

지침서 등록번호

지침서-1017-01

**변경관리 측면에서의 의약품품질시스템
평가방식 세부 가이드라인
[공무원 지침서]**

2022. 9. 30.



식품의약품안전처

**의약품안전국
의약품품질과**

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

변경관리 측면에서의 의약품품질시스템 평가방식 세부 가이드라인

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 :)	
	<input type="checkbox"/> 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
지침서·안내서 구분	<input type="checkbox"/> 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(☞ 지침서) <input type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input type="checkbox"/> 예(☞ 안내서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
기타 확인 사항	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음.		
2022년 9 월 30 일		
담당자 확 인(부서장)		정 수 경 강 영 아

이 지침서는 의약품 GMP 실시상황 평가(서류평가, 현장·비대면 실태조사 포함)에서 위험기반 변경관리와 관련한 의약품품질시스템의 효과성 평가 및 입증 시 적용할 수 있는 질문과 고려사항을 정한 것으로서 식약처 관련 부서 담당 직원의 업무처리를 위한 것입니다.

본 지침서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술 방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한, 본 지침서는 2022년 9월 30일 현재 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ "공무원 지침서"란 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것임(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 지침서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전처 의약품안전국 의약품품질과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-2752

팩스번호: 043-719-2750~2751

목 차

1. 배경 및 목적	1
2. 관련 법령 등	2
3. 적용 범위	2
4. 위험기반 변경관리와 관련한 의약품품질시스템의 효과성 평가 및 입증 시 고려사항	3
4.1 변경 제안 - 변경이 필요한 시기의 결정	4
4.2. 변경 위험평가	5
4.3. 변경 계획 수립 및 이행	6
4.4. 변경 검토와 효과성	7
4.5. 결론	8
5. 부록	9
부록 1. ICH Q10 기반 시나리오별 잠재적 기회	9
부록 2. 관련 약어	10

제 · 개정 이력

연번	승인일	변경 내용 및 사유	작성자(부서)	승인자
1	2022.9.30.	제정	정수경 (의약품품질과)	강영아

1. 배경 및 목적

본 지침은 PIC/S에서 제공되는 공개 자료(How to Evaluate and Demonstrate the Effectiveness of a Pharmaceutical Quality System in relation to Risk-based Change Management)(PI 054-1)(“21.7월 시행)를 바탕으로 작성된 것으로 식약처 의약품 GMP 조사관을 대상으로 하는 자료이다.

본 지침은 GMP 조사관이 위험기반 변경관리와 관련하여 업체의 의약품품질 시스템(PQS, Pharmaceutical Quality System)의 효과성을 평가하기 위한 실용적인 가이드라인 제공을 그 목적으로 한다. 본 지침은 변경 제안, 변경 평가, 변경 계획 수립·이행, 변경 검토, 효과성 확인 등 변경관리 과정의 모든 관련 단계를 다루고자 한다.

1.1. 의약품 제조업자는 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표 1] 의약품 제조 및 품질관리기준에 따라 품질위험관리(QRM, Quality Risk Management) 원칙을 적용하여 변경관리 활동을 하고, 이로써 업체가 갖춘 의약품품질시스템이 효과적이라는 것을 입증한다.

1.2. 본 지침에서는 다음 사항을 다루고 있다.

- 위험기반 변경 제안에 포함될 수 있는 핵심 요소
- 위험성 관점에서 의약품 제조업체의 변경 제안을 평가해야 하는 경우는 다음과 같다.
 - 엄격성(rigor), 활동 및 문서화 수준이 위험 수준에 비례하는 경우
 - 위험평가로 제품 품질, 안전성 및 유효성 변경에 대한 잠재적인 위험성 및 유익성을 적절하게 평가하는 경우
 - 그러한 위험평가 시 여타 제품, 공정 및 시스템에 대한 잠재적 위험성 및 유익성을 고려하는 경우
- 위험 수준에 따른 의약품 제조업체의 변경 분류
- 위험평가 결과 및 부여된 위험 수준에 따라 변경에 대한 계획 수립, 우선

순위 선정, 이행 및 일정 수립이 요구되는 경우 변경 계획과 이행의 역할
(본 항은 제안된 변경이 이행되지 않는 상황도 다룸)

- 잔류하는 위험을 평가하고 허용 가능한 수준으로 관리하는 경우와 관리 상태가 유지되는지 보장하기 위해 모니터링 시스템을 통해 변경을 모니터링 하는 경우 의약품 제조업자의 변경 검토 및 효과성 평가(변경사항이 의약품 제조업자가 의도한 목표와 사전에 정의한 효과성 기준을 충족하는지 판단)

