

식품의약품안전처 공고 제2021 - 411호

「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」을 개정함에 있어 그 취지와 개정이유 및 주요내용을 국민에게 널리 알려 의견을 수렴하고자 「행정절차법」 제41조에 따라 다음과 같이 행정예고 합니다.

2021년 8 월 20 일

식품의약품안전처장

의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 일부개정고시(안) 행정예고

1. 개정이유

식품의약품안전처가 가입한 의약품실사상호협력기구(PIC/S)의 규정 변경 사항을 「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」 제4조제2항 및 [별표 14]에 반영하여 국제조화 하고, 「의약품 등의 안전에 관한 규칙(총리령 제1683호)」 개정(2021.3.8.)에 따라 법령에서 위임된 사항을 명확히 규정하려는 것임.

2. 주요내용

가. 의료용 고압가스 제조 및 품질관리 실시상황 평가자료 제출 및 준수 대상 제외 제품 명확화(안 제2조의3항)

- 1) 총리령에서 인체에 직접 적용하지 않는 소독제 제품 중 식품의약품안전처장이 정하여 고시하는 의료용 고압가스는 제조 및 품질관

리 실시상황 평가자료 제출 및 준수 대상에서 제외하도록 규정함
 2) ‘산화에틸렌 등 의료기기 멸균용 고압가스’를 의료용 고압가스 제조 및 품질관리 실시상황 평가자료 제출 및 준수 대상에서 제외하는 의약품으로 명확히 정하고자 함

나. ‘실시간 출하시험’이 제조판매품목허가·(변경)신고증 또는 원료의약품등록증에 기재된 경우에 한하여 별표 1 부터 별표 17 까지 규정된 제조 및 품질관리 기준 실시 세부사항을 적용하도록 함(안 제4 조제2항)

다. ‘실시간 출하 시험’ 개념 도입, ‘실시간 출하 시험’과 ‘매개변수기반 출하’를 적용하기 위한 제조 및 품질관리기준 실시 세부사항 명확화 (안 별표14)

3. 의견 제출

이 개정규칙안에 대하여 의견이 있는 단체 또는 개인은 다음 사항을 기재한 의견서를 2021년 9 월 9 일까지 식품의약품안전처장(참조 : 의약품품질과)에게 제출하여 주시기 바랍니다.

가. 행정예고 사항에 대한 항목별 의견(찬·반 의견과 그 이유)

개정(안)	수정(안)	수정사유

나. 성명(단체인 경우에는 단체명과 대표자 성명), 주소 및 전화번호

다. 의견제출 방법 : 전자우편, 우편 또는 팩스, 전자공청회

1) 주소 : 28159, 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187
오송보건의료행정타운 식품의약품안전처 의약품품질과

2) 팩스 : 043-719-2750

라. 기타 자세한 사항은 식품의약품안전처 의약품품질과(전화 : 043-719 - 2772)에 문의하여 주시기 바라며, 행정예고와 관련된 개정안은 식품의약품안전처 홈페이지(<http://www.mfds.go.kr> → 법령·자료 → 입법/행정예고)에 게재하였으니 참고하시기 바랍니다.

식품의약품안전처 고시 제2021 - 000호

「약사법」 제31조, 제34조, 제38조제1항 및 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률」 제23조 및 제26조제1항, 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(이하 “규칙”이라 한다)제4조제2항제2호, 제30조제1항제9호, 제48조제5호가목부터 마목까지, 같은 조 제5의2호 및 제9호, 제48조의2제2항, 별표1 제15.4호나목, 별표 1의2 제19.4호나목 및 별표4의2 제13.3호 및 「첨단바이오의약품 등의 안전 및 지원에 관한 규칙」 제12조제1항 및 제20조제3항제7호, 「마약류 관리에 관한 법률」 제57조 규정에 따른 「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」(식품의약품안전처 고시 제2020-82호, 2020. 9. 7.)을 다음과 같이 개정 고시합니다.

2021년 월 일

식품의약품안전처장

의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 일부개정고시안

의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 일부를 다음과 같이 개정한다.

제1조 중 “제4조제2항제2호”를 “제4조제1항제6호마목, 제4조제2항제2호”로 한다.

