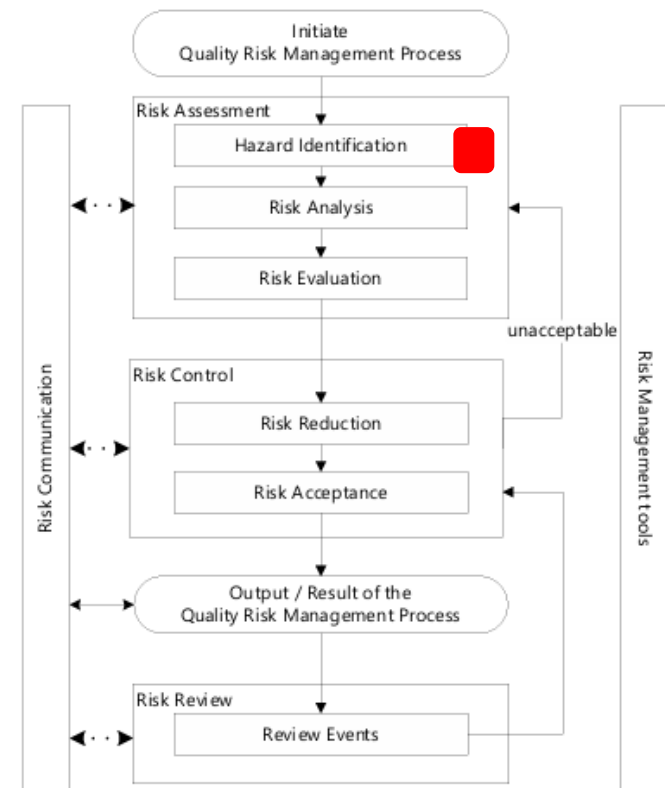
Overview of Changes: ICH Q9 (R1) Quality Risk Management

ICH Q9의 개정 목적 Stephen Mahoney, JD, MS
Executive Director | Gilead Sciences, Inc.
PhRMA Topic Leader, ICH Q9 (R1)

SBIA: Joint US FDA - Health Canada ICH Public Meeting
February 12, 2024

개선이 필요한 여러 영역이 확인되었으며, 주요 항목은 다음과 같다.

1. 리스크 평가 및 QRM 결과물에 과도한 주관성이 존재함
2. 공급 및 제품 가용성에 대한 리스크를 적절히 관리하지 못함
3. QRM 수행 시 '형식성(Formality)'이 무엇을 의미하는지에 대한 이해 부족
4. 위험 기반 의사결정(Risk-based Decision Making)에 대한 명확성 부족
5. 용어 변경 제안: 리스크 식별(Risk Identification) → 위해요소 식별(Hazard Identification)
6. 리스크 검토(Risk Review)에 대한 정의 및 절차가 불명확함



