

# 의약품 품질 위해평가 가이드라인

## [민원인 안내서]

2016. 12.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

의약품심사부 의약품규격과

# 지침·안내서 제·개정 점검표

**명칭**

**의약품 품질 위해평가 가이드라인 [민원인 안내서]**

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

<b>등록대상 여부</b>	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침·안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침·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"/> 1년 이내 한시적 적용 또는 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"/> 정보제공 등 직원 교육용 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
<b>지침·안내서 구분</b>	<input type="checkbox"/> 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞ <b>지침</b> ) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 법령, 고시·훈령·예규와 같은 규정 또는 식약처장이 정한 특정한 사안에 대하여 그 절차 등의 내용을 알기 쉽게 풀어 설명하거나 식약처의 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(☞ <b>안내서</b> ) <input type="checkbox"/> 아니오
<b>기타 확인 사항</b>	<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 지침·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
<b>상기 사항에 대하여 확인하였음.</b>  <b>2017 년 5 월 25 일</b>  <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span>담당자 확 인(부서장)</span> <span>김 영 림</span> </div>		

이 안내서는 의약품 설계기반 품질고도화(Quality by Design, QbD) 추진에 있어 품질관리전략 개발의 근간이 되는 위해평가의 개요 및 사례에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식(‘~하여야 한다’ 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 또한, 본 안내서는 2016년 12월 27일 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ “민원인 안내서”란 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등(이하 “행정규칙”이라 한다)을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것

본 안내서에 대해 궁금하신 사항이나 의견이 있을 경우 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 의약품심사부 의약품규격과로 문의하시기 바랍니다.

- 전화 : 043-719-2967

- 팩스 : 043-719-2950

# 목 차

<b>1. 서론</b> .....	1
<b>2. 품질 위해 관리</b> .....	1
2.1. 개요 .....	1
2.2. 위해 평가 (Risk Assessment) .....	3
2.3. 위해 통제 (Risk Control) .....	5
2.4. 리스크 커뮤니케이션 (Risk Communication) .....	6
2.5. 위해 검토 (Risk Review) .....	6
<b>3. 품질 위해 평가 절차</b> .....	6
<b>4. 품질 위해 평가 방법 및 관련 기법</b> .....	9
4.1. 위해 평가 일반적인 사항 .....	9
4.2. 위해 평가 도구 및 절차 .....	9
<b>5. 위해 평가에 영향을 주는 인자</b> .....	14
5.1. 핵심품질특성 (Critical Quality Attribute; CQA) .....	14
5.2. 핵심공정변수 (Critical Process Parameter; CPP) .....	19
5.3. 핵심품질특성(CQA) 및 핵심공정변수(CPP)의 중요성 .....	22
<b>6. 정성적 평가방법 및 정량적 평가방법을 이용한 위해 평가</b> .....	23
<b>7. 정성적 평가방법 및 정량적 평가방법을 이용한 위해 평가 사례</b> .....	25
7.1. FMEA를 이용한 정량적 위해 평가 사례 1 .....	25
7.2. QFD를 이용한 정량적 위해 평가 사례 2 .....	31
<b>8. 위해 평가 체크 리스트</b> .....	33
<b>9. 참고</b> .....	35

## 제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	B1-2016-2-018	2016.12.	제정
2	안내서-0222-01	-	「식약처 지침서등의 관리에 관한 규정」 개정에 따른 등록번호 일괄 정비 (규제개혁담당관실-3761호,2017.5.16)

# 1. 서론

국제적으로 의약품 제조 및 품질확보의 패러다임 변화와 함께 품질 위해요소 중심의 의약품 품질관리 체계를 지향하고 있다. 국제의약품규제조화위원회(ICH)에서는 관련 가이드라인(ICH Q8, Q9, Q10)<sup>1)</sup> 및 질의응답집, 교육자료 등을 제시하여 시행을 권고하고 있으며, 미국, 유럽, 일본 등 규제당국에서도 동 가이드라인의 시행과 함께 과학과 품질위해관리에 근거한 체계적 설계 및 전주기적 관리를 지원하고 있다. 국내에서도 국제적 추세와 함께 품질 위해관리 관련 가이드라인 및 설계기반 품질고도화(QbD)에 대한 안내서 등을 발간한 바 있다<sup>2)</sup>.

설계기반 품질고도화 및 품질위해평가 자료 제출은 국내에서 아직 의무화하고 있지 않으나 국제적 추세에 따라 제약업계의 관심이 증가하고 있다. 그러나, 국내 충분한 경험이 축적되지 않아 구체적 사례 중심으로 해설서 등이 요구되고 있다.

본 가이드라인은 선진적 품질관리전략 개발의 근간이 되는 위해평가에 대한 제약업계 등의 이해를 돕기 위한 것으로, 위해평가의 개요와 함께 위해평가 절차 및 평가 방법을 소개하고, 구체적인 위해평가 사례를 제시하여 현장에서 위해평가를 수행하는데 도움이 되도록 하였다. 우수한 의약품 생산 및 선진적 품질관리를 통하여 국내 제약산업의 국제적 경쟁력 확보를 지원하고자 마련되었으며, 대외적으로 법적 효력을 갖는 사항은 아니다.

## 2. 품질 위해 관리 (Quality Risk Management)

### 2.1. 개요

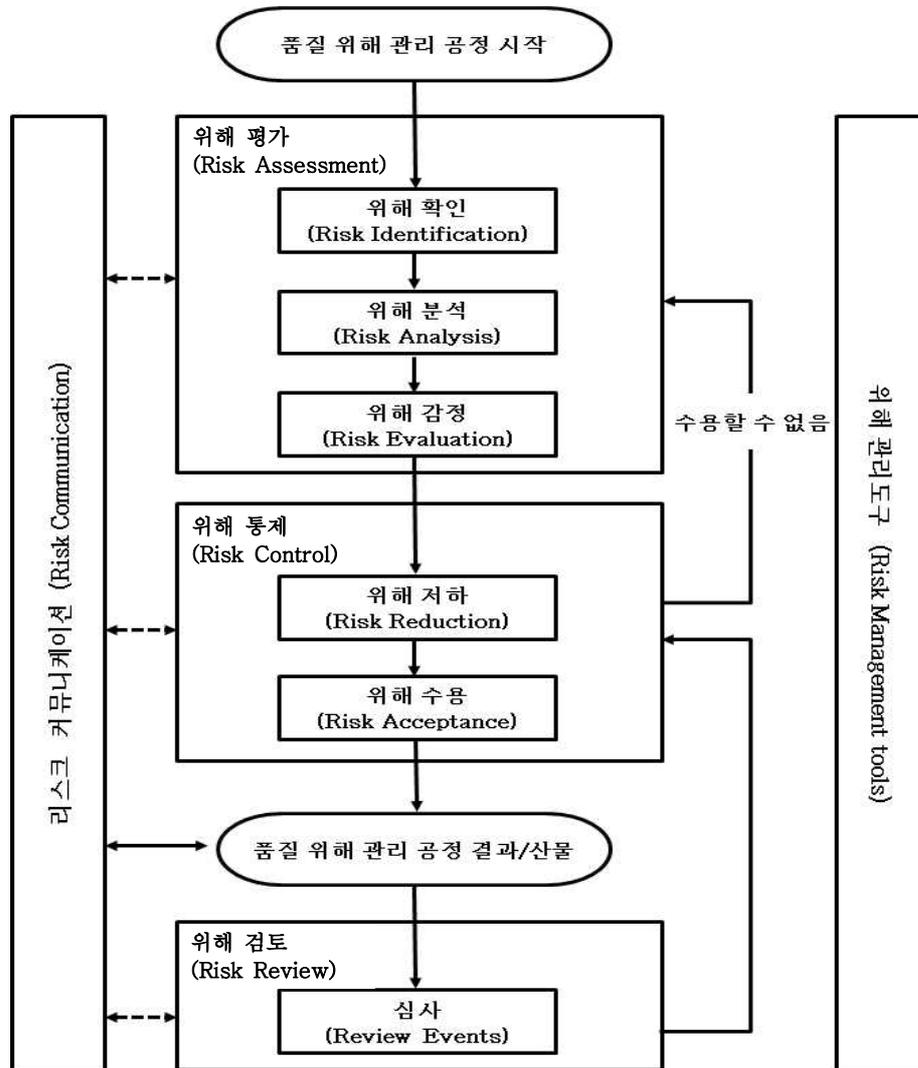
품질 위해 관리(Quality Risk Management)란 제품의 전주기에 걸쳐 의약품의 품질에 대한 위해 평가, 통제, 커뮤니케이션, 검토로 구성된 체계적인 절차이다. 품질 위해 관리 모델은 [그림 1]과 같으며, 상황에 따라 다른 모델을 활용할 수

