

식약처의 PIC/S 가입에 따른 대응 전략

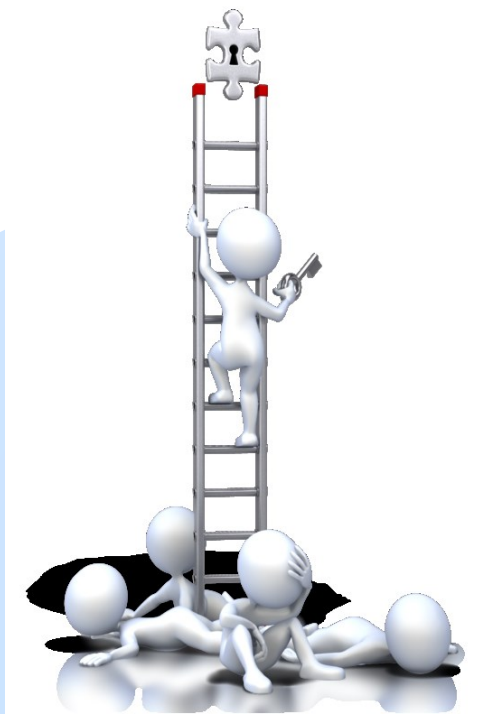
Domestic Strategy to Respond to the Signing of PIC/S Membership

**A Successful Journey Begins
with a Good Start.**

Date: 2015년 06월 30일

강 호 경 (Hokyung Kang)

(주)바이오써포트 (Bio-Support)



Contents



A. 새로운 GMP 패러다임에 대하여
About the new GMP Paradigm

B. 최근 GMP동향 및 이해
GMP Recent Trends and Understanding

C. Global GMP 접근 전략
Global GMP Approach Strategy





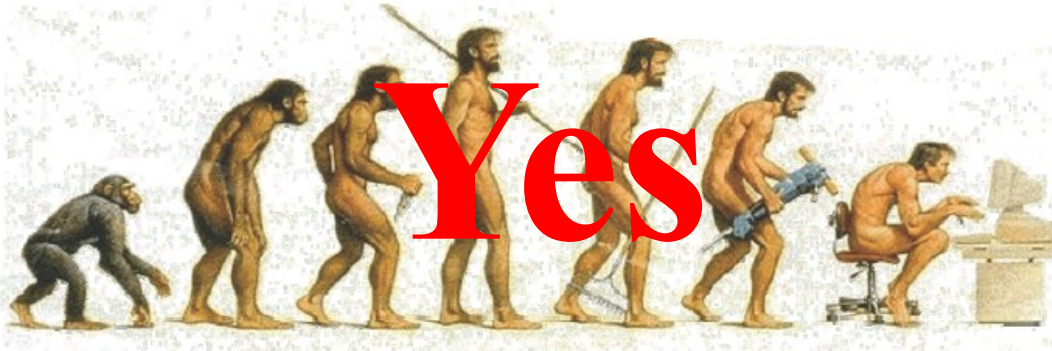
A.

새로운 GMP패러다임에 대하여

About the new GMP Paradigm

GMP 는 지속적으로 진화하고 있다.

GMP is constantly evolving.



- Quality Control – inspection / testing
- Quality Assurance – prevention
- Quality Management – design, develop, implement
- Quality Systems – integration

Quality Management = PQS



PIC/S 가입; 새로운 품질개선태세의 시작

APPLICANTS	ACRONYM
Brazil's Agência Nacional de Vigilância Sanitária	ANVISA
Hong Kong SAR's Pharmacy and Poisons Board	PPBHK
Japan's Ministry of Health, Labour and Welfare & Pharmaceuticals and Medical Devices Agency & Japanese Prefectures	MHLW / PMDA
Korea's Ministry of Food and Drug Safety	MFDS
Turkey's Medicines and Medical Devices Agency	TMMDA
United Kingdom's Veterinary Medicines Directorate	VMD
PRE-APPLICANTS	
Armenia's Scientific Centre of Drugs and Medical Technology Expertise	SCDMTE
Mexico's Federal Commission for the Protection from Sanitary Risks – Ministry of Health (COFEPRIS)	COFEPRIS
Uganda's National Drug Authority	NDA

2012

KFDA는 2012년 4월 10일에 PIC/S가입 신청함

Japan and Korea to join PIC/S

Geneva (Switzerland), 19 May 2014:

The PIC/S Committee, meeting in Rome (Italy) on 15-16 May 2014, has invited Japan and **Korea to join PIC/S as of 1st July 2014**. Japan will become the 45th PIC/S Participating Authority and will be represented by the Pharmaceutical & Food Safety Bureau of the Ministry of Health, Labour & Welfare (MHLW), the Pharmaceutical and Medical Devices Agency (PMDA) and the GMP Inspectorates of Japan's Prefectures.

Korea's Ministry of Food and Drug Safety (MFDS) will become the 46th PIC/S Participating Authority.

Both Japan and Korea applied for PIC/S membership on 9 March 2012 and 10 April 2012, respectively.

2014.07~

KGMP의 국제조화가 가속화될 것임

Quality By Design
설계에 의한 품질

Validation
밸리데이션

Product Life
Cycle의약품
라이프 싸이클

Risk, Science & System Based Approach to GMP

***(위험, 과학 및 시스템을 기반으로 한
GMP에 접근)***

Quality Assurance 품질보증

Quality Risk Management
품질 위험경영

Pharmaceutical
Quality System
제약품질시스템

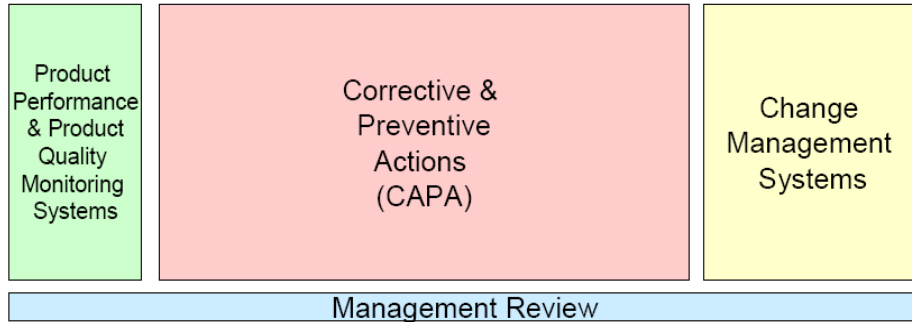
Process
Analytical
Technology
공정분석기술

What is the Future Interpretation of GMPs?

