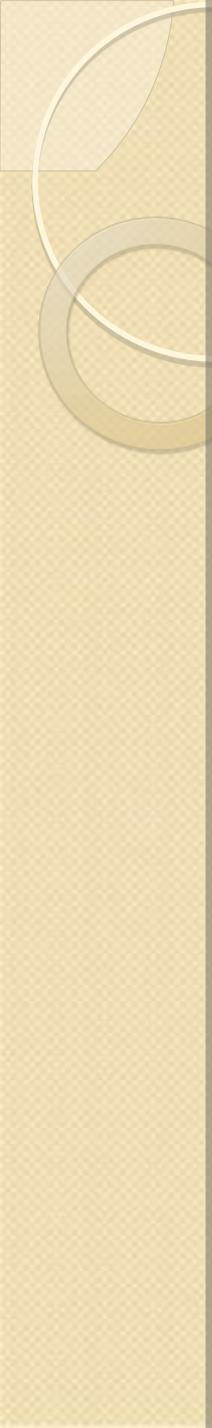


PMDA GMP INSPECTION 적합성 조사 사례

(독)의약품의료기기 종합기구
품질관리부 후지노 류스케

강연내용

- * 해외 실지조사 개요
- * 조사방법의 결정 순서
- * 서면조사 시의 오류
- * 실지조사 시의 부적합 사례
- * 실지조사 시의 지적 사례
- * 실지조사 시의 유의사항

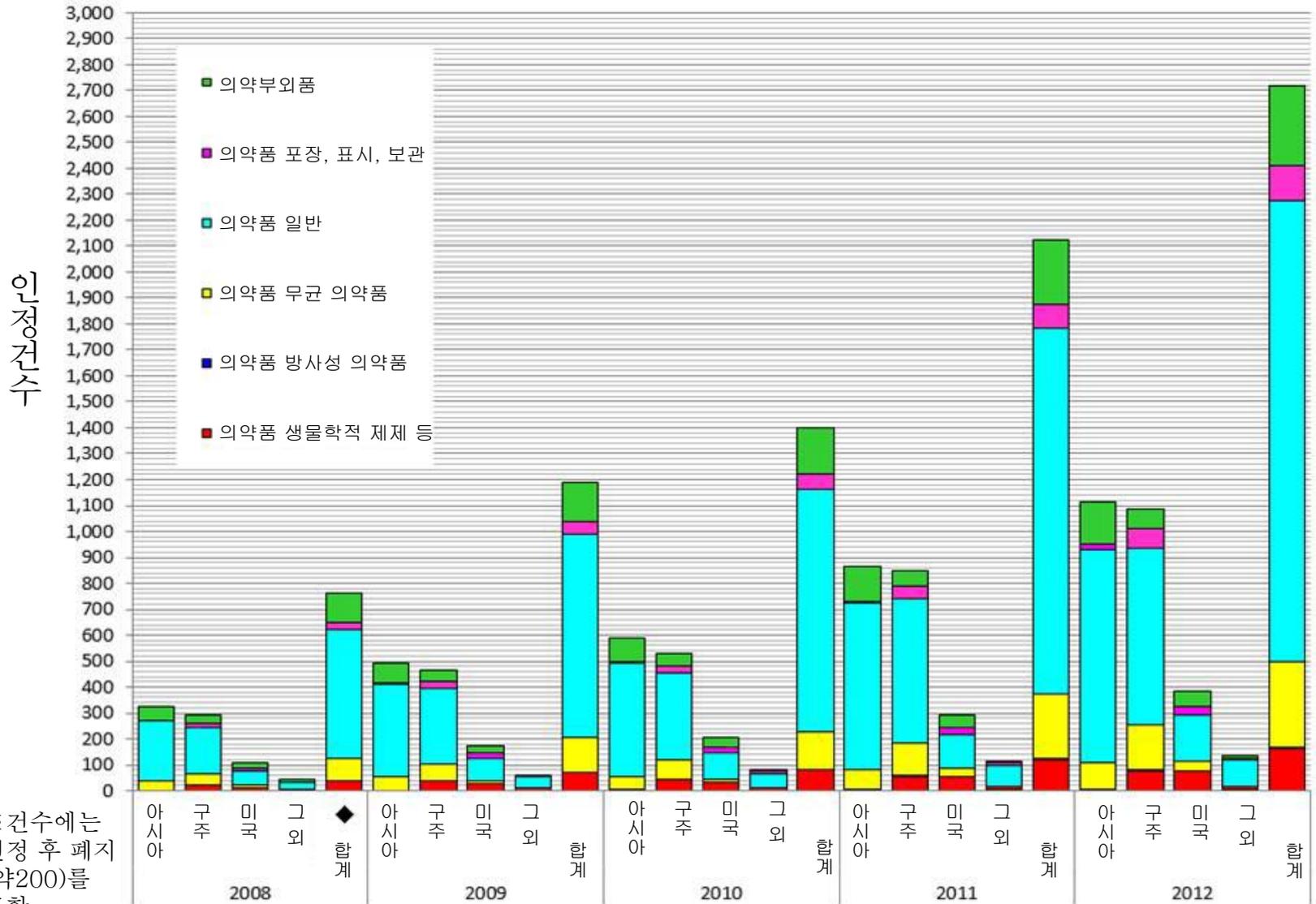


해외 실지조사 개요

외국 제조업자 인정 년도 및 지역별 누적집계

2008~2012년도

(2013년 3월 31일 현재)