1) ICH Q8 Pharmaceutical Development, Q9 Quality Risk Management, Q10 Pharmaceutical Quality System

2) 설계기반 품질고도화(QbD) 도입대비를 위한 품질심사 안내서(2014), 우수약품개발 가이드라인(2015), 의약품 품질 위해관리 가이드라인(2015)

있다. 각 구성단계의 요소 별로 강조되는 부분이 달라질 수 있지만, 특정 위해에 비례하는 구체적인 수준에서 모든 요소를 고려하여 절차를 정립해야 한다.

[그림 1] 품질 위해 관리 모델



품질 위해 관리 활동은 여러 부서가 협력하여 수행하여야 하며, 직접적으로 연관된 부서 인원 외에 다양한 분야의 전문가(예: 품질 부서, 비즈니스 개발, 엔지니어링, 허가 담당, 생산, 마케팅, 법무, 통계 임상 등)를 포함하여 팀을 구성해야 한다. 또한 품질 위해 관리는 위해와 관련하여 과학적 의사 결정을 조정하고 원활히 추진하며 개선하는 체계적인 과정을 포함해야 하므로, 품질 위해 관리를 개시하기 전 다음의 사항을 포함하여 계획을 세워야 한다.

- 잠재적인 위해 파악을 위한 가정을 포함하여 문제 또는 위해 관련 질의를 규정한다.
- 위해평가에 관계가 있는 잠재적인 유해 요인(hazard), 유해(harm) 또는 사람의 건강에 미치는 영향에 대한 배경 정보 또는 자료를 수집한다.
- 책임자와 필수 자원을 파악한다.
- 위해관리 과정에 대한 일정과 성과물, 적정 의사 결정 수준을 규정한다.

## 2.2. 위해 평가 (Risk Assessment)

위해 평가(Risk Assessment)는 위해 요소의 확인(Identification) 및 이 위해 요소에 노출과 관련한 위해의 분석(Analysis)과 감정(Evaluation)으로 구성된다. 품질 위해 평가는 “잘 정의된 문제점 기술” 또는 “위해 관련 질의”에서 시작한다. 해당 위해가 정확히 정의되어 있으면 위해 관련 질의를 서술하는데 필요한 적절한 위해 관리 도구 및 정보의 종류를 보다 쉽게 파악할 수 있다. 위해 평가를 위하여 위해를 명확히 규정하는데 있어서 다음의 3가지 기본적인 질문이 도움이 된다.

1. 무엇이 잘못될 수 있는가?
2. 그런 문제가 일어날 가능성(발생도, probability)은 어느 정도인가?
3. 그에 따른 결과의 영향은 어느 정도인가(심각성, severity)?

**위해 확인(Risk Identification)**은 위해 질문 또는 문제점 기술에 언급되어 있는 위해 요소를 파악하기 위하여 정보를 체계적으로 활용하는 과정이다. 이때 필요한 정보는 과거의 경험적 데이터, 이론적 분석, 합리적 의견 및 이해관계자의 관심사를 포함할 수 있다. 위해 확인 단계에서는 “무엇이 잘못될 수 있는가?” 를 다룬다. 이와 함께 그에 따라 발생할 수 있는 결과도 파악한다. 이러한 과정은 위해 관리 과정에서 다음 단계로 진입하기 위한 기초를 제공한다.

**위해 분석(Risk Analysis)**은 파악된 위해 요소와 관련된 위해를 추정하는 것이다. 이 과정은 유해(harm)의 심각도(severity)와 발생도(provability)를 연계하는 양적 또는 질적 분석과정이다. 일부 위해 관리 도구에서 유해(harm)를 탐지하는 능력(검출도, detectability)도 위해 추정을 위한 지수이기도 하다.

**위해 감정(Risk Evaluation)**은 주어진 위해의 허용 기준에 대하여 파악된 위해와 분석된 위해를 비교하는 것이다. 위 3개 기본질문을 뒷받침하는 증거의 수준을 고려하여 위해 감정을 수행한다.

효과적인 위해 진단을 위해서는 데이터 세트의 완전성이 중요한데, 이는 결과의 질을 결정하기 때문이다. 불확실성의 논리적인 원인과 가정을 밝히면, 평가 결과에 대한 신뢰도가 높아지며 또한 결과의 한계를 파악하는데도 도움이 된다. 전형적인 불확실성의 원인으로서는 제약 과학 및 공정에 대한 이해, 위해의 원인, 문제 발견 가능성에 대한 지식 부족이 있다.

위해 평가 산출물은 위해에 대한 양적 추정치가 될 수도 있고 위해의 범위에 대한 질적 서술이 될 수도 있다. 위해를 양적으로 기술할 때는 수치적 확률을 활용할 수 있다. 질적으로 서술할 경우에는 “높음(High)“, “중간(Medium)“, “낮음(Low)“과 같은 질적 단위를 이용할 수 있다.

### 2.3. 위해 통제(Risk Control)

위해 통제(Risk Control)는 위해의 저하 또는 수용에 대한 의사 결정을 포함한다. 위해 통제의 목적은 위해를 허용 가능한 수준까지 저하시키는데 있다. 위해 통제를 위한 노력의 수준은 해당 위해의 중요도에 비례해야 한다. 위해 통제는 다음의 질문에 초점을 맞춘다.

1. 위해가 허용 가능 수준 이상인가?
2. 위해의 저하 또는 제거를 위해 무엇을 할 수 있는가?
3. 이득(benefits), 위해(risks), 자원(resources) 사이의 적정 균형점은 어디인가?
4. 파악된 위해 관리 결과로 새로운 위해가 야기될 수 있는가?