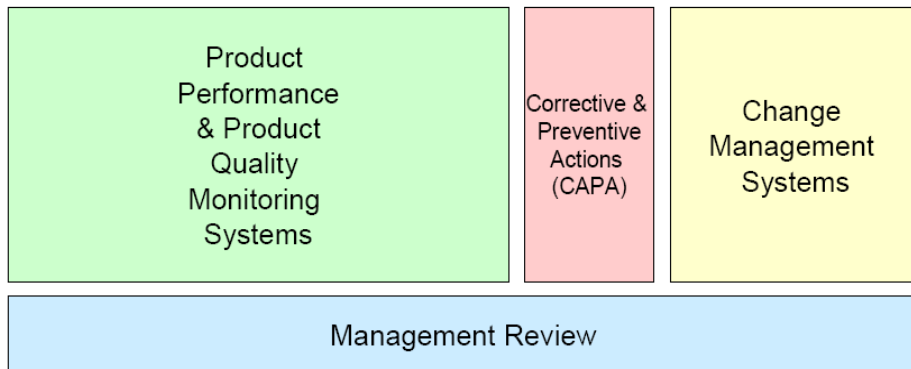
반응적에서



Traditional CAPA – Reactive Approach



Continual Improvement – Proactive Approach



예측적으로

최근 GMP의 Hot Issues

1. Product lifecycle을 기반으로 한 접근

2. Input-Process-Output
CMA(Critical Material Attribute) ↔

CPP(Critical Process Parameter) ↔

CQA(Critical Quality Attribute)

3. 위험, 과학 및 시스템을 기반으로 한
GMP에 접근

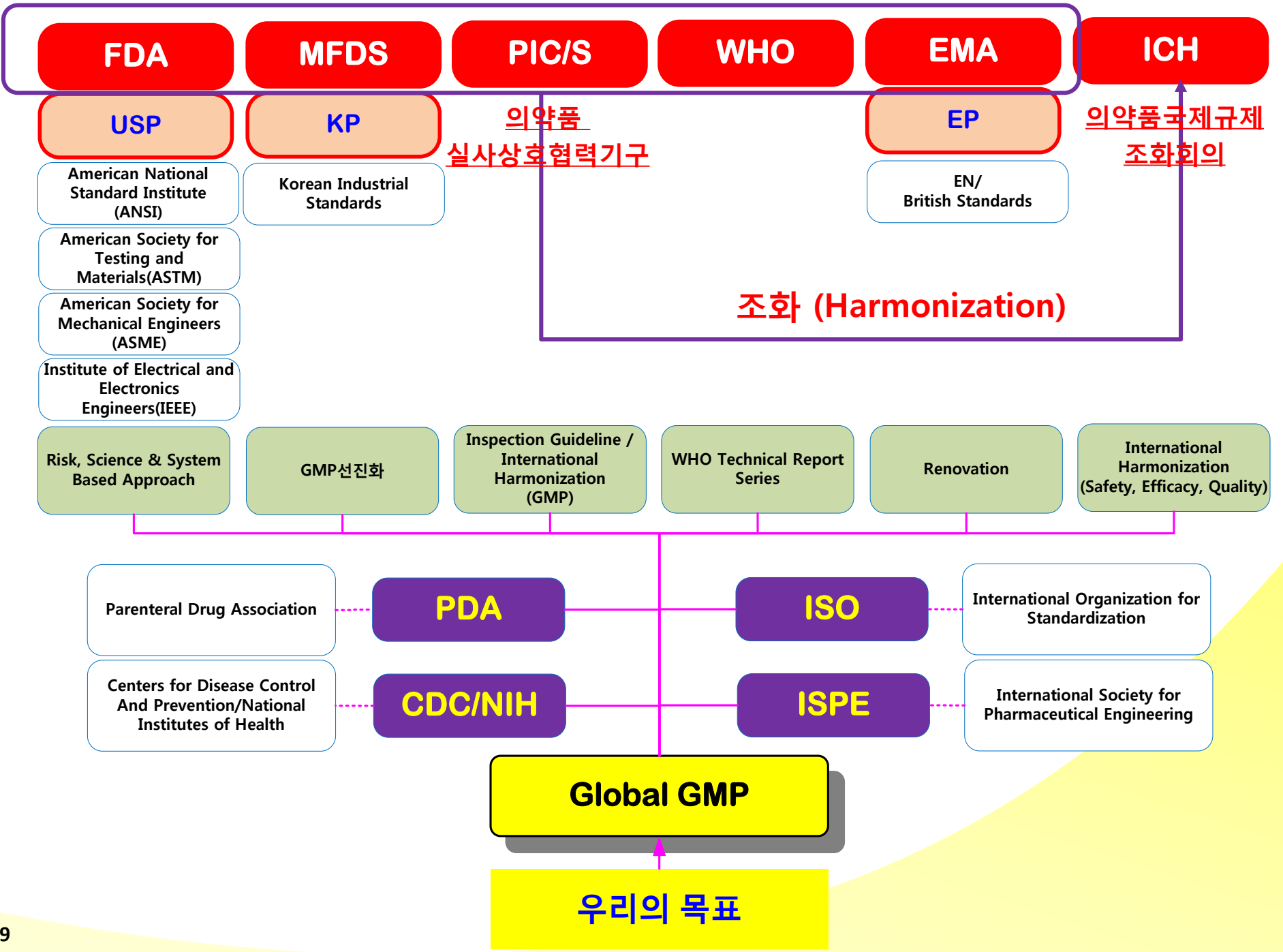
= Continual Improvement 지속적인 개선

출처: A Regulatory Perspective on the Current and Future State of
Pharmaceutical Quality, International Conference on Drug
Development, FDA, 2013

B. 최근 GMP동향 및 이해

GMP Recent Trends and Understanding





Introduction : PIC/S



The Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) was established in 1995 as an extension to the *Pharmaceutical Inspection Convention (PIC) of 1970.*

(의약품 실사상호협력기구)

PIC/S aims at harmonising inspection procedures worldwide *by developing common standards in the field of GMP* and by providing training opportunities to inspectors.

It also aims at facilitating co-operation and networking between competent authorities, regional and international organisations, thus increasing mutual confidence.

This is reflected in PIC/S' mission which reads as follows: *"To lead the international development, implementation and maintenance of harmonised GMP standards and quality systems of inspectorates (사찰단) in the field of medicinal products."*

PIC/S 가입의 이점

⑤ Sharing of information

GMP 실사 보고서를 공유함으로써 실사자원을 보다 유효하게 활용할 수 있다. PIC/S 회원이 되면 실사 당국이 실사의 증가를 줄이고, 특히 원료의약품 분야에서 실사비용을 절감할 수 있다.

⑥ Rapid alert system

PIC/S 회원이 되면 규제당국은 시판된 의약품의 제조단위에 품질문제가 발생했을 때 PIC/S의 'Rapid Alert and Recall System'에 의해서 자동적으로 정보를 취득할 수 있다.

'PIC/S 긴급경보' 이탈리아 수입 원료의약품 사용중지 조치(2104-07-11)

식품의약품안전처(처장 정승)는 '의약품실사상호협력기구(PIC/S)'의 긴급경보(Rapid Alert)에 따라 11일 이탈리아 제약사(SIMS)가 제조하여 국내로 수입된 원료의약품 '클로니딘염산염'과 '테트라히드로졸린'의 일부 제품에 대해 사용중지 조치를 취했다고 밝혔다.