1.3. 의약품 제조업자(품질관리 시험실 포함)가 다음 4항의 내용을 적용한다는 것은 위험기반 변경관리에 관련하여 그들의 의약품품질시스템이 효과적이라는 것을 증명한다는 것이다. 해당 위험기반 변경관리 시스템이 의약품품질시스템 내에 수립이 된 경우라면, 제품 품질과 환자 안전에 대한 시의적절한 관리에 더해 더 나은 품질 및 제조 이행과 지속적인 개선 및 혁신으로 이어지게 된다.

1.4. 효과적인 변경관리는 앞에서 언급된 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 (GMP) 요건뿐만 아니라, 효과적인 의약품품질시스템 수립을 입증하는 의약품 제조업자에 대한 위험기반 규제 감독 가능성을 제시하는 ICH Q10에 있어서도 중요하다(부록 1 참고). 또한 이 지침은 사후 허가 변경사항 보고에 대한 규제가 더 유연해질 수 있도록 ICH Q12의 원칙 및 개념의 이행을 증명하는데 유용 할 수 있다.

2. 관련 법령 등

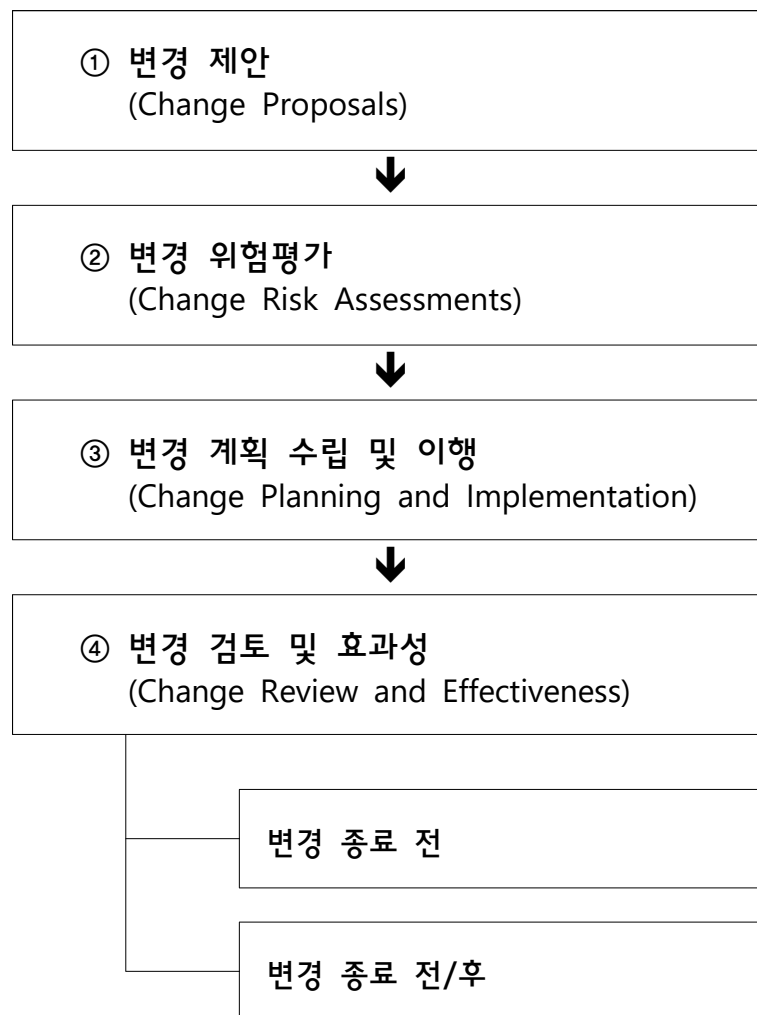
- 「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」 (식품의약품안전처 고시)(이하 “고시”) [별표13] 13.항, [별표17] 1.1항, 1.2항

3. 적용 범위

이 지침서는 완제의약품 및 원료의약품 제조업자의 GMP 실태조사에 적용된다.

4. 위험기반 변경관리와 관련한 의약품품질시스템의 효과성 평가 및 입증 시 고려사항

제4항에서는 변경관리 단계별로 의약품품질시스템의 효과성 평가 시 고려할 사항을 기술한다. 제조업체에서도 내부 변경관리절차 및 기준을 규정할 때 이를 반영하는 것이 유용할 수 있다.