**위해 저하(Risk Reduction)**는 품질에 대한 위해가 허용 가능한 수준을 넘었을 때 이를 회피하거나 완화하는 절차에 중점을 둔다. 위해 저하는 유해(harm)의 심각성(severity)과 발생도(probability)을 줄이는데 취해진 조치를 포함할 수 있다. 위해 요소와 품질 위해의 검출도(detectability)를 향상하는 과정은 위해 관리 전략의 일부로도 활용할 수 있다. 위해 저하 과정에서 새로운 위해를 야기하거나 혹은 기존의 다른 위해의 중대성이 증가할 수 있다. 따라서 이러한 위해 변화를 확인하고 평가하기 위하여 위해 저하 과정을 마친 후 위해 평가를 재실시하는 것이 바람직하다.

**위해 수용(Risk Acceptance)**은 위해를 받아들이는 결정 과정이다. 위해 수용은 제거되지 않은 위해(Residual risk)를 수용하는 공식적인 결정 과정일 수 있으나, 반면 제거되지 않은 위해를 구체화하지 않는 수동적이 결정 과정일 수도 있다. 최고의 품질 위해 관리 절차라 해도 위해 요소의 유형에 따라서 위해를 완전히 제거하는 것이 어려울 수 있다. 이러한 경우, 적절한 품질 위해 관리 전략을 적용하여 품질에 대한 위해가 수용 가능한 수준까지 감소함을 입증하면 허용할 수 있다. 이때 수용 가능한 수준은 여러 변수에 따라 달라지는데, 각각의 경우에 따라 결정해야 한다.

## 2.4. 리스크 커뮤니케이션(Risk Communication)

리스크 커뮤니케이션(Risk Communication)은 의사결정자와 관련자 간에 위해 및 그 관리에 관한 정보를 공유하는 것을 의미한다. 위해 관리 과정 중 어느 단계에서나 관련자 간에 커뮤니케이션할 수 있어야 하며, 품질 위해 관리 결과에 대하여 적절하게 커뮤니케이션하고, 이를 문서화하여야 한다. 규제 당국과 제약업체, 제약업체와 환자 또는 제약업체 및 업계, 규제 당국 내부 등 여러 이해 관계자 사이에서 커뮤니케이션할 수 있다.

## 2.5. 위해 검토(Risk Review)

위해 검토(Risk Review)는 품질 관리 전 과정에서 지속적으로 이루어져야 한다. 중요 사안에 대하여 검토하거나 감독하는 체계를 구축하여야 한다.

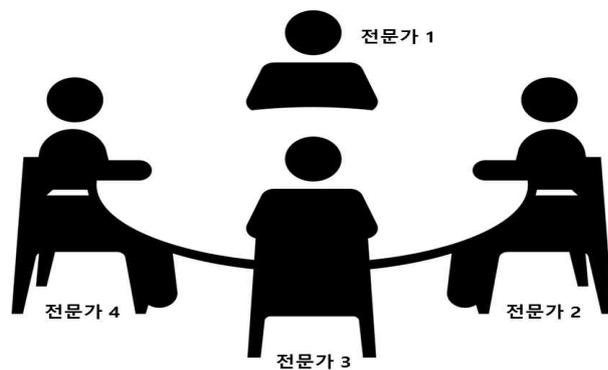
위해 관리 과정의 결과는 새로운 지식과 경험을 고려하여 검토하여야 한다. 제품 검토 결과, 실사, 자체 점검 등과 같이 최초의 품질 위해 관리 결정에 영향을 줄 수 있는 사안에 대해서는 계획 여부와 상관없이 품질 위해 관리가 지속되어야 한다. 검토 주기는 위해 수준에 따라 결정한다. 위해 수용 결정의 검토는 위해 검토에 포함할 수 있다.

## 3. 품질 위해 평가 절차

위해 평가를 통한 품질관리 활동은 한 개의 부서에서 일률적으로 실시하는 것이 아니라, 여러 부서의 숙련된 관련자들이 팀을 구성하여 수행해야 한다. 위해 평가는 절차를 잘 알고 있는 숙련자 외에도 연구소의 개발자, 품질관리부서, 품질보증부서, 사업개발관련 부서, 규제업무담당 부서, 생산 부서, 영업 및 마케팅 부서, 구매부서, 법무관련 부서, 임상 및 통계관련 부서 등의 전문가(또는 숙련자)를 포함하여 진행해야 한다.

위해 평가는 통합된 품질관리시스템의 일부로서, 의약품 개발의 일부로서, 의약품 생산 및 관련 활동에 대한 일부로서, 자재, 시설, 장비, 설비에 대해, 규제 활동의 일부로서 적용할 수 있다.

의약품 개발의 일부로서 위해 평가를 실시할 경우, 연구소의 개발자, 품질관리 부서, 품질보증부서, 사업개발관련 부서, 규제업무담당 부서, 생산 부서, 법무관련 부서, 임상 및 통계관련 부서 등의 전문가(또는 숙련자) 등으로 팀을 구성할 수 있다.

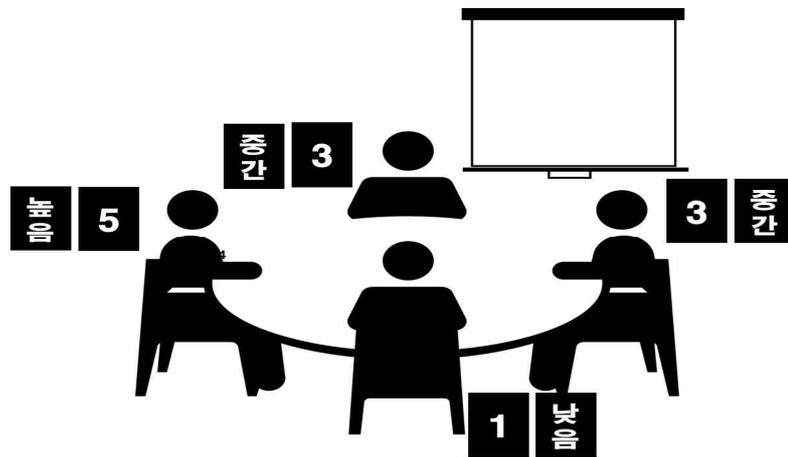


\* 전문가 : 연구소의 개발자, 품질관리부서, 품질보증부서, 사업개발관련 부서, 규제업무담당 부서, 생산 부서, 영업 및 마케팅 부서, 법무관련 부서, 임상 및 통계 관련 부서 등

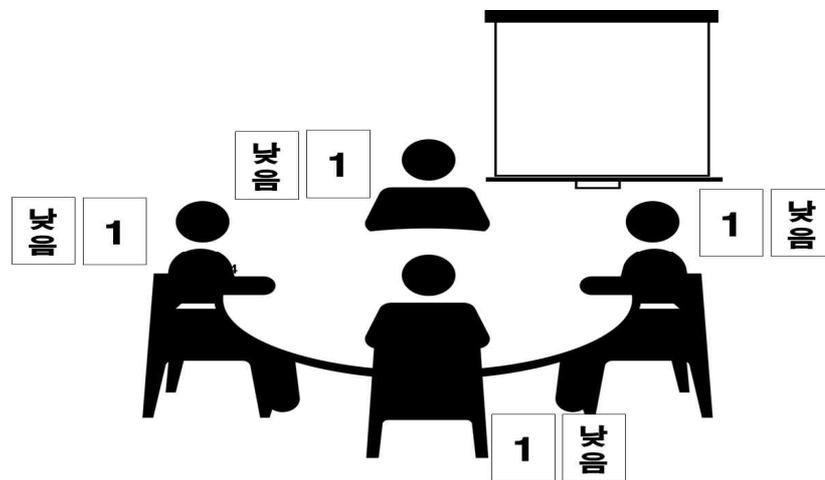
회의를 통해서 전문가 및 숙련자들은 의약품 개발과 관련한 상황을 충분히 인식하고, 다음의 3가지 질문을 이용하여 의약품 개발과 관련한 모든 사항들(원료 의약품, 첨가제 제조공정, 제조시설, 법규 등)에 대한 위해를 명확히 규정해야 한다.