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

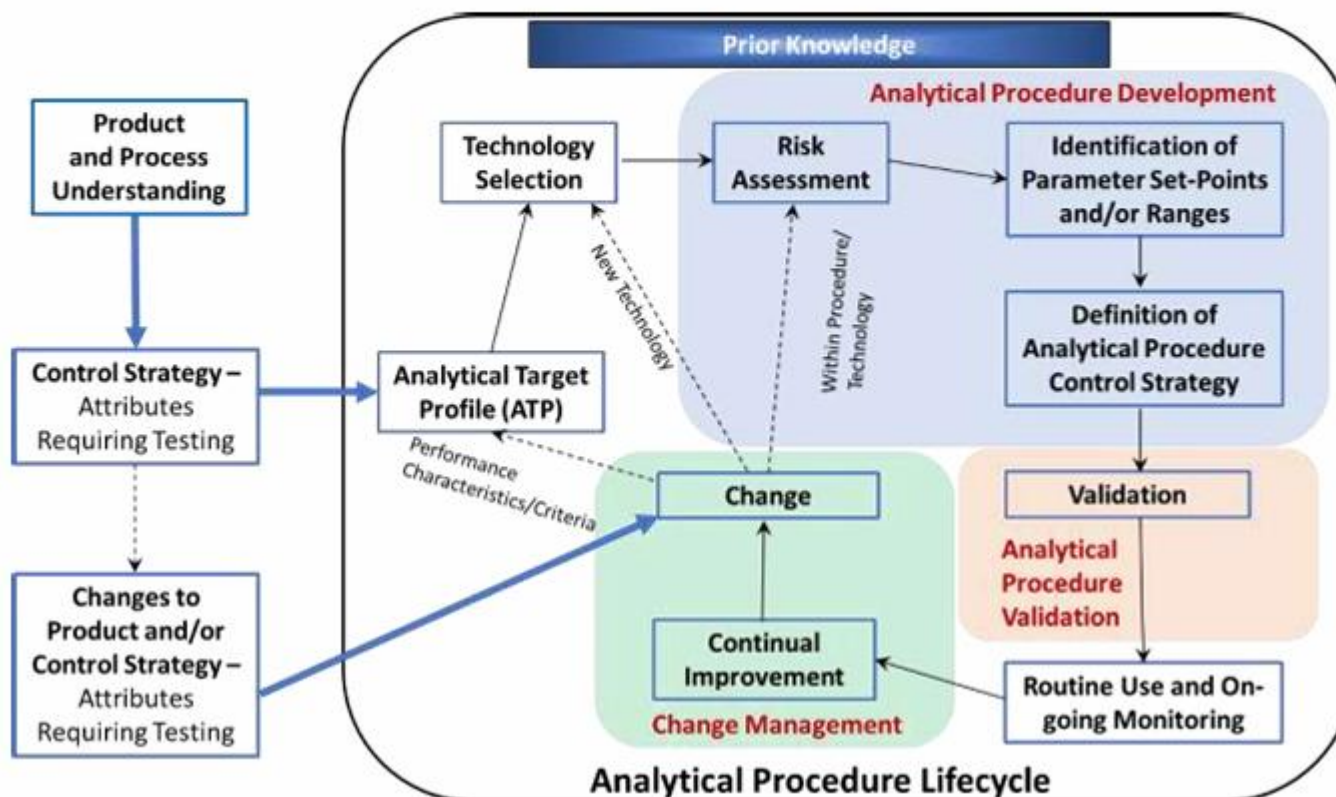
Fully
Implemented

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

ICH Q14: 업계가 알아야 할 사항

Q2(R2)/Q14, Revision of Q2(R1) Analytical
Procedure Validation and Analytical
Procedure Development