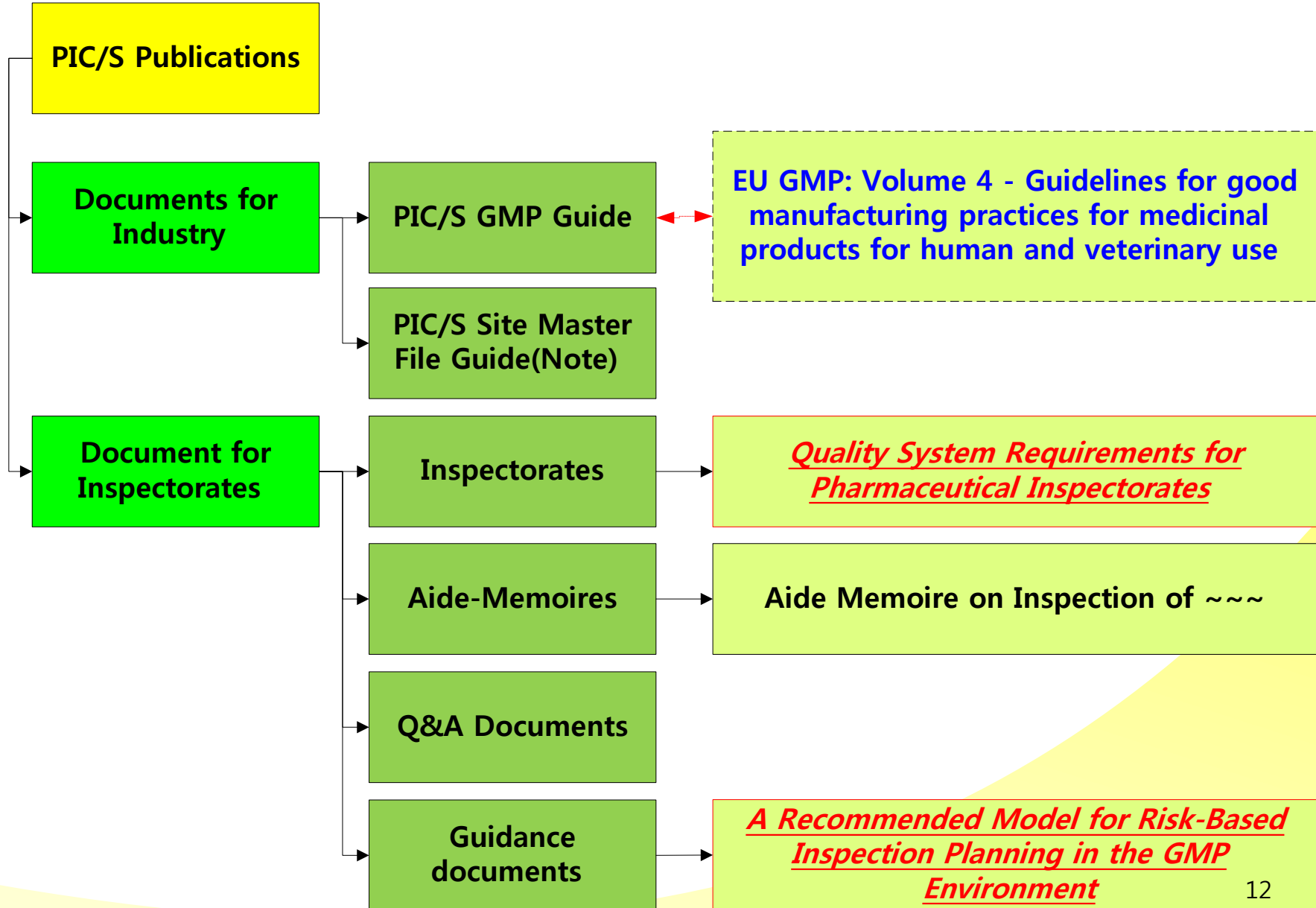
사용중지 대상은 드림파마가 2013년 5월에 수입한 '클로니딘염산염'(제조번호:167219)과 한불제약(주)과 대우제약(주)이 2013년 1월과 2012년 10월에 각각 수입한 '테트라히드로졸린'(제조번호:169891)이다.

이번 조치는 SIMS가 미 승인된 보관소와 작업실을 사용하는 등 의약품 제조 및 품질관리기준(GMP) 위반사항이 확인됨에 따른 것으로 안전성 문제와는 연관이 없다.

식약처는 드림파마, 한불제약, 대우제약에 해당 원료의약품의 즉시 사용 중지 및 원료 납품업체, 제품 현황 등 관련 자료 제출을 지시했으며, 향후 해당 원료를 사용하여 제조된 완제의약품도 회수할 계획이라고 설명했다.

참고로, 이번 조치는 우리나라가 올해 7월에 PIC/S에 가입 후 회원국 간 위해정보의 최초 공유에 따른 것이다.

PIC/S Publications; Infrastructure



ICH Quality Guidelines



"Quality" Topics



- Q1: Stability
 - Q2: Analytical Validation
 - Q3: Impurities
 - Q4: Pharmacopoeias
 - Q5: Quality of Biotechnological Products
 - Q6: Specifications
 - Q7: Good Manufacturing Practice
 - Q8: Pharmaceutical Development
 - Q9: Quality Risk Management
 - **Q10: Pharmaceutical Quality System**
 - Q11: Development and manufacture of drug substances(원료의약품의 개발 및 제조)
- Final Concept Paper ICH Q12: Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle (Step 1, 201409~)**

Q8	Pharmaceutical Development, 2009
Q8 TO ANNEX	Pharmaceutical Development Annex, 2007
Q9	Quality Risk Management, 2005
Q10	Pharmaceutical Quality System, 2008
Q11	Development and manufacture of drug substances(CHEMICAL ENTITIES AND BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL ENTITIES), 2012.05

ICH Quality Guidelines



Training Programme for Q8/Q9/Q10

Basic Training

Introduction to ICH and the new Quality Paradigm

ICH Q9: Quality Risk Management

How ICH Q8, Q9, Q10 Guidelines are working together throughout the product life cycle

<http://www.ich.org/products/guidelines/quality/training-programme-for-q8q9q10/presentations.html>

Enhanced Training Elements: Key Messages

Design Space

Control Strategy

Pharmaceutical Quality System

Quality Risk Management

Enhanced Training Element: Case Study

Product Development

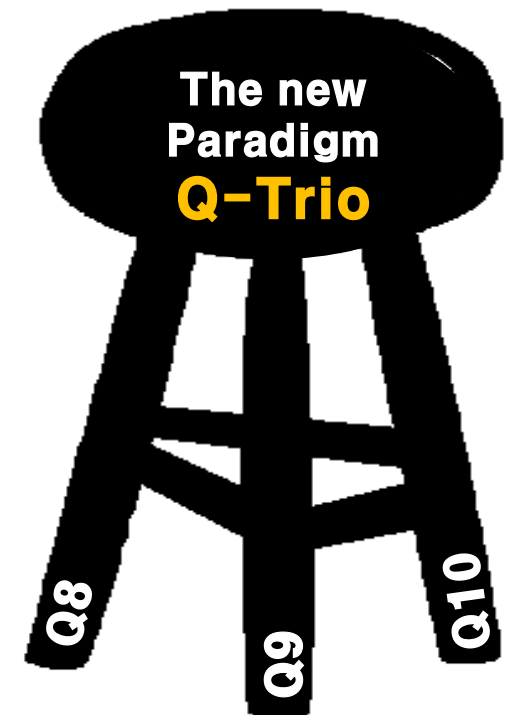
Regulatory Assessment

Manufacturing Implementation and PQS Considerations

Inspection

Questions & Answers Document

Report on ICH Q-IWG Activities



CGMP는 진화하고 있다.