초기 위해 평가는 사전 지식이나 데이터, 경험등과 과학적인 타당한 근거를 바탕으로 활발한 토의를 진행하여 위해요소에 대한 위해수준을 평가하는 것이다. 이 때 정성적인 방법(높음, 중간, 낮음)과 정량적인 방법(점수 척도, 아래 그림은 5점 척도)을 이용할 수 있다. 위해수준이 중간 이상인 요소에 대해서는 위해수준을 저감하기 위한 추가적인 조치사항을 도출해야 하며, 관련 업무 담당자를 지정하여 조치사항을 이행해야 한다.



조치사항 이행 후, 초기 위해 평가 구성원을 재소집하여 위해 평가를 재실시한다. 조치결과를 바탕으로 위해 요소의 위해 수준을 재판단하고 위해의 저감근거를 마련하여 타당성을 부여한다. 만약 만족할만한 수준으로 위해가 저감되지 않으면 추가로 위해 평가를 실시하거나 따로 지속적으로 관리가 필요함을 명시해야 한다.



## 4. 품질 위해 평가 방법 및 관련 기법

### 4.1. 위해 평가 일반 사항

위해 평가는 품질 위해 관리에 있어 중요한 과학적 프로세스이다. 물질 특성(Material Attributes)과 공정 변수(Process parameter)가 제품의 핵심품질특성(Critical Quality Attributes)에 영향을 주는지 여부를 파악하는데 도움이 된다. 일반적으로 의약품 개발 초기 단계에서 위해 평가를 실시하며, 새로운 정보와 지식이 확보됨에 따라 이를 반복한다.

사전 지식과 초기 실험 데이터에 근거하여 위해 평가 도구를 활용하여 제품 품질에 영향을 줄 수 있는 변수를 파악하고 이들의 순위를 정한다. 초기에는 변수의 범위가 꽤 넓을 수 있지만, 추가 실험을 통해(예: 실험 설계(DoE)와 수학적 모델 또는 역학 모델의 조합) 이를 수정하고 우선순위를 조정할 수 있다.

개별 변수의 유의미성과 상호 작용을 파악하기 위한 실험을 거치면서 변수를 조정할 수 있으며, 유의미한 변수가 파악되면 더 높은 수준의 공정 이해를 위한 연구를 실시할 수 있다.

### 4.2. 위해평가 도구 및 절차

일반적으로 사용하는 위해 평가 도구는 [표 1]과 같다.

[표 1] 위해 평가 도구 및 절차

위험평가 도구	내용
Fault tree analysis (FTA)	<ul style="list-style-type: none"><li>- 실패나 문제를 유발하는 모든 경로를 검출하기 위해 사용되는 방법</li><li>- 한 번에 하나씩 시스템 또는 서브시스템 고장을 평가하지만, 인과 관계를 밝혀 고장의 여러 원인을 통합</li><li>- 결함수(fault tree)의 형태로 분석 결과를 도식화하여 정리 가능</li></ul>

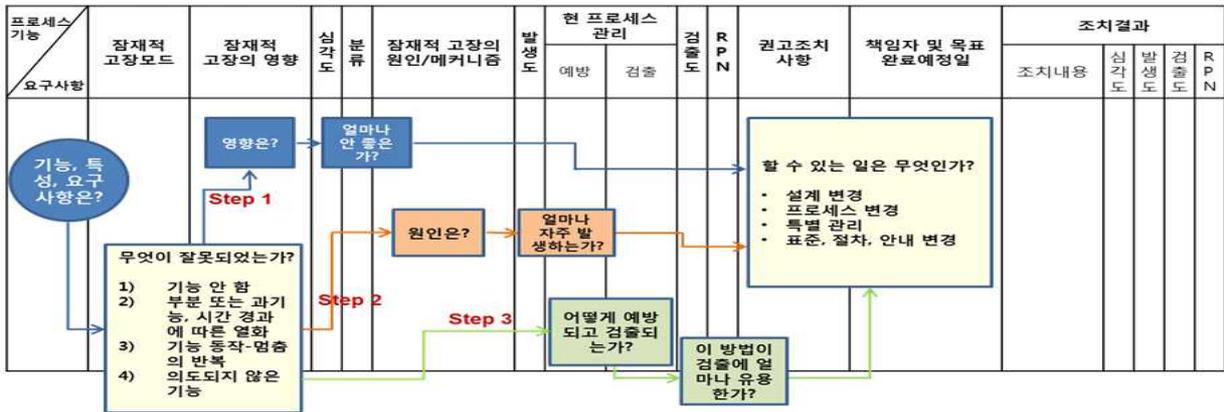
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 수준별로 논리 기호(And, Or 등)로 고장모드의 관계 설명 가능</li> <li>- 문제의 근원을 파악하고 개선 대책을 통한 문제해결이 가능하며 이를 통해 다른 문제를 유발하지 않음</li> <li>- 위험 진단과 모니터링 프로그램 개발에 주로 이용</li> </ul>
<p>Hazard operability analysis (HAZOP)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 설계 또는 운전 의도를 벗어나는 일탈에 의해 위험사태가 발생된다고 가정하는 이론을 토대로 적용</li> <li>- Guide-words (No, More, Other than, Part of)를 활용하여 위해 요소를 파악하는 체계적인 브레인스토밍 기법</li> <li>- Guide-words를 관련 변수에 적용하여 정상 사용 또는 설계 의도에서 벗어난 일탈 부분을 파악함 <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 원료의약품 및 완제의약품 제조 시설과 설비에 적용 가능</li> <li>▶ 공급업체, 아웃소싱 생산 및 조제를 포함한 제조 공정에 적용 가능</li> <li>▶ 제약업계의 공정 안전 위해 요소 평가에 주로 사용함</li> <li>▶ 제조 공정 중의 중요한 부분을 주기적으로 모니터링하는데 도움이 됨</li> </ul> </li> </ul>
<p>Hazards analysis and critical control points (HACCP)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 제품품질, 신뢰성, 안정성 보증을 위한 체계적이고 예방적인 사전 대응 도구</li> <li>- 제품 디자인, 개발, 생산, 사용에 따른 위해 요소의 부정적 결과를 분석, 평가, 예방, 통제 함</li> <li>- 제품을 확보하고 보증하는 예방차원의 개념으로 총 12단계와 7원칙으로 구성됨 <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 미생물 오염을 포함한 물리적, 화학적, 생물학적 위해요소 관련 위험 파악 및 관리에 사용</li> <li>▶ 제조공정뿐만 아니라 기타 생애주기 단계에서 핵심 관리 모니터링을 위해 사용</li> </ul> </li> </ul>
<p>Preliminary hazard analysis (PHA)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 이전의 위해요소 또는 고장을 통해 얻은 지식이나 경험을 바탕으로 미래의 위해 요소, 위해 상황을 파악</li> <li>- 특정 시설, 제품, 시스템별 위해 발생 확률을 예측하는 분석 도구</li> <li>- PHA는 1) 위험 사태 발생 가능성 파악, 2) 그에 따른 부상</li> </ul>