Analytical Procedure Lifecycle

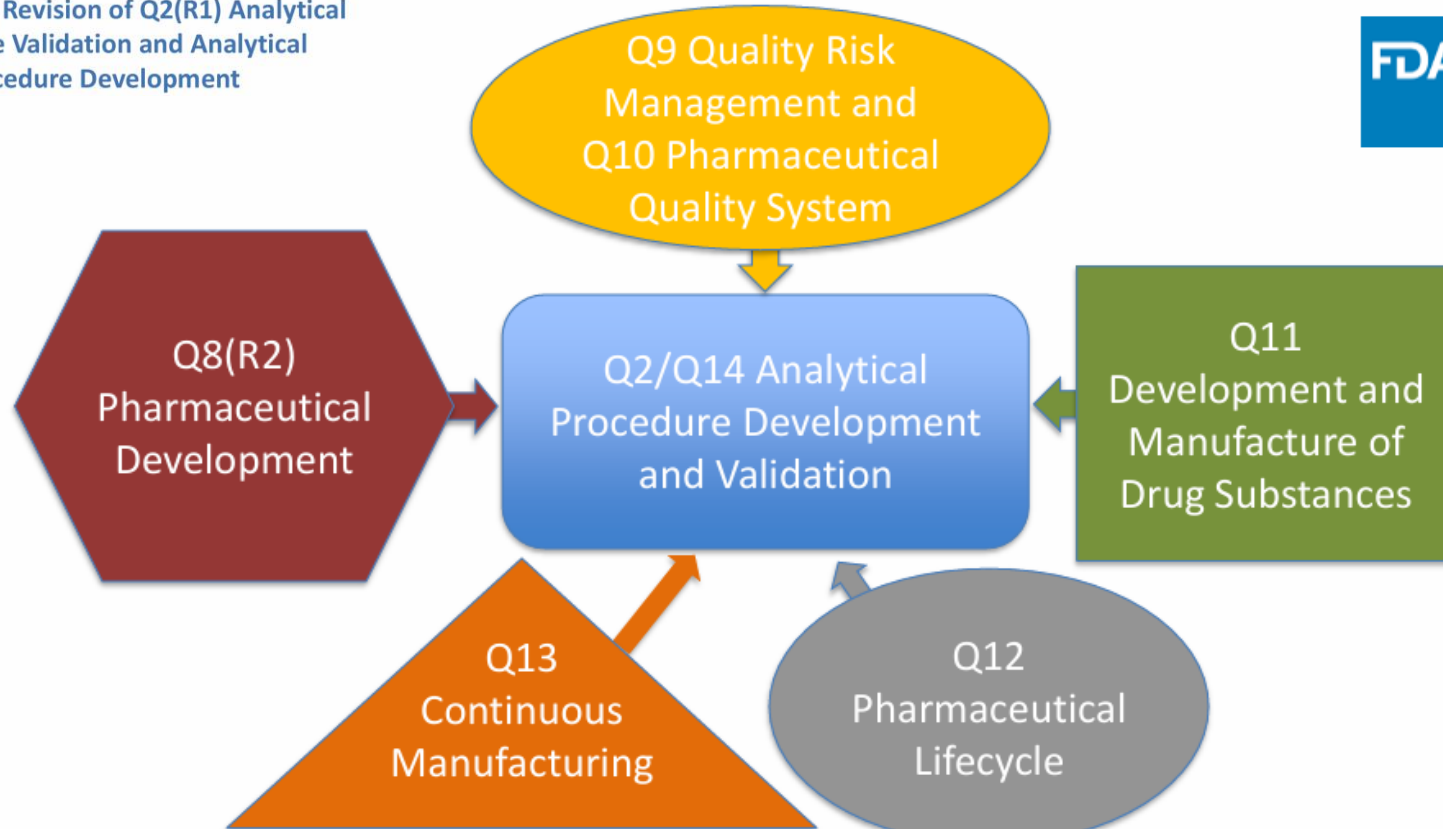


ICH Q14: 업계가 알아야 할 사항

Bio-Support

2024

Q2(R2)/Q14, Revision of Q2(R1) Analytical
Procedure Validation and Analytical
Procedure Development



Implementation of ICH Q13 Continuous Manufacturing Guidance

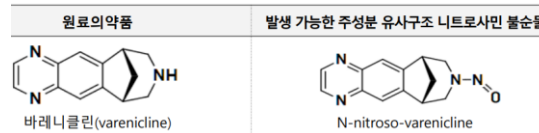
Nitrosamine Research Studies Inform FDA on Potential Strategies and BE Approaches

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 11/18/2021

- 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

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.

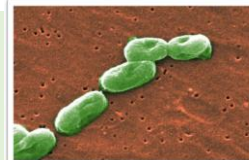
제품별 지침(PSG, Product-Specific Guidance) 왜 중요한가?

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



기회 감염균
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 허용되지 않는 미생물(objectionable??)을 줄 수 있다.
USP 모노그래프의 시험, 분석, 허용한계 및 참조된 General Chapter는
배치 출하 기준이 아니다.

FDA: USP는 허용되지 않는(objectionable??) 미생물 테스트에 대한 충분한 표준을 제공하지 않았다.

USP : 허용되지 않는(objectionable??) 미생물의 포괄적인 제품별 목록을 제공하는 것은 불가능. 어떤
유기체가 허용되지 않을 미생물을 가질 수 있는 정도는 제품 특성, 투여 경로 및 환자 집단에 따라 다름.

제조업체는 의약품에서 회수된 미생물이 허용되지 않는 미생물인지 여부를 결정할 책임이 있다.

일반적으로 허용되지 않는 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
Guidance for Industry

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

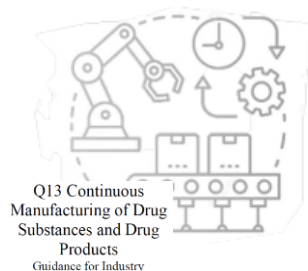
FRAME: Advanced Manufacturing Technologies(AMT) 2023



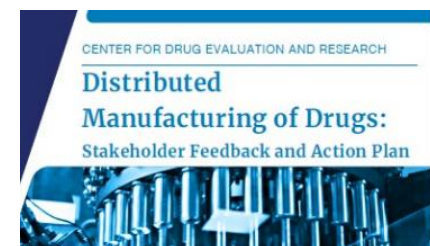
약물 제조의 분산화를 통해 환자들에게 이익을 제공할 수 있는 고급 제조
기술의 채택을 지원 하는 규제 프레임워크를 구축

원료가 지속적으로
공급되어 변형되어
완제 의약품이
지속적으로
배출되는 완전히
통합된 공정
CM?