<그림 1> 변경관리 단계

4.1. 변경 제안 - 변경이 필요한 시기의 결정

아래 기술하는 핵심사항을 고려하여 변경 제안 절차를 진행한다.

- 변경에 대한 계기 및 관련 근거를 명확히 문서화한다. 다음과 같은 의약품 전주기적 요인에 따라 변경이 발생할 수 있으며, 이에 국한되지 않는다.

- ✓ 새로운 품목 도입
- ✓ 컴퓨터 시스템 등 설비 또는 시설 업그레이드 또는 탐지력(upstream detectability) 향상을 위해 의도된 변경(예: 통합 모니터링/시험)
- ✓ 원자재/포장자재 변경 또는 원자재/포장자재 공급업체 변경
- ✓ 시험방법 변경
- ✓ 생산 성능 및 일관성 향상을 위한 변경(변동성 감소를 위한 변경 등)
- ✓ 생산규모 확대를 위한 변경
- ✓ 품질 문제 시정
- ✓ 일탈, 불만/이상사례, 법규 준수 차이(compliance gaps), 시정 및 예방 조치(CAPA), 제품품질평가, 공정성능지표, 경영진 검토 등 의약품품질시스템에 관련된 항목에 대한 처리
- ✓ 제정 또는 개정된 규정, 지침, 방침, 절차 등
- ✓ 혁신 또는 지속적인 개선을 위한 계획 수행(폐기물 제거를 위한 계획 포함)

- 변경관리 시스템은 변경이 시의적절하게 제안되고, 제안된 변경을 공식적으로 평가하며, 해당 제안을 수용 또는 거부하는 결정에 대하여 문서화 하는 것을 보장한다.

- 특히 품질·안전성·유효성·적합성 위해요소 완화와 관련된 변경 제안이 거부 또는 무효화된 경우 변경관리 시스템은 이와 같은 거부 또는 무효화 결정에

대한 근거를 문서화하고 정당화하여 지속되고 있는 위험이 적절하게 관리된다는 것을 보장한다.

- 제안된 변경의 목표, 범위, 예상되는 결과와 기대되는 이점을 문서화한다.
- 제안된 변경이 타 제품, 공정, 시스템 또는 제조소에 미치는 잠재적 영향을 객관적으로 평가하고 적절하게 문서화한다.
- 제안된 변경이 동시에 진행 중일 수 있는 다른 변경 제안에 미치는 잠재적 영향을 평가하고, 다수의 변경 제안으로 인해 발생하는 집합적 효과(collective effect)의 위험성을 적절하게 관리한다.
- 관련 전문가(subject matter experts)와 적절한 내부/외부 이해관계자(예: 위탁업체, 품질 보증, 기타 관련 부서)가 변경 제안 개발 및 승인에 관여하도록 한다.
- 계류 중이거나 승인된 제출서류 및 규제활동의 잠재적 영향을 다룬다.

4.2. 변경 위험평가

변경관리 절차는 제안된 변경에 대해 위험 평가(예: critical, major, minor)를 수행하고 이를 근거로 영향평가를 하도록 한다.

영향평가를 통해 제안된 변경이 제품 품질, 문서화, 세척, 유지관리, 규제 준수 등에 미치는 잠재적 영향을 정기적으로 확인한다.

단순하고 경미하거나 낮은 수준의 위험이 있는 변경의 경우, 위험평가를 할 때 위험평가 도구 등을 사용하지 않아도 변경에 대한 위험 근거를 문서화 하는 것으로 충분할 수 있다.

복잡하거나 중대한(예: major, critical) 변경에 대해서는 좀 더 공식적인 위험평가 방식을 활용한다. 이러한 위험평가에서는 현재 공정에 대한 지식과 제품·장비의 수명주기 차원에서, 변경으로 인해 악영향을 미칠 수 있는 상황과 변경의 잠재적 영향을 주로 다뤄야 한다.

하단의 사항을 고려하여 변경에 대해 적절한 과학 및 지식 기반 위험평가가 수행되고 문서화 될 수 있도록 하며, 변경관리 시스템으로 이를 보장한다.