	<p>또는 손상 수준의 질적 평가, 3) 발생 가능성과 그 강도를 적용하여 위해 요소의 상대 등급 설정, 4) 가능한 개선 조치 파악으로 구성</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 상세한 기법 적용이 어려운 상황에서 기존 시스템을 분석하거나 위해 요소의 우선순위를 결정할 때 이용</li> <li>▶ 제품, 공정, 시설 디자인 분석에 활용</li> <li>▶ 일반적 제품의 위해 요소 유형, 제품 종류별 위해 요소 유형, 특정 제품의 위해 요소 평가에 활용</li> <li>▶ 상세한 설계 정보, 운전 절차에 대한 정보가 없는 상태의 프로젝트 초반에 활용</li> <li>▶ 조사의 기초 자료 역할로 활용</li> </ul>
<p>Failure modes effects analysis /Failure modes effects criticality analysis (FMEA/FMECA)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 공정의 잠재적 고장 모드와 그에 따른 산출물 및 제품 성능에 미칠 영향을 평가</li> <li>- 복잡한 공정을 분석하여 관리 가능한 여러 단계로 세분화함</li> <li>- FMEA/FMECA를 구현하는 도구로 MIL-HDBK-1629와 QS 9000에서 제시하는 Sheet 양식을 사용 <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 위험의 우선순위 결정을 통한 위험 통제 활동의 효과를 모니터링 하는데 활용</li> <li>▶ 설비와 시설, 제조 작업, 제조 작업이 제품이나 공정에 미치는 영향을 분석하는데 활용</li> <li>▶ 시스템을 취약하게 만드는 요소/조작을 파악하는데 활용</li> <li>▶ 설계 또는 추가 분석의 토대로 활용</li> </ul> </li> </ul>
<p>Basic facilitation tool</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 데이터의 취합 정리 및 의사결정 촉진을 통해 위해 관리(risk assessment)를 체계적으로 수행하는데 사용됨.</li> <li>- 분석되어진 공정을 이해하고, 위험과 그 원인을 인식하는데 도움을 줌. 대표적인 basic facilitation tool은 다음과 같음 <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Flowcharts, Process Mapping, Check Sheets, Fishbone or Ishikawa Diagram, 5 Why Analysis, Histogram, Pareto Analysis, Control Charts</li> </ul> </li> </ul>

Quality Function Deployment (QFD)	- 제조업 및 서비스업 등 다양한 분야에서 적용할 수 있는 기법 - QFD를 구현하는 도구로 품질집(House of Quality, HOQ)를 사용 <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 의약품 개발단계에서 중요한 기술특성을 선정에 활용</li> <li>▶ 각 공정에서 생성되는 반제품의 품질특성과 완제의약품의 핵심품질특성과의 연관성(관련성) 평가를 통해 반제품의 핵심품질 특성을 도출하는데 적용 가능.</li> </ul>
--	--

[그림 2] FMEA 양식 (예시)

● FMEA 양식 예

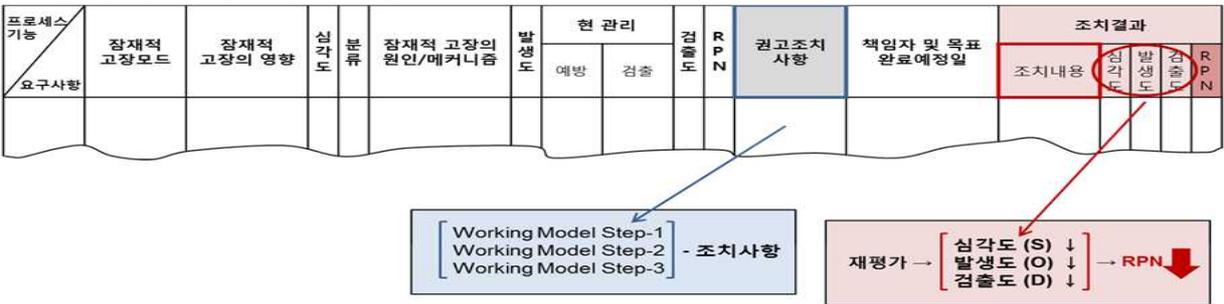


● RPN (Risk Priority Number)

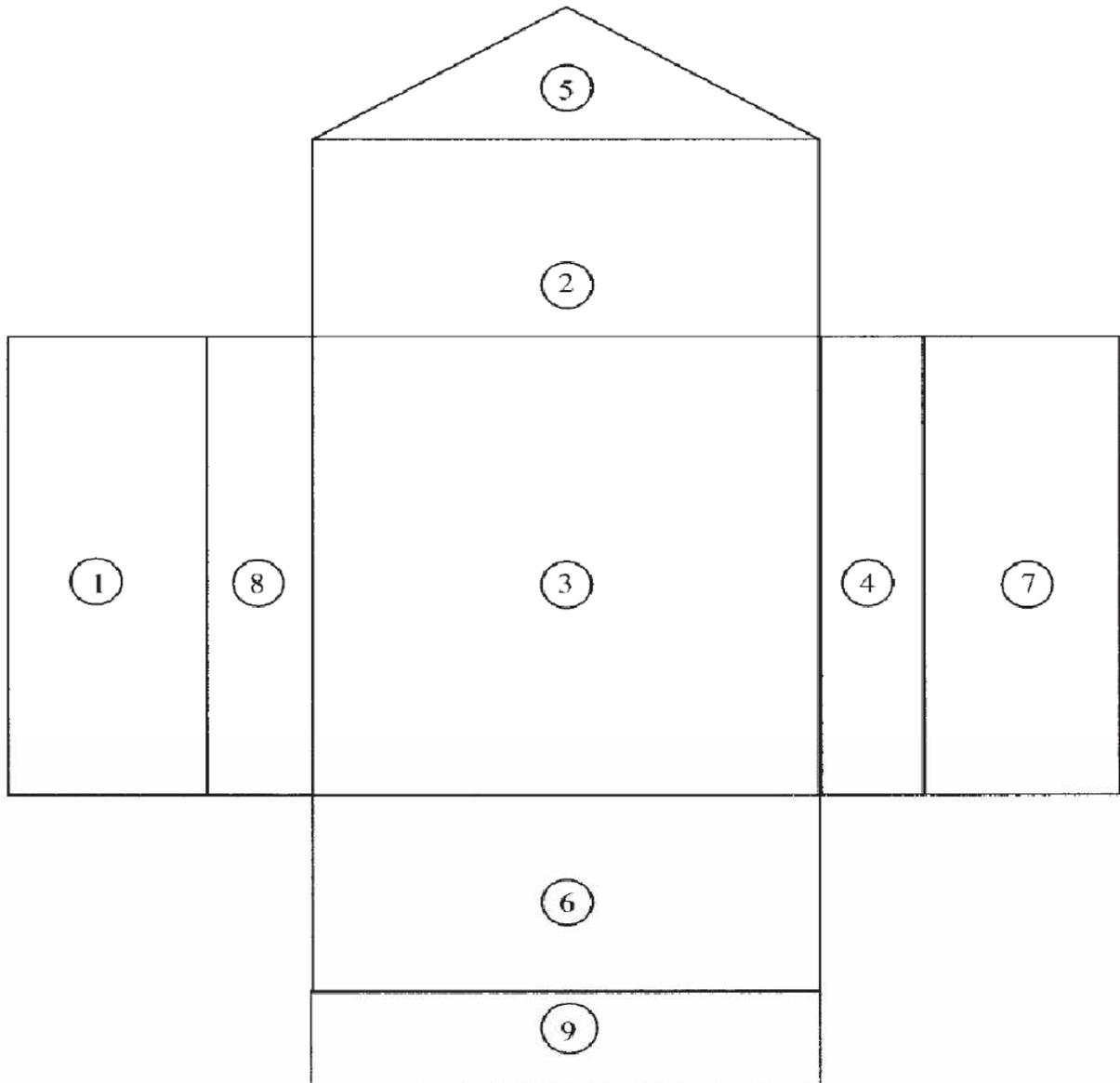
프로세스 기능 요구사항	잠재적 고장모드	잠재적 고장의 영향	심각도	분류	잠재적 고장의 원인/메커니즘	발생도	현 프로세스 관리		RPN	권고조치 사항	책임자 및 목표 완료예정일	조치결과					
							예방	검출				조치내용	심각도	발생도	검출도	RPN	