End to End Continuous Manufacturing (E2E CM)



Distributed Manufacturing (DM)



Artificial Intelligence (AI)

Cloud computing

AI's application

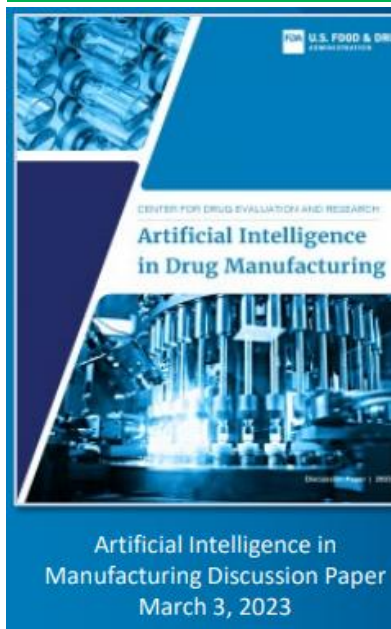
Standards for AI models

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



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

인공지능(AI) 활용에 대한 지침 강화



The Bacterial Endotoxins Specification – Points to Consider

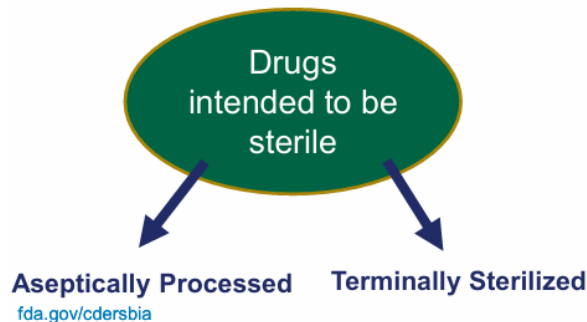
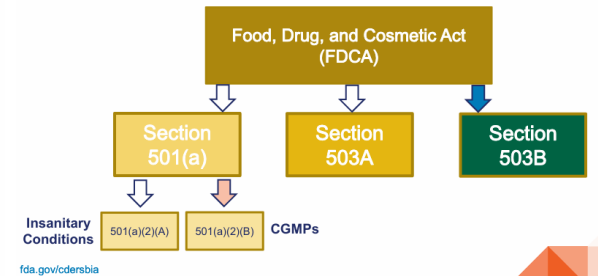
- 약물 내 과도한 엔도톡신 함량은 환자 안전에 중대한 위험을 야기한다.
- 출하 및 안정성 시험에서 엔도톡신 허용 기준을 설정하는 것은 쉽지 않다!
- 엔도톡신은 일반적인 멸균 공정으로 제거되거나 불활성화되지 않는다.
- Quality by design 필요(관리 및 모니터링 전략, 오염관리전략 ?)
 - Control of API/excipients
 - Bioburden control
 - Depyrogenation of container closure system
 - Release/stability testing
- Specification = test + method + acceptance criteria
 - USP <85> "Bacterial Endotoxins Test"

Improving the Sterility Assurance Application to the FDA

- Sterilizing Filtration
 - Avoid sterilizing filter re-use
 - Indicate the maximum number of times filter may be re-used or re-sterilized
 - Utilize 'worst case' conditions during media fills and bacterial retention studies
- Drug Master Files
 - Clearly indicate where appropriate validation information can be found
 - Electronic DMF submissions
- Nonsterile Powders
 - Multidose
 - ❖ 출하 시점(또는 리스크 평가 기반)에는 USP <51>, USP <60> 시험을 수행하고, 저장 기간 종료 시점에는 방부제 함량 평가 수행
 - Single dose
 - 재구성 용액은 저장 기간 동안 미생물 챌린지 시험을 수행, 출하 시점에는 USP <60> 시험을 적용

FDA Guidance

- FDA Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice. (2004)
- FDA Guidance for Industry: Insanitary Conditions at Compounding Facilities. (2020)
- FDA Draft Guidance for Industry: Current Good Manufacturing Practice – Guidance for Human Drug Compounding Outsourcing Facilities under Section 503B of the FD&C Act which, when finalized, will reflect FDA's current thinking on compliance with CGMP requirements for 503B facilities. (2020)



EM includes **tests, assays, and measurements** used in controlled environments to detect **events, trends, or changes** in **viable microbial flora (i.e., counts, types), total particle counts, temperature, differential pressure, or humidity.**

Monitoring Frequencies

Sterile Drug Production (CGMP)

- During production, at least once per shift, monitor the ISO 5 area at least daily
- Monitor ISO 5, ISO7, ISO 8, CNC areas
- Typically performed by OF staff
- Gloves testing with each batch; test strategic locations on gowns
- Frequent monitoring, alarm systems to notify staff when parameters are out of specification

Non-Sterile Drug Production (CGMP Only)

- Commensurate with risk; monitor temperature and humidity daily, viable particle counts quarterly.