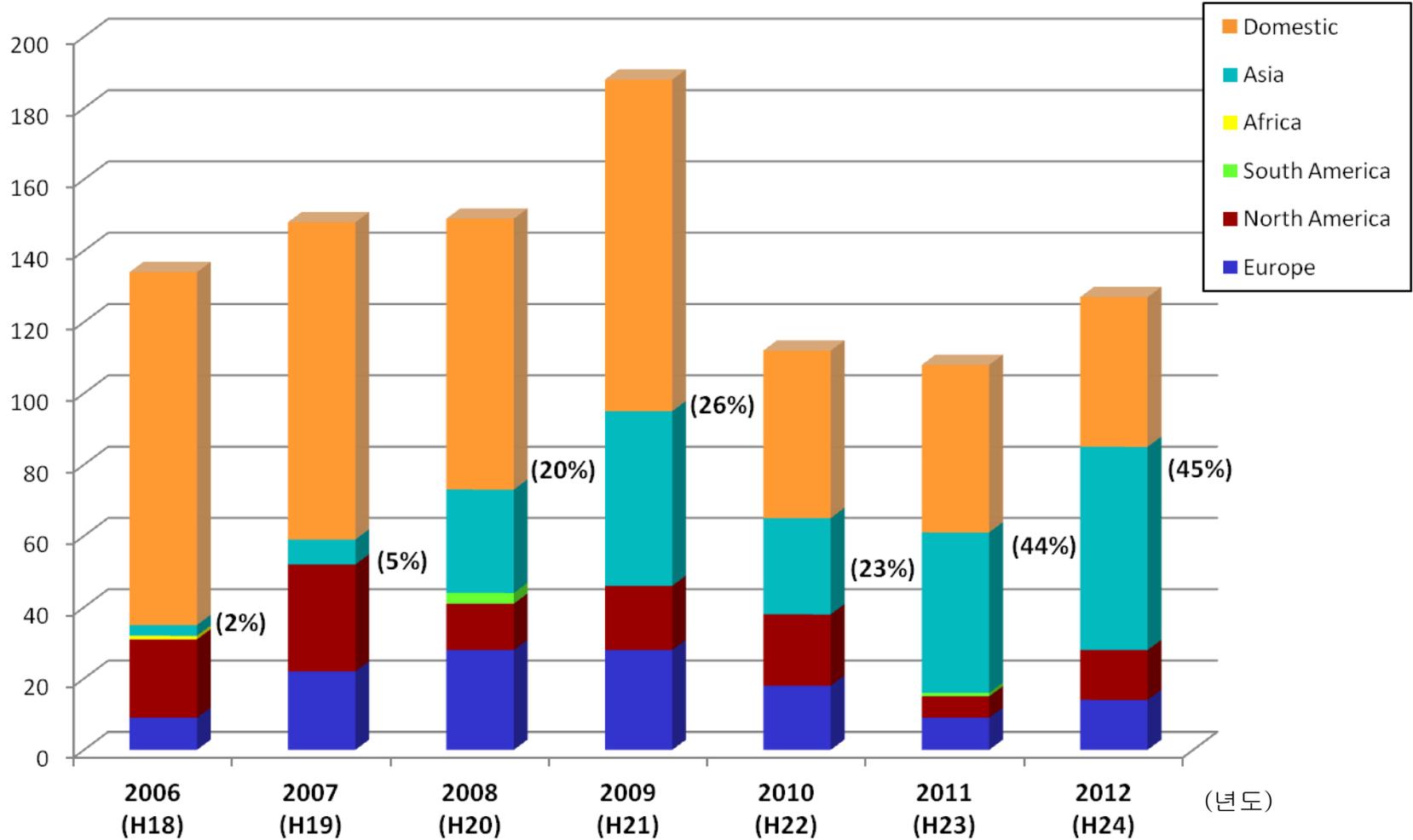
※ 건수에는 인정 후 폐지 (약200)를 포함

지역 및 인정 년도

국내·해외 실지조사 건수의 지역별 년차 추이

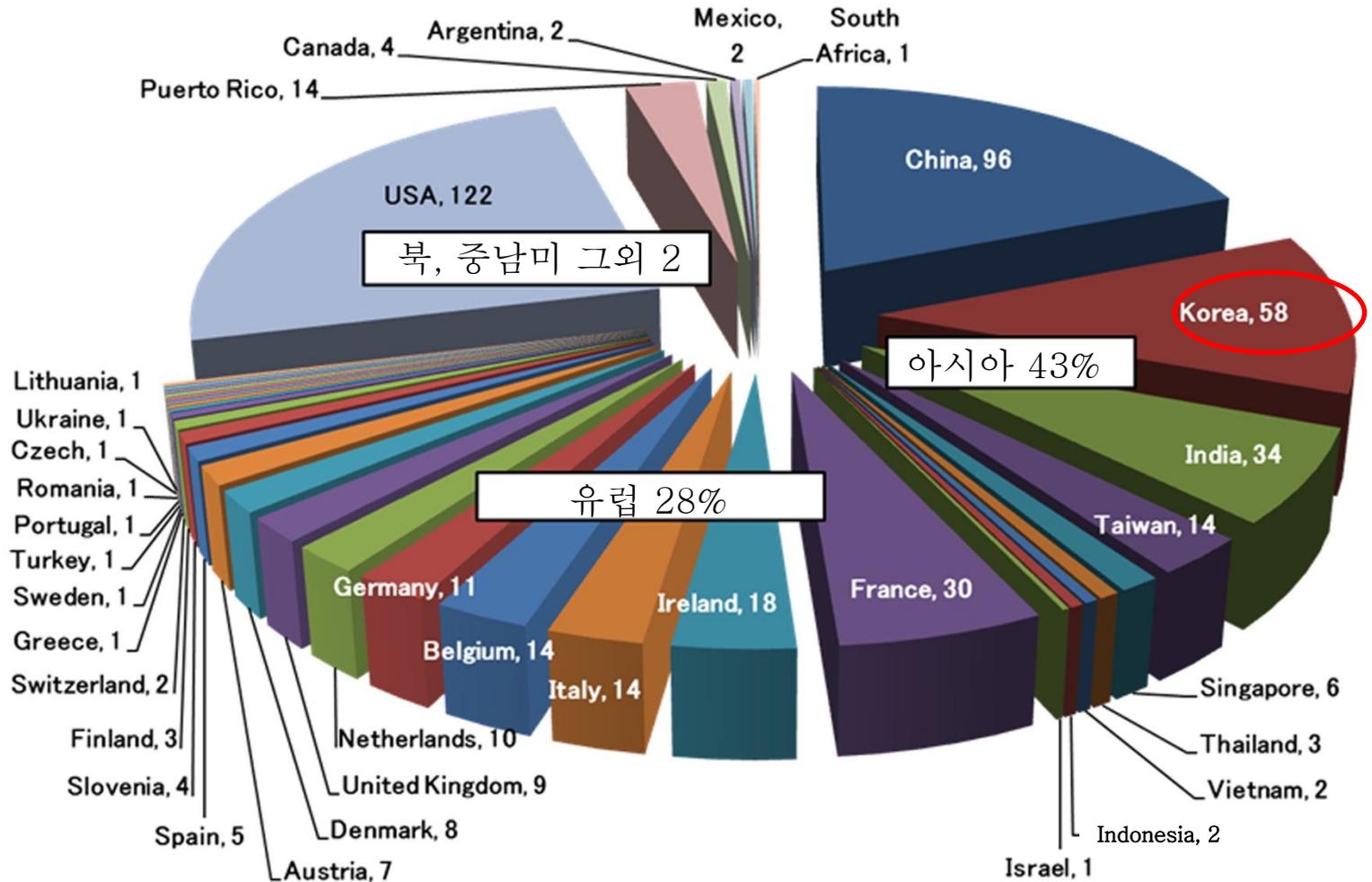
2006년 4월~2013년 3월

조사건수(년)



%는 전체에 대한 아시아 비율

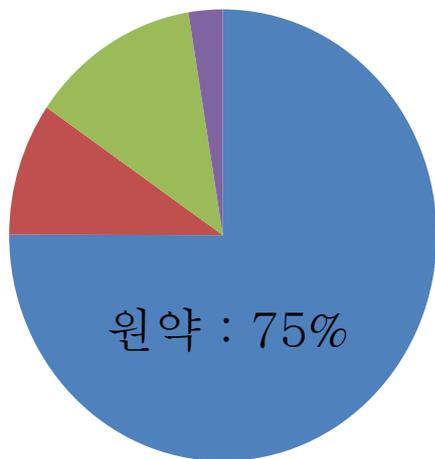
국가별 해외 실지조사 수



2005년 4월 ~ 2013년 3월 (제조소 수 504 : 36개국)

제네릭의약품 (의료용 후발의약품)에 관한 지역별, 분야별 GMP조사 개요

(2006
년4월 ~ 2013년 3월)

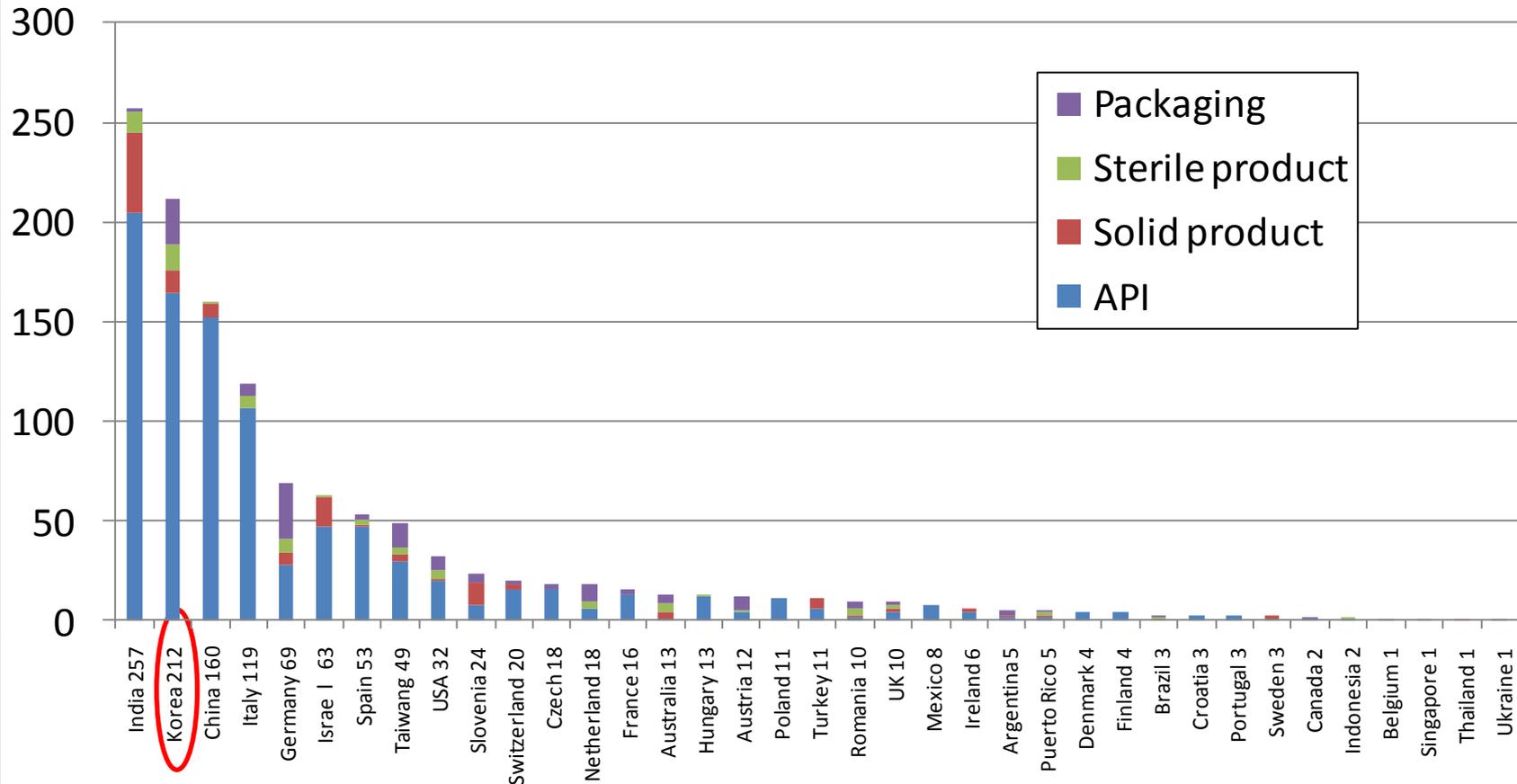


■ API ■ Solid Product
■ Sterile Product ■ Packaging

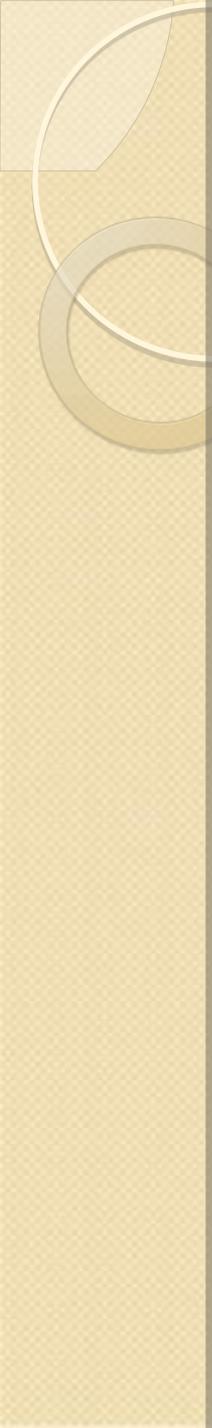
분야	E U	북미	중남미	아시아	그외	합계
무균의약품 생물의약품	81	8	4	53	13	159
고형제제	32	1	1	81	3	118
원약 (API)	300	29	4	594	2	929
포장 시험실	16	4	3	7	2	32
합계	429	42	12	735	20	1238