RPN = 심각도(S) × 발생도(O) × 검출도(D) = 1 ~ 1,000

● 권고조치 사항 및 조치 결과



[그림 3] QFD 양식(품질집; House of Quality) (예시)



1. Customer requirements (WHATs)
2. Design requirements (HOWs)
3. Relationship matrix
4. Objective targets for customer's requirements (HOW MUCH)
5. Correlation matrix
6. Customer competitive assessment
7. Technical competitive assessment
8. Customer importance rating
9. Technical importance rating

## 5. 위해평가에 영향을 주는 인자

위해평가를 위해서는 핵심품질특성 (Critical Quality Attributes; CQA)와 핵심 공정변수 (Critical Process Parameter; CPP)에 관한 이해가 우선적으로 이루어져야 한다.

### 5.1. 핵심품질특성 (Critical Quality Attribute; CQA)

핵심품질특성(이하, CQA)은 목표 제품 품질을 보장하기 위해서 적절한 한도, 범위 또는 분포 이내여야 하는 물리적, 화학적, 생물학적, 미생물학적 특징이나 특성을 의미한다. 예를 들어 내용 고형제의 CQA는 일반적으로 제품 순도, 함량, 약물 방출, 안정성에 영향을 주는 요소들이며, 다른 제형을 위한 CQA는 제품 특이적인 부분들이 추가로 포함될 수 있다.

목표 품질 제품 프로파일 또는 선행 지식을 통해 CQA를 파악하고 이를 활용하여 제품 및 공정 개발 방향을 정할 수 있다. 제형 및 제조 공정을 선택하고 제품 지식과 공정 이해가 높아짐에 따라 CQA 목록을 변형할 수 있다. 품질 위해 관리를 적용하여 CQA 항목의 우선순위를 정하고, 이후 단계에서 평가할 수 있다. 따라서 CQA 목록의 변화가 의약품 품질에 미치는 영향을 평가하기 위한 실험을 실시하고, 품질 위해 관리를 반복적으로 실시하여 관련 CQA를 지속적으로 파악하고 평가하여야 한다.

일반적으로 알려진 원료의약품과 완제의약품의 핵심품질특성은 [표 2] 및 [표 3]과 같다. 완제의약품은 제형의 특징에 따라 핵심품질특성이 다를 수 있으며 과학적인 근거를 기준으로 허용기준을 설정하도록 하고 있다.

[표 2] 원료의약품에서의 핵심 품질 특성 및 시험법 (예시)

핵심 품질 특성	시험법 예시	시험법 설명	비고
성상 (Description)	약효 성분의 상태 (예, 고체, 액체) 및 정성적 색 설명	성상의 특성이 보관 중에 변한다면 이를 과학적 근거를 바탕으로 조사 하고 적절한 조치를 취해야 함.	대부분의 물질에서 확인
확인 (Identification)	HPLC/UV, HPLC/MS, GC/MS 등	IR법과 같이 원료의약품에 특이적 이어야 함. 특히 크로마토그래피의 유지 시간에 의해서만 확인하는 것은 특이적이지 않으므로 여러 시험을 조합한 확인이 필요함.	
함량 (Assay)	HPLC 등	원료의약품의 함량을 결정하기 위해 특이적인 방법이 있어야 하며 많은 경우에 함량 시험법과 불순물의 정량 분석 시험에 동일 방법을 채택 가능함.	
불순물 (Impurities)			
물리화학적 특성 (Physicochemical properties)	pH, 녹는점, 굴절률 등	이들 특성의 측정에 적용되는 방법은 일반적으로 고유하며 정교한 방법을 개발할 필요는 없음	약물의 용도와 물리화학적 특성이 관련된 경우
입자 크기 (Particle size)	광산란법 등	입자 크기는 용출율, 생체이용률, 안정성 등에 큰 영향을 미칠 수 있 어서 적절한 방법으로 시험을 실시 하고 허용 기준이 제시되어야 함.	고체, 현탁액 등일 경우
결정다형 (Polymorphic forms)	XRD, DSC 등	다양한 상이 존재하는 경우 의약품 성능, 생체이용률 안정성에 미치는 영향을 규명해야함.	물질이 결정 다형일 경우
수분 함량 (Water Contents)	Karl Fischer법 등	수분에 의해 분해되거나 수화물인 경우 허용 기준을 제시해야 함.	흡습성이 있거나 수분에 의해서 분해되는 경우

무기 불순물 (Inorganic impurities)	회분/강열잔분 등	개발 과정에서 무기 불순물이 포함될 가능성에 대한 조사가 필요함	촉매 등의 불순물이 문제가 되는 경우
미생물학적 평가 (Microbiological quality)	미생물한도시험, 무균시험 등	원료의약품의 특성, 제조 방법에 근거하여 미생물시험, 무균시험 등 유형과 허용 기준을 설정	주사제 등의 경우

[표 3] 완제의약품 주요 제형의 핵심 품질 특성 (예시)

제형	핵심 품질 특성	핵심 품질 특성 평가 방법 및 근거
정제 (코팅 및 나정) 및 경질 캡슐 (Coated tablet, uncoated tablet and hard capsules)	용출 (Dissolution)	용출 속도의 변화가 생체이용률에 유의미한 영향을 주는 경우 부적합한 생체이용률의 배치를 식별할 수 있는 시험 조건을 개발하는 것이 바람직함. 제형의 처방 또는 고정 변수 변경이 용출에 영향을 주며 이러한 변화를 용출 시험 조건 설정을 통해서 식별해야 함.
	붕해 (Disintegration)	용출과의 관계가 설정되고 붕해가 용출보다 더 변별력이 있는 경우에는 붕해 시험이 적절함.
	경도/마손도 (Hardness/Friability)	특히 chewable 제형과 같이 경도와 마손도가 품질에 매우 중요한 경우 허용 기준을 포함 시켜야 함.
	제제 균일성 (Uniformity of dosage units)	함량균일성시험과 질량편차 모두 포함함.
	수분 함량 (Water content)	허용기준은 수분 흡수가 의약품에 미치는 영향에 관한 과학적 근거를 통해 타당성을 증명함.
	미생물 한도 (Microbial limits)	내용 고형제의 미생물 한도 시험은 과학적 타당성이 있는 경우 실시하지 않을 수 있음.