Note: These recommendations are suggested monitoring frequencies for outsourcing facilities 503B facilities that follow CGMP requirements. How frequently environmental monitoring should be performed differs for 503A and 503B facilities.

FDA Draft Guidance for Industry: Current Good Manufacturing Practice – Guidance for Human Drug Compounding Outsourcing Facilities under Section 503B of the FD&C Act. (2020)

[fda.gov/cdersbia](https://www.fda.gov/cdersbia)

Tools Used To Detect Microbial Contamination on Surfaces

- Contact plates
- Sponges
- Swabs



Why Only RODAC?

환경 모니터링에 사용되는 배지는 오염 제거 공정(decontamination cycle)의 잔류물에 노출되어서는 안 된다. 이는 미생물 회수가 저해될 수 있기 때문이다.

Rapid Microbiological Test Methods



Personnel Monitoring Program: Glove Testing & Gowning for Outsourcing Facilities (503B)

Glove Testing During Routine Operation

Glove testing with each batch (monitored daily, for each shift)

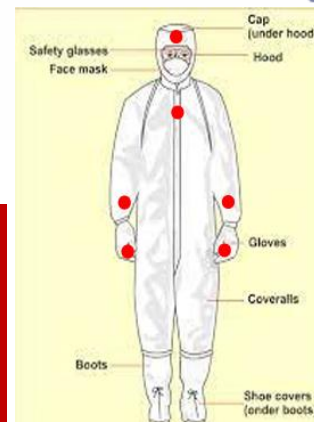
Gowning Competency including Glove Testing

Glove testing and strategic locations on sterile gowns during initial gowning qualification and at least annually.

Establish appropriate frequency for monitoring other critical sites of the gown (e.g., sleeves/forearms)

FDA Draft Guidance for Industry: Current Good Manufacturing Practice – Guidance for Human Drug Compounding Outsourcing Facilities under Section 503B of the FD&C Act. (2020)

[fda.gov/cdersbia](https://www.fda.gov/cdersbia)



샘플 채취 지점은 타당하게 설정되어야 한다.
샘플은 중요 구역 또는 등급 구역 내 작업이
완료된 후에 채취해야 하며, 멸균 알코올로
가운이나 장갑을 소독하기 전이어야 한다.

바이오향품 이물검사 관리 가이드라인 [민원인 안내서]

바이오향품 이물검사 관리 가이드라인
[민원인 안내서]

2022.10



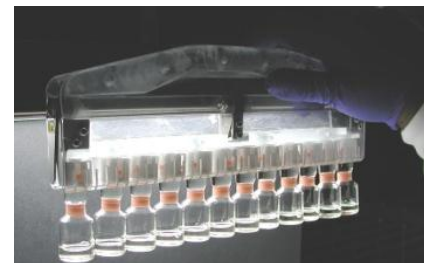
식품의약품안전처

바이오향생약국 바이오향품품질관리과

오염관리전략과
연계하여 매우 중요



이물 라이브러리
시험검사 세트
이물 검사자 적합성
요건



1. 개요	1
1.1 적용범위	1
1.2 일반원칙	2
2. 이물검사의 이해와 적용	4
2.1 이물검사의 한계	4
2.2 이물혼입 사전방지 전략	5
2.3 전수검사(100% Inspection)	7
2.4 검체 채취 및 시험	9
2.5 재검사 및 2단계 이물검사 방법	12
2.6 경향평가	14
2.7 결함의 분류	14
2.8 이물검사가 어려운 제품의 적용방법	15
2.9 추가검사 전략(Supplemental testing strategies)	18
3. 이물검사 방법	
3.1 수동 이물검사	
3.2 반자동 이물검사	
3.3 자동 이물검사	
4. 이물검사 공정의 검증	
4.1 표준규격(Standards)	
4.2 결함표준규격 마련	
4.3 이물의 유형	
4.4 검출확률 설정	27
4.5 시험검사 세트[Test sets]	27
4.6 시험검사 세트의 유형	28
4.7 이물 검사자 적합성평가	29
4.8 이물 검사자 적합성 요건	30
4.9 이물 검사자 재적합성평가	31
5. 출하된 제품의 적용	32
6. 요약	33
7. 참고문헌	34

2025

제조방법 CTD 도입에 따른 허가사항 관리안내 [민원인 안내서]

제조방법 CTD 도입에 따른 허가사항
관리 안내
[민원인 안내서]

2024. 12.