전체 75%가 원약으로, 그 중 약 64%가 아시아 지역의 제조소

제네릭의약품에 관한 GMP조사 (국가별) (2006년 4월 ~ 2013년 3월)



원약 : 인도, 한국, 중국, 이탈리아



조사방법의 결정 순서

조사신청부터 조사개시까지



- 해당 제조소의 조사대상품목에 관한 개요 : 양식1
- 의약품 제조소 개요 (외국 제조소용) : 양식3

- **리스크 평가**
- 조사방법 결정

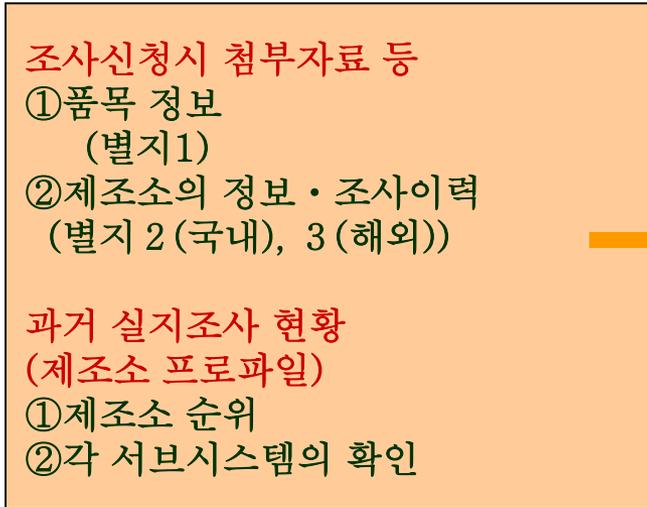
- 실지조사 : 일정 조정 → 사전자료
- 서면조사 : 조사자료

- **상호 충돌 부분의 유무를 확인**
- **GMP 준수상황을 확인**

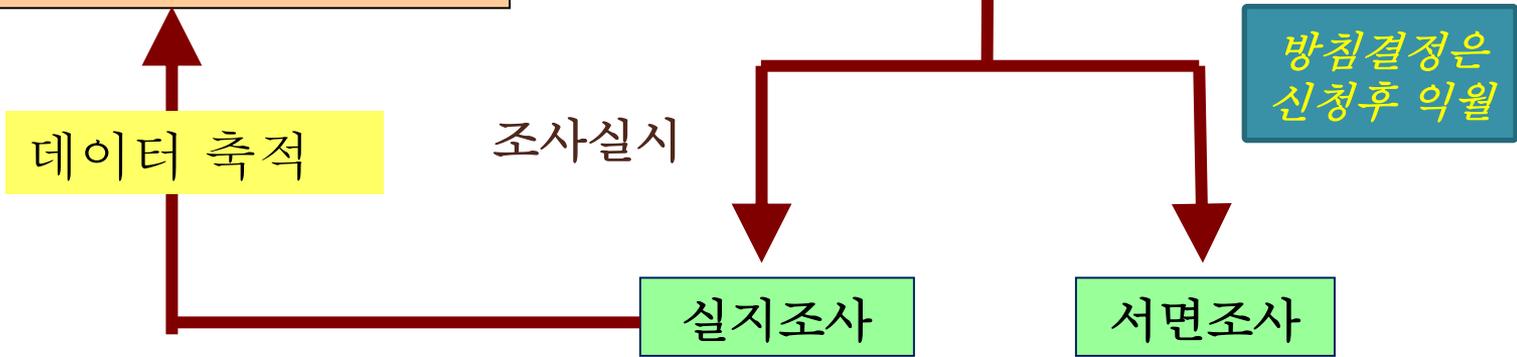
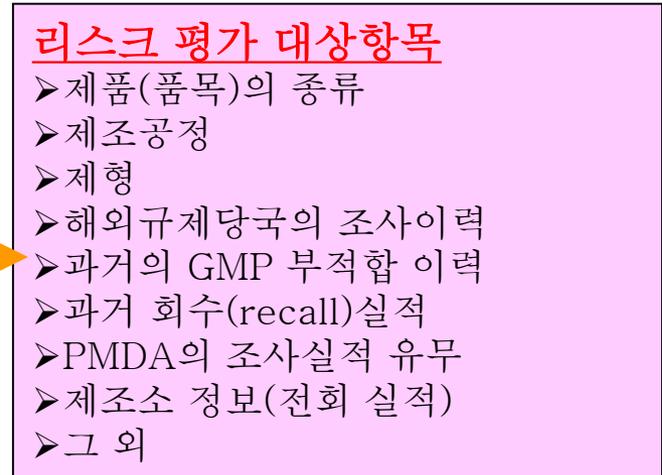
- 실지조사: 지적사항, 제조소 순위결정
- 서면조사: 조회문서에 의한 확인
- 충돌부분 유무 확인

리스크에 따른 실지조사 선정

사전정보

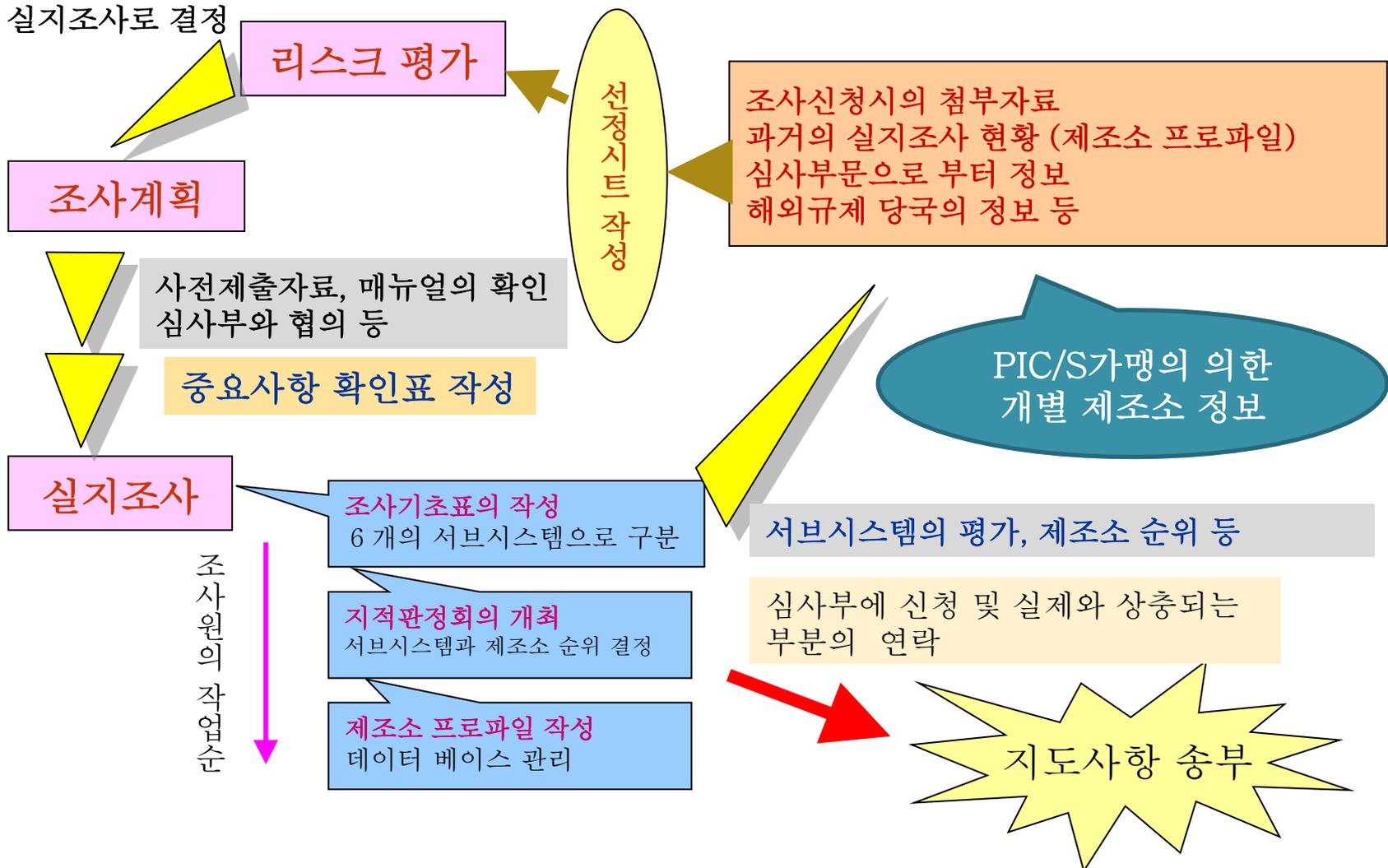


리스크평가



주의) 첨부자료는 2013년 12월 2일부 사무연락 참조

조사방침 결정 흐름



의약품 제조소 개요(2013년12월2일부 사무연락)