PHARMACEUTICAL CGMPs FOR THE 21ST CENTURY — A RISK-BASED APPROACH

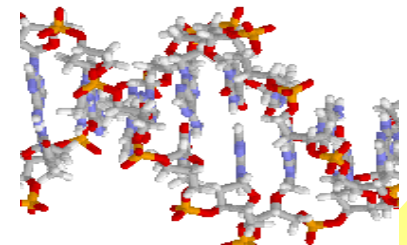
Department of Health and Human Services
U.S Food and Drug Administration

September 2004

FINAL REPORT

2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015 → 11년차

- ◆ Risk-based orientation
- ◆ Science-based policies and standards
- ◆ Integrated quality systems orientation
- ◆ International cooperation
- ◆ Strong public health protection



- *if a 10,000-unit lot with a 0.1 percent contamination level was sterility tested using 20 units, there is a 98 percent chance that the batch would pass the test.*
- 0.1%가 오염된 10,000개의 로트에서 20개를 무균 시험하였다면, 이 로트가 통과할 기회는 98%이다.

(cGMP: Guidance for Industry Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing, US FDA, 2004)

CGMP는 변하고 있다~새로운 GMP 패러다임



Pharmaceutical cGMP for the 21ST Century - A Risk-Based Approach Final Report

- Investigations Training Manual (ITM)
- Investigations Operations Manual (IOM)
- Compliance Program Guidance Manual (CPGM)
 - 7346.832 Pre-Approval Inspections/Investigations*
 - 7356.002 Drug Manufacturing Inspections*
- Inspection Guides
- Inspection Technical Guides
- Compliance Policy Guides



Risk & Science based Approach	Guidance for Industry - Process Validation: General Principles and Practices, US FDA, 2011
Science based Approach	Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing - Current Good Manufacturing Practice, 2004
Science based Approach	PAT - A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance, 2004
System based Approach	Quality Systems Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practice Regulations, 2006
Risk based Approach	Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures — Scope and Application

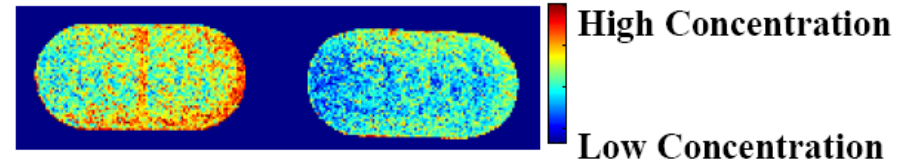
What is Quality?

The Patient Cannot “See” Quality

Which milk is subpotent?



Which drug is subpotent?



Subpotent: 보통 효력보다 약한

“Culture of Quality”

- *"An environment where each and every person understands and embraces their responsibility for protecting product quality and patient safety"*

모든 사람이 제품 품질과 환자 안전을 위한 그들의 책임을 이해하고 포용하는 환경)
(Mary Oates, ISPE CGMP Conference, June 2012)

- Potential characteristics of a quality culture 품질 문화의 잠재적인 특성
 - The organization and management have clear, visible and demonstrated support of product quality
조직과 Management가 제품품질의 명확하고, 알아 볼 수 있고 입증된 지원을 가지고 있다.
 - Decisions are made with patient needs in mind 의사결정을 환자 중심으로~
 - Investments are made supporting product quality 투자가 제품 품질을 지원하기 위하여~
 - Continual improvement is encouraged 지속적인 개선을 격려한다.

How do we get to “Desired State” – Industry?

- Commitment to quality, including: 품질에 전념은 다음을 포함한다.
 - Establishing effective pharmaceutical quality systems 효과적인 PQS의 구축
 - Maintaining, and modernizing as needed, equipment and facilities 필요에 따라 장비, 시설을 유지 및 **현대화**
- Adopt a “Quality Culture” 품질문화를 채택~~
 - Stress importance of product quality from the top down 제품 품질의 중요성 강조
 - Decision making with end-user / patient in mind 환자 중심의 의사결정
- Proactively monitoring products and processes using risk based approaches and modern analytical methods
위험기반 접근방식과 현대의 분석기술을 이용한 예측적인 모니터링 제품과 프로세스
- Anticipate supply problems 공급자 문제의 예상~~
 - Arrange for additional manufacturing capacity 부과적인 제조능력을 준비(확보)
 - Develop alternate supplies of components 구성품의 대체 공급자의 개발
- Invest in quality and continual improvement 품질과 지속적인 개선에 투자
 - Quality can pay for itself! 품질 그 자체에 지불하라

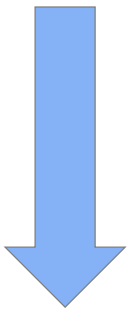
What is the Future Interpretation of GMPs?



출처: A Regulatory Perspective on the Current and Future State of Pharmaceutical Quality, International Conference on Drug Development, FDA, 2013

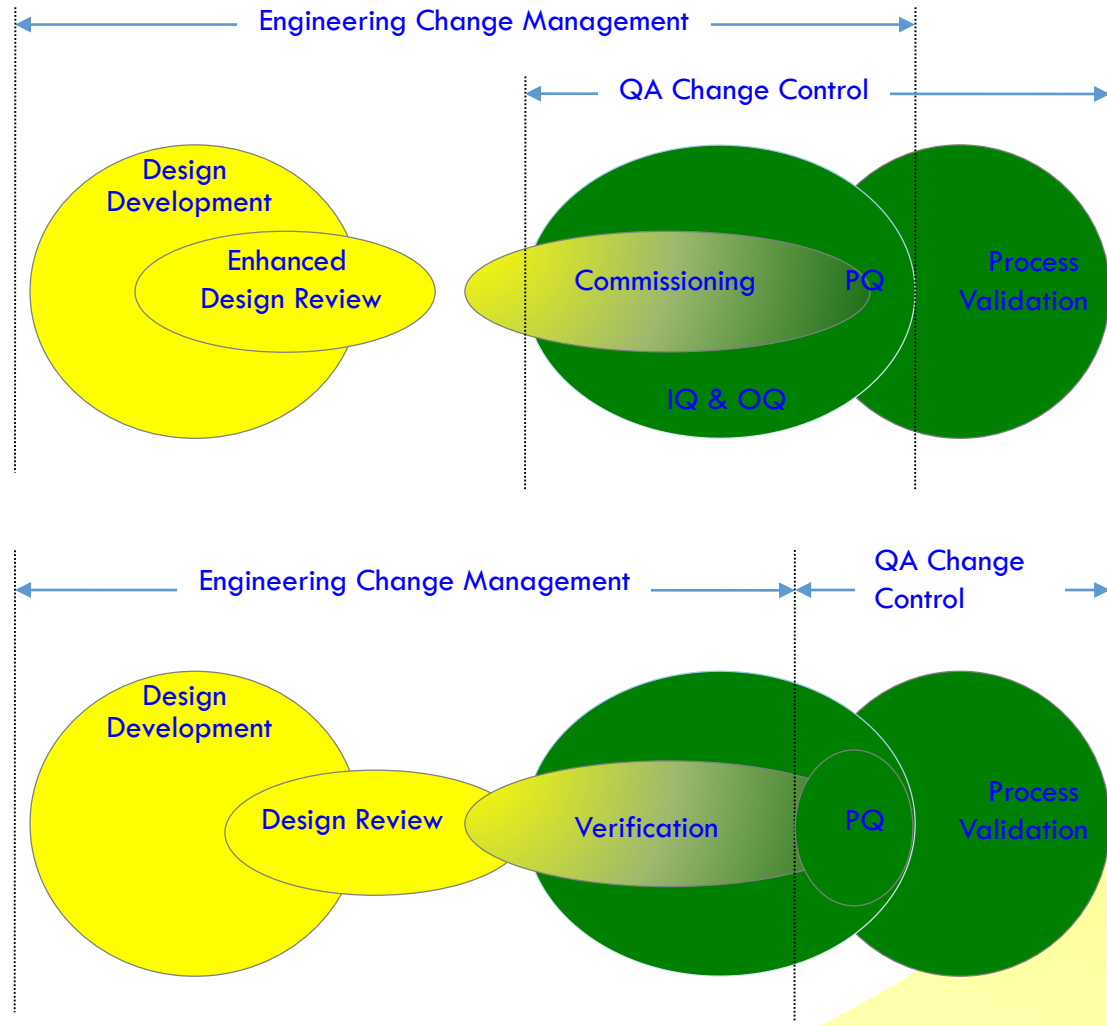
위험을 기반으로 한 밸리데이션의 새로운 접근방식

Current
Commissioning
& Qualification
Guidance
(ISPE)



New Risk-Based
Approach

American Society of
Testing Materials
미국 재료 시험 협회



ASTM E2500-07 Standard Guide for Specification, Design, and Verification of
Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment.