식품의약품안전처

의약품허가총괄과

MFDS의 CMC 실사 강화

의약품 품목대장 및 허가증에
국제공통기술문서(CTD)를 기반으로
한제조방법을 도입하기 위해 업무의
세부절차를 문서화

의약품 허가 후 제조방법 변경관리 가이드라인 [민원인 안내서]

의약품 허가 후 제조방법 변경관리
가이드라인(민원인 안내서)

ICH Q12
의약품 전주기 관리를 위한
기술 및 규제 고려사항

2024. 12.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

의약품심사부

허가 후 제조방법 변경관리와
관련하여 국제조화 강화 및
기허가 품목에 대한 CTD 전환
변경 심사 필요 대상 및 절차를
합리적으로 개선하고자 함

2025년 GMP 정기(일반)감시 주요 진행 방향

- 거짓이나 부정한 방법으로(임의변경 제조, 기록서 허위작성 등) GMP 적합 판정 받은 경우 적발 즉시 **GMP 적합판정서 취소**(One-Strike Out, 약사법, 총리령 개정 '22. 12.)
- 최근 3년간 적합판정 취소 사유에 해당하는 위반사항이 적발된 이력이 있는 업체 해당사항 중점 점검
- '충전·포장·표시' 항목은 완제의약품 제조소에 대하여 중점 점검
- GMP 위험도 상위 업체, 특별기획감시 대상으로 선정하여 사전 통보 없이 불시 점검 실시
- 이전 실사 미흡 분야, 변경 이력, 회수 및 품질 정보 등 위해정보 사전 검토하여 중점 감시
- 비의도적 불순물 관리 적정 여부 현장감시