様式 3
Form 3

医薬品製造所概要 (外国製造所用)
Outline of Drug Manufacturing Site
(Foreign Manufacturing Site)

平成 年 月 日現在
As of DD/MM/YYYY

製造所の名称 Name of manufacturing site			
製造所の所在地 Address of manufacturing site			
国内連絡先 Contacts in Japan	業者名 Name of the company _____		
	担当者 Contact person _____		
	電話 Phone _____	FAX _____	
	E-mail _____		
認定番号 Accreditation No.	当初認定年月日 Date of initial accreditation		
認定の期限 Expiry date	認定の区分 Accreditation category		

従業員数 (パート社員等を含む。)

Numbers of employees (including part-time employees)

全従業員数 Total	製造部門 Manufacturing department	QC 部門 QC department	QA 部門 QA department
人	人	人	人

製造所の責任者

Responsible person of the site

(Qualified person in the EU, or head of quality unit in other countries)

氏名 Name	職名 Job title
電話 Phone _____	FAX _____
E-mail _____	

医薬品 製造所 概要(계속)

製造品目数 (日本への輸出品目数は () で記載。)

Number of manufactured products (Number of products exported to Japan should be described in parenthesis.)

	原薬・中間体 Manufacturing of APIs/Intermediates	製剤化工程 Manufacturing of drug Products	一次包装工程以降 After primary packaging	二次包装工程以降・表示・保管のみ Secondary packaging・Labeling・Storage
製造品目数 Number of products				
高生理活性物質 Highly bioactive substances				
ペニシリン系抗生物質 Penicillin antibiotics				
βラクタム系抗生物質 β-lactam antibiotics				

注) 1. 高生理活性物質とは、ある種のステロイド類 (性ホルモン、活性の強いステロイド等) や細胞毒性のある抗がん剤のように強い薬理作用又は毒性を有する物質等をいう。

2. 原薬の小分けに関しては、「原薬・中間体」の欄に記載。

Note)

1. "Highly bioactive substances" include strong pharmacological and/or toxic substances such as some sorts of steroids (e.g. sex hormones, and strong steroids) or cytotoxic anticarcinogens.

2. In cases of subdividing manufacture of APIs, please fill in the Manufacturing of API/Intermediate column.

医薬品 製造所 概要(계속)

調査対象品目の状況

Information of the products subject to the inspection

品目名 (英語名も併記のこと) Names of the products (Please specify English names as well)	当該製造所での製造開始時期 Commercial manufacture started from (MM/YY)	当該製造所製造品の欧米流通開始時期 Marketing in EU and US started from (MM/YY)	当該製造所製造品の国内流通開始時期 Marketing in Japan started from (MM/YY)

施設情報 ①

Information of the manufacturing site I

製造所敷地面積 Area of the site	倉庫面積 Area of the warehouse
製造施設面積 Area of the manufacturing facilities	試験検査施設面積 Area of the testing laboratory

施設情報② (使用している重要なコンピュータ化システム)

Information of the manufacturing site II

(Overall function of major computer system adopted in the manufacturing site)

重要なコンピュータ化システムの名称 Name of major computer system	<input type="checkbox"/> ERP <input type="checkbox"/> MES <input type="checkbox"/> LIMS <input type="checkbox"/> DCS <input type="checkbox"/> その他 Others () <input type="checkbox"/> 使用なし(N/A)
--	---

過去5年間の行政機関からの査察の有無

History of GMP inspections by regulatory authorities over the past 5 years.

行政機関名 Name of regulatory authorities	時期 Inspection date	対象品目名 Name of inspected products	結果 Inspection results	実地か書面かの別 Type of inspection (On-site/Desk-top)

過去5年間の回収、GMP不適合の有無 (有の場合には概要を記載。)

History of product recall or GMP non-compliance over the past 5 years (Please specify details.)

--

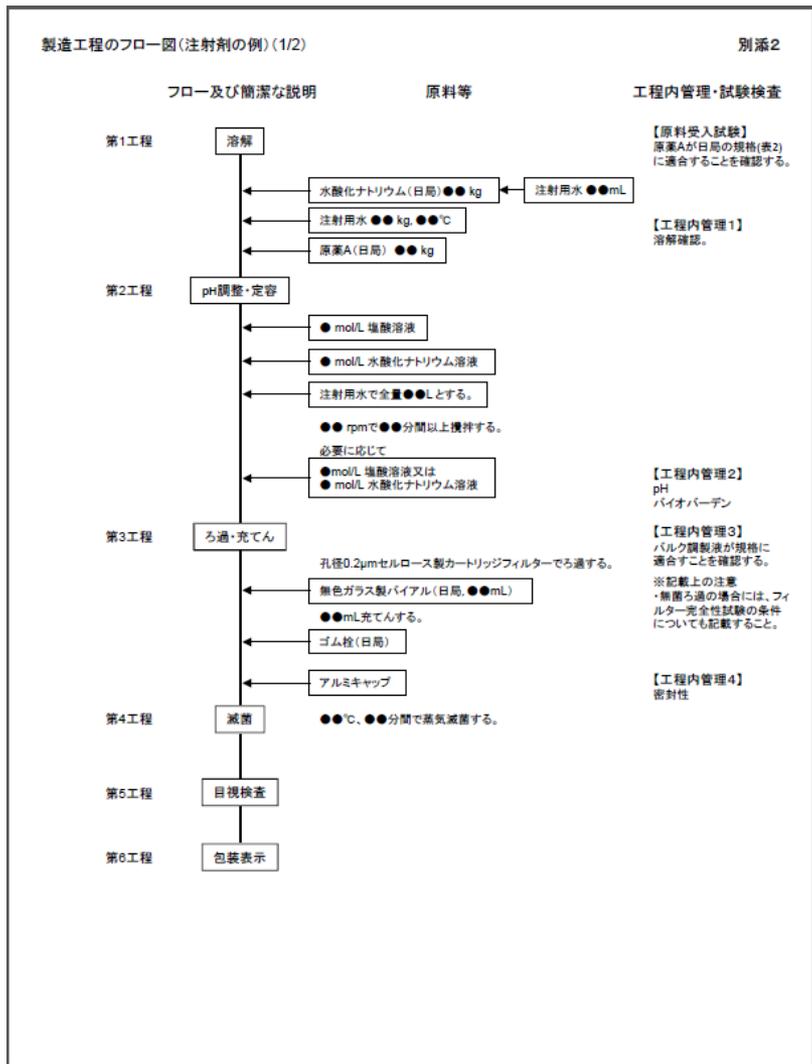
정기조사 시 제출자료

(2013년 12월 2일부 사무연락)

1. 조사대상 품목 등의 개요 및 제조소의 개요
2. 제조소 배치도
3. 제조소 구조설비에 관한 자료
4. GMP조직도 및 품질보증체제에 관한 자료
5. GMP문서체계에 관한 자료
6. 제조공정에 관한 자료
7. 제조실적
8. 제품품질 조사에 관한 자료
9. Validation 실시상황에 관한 자료
10. 생물유래원료기준 대응상황에 관한 자료

제조공정의 흐름도 (1)

승인서 또는 MF에 기재된 관리항목이 확인 가능한 자료를 제출하여 주십시오.



製造工程のフロー図(注射剤の例)(2/2)

승인서 또는 MF에 기재된 관리항목

表1. 各工程内管理試験及び判定基準

工程内管理	管理項目	試験方法	判定基準
工程内管理1	溶解確認	目視確認	原料が完全に溶解していること。
工程内管理2	pH	pH測定法	●●~●●
工程内管理3	性状	目視確認	無色澄明であること。
	類縁物質	HPLC	類縁物質Aは●%以下
工程内管理4	微生物限度	微生物限度試験法	●●cfu/mL以下
	密封性	自動リーク試験機	漏れのないこと。

表2. 各原料の規格

原料(日局)	管理項目	試験方法	管理規格
原薬A(日局)	外觀	外観確認	●●色の粉末結晶である。
	確認試験	IR	参照スペクトルと一致する。
	含量	HPLC	●●%~●●%
	類縁物質A	HPLC	●●%以下
	類縁物質B	HPLC	●●%以下
	その他の類縁物質	HPLC	●●%以下
	重金属	日局の手順に準ずる。	●●ppm以下
	乾燥減量	日局の手順に準ずる。	●●%以下