경구용 액제 (Oral liquids)	제제 균일성 (Uniformity of dosage units)	투여량 단위에 따른 원료의약품의 함량을 근거로 설정하고 허용범위를 설정 함.
	pH	허용 기준을 과학적 근거를 바탕으로 타당성을 입증해야 함.
	미생물 한도 (Microbial limits)	제조 공정이 미생물 오염이나 증식 위험을 갖고 있지 않음을 입증하면 제품에 대한 미생물 한도 시험을 내용 액제에서 생략 할 수 있음.
	보존제 함량 (Antimicrobial preservative content)	보존제 함량 허용 기준은 예정 사용 기간 및 유효기간 동안 모든 단계에서 제품의 미생물학적 품질을 유지하는데 필요한 항미생물 보존제 수준에 근거함.
	항산화제 함량 (Antioxidant preservative content)	항산화제의 함량 시험을 실시하여야 함.
	추출물 (Extractables)	용기·마개 시스템의 추출물이 적합하고 안전함을 증명해야함.
	알코올 함량 (Alcohol content)	알코올 함량을 표시량 또는 별도로 규정하고 있는 경우 시험을 실시하여야 함.
	용출 (Dissolution)	제품 개발 데이터를 기반으로 허용 범위를 제시해야 함.
	입자 크기 분포 (Particle size distribution)	내용 현탁액인 경우에 입자 크기 분포 시험과 정량적 허용 기준이 필요할 수 있음.
	재분산성 (Redispersibility)	보관 중에 침전이 생기는 내용 현탁액인 경우에 재분산성 허용 기준이 필요함.
	유변학적 특성 (Rheological properties)	제품 개발 과정에서 얻은 데이터를 통해 유동학적 특성(점도/비중)을 포함시키고 시험법 및 허용 기준을 명기함.
	재구조화 시간 (Reconstitution time)	건조 분말과 같이 재구성시켜 투약하는 경우 희석액의 선정 이유등을 타당성 있게 증명해야함.
	수분 함량 (Water content)	재구조가 필요한 내용 제품은 수분 함량 시험과 허용 기준을 제시해야함.

주사제 (Parenteral Drug Products)	제제 균일성 (Uniformity of dosage units)	투여량 단위에 따른 원료의약품의 함량을 근거로 설정하고 허용범위를 설정 함.
	pH	허용 기준을 과학적 근거를 바탕으로 타당성을 입증해야 함.
	무균 (Sterility)	모든 주사제 제품은 무균성 평가를 위한 시험 방법과 허용 기준을 갖추고 있어야 함.
	엔도톡신/발열물질 (Endotoxins/Pyrogens)	약전 일반시험법에 따른 엔도톡신 시험 또는 발열물질시험과 허용 기준을 명시해야함.
	미립자이물 (Particulate matter)	주사제는 미립자에 대한 허용 기준을 설정하여야 함.
	수분 함량 (Water content)	비액상 주사제 또는 재구성용 주사제 제품인 경우 적절한 경우에 수분 함량 시험과 허용 기준을 포함시켜야 함.
	보존제 함량 (Antimicrobial preservative content)	보존제 함량 허용 기준은 예정 사용 기간 및 유효기간 동안 모든 단계에서 제품의 미생물학적 품질을 유지하는데 필요한 항미생물 보존제 수준에 근거함.
	항산화제 함량 (Antioxidant preservative content)	항산화제의 함량 시험을 실시하여야 함.
	추출물 (Extractables)	용기·마개 시스템의 추출물이 적합하고 안전함을 증명해야함.
	전달 시스템의 기능성 시험 (Functionality testing of delivery systems)	프리필드 시린지, 자동 주사 카트리지 또는 그와 유사한 것에 충전한 주사제에 대해서는 약물 전달 시스템의 기능성과 관련한 시험과 허용 기준이 있어야 함.
	삼투압 (Osmolarity)	제품의 염도가 라벨에 명기되는 경우에는 삼투물 농도의 적절한 관리를 실시해야 함.
	입자 크기 분포 (Particle size distribution)	내용 현탁액인 경우에 입자 크기 분포 시험과 정량적 허용 기준이 필요할 수 있음.
	재분산성 (Redispersibility)	보관 중에 침전이 생기는 내용 현탁액인 경우에 재분산성 허용 기준이 필요함.
	재구조화 시간 (Reconstitution time)	건조 분말과 같이 재구성시켜 투약하는 경우 희석액의 선정 이유등을 타당성 있게 증명해야함.

## 5.2. 핵심공정변수 (Critical Prcess Parameter; CPP)

핵심공정변수(이하, CPP)는 “변동이 발생하면 중요 품질 특성에 영향을 주기 때문에 공정이 목표로 하는 품질을 보장하기 위하여 감독 및 관리해야 하는 공정 변수” 를 의미한다.

제조 공정 개발은 목적하는 품질을 구비한 제품을 일관되게 생산할 수 있는 실생산 제조 공정을 확립하는데 있다. 이를 위해서는 제품의 물리, 화학, 생물, 미생물학적 특징이나 특성에 대한 지식과 이해 그리고 의약품의 용도를 고려하여 예상 품질을 결정해야 한다. 이는 의약품의 목표 제품 품질과 잠재된 CQA를 파악하는데 도움이 될 수 있다.

제조 공정 변수를 선택함에 있어 우선적으로 잠재적인 핵심공정변수를 제품 개발 초기 단계부터 축적된 지식을 바탕으로 CQA에 초점을 맞추어 설정해야 한다. 이후 지속적으로 공정별 중요 변수들을 재확인해야 하며, 위해 관리(Risk assessment)를 통하여 공정 변수들이 제품의 품질에 미치는 영향을 평가하고 기준을 설정해야 한다.

경구용 정제에서 일반적으로 고려할 수 있는 공정별 공정변수(Process parameters) 및 품질특성(Quality attributes) 예시는 [표 4]와 같다.

[표 4] 경구용 정제의 공정 별 PP와 QA 예시

Unit operation	Process parameters	Quality attributes
Mixing	Type and geometry of mixer Mixer load level Order of addition Number of revolutions (time and speed) Agitating bar (on/off pattern) Discharge method Holding time	Blend uniformity Potency Particle size Particle size distribution Bulk/tapped/true density Moisture content Flow properties

Milling	<p>Impact/cutting/screening mills  Mill type  Speed  Blade configuration, type, orientation  Screen size and type  Feeding rate  Fluid energy mill  Number of grinding nozzles  Feed rate  Nozzle pressure  Classifier  Granule/ribbon milling  Mill type  Speed  Blade configuration, type, orientation  Screen size and type  Feeding rate</p>	<p>Particle/granule size  Particle/granule size distribution  Particle/granule shape  Particle/granule shape factor (e.g., aspect ratio)  Particle/granule density/Porosity  Bulk/tapped/true density  Flow properties  API polymorphic form  API crystalline morphology  Cohesive/adhesive properties  Electrostatic properties  Hardness/Plasticity  Viscoelasticity  Brittleness  Elasticity</p>
Wet Granulation	<p>High/low shear granulation  Type of granulation (High/low shear, top/bottom drive)  Fill level  Pregranulation mix time  Granulating liquid or solvent quantity  Impeller speed, tip speed, configuration, location  power consumption/torque  Chopper speed, configuration, location, power consumption  Spray nozzle type and location  Method of binder excipient addition (dry/wet)  Method of granulating liquid addition (spray or pump)  Granulating liquid temperature  Granulating liquid addition rate and time  Wet massing time (post-granulation mix time)</p>	<p>Endpoint measurement (e.g., power consumption, torque, etc.)  Blend uniformity  Potency  Flow  Moisture content  Particle size and distribution  Granule size and distribution  Granule strength and uniformity  Bulk/tapped/true density  API polymorphic form  Cohesive/adhesive properties  Electrostatic properties  Granule brittleness  Granule elasticity  Solid form/polymorph</p>