제2조의3을 다음과 같이 신설한다.

제2조의3(제조 및 품질관리 실시상황 평가자료 제출 등 제외 대상 의약품) 규칙 제4조제1항제6호마목, 제48조제5호마목 및 같은 조 제9호

마목에서 ‘인체에 직접 적용하지 않은 소독제 제품 중 식품의약품안전처장이 정하여 고시하는 제품’이란 ‘산화에틸렌 등 의료기기 멸균용 고압가스’를 말한다.

제4조제2항 중 “매개변수기반”을 “실시간 출하”, “매개변수기반”으로 한다.

제5조 중 “식품의약품안전처장은”을 “식품의약품안전처장은 「행정규제기본법」 및”으로 한다.

별표 14 제목 “매개변수기반 출하”를 “실시간 출하 시험 및 매개변수기반 출하”로 하고 별표 14 전부를 다음과 같이 개정한다.

[별표 14]

실시간 출하 시험 및 매개변수기반 출하

1. 원칙

가. 의약품은 허가된 규격과 의약품 제조 및 품질관리기준을 준수해야 하며, 일반적으로 해당 품목허가사항 또는 임상시험 승인사항에 따라 원료의약품 및/또는 완제의약품에 대한 모든 시험이 수행된 후에 시장에 출하될 수 있다.

나. 제품에 대한 지식 및 공정에 대한 이해를 기반으로 허가된 경우에는, 공정 중에 수집된 정보로 제조단위 출하를 위한 최종 완제품 시험을 대체할 수 있다.

다. 이러한 형태의 제조단위 출하를 위해 요구되는 모든 별도 활동들

은 의약품품질시스템에 통합되어야 한다.

2. 범위

가. 이 별표는 원료의약품 및/또는 완제의약품에 대한 최종 완제품 시험을 중요 매개변수 관리 및 관련 물질 속성의 관리로 대체하는 것이 허가된 경우, 실시간 출하시험 및 매개변수기반 출하 요건을 설명하는 것을 목적으로 한다.

나. 이 별표의 목표는 실시간 출하시험을 모든 공정 단계와 모든 형태의 완제의약품 및 원료의약품과 그 중간체에 적용하는 것이다.

3. 실시간 출하 시험

가. 실시간 출하시험이 허가된 경우, 공정 중 모니터링 및 관리의 조합은 출하 승인 결정의 일부분으로 최종 완제품시험을 대체할 수 있다. 규제당국의 허가 전에, 허가 절차 진행 전과 진행 중에 모든 관련 규제 당국과 상호협력이 요구된다. 이 상호협력 수준은 제조소에 적용되는 실시간 출하시험 관리 절차의 복잡성 수준에 따라 달라진다.

나. 실시간 출하시험 전략을 설계할 때 다음의 최소 기준이 확립 및 충족되어야 한다.

- 1) 관련 공정 중 물질 속성과 공정변수에 대한 실시간 측정 및 관리는 이에 상응하는 완제품 속성의 정확한 예측지표가 되어야 한다.
- 2) 완제품 속성을 대체하기 위한 평가를 거친 관련 물질 속성 및 공

정관리의 유효한 조합은 원료, 제품 및 공정에 대한 지식에 근거한 과학적 증거를 가지고 확립되어야 한다.

- 3) 제조 공정 중에 생성된, 조합된 공정 측정값(공정 변수 및 물질 속성) 및 기타 시험 자료는 실시간 출하시험 및 제조단위 출하 결정에 대한 확고한 근거를 제공하여야 한다.

다. 실시간 출하시험 전략은 의약품품질시스템을 통해 통합 및 관리되어야 한다. 이 전략에는 적어도 다음의 정보를 포함하거나 참조하여야 한다.