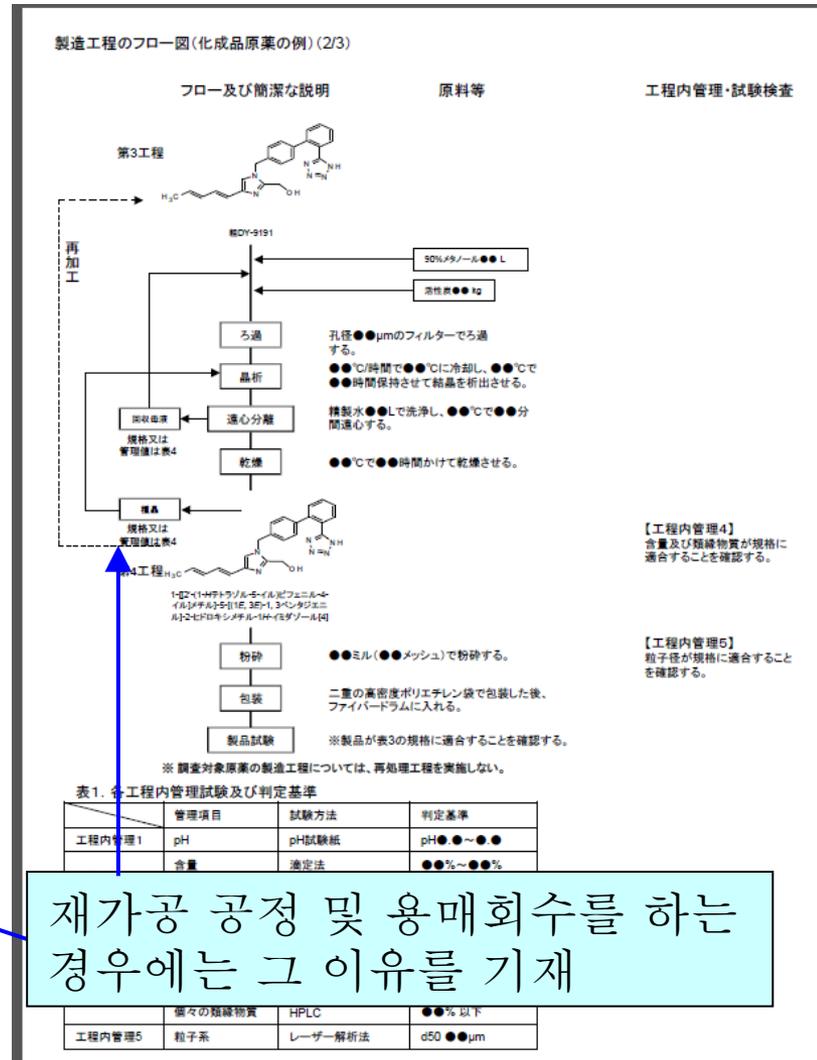
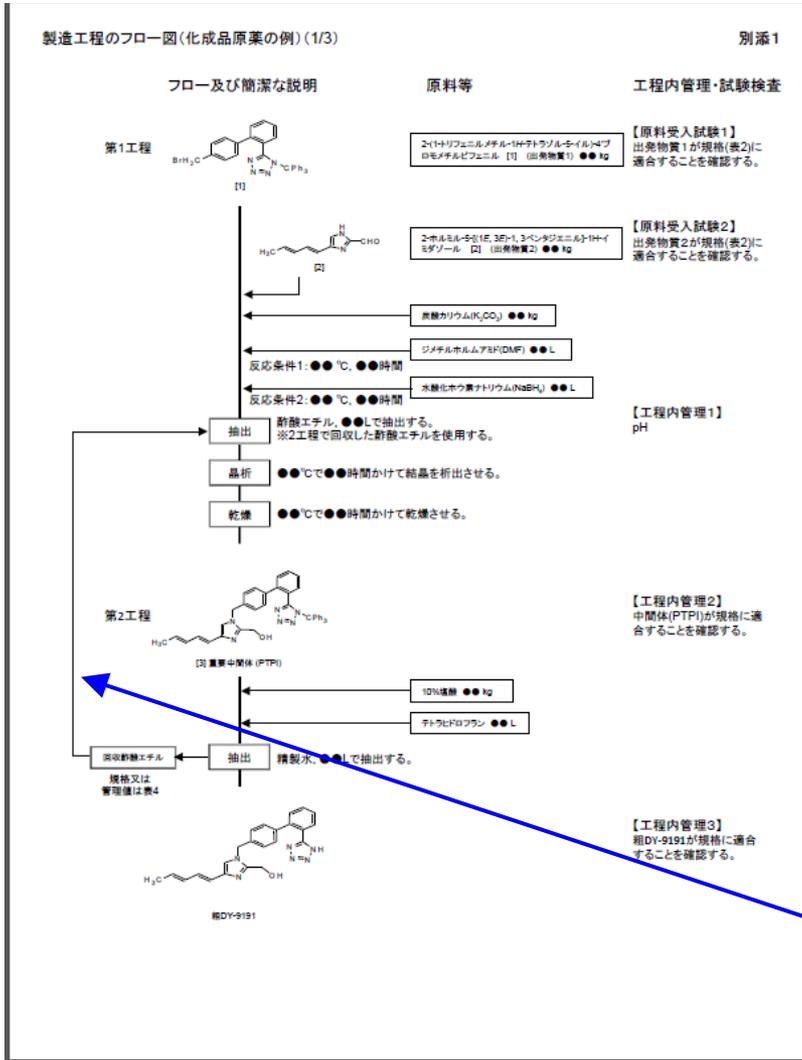
제조소 책임자의 서명(원본)

本フロー図は、「●●(調査申請品目名)」の実際の製造工程と相違ないものであり、かつ、製造販売承認書の内容と齟齬がないものです。

製造管理者 署名・日付

제조공정의 흐름도 (2)

【주의사항】 용매, 모액, 결정 등의 재이용, 재가공, 재처리 유무를 기재하여 주십시오. (용매 및 결정의 재이용, 재가공 공정 및 재처리 공정을 하지 않는 경우에는 그 이유를 기재하여 주십시오.)



재가공 공정 및 용매회수를 하는 경우에는 그 이유를 기재

제조공정의 흐름도 (3)

【주의사항】 회수용매, 회수결정, 회수모액의 관리규격도 기재해 주십시오.

製造工程のフロー図(化成品原薬の例)(3/3)

表2. 各出発物質の規格

	管理項目	試験方法	規格
出発物質1	含量	滴定法	●●%~●●%
	乾燥減量	日局の手順に準ずる。	●●%以下
出発物質2	含量	滴定法	●●%~●●%
	重金属	日局の手順に準ずる。	●●ppm以下

表3. 製品規格

	管理項目	試験方法	規格
製品	含量	HPLC	●●%~●●%
	類縁物質A	HPLC	●●%以下
	類縁物質B	HPLC	●●%以下
	その他の類縁物質	HPLC	●●%以下
	重金属	日局の手順に準ずる。	●●ppm以下
	乾燥減量	日局の手順に準ずる。	●●%以下
	残留メタノール	GC	●●ppm以下
	残留THF	GC	●●ppm以下

회수용매, 회수결정,
회수모액의 관리규격

表4. 回収酢酸エチル、種晶及び回収母液の規格又は管理値

	管理項目	試験方法	規格又は管理値
回収酢酸エチル	含量	GC	●●%以上
	水分	KF	●●%以下
種晶	表3の製品の規格に準ずる。		
回収母液	類縁物質A	HPLC	●●%以下
	類縁物質B	HPLC	●●%以下
	その他の類縁物質	HPLC	●●%以下

本フロー図は、「●●●(調査申請品目名)」の実際の製造工程と相違ないものであり、かつ、製造販売承認書及び登録MFの内容と齟齬がないものです。

製造管理者 署名・日付

本フロー図は、「●●●(調査申請品目名)」の実際の製造工程と相違ないものであり、かつ、登録MFの内容と齟齬がないものです。

原薬等国内管理人 署名・日付

제조소의 책임자 및 MF 국내관리인 (MF
를 사용하고 있는 경우) 의 서명 (원본)