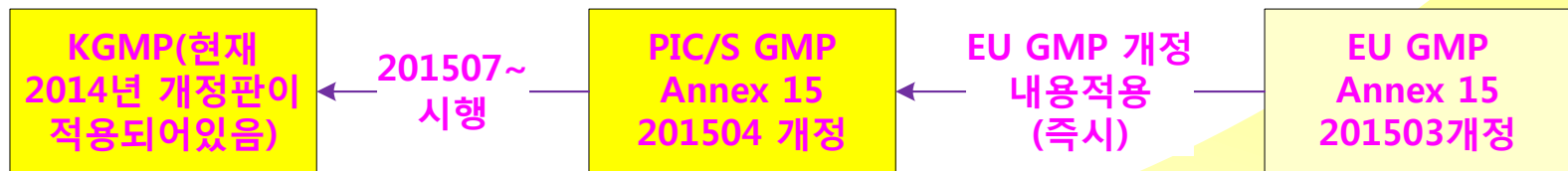
New Paradigm 새로운 패러다임

New Validation Guideline(EMA) – 새로운 밸리데이션 가이드라인

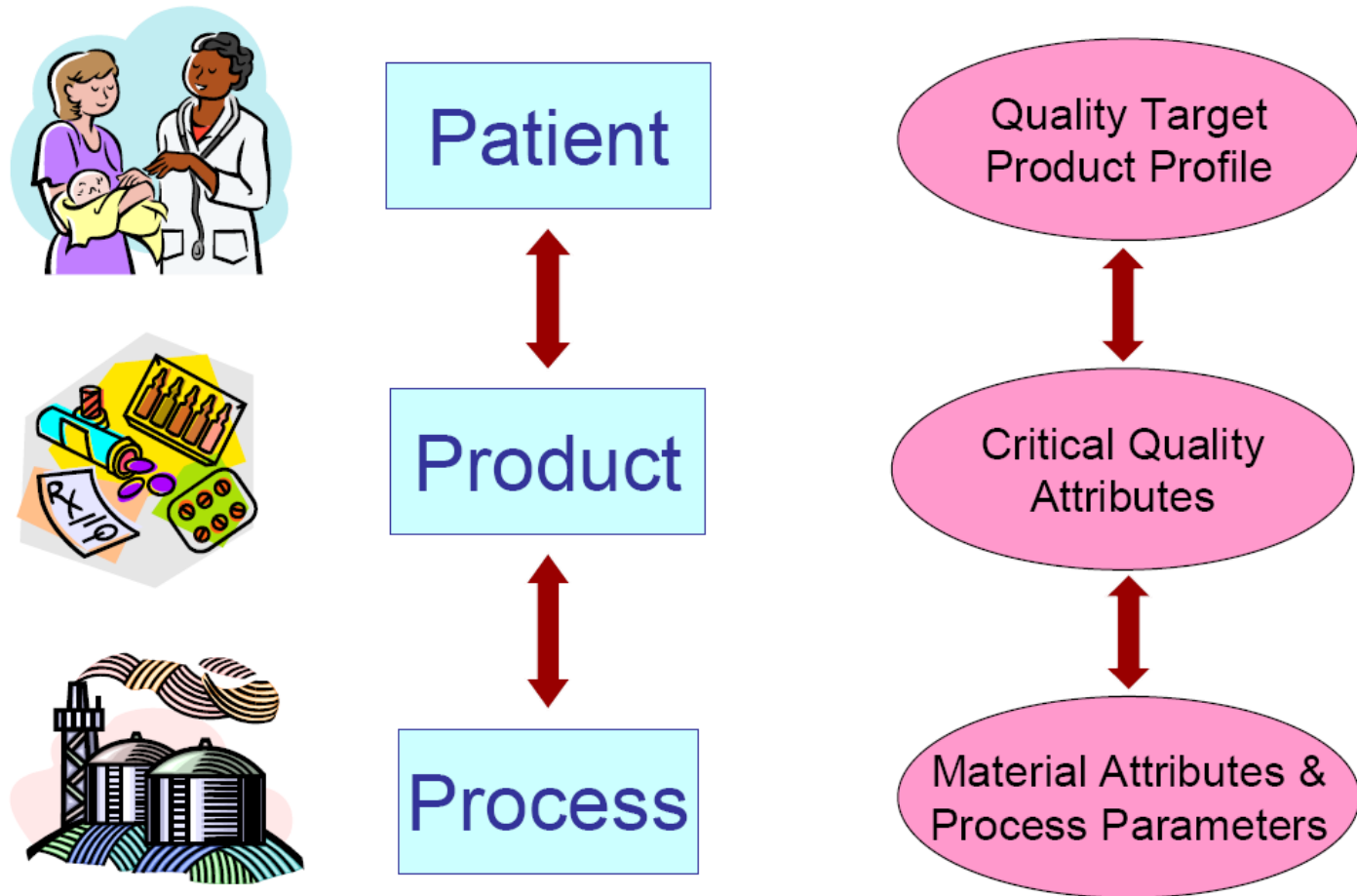
EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use
Annex 15: Qualification and Validation(201503)

General

A quality risk management approach should be applied throughout the lifecycle of a medicinal product. As part of a quality risk management system, decisions on the scope and extent of qualification and validation should be based on a justified and documented risk assessment of the facilities, equipment, utilities and processes. **Retrospective validation is no longer considered an acceptable approach**. Data supporting qualification and/or validation studies which were obtained from sources outside of the manufacturers own programmes may be used provided that this approach has been justified and that there is adequate assurance that controls were in place throughout the acquisition of such data.



Linking Process - Product - Patient



GMP의 진화와 대응전략

Quality Control Based Approach to GMP

Quality Assurance Based Approach to GMP
(Change Control, CAPA, Annual Quality Review, Validation)

Risk, Science & System Based Approach to GMP
(ICH Q8, Q9, Q10)

GMP에 대한 새로운 고민

새로운 GMP를 위하여 무엇을 준비하여야 하는가?

Goal

국내 제약업체가 선진 GMP와 전쟁에서
논리적으로~, 과학적으로~, 이겨야 한다.

Global GMP

유지단계
(Maintenance)

유지단계
(Maintenance)

유지단계
(Maintenance)

KGMP

유지단계
(Maintenance)

유지단계
(Maintenance)

도입 단계
(Implementation)

새로운 GMP패라다임에 접근방식을 개발한다.