- 1) [별표17] 1. 및 [별표 15] 2. 에 명시된 원칙에 따라 전 공정 관련 위험평가를 포함한 품질위험관리
- 2) 변경 관리 프로그램
- 3) 관리전략
- 4) 특정 작업원 교육 프로그램
- 5) 적격성평가와 밸리데이션 정책
- 6) 이탈/시정 및 예방조치 시스템
- 7) 공정 센서/장비 고장 시 비상 절차
- 8) 지속적인 제품 품질 보증을 위해, 실시간 출하 시험 계획의 효과를 측정하기 위한 주기적인 검토/평가 프로그램

라. [별표 17] 1., [별표 15] 13. 및 [별표 13]에 명시된 원칙에 따라, 변경관리 프로그램은 실시간 출하 시험 접근방식에 있어 중요한 요소이다. 제품의 제조 및 시험, 또는 밸리데이션 현황(시설, 시스템, 장

비, 분석방법 또는 공정)에 잠재적인 영향을 미칠 수 있는 모든 변경에 대해, 제품품질에 대한 위험성과 제조공정의 재현성에 대한 영향을 평가하여야 한다. 모든 변경은 품질위험관리 원칙을 타당하게 적용하여 정당화되고 완전히 문서화되어야 한다. 변경 시행 후에, 제품 품질에 의도하지 않았거나 유해한 영향이 없다는 것을 증명하기 위한 평가를 실시하여야 한다.

마. 관리전략은 공정을 모니터링 하는 것 뿐만 아니라, 관리 상태를 유지하고 요구되는 품질의 제품이 일관되게 생산될 수 있다는 것을 보증하도록 설계되어야 한다. 관리전략은 정기적으로 모니터링 하도록 선정된 공정 중 관리, 물질 속성, 공정 변수에 대해 설명하고 정당화하여야 한다. 그리고 제품, 제제 및 공정에 대한 이해를 기반으로 하여야 한다. 관리전략은 유동적이며, 품질 위험 관리 접근법 및 지식 관리 사용이 요구되는 제품의 전주기 동안에 변경될 수 있다. 또한 관리 전략은 검체 채취 계획 및 적합/부적합 기준을 명시하여야 한다.

바. 작업원은 실시간 출하 시험 기술, 원칙 및 절차에 대해 특정 교육을 받아야 한다. 주요 작업원은 적절한 경험, 제품 및 공정에 대한 지식과 이해를 가지고 있어야 한다. 실시간 출하 시험을 성공적으로 이행하기 위해서는 엔지니어링, 분석학, 화학계량학적 모델링 또는 통계학 등 특정 주제에 대해 관련 경험이 있는 다기능/다분야 전문가 팀의 지식 및 견해가 필요하다.

- 사. 실시간 출하 시험 전략의 중요한 요소는 특히 첨단 분석방법을 참조한 밸리데이션 및 적격성평가 정책이다. 검체 채취 탐침이 제조 설비 안에 위치한 경우, 인라인(in-line) 및 온라인(on-line) 분석 방법의 적격성평가, 밸리데이션 및 관리에 특히 주의를 기울여야 한다.
- 아. 모든 이탈 또는 공정 부적합은 철저히 조사되어야 하며, 관리 상태의 변화를 나타내는 모든 이상 경향은 적절하게 추적되어야 한다.
- 자. 제품 전주기 동안 자료 수집 및 분석을 통해 지속적으로 학습하는 것은 중요하며, 의약품품질시스템의 일부가 되어야 한다. 기술 발전에 따라 현재 허용 가능한 공정에 내재된 특정 자료에서 경향이 발견될 수 있다. 제조업자는, 해당되는 경우 규제당국과 협의하여, 자료를 과학적으로 평가하여 그 자료의 경향이 품질 및/또는 일관성을 개선할 기회가 되는지 여부와 어떻게 그렇게 되는지를 결정하여야 한다.
- 차. 실시간 출하 시험이 허가된 경우 이를 제조단위 출하를 위해 일상적으로 사용하여야 한다. 실시간 출하시험 결과가 실패하거나 실패하는 경향을 나타내는 경우, 실시간 출하 시험 접근방법을 최종 완제품 시험으로 대체할 수 없다. 모든 실패는 철저히 조사되어야 하고, 이 조사 결과에 따라 제조단위 출하 결정 시 고려되어야 하며, 허가 사항 및 의약품 제조 및 품질관리기준을 준수하여야 한다. 경향은 적절하게 추적되어야 한다.
- 카. 허가된 실시간 출하시험을 통해 간접적으로 관리되는 속성(예: 함

량 균일성)은 제조단위 시험성적서에 항상 표기되어야 한다. 허가된 최종 완제품 시험방법이 기재되어야 하며, 그 결과는, 허가된 실시간 출하시험을 통해 관리됨"이라는 각주와 함께, "시험할 경우 적합함"이라고 표기한다.