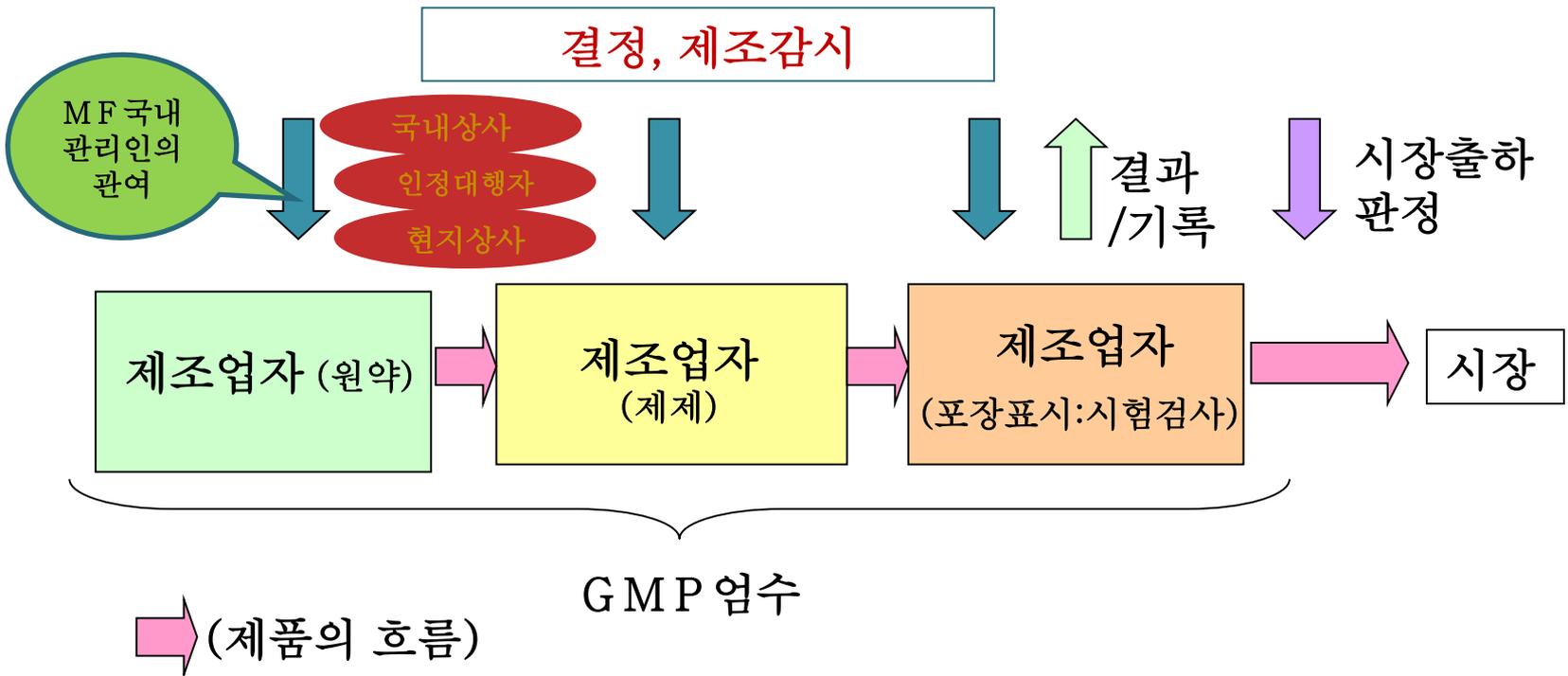
※注意事項

・無菌原薬の場合には、承認書に記載されている無菌ろ過に使用するフィルター孔径、フィルター完全性試験等の管理値及び規格についてもフロー図に記載して下さい。

GQP성령에 기초한 제조소 감시 시스템

제조판매업자

(GQP성령에 준한 품질관리 업무)



GQP: Good Quality Practice (의약품, 의약부외품, 화장품 및 의료기기의 품질관리 기준에 관한 성령)

제조판매업자의 사전조사로 부터

- * 제조관리 및 품질관리에 관한 기록이 없음
- * 조사대상품목의 제조에 필요한 제조설비가 없음
- * 조사대상 제조소에서 제조하지 않음
- * GMP관리가 부적절함

서면조사 시의 오류

주요한 승인서 · MF 기재내용의 누락

- * 실제 제조방법 · 규격 등의 오류
- * 제조시설 등의 기재 누락
 - 원약의 중간체를 다른 제조소에서 제조
 - 외부시험기관, 분쇄공정 뿐인 시설
- * 제조방법이 변경되어 있음
 - 변경 등록/경미한 변경 신고를 소홀히 함

【사례1】

조회사항을 제조소에 알리지 않고, MF국내관리인 본인판단에 의해 회답한 경우

【문제점】

- 제조 판매업자와 제조소(MF등록자) 모두 상황을 모름
- 제출 문서가 정확하지 않고 교체 · 정정이 반복됨

【대응】

- 제조 판매업자에게 상황을 설명
- 제조 판매업자가 외국제조업자에게 적절한 대응을 촉구
- 외국 제조업자의 책임자가 PMDA와 직접면담

【사례2】

MF국내관리인과 제조소 사이에 복수의 해외 에이전트가 관여되어있어, MF국내관리인과 제조소와 직접적으로 연락 하고 있지 않음

【문제점】

- 제조관리 및 품질관리 실태를 확인, 파악할 수 없음
실제 제조소 관리가 불충분
제조소에 문제의식이 없음
- 조회내용이 제조소에 올바르게 전달되지 않음

【대응】

- 서면조사에서 실지조사로 전환시킴
- 실지조사 시에 MF등록자의 의무를 설명
- 모든 중개인을 포함하는 연락체계 정비를 지도

【사례3】

MF국내관리인이 MF유지보수(기재의 정비·변경등록·경미한 변경신고서)를 과거에 입수한 이전정보를 기초로 시행함

【문제점】

- MF 등록 내용이 현행의 제조방법, 규격, 시험법과 다름
- MF 등록내용과 변경된 내용이 많음에도 경미한 변경신고로 대신함

【대응】

- PMDA품질관리부가 후생노동성에 보고
 - 제조판매업자, 제조소(MF등록자), MF국내관리인이 유통중인 제품의 안전성을 확인
 - MF의 변경등록 및 승인신청을 정정하여 실시
- =>자체적인 일시 출하정지, 리콜, 행정처분을 시행한 예도 있음

【사례4】

(제제) 의약품제조판매 승인신청서에서 인용된 MF번호가 다르거나, 부적절함

【문제점】

- 사용하고 있는 원약과 관계가 없는 MF번호를 기재하고 있음
- x 승인서에 기재되어야 하는 MF등록일 및 버전정보가 부적절함
20●●년●월●일 (제●회)
제조판매업자가 승인서 변경을 소홀히 함
제조판매업자가 제조소 등으로부터 정확한 정보를 얻지 못하고 있음
승인신청서에 MF등록일이 아닌 MF제출일을 기재
- 해당 제제에 사용되고 있는 원약과 다른약의 MF번호를 인용하고 있음

【대응】

- 승인서를 갖추지 않음을 PMDA가 후생노동성에 보고
후생성의 지도에 따라 제조판매업자가 시정

의약품 적합성 조사 결과 통지서(예)

(製劑の) 名称	一般的名称	
	販売名	●●錠 10mg
申請者名	●●製薬株式会社	
承認申請年月日又は承認年月日	平成23年●●月●●日	
適合性調査申請年月日	平成23年●●月●●日	
調査を行った製造所の名称	●●製造所 ●●工場	
調査を行った製造所の所在地	●●Street, 国名	
製造業者の氏名(法人にあつては、名称及び代表者の氏名)	●●製造所	
製造業者の住所(法人にあつては、主たる事務所の所在地)	●●Street, 国名	
製造業の許可区分又は外国製造業者の認定区分	薬事法施行規則第36条第1項第4号	
製造業の許可番号又は外国製造業者の認定番号及び年月日	AG●●●●●●●●●● 平成23年●●月●●日	
調査結果	医薬品医療機器総合機構における薬事法第14条第6項の規定に基づく適合性調査の結果、特に問題としなければならない事項はないと判断する。	
備考	<p>システム受付番号 : 51223*****</p> <ul style="list-style-type: none"> ・原薬「~一般名~」(MF登録番号○○○)についての適合性調査 ・原薬「~一般名~」の中間体(MF登録番号○○○)についての適合性調査 ・(後発品の場合)平成 年 月 日付差換えの申請書記載内容によりGMP適合性調査を実施 	

참고: 최근 GMP적합성 조사결과 통지서의 비고란에는 MF번호가 기재되어 있습니다.
(동일한 제조소, 동일한 일반명의 원약조사에 MF번호와 그레이드가 달라지는 오류를 방지하기 위함)

【사례5】

PMDA가 조회한 내용이 MF등록자(제조사)에 정확히 전달되지
않음

【문제점】

- MF 국내관리인이 조회된 내용을 이해하고 있지 않음
- 약제관련 지식 및 과학적인 지식의 부족

【대응】

- MF국내관리인의 책임을 숙지한 후 해당업무를 진행하도록 함
- MF국내관리인에게 최소한의 과학적 지식과 약사규제에 관한 이해를 요함

【사례6】

MF국내관리인이 적합성조사를 대응하지 못하고, 돌연 MF국내 관리인이 교체됨

【문제점】

- MF국내관리인이 자신의 역할을 숙지하고 있지 않음
- 새로운 MF국내관리인이 과거의 경위를 파악하지 않고 대응
- 제조판매업자가 제조소 관리감독을 소홀히 함

【대응】

- 새로운 MF국내관리인의 능력에 의존

【사례7】

MF의 기재내용이 너무 축약되어 있는 등 부적절함

【문제점】

- MF기재방법이 2005년2월10일 제정된 ‘후생노동성 식품국 심사관리과장 통지지침’을 따르지 않고 있음
- 2011년 3월까지의 기재가 적절히 실시되지 않음

【대응】

- MF등록자 스스로가 개선하도록 지도함
- MF국내관리인의 MF기재사항과 관련된 정보를 파악하고 이해하도록 함

실지조사 시의 부적합 사례

GMP 적합성 조사결과 「부적합」 사례 1

1. 조사대상

무균제제 제조소(동결건조제제), 정기조사

2. 위반조항 성령 제23조 제1항, 제24조 제1항

무균구역(그레이드A) 제조환경이 미비하여 무균보증이 결여됨

- (1) 멸균 후 바이알 및 고무뚜껑을 **밀폐하지 않은 상태로** 그레이드 B 에서 보관되고 이후 A로 이동되고 사용됨. 또한, 동결건조품이 개봉된 이후 **밀봉을 확인하지 않고 보호가 불완전한 상태로** 밀폐 실까지 **B의 복도를 경유하여** 이동됨
- (2) 무균충진작업과 바이알의 동결건조기로 반입 등 작업원이 항상 그레이드A가 요구되는 공간에서만 작업해야만 함
- (3) 위와 같은 제제화공정에 있어서 그레이드 A영역이 한방향 기류를 확보하지 않고 있다는 것을 **알고 있으면서도 개선하지 않음**