- 공식절차, 활동(예: 시험, 밸리데이션, 검토) 및 문서화 수준은 위험 수준과 비례한다.
- 위험평가 시 제품 품질, 안전성, 유효성 변경에 대한 잠재적 위험성과 유익성을 적절하게 평가한다.
- 위험평가 시 타 제품, 공정 및 시스템에 대한 잠재적 위험성과 유익성을 적절하게 평가한다.
- 위험평가 시 현재의 위험관리와 필요한 위험관리를 확인하고 문서화한다.
- 변경과 변경 위험성은 제품 및 공정에 대한 현재의 지식을 활용하여 평가한다. 해당 위험평가를 뒷받침하기 위해 적절한 데이터와 정보를 사용하거나 필요한 경우 이를 생성한다.
- 분류와 그에 대한 근거는 적절해야 하고 위험 수준에 근거해야 한다.

4.3. 변경 계획 수립 및 이행

- 위험평가 결과 및 규정된 위험 수준에 따라 변경 계획 수립, 우선순위 선정, 이행 및 일정 수립을 한다.
- 변경 계획 수립 시, 효과적인 변경 이행을 입증하는데 필요한 데이터와 허용 기준, 변경 효과성 기준을 미리 정의한다. 여기에는 위험관리의 정량적 평가를 뒷받침하기 위한 집중적인 검체채취, 지속적 공정 검증(CPV), 통계 평가(예: CpK/PpK) 등에 대한 조건을 포함할 수 있다.
- 변경 이행 전까지의 현재 상태에서의 잠재적 위험과 변경 중 일시적으로 생길 수 있는 위험을 적절하게 평가한다.

- 필요한 경우 변경 이행 전까지의 현재 상태에서 관련된 위험을 모니터링 하거나 완화하기 위해 잠정적인 관리(단기적 조치)를 확인하고 이를 시의 적절하게 적용한다.
- 확인된 위험관리 조치는 시의적절하게 적용한다.
- 변경관리 시스템에서 변경의 승인은 문서화 되어야 한다.
- 관련 위험평가는 변경을 수행한 이후에 검토 및 업데이트되어야 한다.
- 해당되는 경우에는, 관련 요건에 따라 허가신청 관련 서류를 관련성 있고 시의적절하게 개정한다.
- 변경관리 시스템 내에서 이행된 변경과 관련하여 의약품품목허가(신고)권자 또는 여타 당사자들과 원활하게 의사소통해야 한다.

4.4. 변경 검토와 효과성

4.4.1. 변경 종료 전

- 변경은 의도한 목적과 사전에 정의된 허용기준, 효과성 기준을 충족한다. 해당 기준에서 벗어난 이탈은 적절하게 평가, 관리, 입증하거나 후속 조치를 취한다. 가능한 경우, 변경 효과성을 객관적으로 확인하기 위해 정량적 데이터를 활용한다(예: 통계적 신뢰 및 통계 적용 범위).
- 품질 위험관리 활동의 일부로써, 잔류 위험성을 평가하여 허용 가능한 수준으로 관리하고, 적절한 절차와 관리방법을 수립하여 적용한다.
- 변경의 결과로 도입된 의도하지 않은 영향이나 위험을 적절하게 평가, 문서화, 완화 또는 수용하며, 설정한 기간 동안 모니터링한다.

4.4.2. 변경 종료 전 또는 이후

- 필요한 모든 사후 이행조치(예: 사전에 정의된 허용기준 또는 CAPA에서 벗어난 이탈에 대한 조치 등)를 확인하고 적절하게 수행한다.