정기(일반)감시 - 의약품 제조 GMP 정기평가

✓ 세부 실시 방안

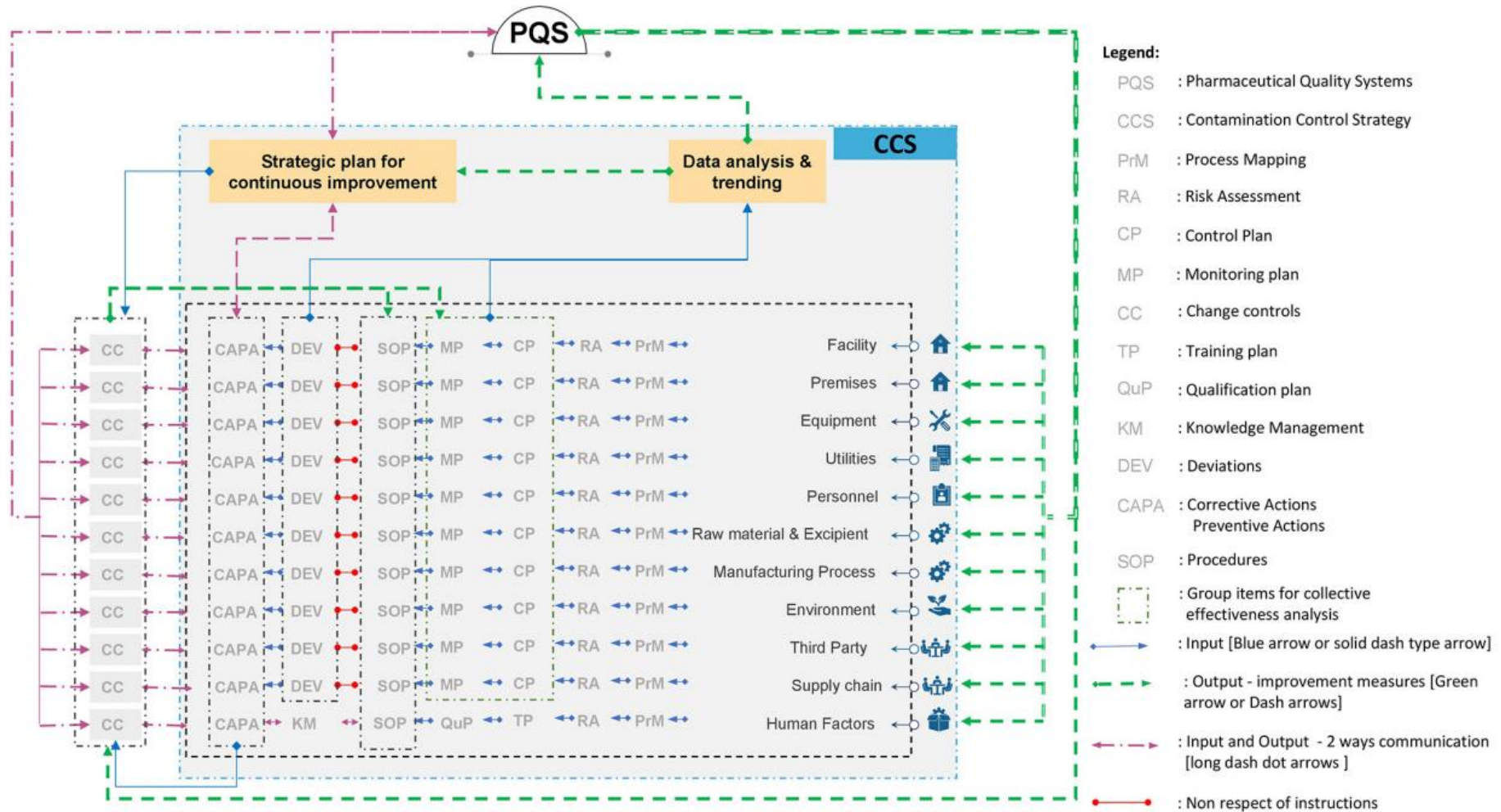
중점 감시사항

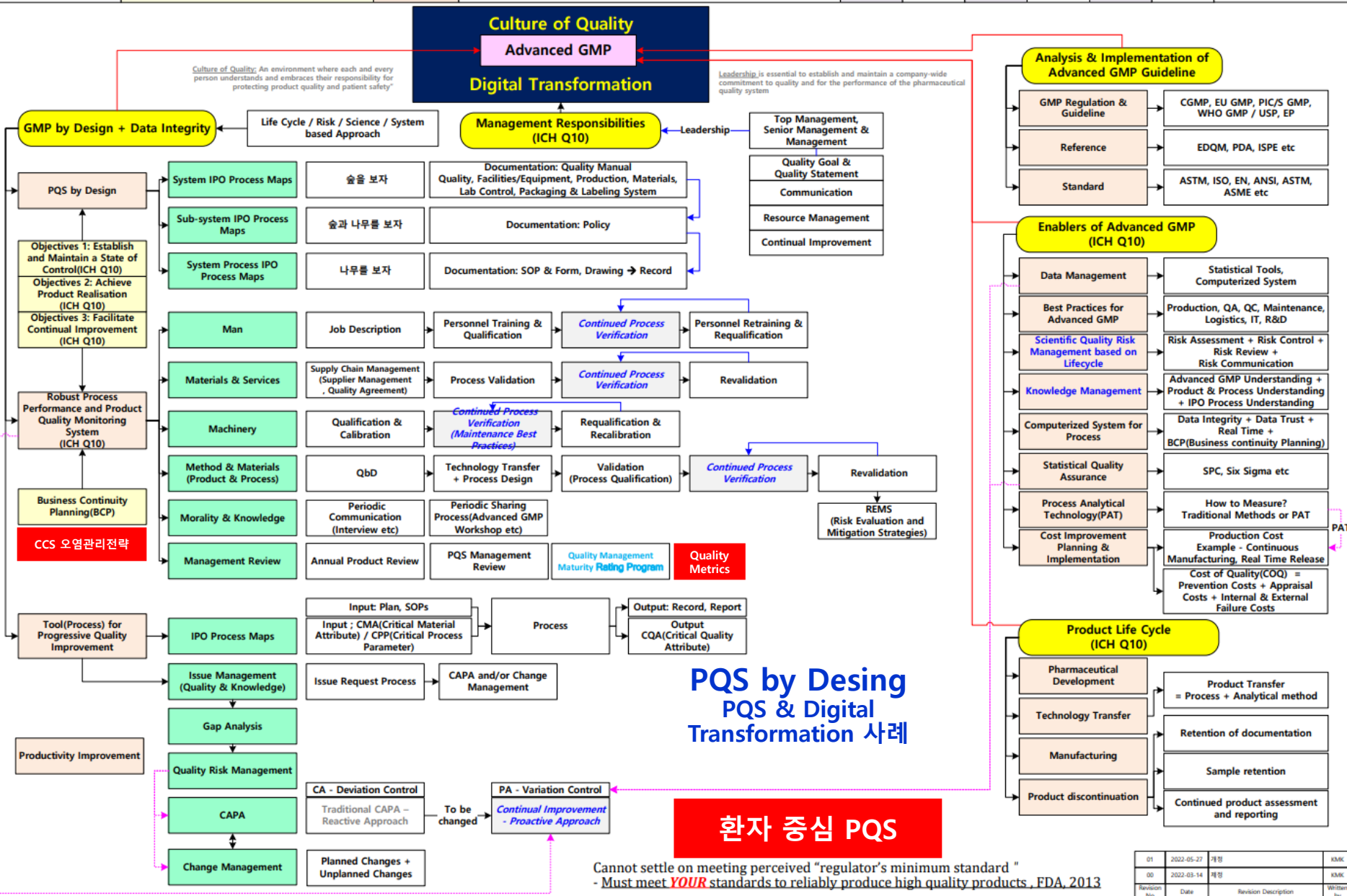
- 실사 이후 변경이력, 보완이행 및 처분이력 관련 중점 점검
- Data Integrity 점검 강화
- 제조기록서 및 품질관리기록서 등의 거짓작성여부
- 주성분 및 첨가제 공급자 평가 관리
- 개봉 무균원료 보관관리(무균보관 시설 등) 및 포장공정관리 (혼입 및 교차오염)
- 합성 원료의약품의 원료 및 완제 업체 불순물의 안전관리 현황 점검
- 제조부서책임자의 역할과 책임