4. 매개변수기반 출하와 멸균

가. 이 호는 중요 공정관리 변수에 대한 검토로 최종 멸균 제품의 무균 시험을 대체하여 최종멸균 제조단위를 출하하는 '매개변수기반 출하'에 적용되는 사항을 다룬다.

나. 최종 완제품 무균시험은 전체 제조단위 크기에 비해 적은 수의 검체만을 사용하기 때문에 오염 검출 능력이 제한적이며, 둘째로 배양 배지가 전체가 아닌 일부 미생물 증식만 촉진할 수 있다. 따라서 최종 완제품에 대한 무균시험은 멸균 보증 시스템에서 발생한 중요한 실패(예: 다수의 제품 오염이나 투입한 배지에서 잘 배양되는 특정 미생물에 의해 오염되는 실패)만 감지할 수 있다. 이에 반하여, 공정 중 관리(예: 멸균 전 제품의 바이오버든 또는 환경 모니터링)나 연관된 멸균 변수 모니터링에서 수집된 자료는 제품의 멸균 보증을 뒷받침하기 위해 더 정확하고 연관성이 있는 정보를 제공할 수 있다.

다. 매개변수 기반 출하는 습열, 건열 또는 전리 방사선(선량 측정)을 사용하여 최종 용기에서 멸균된 제품에만 적용할 수 있다.

라. 이 접근방식을 활용하기 위해, 제조업자는 적합한 의약품 제조 및 품질관리기준 준수 이력과 적절한 멸균 보증 프로그램을 갖추어 일관된 공정 관리 및 공정 이해를 증명하여야 한다.

마. 멸균 보증 프로그램은 문서화하여야 하며, 적어도 중요 공정변수의 식별 및 모니터링, 멸균기 주기 개발 및 밸리데이션, 용기.포장 완성 밸리데이션, 바이오버든 관리, 환경 모니터링 프로그램, 제품 구획 계획, 설비, 서비스, 시설 설계, 적격성평가 프로그램, 유지관리 및 교정 프로그램, 변경관리 프로그램, 작업원 교육을 포함하고, 품질위험관리 방식을 통합해야 한다.

바. 위험 관리는 매개변수기반 출하의 필수 요건이며, 위험 관리는 모든 제조단위에서 각 제품들이 멸균 상태에 도달하여 유지하는데 실패할 위험을 증가시키는 요인을 완화시키는데 중점을 두어야 한다. 새로운 제품 또는 새로운 공정에 매개변수기반 출하가 적용될 경우, 기존 제품의 생산 관련 자료 평가를 포함하여 공정 개발 중에 위험 평가가 실시되어야 한다. 기존 제품 또는 기존 공정에 매개변수기반 출하가 적용되는 경우, 이미 생성된 과거 데이터에 대한 평가를 포함하여 위험 평가가 실시되어야 한다.

사. 매개변수기반 출하에 관련된 작업원은 미생물학, 멸균 보증, 엔지니어링, 생산 및 멸균에 대한 경험을 갖고 있어야 한다. 매개변수기반 출하에 관련된 모든 작업원의 자격평가, 경험, 역량 및 교육은 문서화되어야 한다.

아. 멸균 보증에 영향을 줄 수 있는 모든 변경은 변경관리시스템에 기록되어야 하고, 멸균 보증에 대한 자격과 경험을 갖고 있는 적절한 작업원이 검토하여야 한다.

자. 제품 및 구성요소에 대한 멸균 전 바이오버든 모니터링 프로그램은 매개변수기반 출하를 뒷받침하도록 개발되어야 한다. 멸균 전 충전된 제품의 검체 채취 위치는 최악의 경우에 해당하는 시나리오를 기반으로 하고 해당 제조단위를 대표하여야 한다. 바이오버든 시험 중에 발견된 모든 유기체는 멸균 과정에 더 저항할 수 있는 포자 형성이 아님을 확인하기 위해 식별되어야 한다.