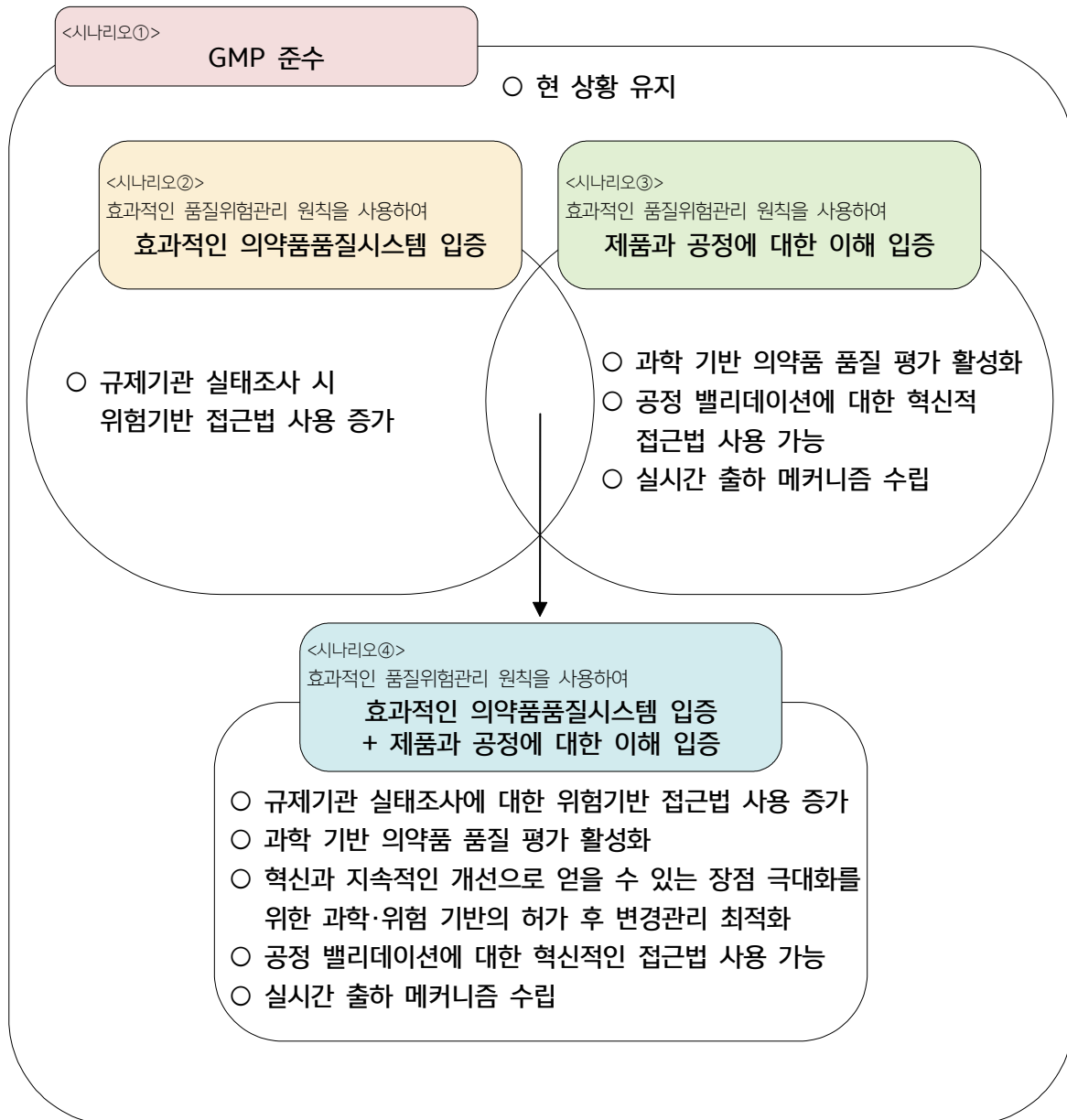
- 관련 위험평가는 효과성 평가 이후에 업데이트한다. 해당 위험평가와 관련 변경관리 활동에 따른 새로운 제품·공정 지식은 적절한 품질 및 운영 문서(예: 기준서, 보고서, 제품관리 전략문서 등)에 포함한다.
- 관리되고 있는 상태의 유지보수를 위하여 변경을 지속적으로 모니터링하고, 이로써 얻은 결과를 공유하거나 소통활동에 활용해야 한다(주: 경영진 검토, 연간 제품품질평가, 지속적 공정 검증, 일탈 관리 및 불만사항 모니터링 같은 활동들이 유용할 수 있음).

4.5. 결론

의약품품질시스템의 효과성을 평가하고 입증하기 위해서 과학 및 위험기반 변경관리 시스템에 대한 충분한 증거를 제공하여야 한다. 제품 품질과 환자의 안전에 관한 위험을 시의적절하게 관리하여 보다 우수한 의약품 품질, 제조 그리고 지속적인 개선과 혁신을 보장하기 위해 위험을 감소시켜야 한다.

부록 1 ICH Q10 기반 시나리오별 잠재적 기회

다음은 시나리오별 과학과 위험을 기반으로 한 규제 접근법을 향상시키기 위한 잠재적 기회를 나타낸 그림이다.



<그림 2> 시나리오별 잠재적 기회

부록 2 관련 약어

PQS	Pharmaceutical Quality System	의약품품질시스템
QRM	Quality Risk Management	품질위험관리
CAPA	Corrective Action and Preventative Action	시정 및 예방 조치
SME	Subject Matter Expert	주제 전문가
CPV	Continued Process Verification	지속적 공정 검증
CpK	Process Capability Index	공정 능력 지수
PpK	Process Performance Index	공정 성능 지수