품질 도구의 개발과 전산화(Robust)를 촉진하자

융합(KGMP+선진 GMP) PQS (Policy & SOP) 개발

전산화(Computerized System for PQS) 도입

통계 도구의 도입

C. Global GMP 접근 전략

Global GMP Approach Strategy



1. Global GMP Infrastructure를 구축해야 한다.

규정

FDA CGMP

EMA EU-GMP

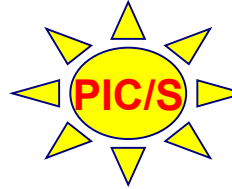
통일화



시험 문제

FDA ORA

통일화



문제 답안

For GEP

ISPE

For GMP

PDA

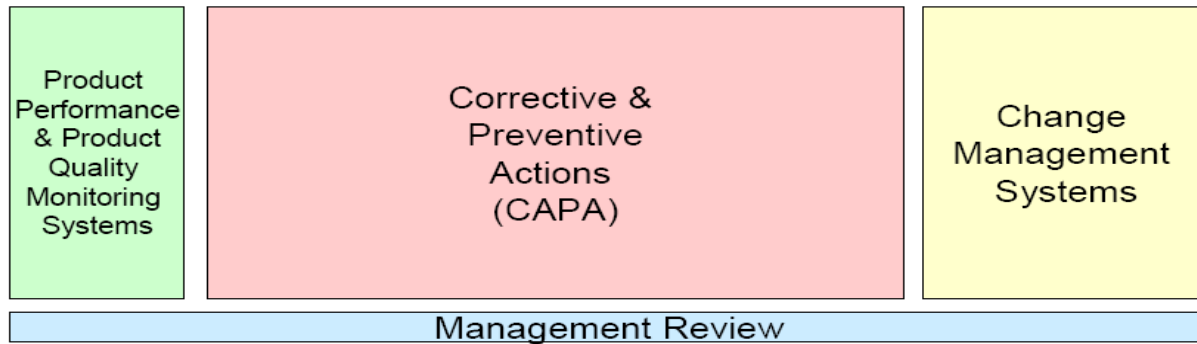
속전속결 전략을 위한
효율적인 **Training** 기법 필요!!!

GMP 관련 기반사업을 책임질 수 있는
글로벌 컨설턴트를 키워야 한다.

- QbD
Quality by Design
- PQS
Pharmaceutical Quality System
- PAT
Process Analytical Technology
- PA & PM
Process Analysis & Management
- RA & RM
Risk Analysis & Management
- CLS
Contract Lab. Services

Global GMP의 변화 방향

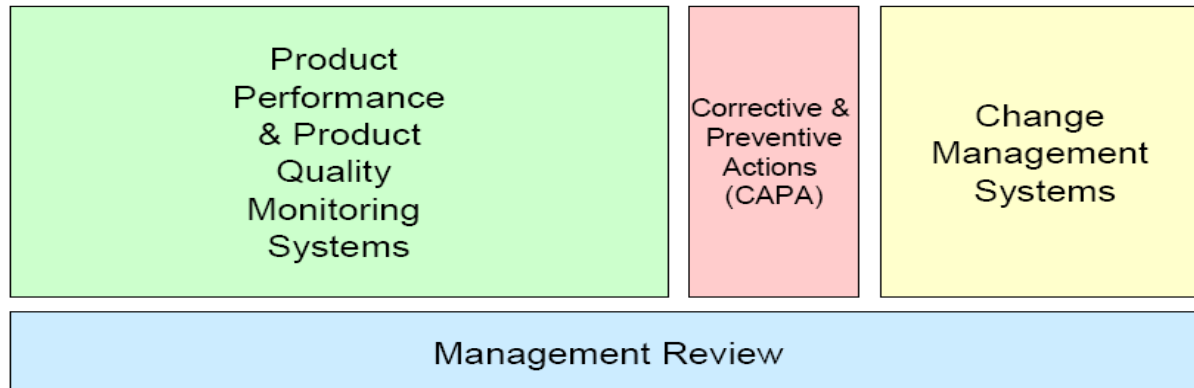
Traditional CAPA – Reactive Approach



반응적에서



Continual Improvement – Proactive Approach

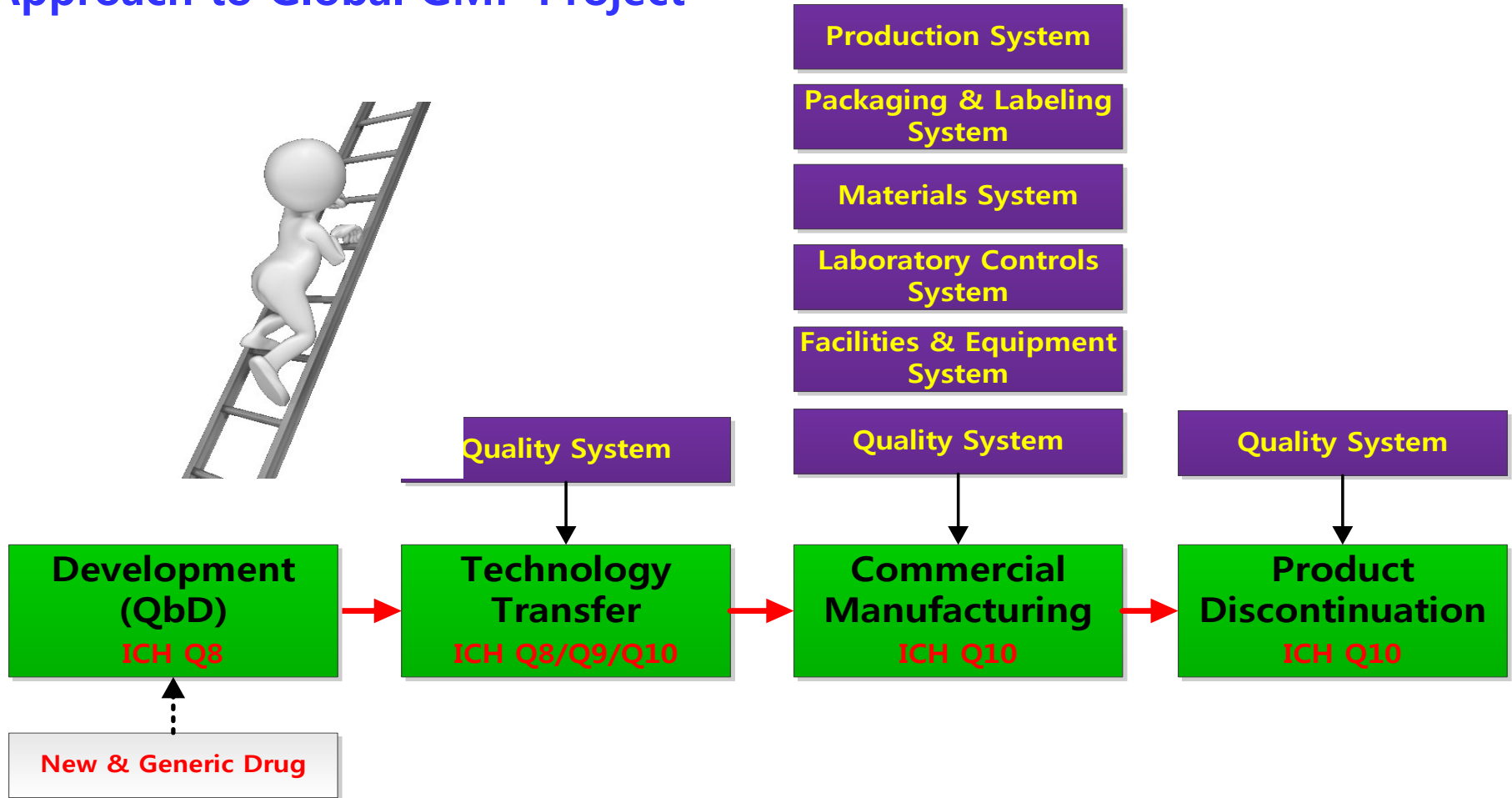


예측적으로

출처: A Regulatory Perspective on the Current and Future State of Pharmaceutical Quality, International Conference on Drug Development, FDA, 2013