차. 제조 환경과 공정을 적절하게 설계하여 제품의 바이오버든을 최소화하는 방법은 다음과 같다.

- 1) 효과적인 세척, 소독 및 살균이 가능한 우수한 설비 및 시설의 설계
- 2) 세척, 소독 및 살균을 위한 상세하고 효과적인 절차 마련
- 3) 가능한 경우 미생물 여과 필터 사용
- 4) 작업자 위생을 향상시키고 적절한 작업복 관리를 강화하는 절차 마련
- 5) 원료, 중간체, 공정 보조제(예: 가스)에 대한 적절한 미생물학적 규격

카. 액상 또는 기타 미생물학적으로 불안정한 제품의 경우, 바이오버든 발생 및 엔도톡신 증가(해당하는 경우)를 최소화하기 위해, 출발

물질 용해, 제품 액상 여과 및 멸균 사이의 시간 지연을 규정하여야 한다.

타. 적격성평가와 밸리데이션은 멸균 설비가 주기 운전변수 기준(cycle operational parameters)을 일관되게 충족하고, 모니터링 장치가 멸균 공정을 검증함을 보증하는 중요한 활동이다.

파. 설비의 주기적인 재적격성평가와 공정의 재밸리데이션은 [별표1] 및 [별표 13] 에 따라 계획되고 정당화되어야 한다.

하. 멸균하는 동안 중요 공정 변수의 적절한 측정은 매개변수기반 출하 프로그램에서 중요 요건이다. 공정 측정 기기에 사용되는 표준은 명시되어야 하고 교정은 국가 표준 또는 국제 표준에서 유래되어야 한다.

거. 중요 공정 변수는 확립 및 규정되고 주기적으로 재평가되어야 한다. 멸균 공정, 공정 능력, 교정 허용 한도 및 매개변수의 중요도에 기초하여 운전범위를 설정하여야 한다.

너. 멸균기의 일상적 모니터링은 특정 공정을 수행하는데 필수적인 밸리데이션된 조건이 각 주기마다 달성됨을 입증해야 한다. 멸균 단계 중 중요 공정은 특히 모니터링 되어야 한다.

더. 멸균 기록은 모든 중요 공정 변수를 포함하여야 한다. 멸균 기록은 적어도 2개의 독립된 시스템을 사용하여 규격에 적합한지 확인하여야 한다. 이러한 시스템은 두 명의 작업원으로 구성되거나 밸리데이션된 컴퓨터 시스템과 한 명의 작업원으로 구성될 수 있다.

러. 규제당국이 매개변수기반 출하를 허가하면, 제조단위의 출하 또는 부적합 결정은 허가된 규격과 중요 공정 관리 자료에 대한 검토를 근거로 하여야 한다. 멸균기에 대한 일상적인 확인, 변경, 이탈, 계획되지 않거나 일상적으로 계획된 유지관리 활동은 제품이 시장에 출하되기 전에 기록되고 평가되며 승인되어야 한다. 매개변수기반 출하 규격에 대한 부적합 판정은 무균 시험을 통과한 완제품으로 번복될 수 없다.

5. 용어

가. “관리 전략(Control strategy)”이란 공정 성능과 제품 품질을 보증하는 현재의 제품과 공정에 대한 이해로부터 얻은 계획된 일련의 관리를 말한다. 관리항목에는 원료의약품 및 완제의약품의 물질 및 구성 요소와 관련된 변수 및 속성, 시설 및 설비 운전 조건, 공정 중 관리, 완제품 규격, 관련 방법 및 모니터링 및 관리 빈도가 포함될 수 있다.