[품질 연계]

- 밸리데이션 실시 상황
- 보관 관리 적정 여부(무균원료 보관시설 등)
- 기준서 준수 여부
- 최종제품 품질검사 미실시 확인 시 보관 중인 제품수거·검사

오염관리전략(CCS) 컨설팅 : PQS와 CCS





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

Since 2000

Bio-Support

GMP Justice
Advanced Quality Culture

Advanced GMP by Design 개념도



Customer / Patient /
Product

Quality Culture

Pharmaceutical Quality System

Quality Management

Data Integrity

Quality Assurance

Quality
Control

Management
Responsibility

Preventive
Action

Corrective Action

Reactive Approach

Proactive Approach

Continuous
Communication

Validation

Continuous Improvement

Advanced Validation

GMP Justice + GMP Trust

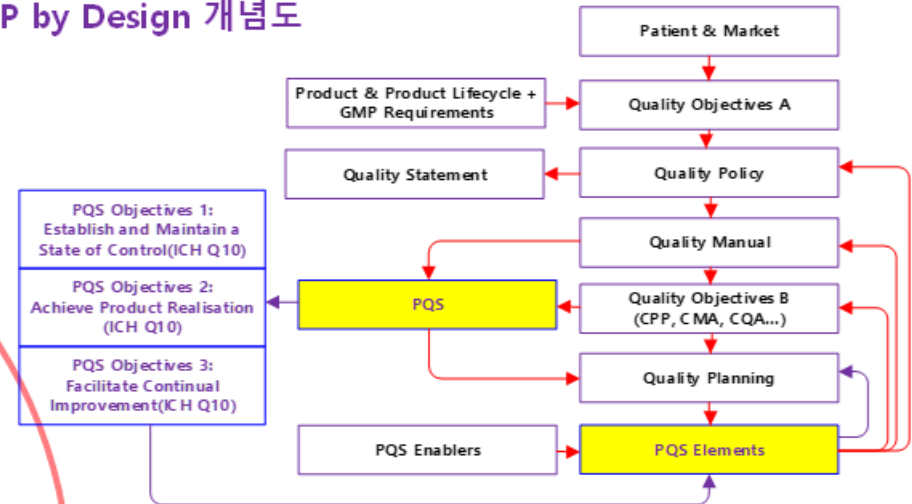


Diagram of ICH Q10 Pharmaceutical Quality System Model



Bio-Support

Developed by K.M.Kim, 20241026

GMP는 지속적으로 진화하고 있다!!!

Global GMP Trend Keyword



대한민국 No.1
GMP & Validation 솔루션 컨설팅, 바이오써포트

Bio-Support

저희 바이오써포트가 오는 4월 22일(화)부터 4월 25일(금)까지 진행되는 COPHEX 2025에 참가하오니 저희 부스를 방문해 주시면 “소정의 선물과 본 세미나 자료”를 드리도록 하겠습니다.
많은 관심과 방문 부탁드립니다. www.biosupport.co.kr gmp@biosupport.co.kr



제20회 국제제약·바이오·화장품기술전
COPHEX 2025
2025.04.22(화) ~ 2025.04.25(금)

Bio-Support가 COPHEX 2025에 참가합니다.

부스번호 : 5D808

킨텍스 제 1전시장



Innovative Value Chain
Collaboration Biz of Bio-Support

우리는 삶의 가치를 높이는 기술과 미래를 실현하는 솔루션으로, 사람과 건강한 삶을 연결한다.
We connect people to healthier lives through technologies that enhance the quality of life and solutions that realize the future.

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