ICH PQS에 의한 프로젝트 접근방식

Approach to Global GMP Project



2. Global Business Strategy 를 가져야 한다.

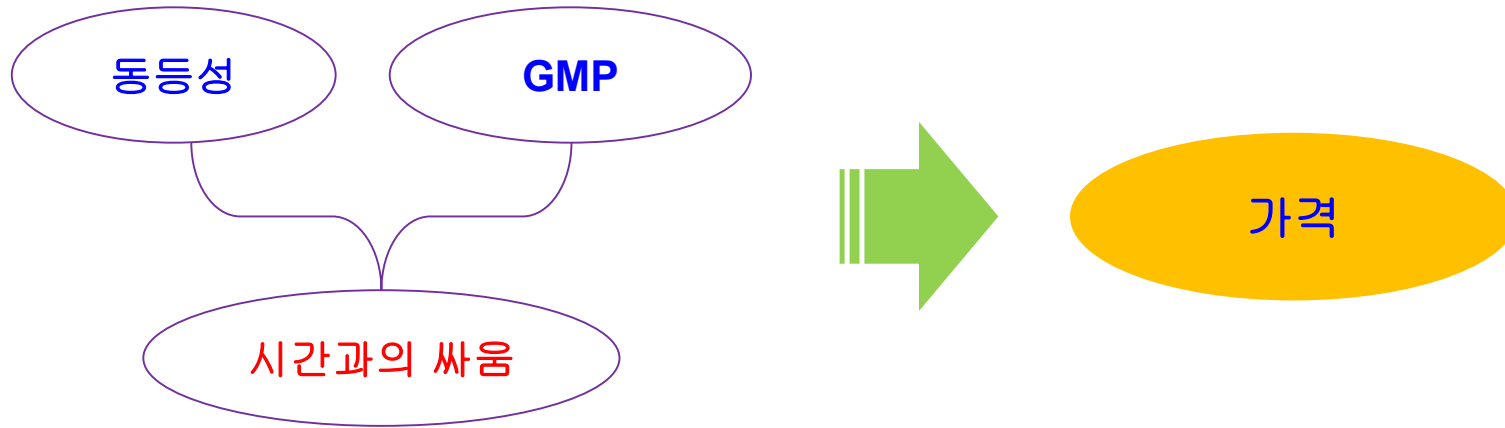
우리나라 제약산업의 미래는...

- 망하지 않는다. ▶ **망한다** (제네릭에 의존하여 약가싸움에 등골이 휘어서...)
- 누구든 신약만 개발하면 떼돈을 번다. ▶ **가능성은 있는데...** (글로벌 시장에 통할 수 있는 신약은???)
- 빈익빈 부익부 사업 구조다. ▶ **가속화 될 것이다** (약 50개사 정도만 제대로 된 제약기업이 될 듯...)

Solution

- **독특한 자기제품을 가져야 한다.**
 - 특화 된 특정 질환 의약품 중심으로 사업 구조 재편
 - 소량 다품종에서 다량 소품종이 아닌 한 품종에 올인하는 전략도 좋을 듯...
 - 항노화 & 웰에이징 관련 의약품, 뉴트라슈티컬 지향 의약품, 기능성화장품 지향 의약품 등
- **무조건 수출 중심의 사업구조가 되어야 한다.**
 - 국내 **GMP**는 **PIC/S** 중심으로 어차피 바뀐다. (어차피 **PIC/S** 준비 할 바에는 수출 중심으로 방향 전환이 더 좋을 듯)
 - 지금부터 해외 영업 시작해야 한다. (수출 개시 최소 3년 전에는 영업을 해야 함)
- **백새가 황새 따라가는 전략은 지양하자!**
 - 신약개발이 최고의 정답이다.
 - 우리나라 제약 매출로는 블록버스트 글로벌신약 창제는 불가능하다.
 - 돈이 적게 들어가는 맞춤형의약품 신약으로 방향을 전환 해 보는 것도 바람직.. (핵심 기술을 가진 인적자원과 손 잡아라!)