나. “중요 공정 변수(Critical Process Parameters)”란 그 변동성이 중요 품질 속성에 영향을 미치기 때문에 공정을 통해 원하는 품질의 제품이 생산됨을 보증하도록 모니터링하거나 관리해야하는 공정 변수를 말한다.[ICH Q8 (R2)]

다. “중요 품질 특성(Critical Quality Attributes)”이란 원하는 제품 품질을 보증하기 위해 적절한 한계, 범위 또는 분포 내에 있어야 하는

물리적, 화학적, 생물학적 또는 미생물학적 특징 또는 특성을 말한다.[ICH Q8 (R2)]

라. “매개변수기반 출하(Parametric release)”란 실시간 출하시험의 한 형태. 최종 평균 제품에 대한 매개변수기반 출하는 특정 속성에 대한 검체시험보다 공정 모니터링(예: 온도, 압력, 최종 평균 시간)에 대한 문서 검토를 기반으로 한다.(ICH Q8 Q&A).

마. “실시간 출하 시험(Real time release testing)”이란 공정 데이터에 근거하여 공정 중 및/또는 최종 완제품의 품질을 평가하고 보증하는 능력으로, 일반적으로 측정된 물질 속성 및 공정 관리의 유효한 조합을 포함한다.(ICH Q8)

바. “관리상태(State of Control)”란 일련의 관리항목이 지속적인 공정 성능 및 제품 품질을 일관되게 보증하는 상태를 말한다.

부 칙

제1조(시행일) 이 고시는 고시한 날부터 시행한다. 다만, 제2조의3의 개정규정은 2022년 3월 9일부터 시행한다.

제2조(제조 및 품질관리 기준 실시에 관한 세부사항에 대한 적용례) 제4조제2항 및 별표 14의 개정 규정은 이 고시 시행 전 실시간 출하 또는 매개변수 출하 관련 의약품의 품목허가·변경허가를 신청하거나 품목신고·변경신고를 한 경우에도 적용할 수 있다.

제3조(제조 및 품질관리 기준 실시에 관한 세부사항에 대한 경과조치)

① 이 고시 시행일 당시 종전의 규정에 따라 실시간 출하 또는 매개변수 출하 관련 품목허가·변경허가를 받거나 품목신고·변경신고를 한 의약품은 제4조제2항 및 별표 14의 개정 규정에도 불구하고 실시간 출하 또는 매개변수 출하 관련 품목허가·변경허가를 받거나 품목신고·변경신고를 한 것으로 본다.

② 이 고시 시행일 당시 종전의 규정에 따라 실시간 출하 또는 매개변수 출하를 적용하여 제조·수입된 의약품은 제4조제2항 및 별표 14의 개정 규정에 따른 기준을 준수한 것으로 본다.

효기간에 대한 세부사항 및 규칙 별표 1, 별표 1의2, 별표 4의 2 기준의 실시에 관한 세부사항을 각각 정함으로써 의약품 제조 및 품질관리에 적정을 기함을 목적으로 한다.

<신 설>

제4조(제조 및 품질관리 기준 실시에 관한 세부사항) ① (생략)
② 별표 1부터 별표 17까지에서 규정한 사항 중 “재시험 일자”, “매개변수기반 출하” 및 “방사선 처리”는 의약품 제조판매품목허가증 또는 의약품 제조판매품목신고(변경신고)증 또는 원료의약품등록증의 해당 항목

제2조의3(제조 및 품질관리 실시 상황 평가자료 제출 등 제외 대상 의약품) 규칙 제4조제1항제6호마목, 제48조제5호마목 및 같은 조 제9호마목에서 ‘인체에 직접 적용하지 않은 소독제 제품 중 식품의약품안전처장이 정하여 고시하는 제품’이란 ‘산화에틸렌 등 의료기기 멸균용 고압가스’를 말한다.

제4조(제조 및 품질관리 기준 실시에 관한 세부사항) ① (현행과 같음)
② -----

--실시간 출하”, “매개변수기반

(예: 저장방법 및 사용(유효)기간, 제조방법)에 기재된 경우에 한하여 적용할 수 있다.

③ (생략)

제5조(재검토기한) 식품의약품안전처장은 「훈령·예규 등의 발령 및 관리에 관한 규정」에 따라 이 고시에 대하여 2017년 1월 1일 기준으로 매 3년이 되는 시점(매 3년째의 12월 31일까지를 말한다)마다 그 타당성을 검토하여 개선 등의 조치를 하여야 한다.

-----.

③ (현행과 같음)

제5조(재검토기한) 식품의약품안전처장은 「행정규제기본법」 및 -----

-----.