GMP 적합성 조사결과 「부적합」 사례 2

1. 조사대상

제조소(원약), 정기조사

2. 위반조항

성령 제6조, 제10조 제1항 제3호·5호, 제11조 제1항 제1호·2호,
제14조 제1항 제1호·2호, 제15조, 제16조 제1항 2호·3호,
제19조 제1항 제3호
대부분 기록이 없음

(1) 관리감독 시스템이 운영되지 않음

일탈관리, 고충처리(품질정보 관리) 등의 매뉴얼은 있지만
기록이 전혀 없음. 작업자가 「일탈」에 대해 인식하고 있지 않음
(능력, 교육훈련 부족)

(2) 시험데이터의 신뢰성 확보가 안됨

시험결과만 있고 시험기록이 전혀 없어 실시했는지도 불분명

(3) 실제 제조량에 대한 기록이 없음

수량, 수율이 불명확함. 남은 재료의 관리와 처리의 추적이 불가

GMP 적합성 조사결과 「부적합」 사례 3

1. 조사대상

제조소(무균원약), 정기조사

→ 무균화 공정이 없이 제조(충진)되어 시장으로 출하되는
제품도 있음

2. 위반조항 성령 제23조 제1항 제1호, 제24조 제1항 제1호·3호·7호(2)

설비·조작의 두 가지 측면에서 무균에 관한 보증이 결여, 미생물에 의한
오염 위험이 매우 높음

(1) 멸균 후의 1차용기의 취급

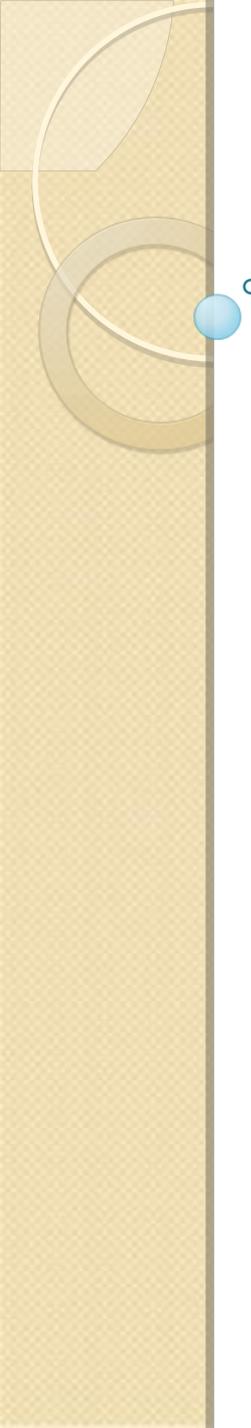
멸균 후의 용기는 **클래스 10,000의 환경에서** 취급되기 때문에 개
선되었지만 설치된 클린부스가 적합성을 띠지 못함

(2) 무균상태로 투입되어야 하는 원료의 투입환경이 미비

무균 구역에서 실시되어야 하는 투입이 **클래스10,000의 환경에서**
취급됨. 개선을 위해 클린부스를 설치했지만 그 디자인이 부적절
하여 무균적 환경이 인정되지 않음

(3) 작업 시에 작업자가 무균조작을 하지 않음

⇒무균조작에 관한 사전교육이 충분하지 않음



실지조사 시의 지적 사례

품질 시스템

- * 품질부문이 제조부문으로부터 독립되어 있지 않음
- * 외부시험검사기관, 제조위탁자, 주요한 원료의 공급업체의 이탈 및 변경이 신속히 통지되도록 품질계약이 체결되어 있지 않음
- * 외부시험검사기관, 제조위탁자, 주요원료 공급자를 감사할 때 원료의 종류, 시험결과의 항상성, 과거 감사결과 등을 기초로 하지 않음

문서관리

- * GMP문서의 보관기간을 GMP성령이 규정한 제품유효기간에 1년을 더한 기간으로 하지 않음
- * 품질관리부문과 제조부문에 배포된 GMP문서를 작업자가 자유롭게 복사하는 등 관리가 소홀함
- * 가장 최근의 문서가 필요한 곳에 배포되어 있지 않음
- * 가장 새로운 제조소 도면을 보관하고 있지 않음

<참고>

GMP성령에서 정하고 있는 문서보관기간

- * 일반의약품 : 문서작성으로부터 5년간 또는 유효기간에 1년을 더한 기간(더 길게 보관할 수 있는 방법을 선택한다)
- * 특정생물유래 의약품(혈액, 체액 등) : 기존 유효기간에 30년을 가산한 기간
- * 그 외의 생물유래·세포조직 의약품 : 유효기간에 10년을 가산한 기간

자가점검

- * 자가점검실시자의 자격요건이 없음
- * 점검실시자가 자기의 소속된 부서를 점검함
- * 정해진 기간 내에 GMP과장통지로 표시된 모든 점검 항목에 대해 자가점검을 실시하고 있지 않음
- * 자가점검 결과를 근거로 한 개선사항에 대해 담당부서가 보고할 수 있는 절차가 없음

위생관리

- * 제조영역의 청소절차를 문서화 하지 않음
- * 창고(제품창고)의 청소확인이 불충분하여 쓰레기가 쌓여 있거나 제품라벨이 뜯어져 바닥에 떨어져 있음
- * 제조영역 입실 전 사용하는 손 세정제의 사용기간이 없음
- * 제조영역에 들어가기 전 손 소독제의 경우 다수의 사용자가 세면대에 담겨져 있는 에탄올을 공용으로 사용
- * 작업대에 흘린 원재료를 재사용함

방충방서

- * 제조구역의 방충방서 관리에 관한 모니터링 장소가 정확한 데이터에 기초하여 결정되어 있지 않음(조사 시에 죽은 벌레들과 새의 깃털 등을 확인)
- * 벌레와 쥐똥을 놓는 장소가 불충분하고 적절한 대책(원인분석, 방지책 등)이 실시되고 있지 않음

교육훈련

- * 교육계획서가 모든 부서를 대상으로 작성되어 있지 않음
- * 대상자 전원이 교육을 받았다는 것이 확인되도록 대상자 리스트를 작성하고 이를 확인하고 있지 않기 때문에 결석 인원의 집계가 안됨
- * 교육결과를 객관적으로 평가하고 있지 않음
- * 교육훈련으로 실시한 내용의 기록이 없음

밸리데이션(Validation)

- * 제조시설, 기기의 일부 변경에 따른 밸리데이션이 시행되지 않음
- * 밸리데이션 계획서 및 보고서가 책임자에게 승인(확인 서명과 서명일 명기)된 GMP문서가 아님
- * 프로세스 밸리데이션의 일탈에 관하여 소급조사를 포함한 구체적인 처리 내용을 기록하고, 검증 성립 요건에 영향이 없는지를 결과보고서에서 기술하고 있지 않음

정기조사

- * 공정관리 및 제품품질의 비교검토가 정기적으로 시행되지 않음
- * 공정 파라미터의 조사 시 트렌드 해석이 병행되지 않으므로 조사결과를 공정관리의 개선에 적용하고 있지 못함
- * 시험결과만 검토할 뿐 결정적인 프로세스의 파라미터로는 활용하고 있지 않음

세정 밸리레이션

- * 기기 세정방법의 유효성이 확인되지 않음
- * 세정방법이 아직 확립되지 않은 품목(예:연구개발단계에 있는 품목)을 사용한 기기의 청결도는 확인할 방법이 없음

변경관리

- * 변경관리 기록에 문서관리 번호도 없고 변경관리 책임자의 검토도 없이 변경관리 절차를 지키지 않고 있음
- * 변경관리를 수준별로 구별하고 있는 경우로 분류법이 제품 품질의 영향을 적절히 반영하고 있지 않아 그 타당성 확인이 어려움
- * 제조방법의 변경 시 변경관리 절차를 따르고 있으나, 밸리데이션 검증을 포함하고 있지 않음

일탈관리 (1)

- * 일탈관리 절차에 의해 관리되지 못하는 일탈 사례가 있음
- * 재발방지를 위한 일탈 종류 및 발생빈도 등을 분석하지 않음
- * 일탈 처리 조사 시 품질에 미치는 영향평가를 시행하지 않음
- * 장비의 정기점검에서 이상이 발생하는 경우 시험·제조된 품목에 대한 영향평가를 실시할 절차가 없음

일탈관리 (2)

- * 일탈의 개선조치가 확실히 종료될 때 까지의 추이가 확인되고 있지 않음
- * 기기 이상 등 위험방지를 위한 긴급처리 규정이 없음
- * OOS 처리과정 중 시험실의 실수를 인정하지 않고 제조 상황 등에 대한 충분한 조사 없이 재시험을 실시함

고충 · 회수처리

- * 고충처리 작업이 품질부문에서 관리되지 않음
- * 재발방지 조치에 대하여 영업부문의 의견이 중시되고 GMP문서의 최종승인을 영업부문에서 하고 있음
- * 고충처리 절차에 따라 실시된 작업의 기록양식이 없고 기록이 보관되고 있지 않음

출하관리

- * 출하 판정시 까지도 원 데이터를 기본으로 시험기록을 검토한 자료가 없음
- * 출하판정을 실시하기에 앞서 평가되어야 할 항목 (변경관리, 일탈관리 등)이 규정되어 있지 않음