제네릭 시장의 성공 열쇠

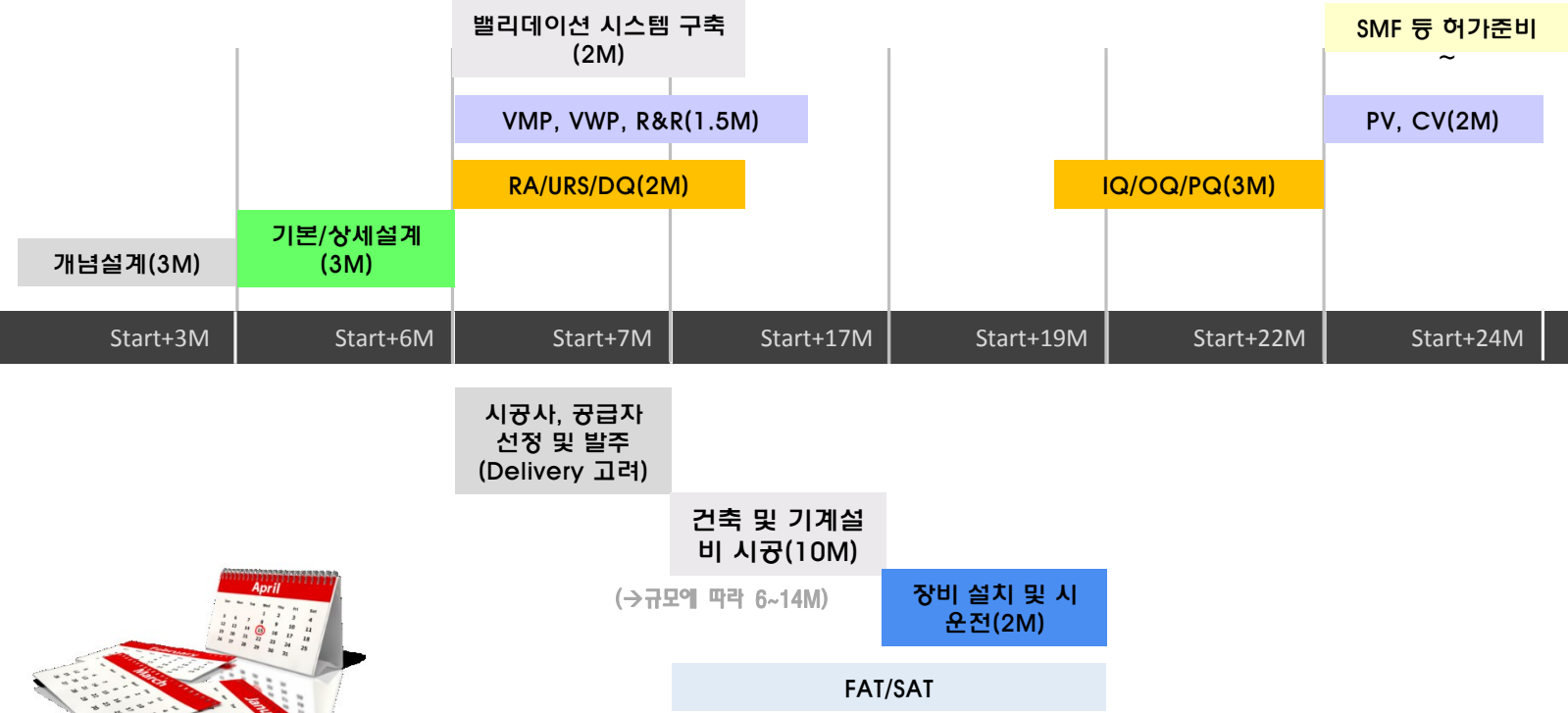


- **속전속결전략(Swiftly Strategy)**
- **강력한 '비용최적화전략'(Cost Optimization Strategy) 수립 필요**

Global GMP를 속전속결로 하기 위해서는???

- **PICS** 와 **ICH**를 알아야 한다.
- **Validation** 실패가 없어야 한다.

아무리 길어도 2년 이내에 승부 내야 한다. (속전속결 전략)



비용 최적화 전략

첫째, 현재 상태에서 공장의 GMP 운영 시스템에 대한 시험을 치뤄보자!

둘째, 문서 시스템을 ICH의 Q10에 의한 PQS(Pharmaceutical Quality System)에 맞게 바꾸는 작업을 하자!

셋째, 의약품 제조공정에 접근하는 '품질마인드'를 반응적에서 예측적으로 바꾸어 보자!

? 그런데 이러한 국제적인 규정을 무작정 따르다 보면 의약품의 생산성은 갈수록 심각해지는 것도 간과할 수 없는 현실이다.



방법은? 강력한 '비용최적화전략'(Cost Optimization Strategy)을 수립해야 한다.

어차피 이제 국내에서 제약산업을 지속적으로 영위하기 위해서는 PIC/S 기준을 도입하지 않고서는 불가능하다. 비용최적화전략을 위한 풀어야 할 핵심 화두는 **GMP Compliance, Optimum Capacity, Minimum Running Cost, Energy Saving**이 가장 중요할 것이다.

이제는 위의 핵심 화두들에 대한 답을 무조건 찾아야 한다. **못 찾으면 역설적으로 제약산업의 제조공정에서는 도태될 수 밖에 없는 운명에 처해질 것이다.**

그 답을 스스로 찾는 게 가장 좋겠지만 아마도 많은 부분에서 실패의 장벽에 부딪힐 것이다. 실패는 곧 시간이요 돈이다. 그럴 바에는 차라리 외부 컨설팅의 도움을 받는 게 더 나은 방법이지 않을까? 스스로 하여 실패할 확률이 10%라도 있다면 감히 무조건 컨설팅을 맡기라고 조언하고 싶다.

3. Open Collaboration 사업 전략을 세워야 한다.

미국 - 제네릭의약품 시장 연간 22%씩 성장

일본 - 후생노동성이 2018년 3월까지 설정한 제네릭 의약품의 사용 촉진 로드맵 완성

중국 - 2020년에 600억 달러의 제네릭 시장 예상

프랑스 - 제약시장 제네릭 약품 대세

시장은 긍정적

우리나라는??

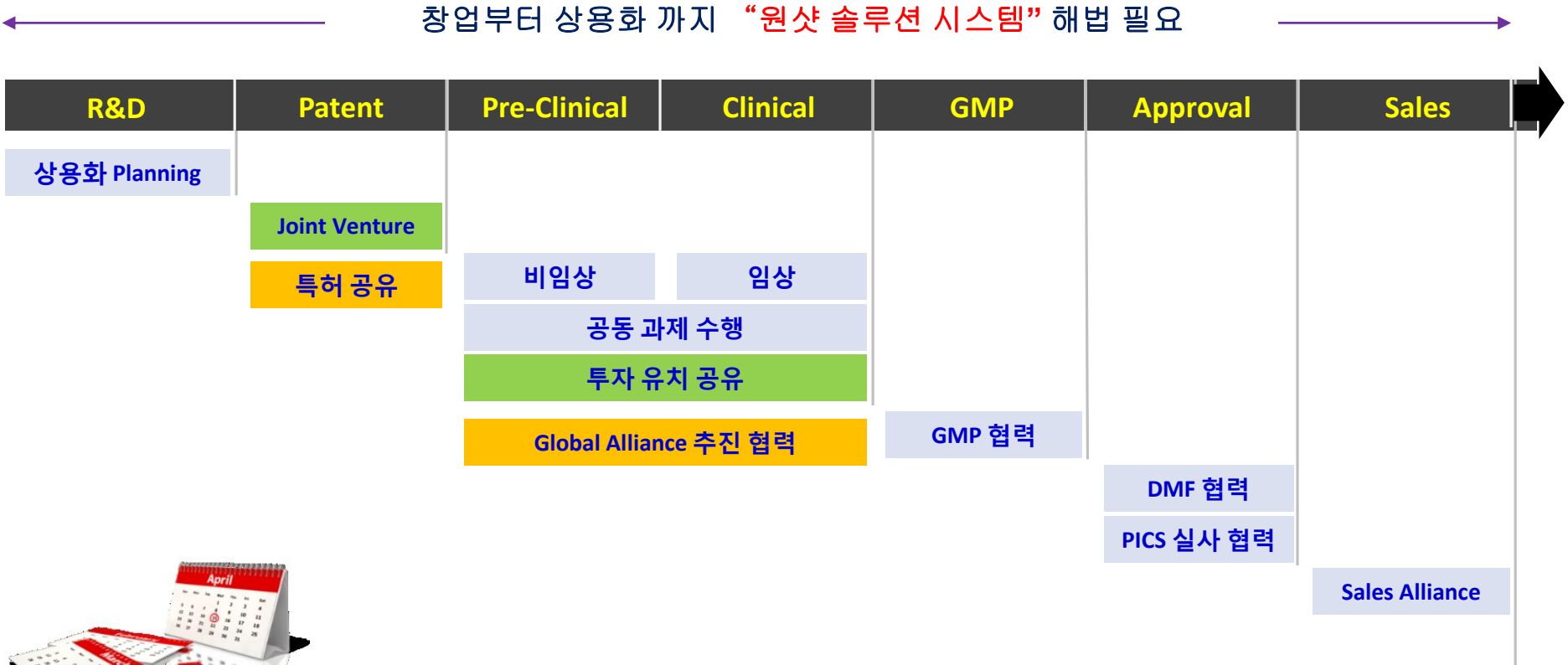
다소 포화상태라지만 초고령화 시대에 따라 긍정적 의견 우세

그러나 신뢰성 부분에서는 ???

2014년 10월 10일 언론 기사

싼 약가에도 시장서 환영받지 못하는 글리벡 제네릭
올 상반기까지 시장 점유율 2% 그쳐...“환자들, 가격보다 안전성 더 중시”

3. Open Collaboration 사업 전략을 세워야 한다.



지금 이 시간에도 우리의 적(경쟁자)들은 예뻐지고 있습니다.