원재료 · 중간체 · 제품관리

- * 원재료 반입시 검수작업을 하지 않음
- * 원재료 반입 시험시 공급업자의 적격성 평가가 생략되고 있음
- * 원재료의 반입 시험시 적절한 시험과정보다 간소화하거나 공급업자의 시험 성적서를 확인하지 않음
- * 원료의 사용기간 및 재시험 후의 유효기간이 과학적인 근거에 의해 설정되어 있지 않음
- * 회수용매의 규격 및 시험방법, 반복사용 횟수에 대해 과학적인 근거가 설정되어 있지 않음

시설 · 기기 관리

- * 시설의 보전 · 수리에 대한 지침이 없음
- * 대상 설비 전체의 유지관리 계획서가 작성되어 있지 않아 기한 내에 완료되지 못함
- * 설비기기의 유지관리를 외부에 위탁하는 경우, 실시항목의 사전확인 및 보고서의 내용확인을 하고 있지 않음

제조관리

- * 승인규격을 준수한 원료를 사용하고 있지 않음
- * 원재료의 중량기록이 제조기록에서 누락됨
- * 제조에 사용되는 시약에 개별 로트 번호가 없고 조제기록도 작성되어 있지 않음
- * 제조지도자가 제조지도서를 작성하고 있지 않음
- * 승인신청서의 제조조건에 규정된 파라미터의 관리 기록이 없음

제조관리

- * 승인 신청서에 규정된 공정관리 실시기록이 없음
- * 일괄 혼합을 실시하는 경우 혼합 전 모든 재료가 해당 공정의 원료규격에 적합한지 확인하고 있지 않음
- * 포장공정의 작업기록이 없음
- * 포장공정시 표시라벨을 기록하지 않고 사용한 표시 라벨 견본도 제조 기록에 남겨두지 않음
- * 최종 출하 라벨은 제조부문에서 발행하지만, 품질부문이 그 내용의 적합여부를 확인하지 않음

보관 · 구분

- * 시험에 대한 합격, 불합격 상태관리를 하고 있지 않음
- * 불합격품, 재 시험품에 표시가 없어 구별 불가능
- * 원료의 로트 번호가 없음
- * 원재료를 로트 단위 또는 관리 단위로 명확히 구분하여 보관하고 있지 않음
- * 냉장실 내의 온도분포(여름과 겨울의 온도 차)에 근거한 실온 측정위치를 설정하고 있지 않음

시험실 관리 (1)

- * 저울의 일상적인 점검에 사용되는 표준분동을 정기적으로 교정하지 않고 있음
- * HPLC를 이용하기 전 시스템 적합성을 평가하지 않음
- * 시험기록서 및 시약조제 기록은 조작지침을 따르지 않고 있으며 결과만 기록하고 있음
- * 회수용매의 규격, 시험방법, 사용횟수를 고려하지 않고 있음
- * 온도관리가 필요한 시약 보관구역의 온도관리가 안됨

시험실 관리 (2)

- * 분말 pH 표준시약의 사용기한에 근거가 없음
- * 반입시험, 공정관리시험, 제품시험, 견본품 샘플링의 절차와 기록이 없음
- * 외부 위탁시험 결과 보고서를 조사 보관하지 않고 있음
- * 시험결과 이상의 원인이 표준품의 품질에 있음에도 불구하고 표준품의 품질확인을 하지 않음
- * OOS발생시 재 샘플링 방법 및 시험결과의 취급절차를 정하고 있지 않음

제조용수 관리

- * 품질시험의 샘플링을 사용 장소에서 실시하고 있지 않음
- * 채취한 물의 시험시까지의 보관기간 등이 규정되어 있지 않음
- * 정제수의 모니터링시 경보수준을 초과 했음에도 불구하고 조사하거나 기록을 남기지 않음
- * 정기적인 소독에 사용하는 증기의 품질이 확인되지 않음

공조관리

- * 정기적인 누수 시험 결과를 반영한 HEPA필터 교환 빈도가 설정되어 있지 않음
- * 차압관리를 담당하는 필터의 경고수준 및 경계수준에 대한 설정이 되어 있지 않음
- * 공조 배기 측에 설치된 외부집진기와 공기흡입 입구가 나란히 설치되어 있음

무균성 보증 (1)

- * 무균제조시설 작업 중 환경 모니터링이 되지 않음
- * 클래스100인 부스 내의 환경을 적절히 평가하지 않음
- * 생균수 시험의 배양기간이 공정서에 규정된 기간보다 짧고 그 타당성의 표시가 없음
- * 무균영역에서 착용하는 의류에 얼굴 노출 부위가 커서 오염의 우려가 있음
- * 무균여과 공정 후에 사용되는 제조라인 내를 증기멸균을 실시하고 있지만 외부공기가 침투할 수 있음

무균성 보증 (2)

- * 제품 제조기록에 일차용기 로트 번호 기록과 멸균기록이 없음
- * 용액의 무균여과 필터에 대하여 성능실험을 하고 있지 않음
- * 무균화된 원료의약품을 취급하는 영역의 층류상태 여부(Laminar flow)를 확인 하고 있지 않음
- * 충전실의 클린부스 내에 오염 원인이 되는 기록용지 등이 반입되고 있음
- * 운송시에 사용하는 용기의 밀폐성을 확인하고 있지 않음

무균성 보증 (3)

- * 무균제제의 외관 육안 검사원 교육 시 사용되는 불량품 견본 대한 품질관리부문의 승인이 없음
- * 고압증기 멸균기의 멸균검증에는 제조소에서 검출된 균을 BI로 이용하고 있지만 그 열 저항성이 고려되고 있지 않음
- * 터널멸균기 내부에 녹이 보이지만 제거되지 않음

오염방지 : 봉쇄

- * β 락탐계 항생제를 제조하는 건물에서 다른 제조품으로 오염될 가능성이 있음
 - * 각 작업실의 배기구에 필터가 없음
 - * 집진기 백필터 교환 및 공조기의 HEPA 필터 교환 시에 β 락탐계 항생물질의 분산 방지책이 없음
 - * β 락탐계 항생물질 제조소의 분산 모니터링이 실시되고 있지 않음
 - * β 락탐계 항생물질을 제조하는 건물의 출입동선이 착의·탈의실과 교차되어 있음

오염방지 : 봉쇄

- * β 락탐 원약 및 제제가 공용제조건물에서 취급되는 비 β 락탐 원약, 재료, 직접자재, 제제를 오염시킬 가능성이 있음
- * 창고를 비 β 락탐 원약/제제와 공유하고, 생산지역의 원약 반입루트 (복도)도 공유되고 있음
- * β 락탐 제조영역에서 취급하는 제조기록 등의 GMP 문서를 β 락탐 제조영역에서 반출하고 일반 영역에서 보관하고 있으며, 문서의 적절한 취급방법을 정하고 있지 않음
- * β 락탐 제조영역에서 충전한 바이알을 반출 후 2차 포장하기 까지 바이알의 파손이 발생한 경우의 대응방법을 규정하고 있지 않음
- * 실험실에서의 β 락탐계 물질의 비산방지 대책을 강구하고 있지 않음

기타

- * 제조지시서의 파라미터 허용치와 MF 파라미터가 일치하지 않음
- * 제조·품질관리에 사용하는 시스템에 대한 접근제한이 없음



실지조사 시의 유의사항

실시조사 전 · 조사 중의 유의사항 (1)

- * 제조소의 설비 등이 일반적인 상황과 다른 경우 사전에 그 상황을 알려주시기 바랍니다.
 - 예를 들어, 조사대상 제품에 관계되는 영역이 공사 중이거나 설비이전 중임에도 불구하고 사전에 상황설명 없이 조사를 개시한 사례가 있습니다.
- * 출입제한과 인원제한이 있는 영역이 있는 경우에는 미리 연락을 주시기 바랍니다.
 - 조사를 시작 할 때 명확한 설명 없이 제조영역 입장이 거부된 경우가 있습니다. 경우에 따라서는 조사의 지속이 어렵습니다.

실지조사 후의 유의사항 (1)

- * 실지조사 시 조사 중에 발견 된 점을 기술합니다. 설명하는 내용은 PMDA에서 협의한 후 개선 확인이 필요하다고 판단되는 부분에 대하여 지적사항을 서면으로 통지합니다. 이후 신속하게 개선 보고서를 제출 할 수 있도록 준비해 주시기 바랍니다.
- * 지적사항의 의도를 바르게 이해한후에 개선조치를 실시하여 주시기 바랍니다.
- * 개선 보고는 구체적인 자료로 제출하여 주십시오.
 - * 개선이 완료된 사항에 관해서는 도입시기, 개정 지침의 사본 또는 그 운용상황을 촬영 한 사진 등
 - * 관련 교육훈련 결과 등도 제출하여 주십시오

실시조사 후의 유의사항 (2)

- * 제출기한에 개선이 이루어지지 않는 경우에는 구체적 개선 계획을 제시하여 주시기 바랍니다.
단, 미비사항은 위험 크기에 따라 계획만으로는 적합판정이 불가한 경우가 있습니다
- * 개선계획, 개선완료까지의 대처 방법, 계획의 내용(지침 개정안 등), 완료예정일에 대한 정보가 포함되도록 작성하여 주시기 바랍니다.
- * 개선계획을 제출한 경우 개선이 완료된 시점에 개선이 완료된 것을 증명하는 보고서를 반드시 제출하여 주시기 바랍니다.



경청해 주셔서 감사합니다.