	Bowl temperature (jacket temperature) Product temperature Post mixing time Pump Type: Peristaltic, Gear type Granulating liquid vessel (e.g., pressurized, heated)	
Roller compaction	Roll pressure Auger screw rate Roller type Roll speed Gap setting	Appearance Ribbon/particle size and shape Ribbon density, strength, and thickness Solid form Target weight Weight uniformity
Compression	Compression speed and force Pre-compression force Feed frame type and speed Hopper design, height, and vibration Tablet weight and thickness Depth of fill Punch penetration depth	Content uniformity Hardness Thickness Tablet porosity Friability Visual attributes Moisture content Weight of core tablets
Coating, Fluid bed Pan	Product temperature Total pre-heating time Spray nozzle (type/quantity/pattern/configuration) Individual gun spray rate Total spray rate Pan rotation speed Atomization air pressure Pattern air pressure Inlet air flow, temperature, dew point Exhaust air temperature, air flow Product temperature Total coating time	Appearance Visual attributes % weight gain Film thickness color uniformity hardness thickness friability

### 5.3. 핵심품질특성(CQA) 및 핵심공정변수(CPP)의 중요성

위해(risk) 수준은 유해의 심각도(severity), 발생도(probability), 검출도(detectability) 정도에 따라 결정된다. 따라서 위해 수준은 위해 관리 결과에 따라 달라질 수 있다. 그러나 CQA는 일차적으로 위험의 심각성을 바탕으로 설정하기 때문에 위해 관리 결과에 따라 달라지지 않는다. 공정변수는 핵심품질특성 요소에 영향을 미치므로 CPP는 발생도와 검출도를 바탕으로 설정하기 때문에, CPP 역시 위해 관리 결과에 따라 달라지지 않는다.

CQA 설정 시에는 다음의 사항을 고려하여야 한다.

- ① 위험의 심각성 (안전성 및 유효성)
- ② 품질목표프로파일(Quality TPP, 이하 QTPP)에 기술된 바에 따라 환자와의 연계성 여부 고려
- ③ 선행된 실험/과학적 기본 지식/선행 지식 등
- ④ 다양한 CQA간의 상호 연관성

CPP 설정 시에는 다음의 사항을 고려하여야 한다.

- ① 잠재된 CPP와 CQA 사이의 연계를 확립하기 위한 위해 관리(Risk assessment)와 과학적 근거를 가진 실험 결과
- ② 선행된 실험/과학적 기본 지식/선행 지식/실험설계(Design of Experiment, 이하 DoE)/품질위해관리(Quality Risk Management, 이하 QRM) 등
- ③ 다양한 공정에서의 CPP간 상호 연관성
- ④ 관리 전략과 잔여 리스크

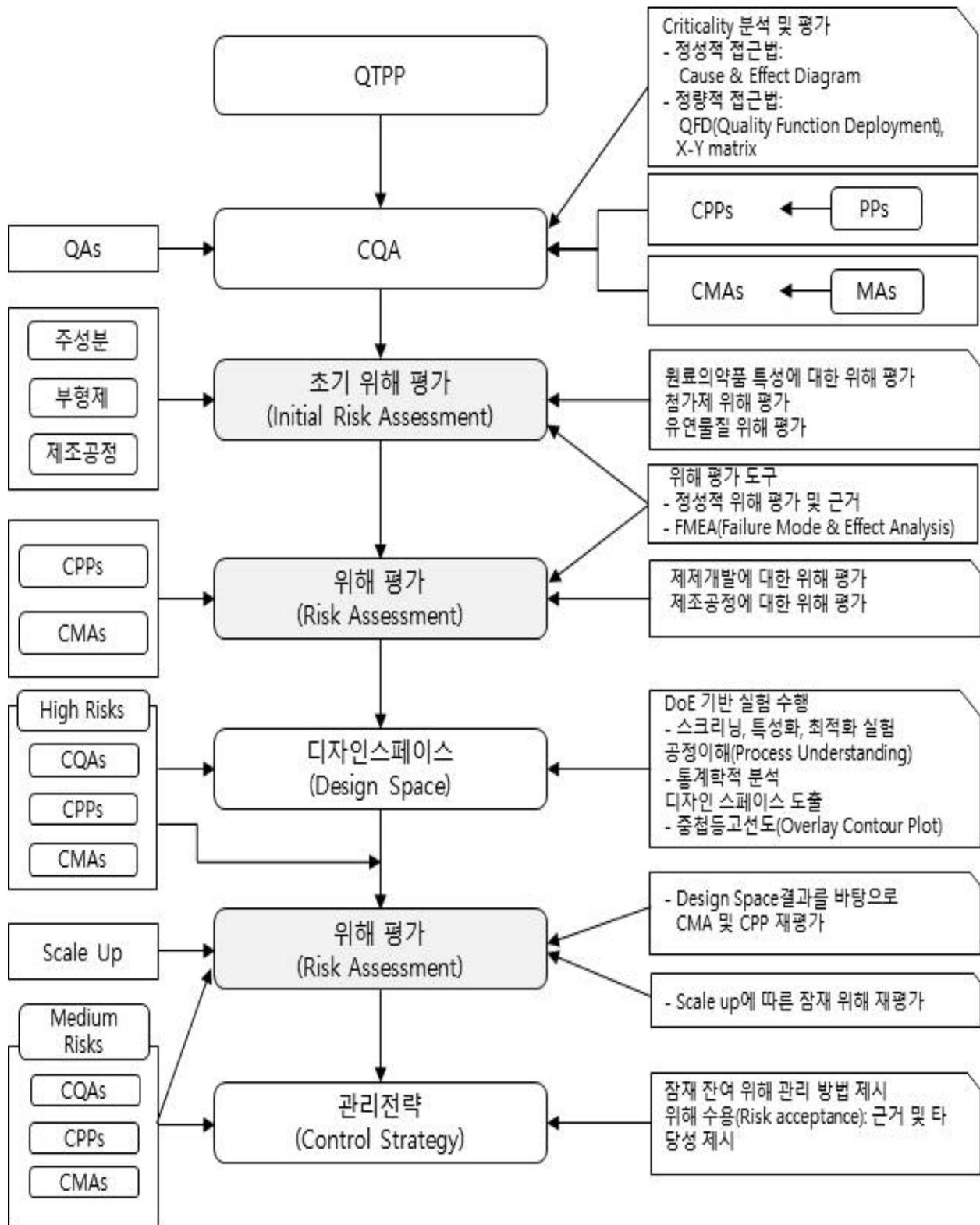
CQA 및 CPP는 개발하고자 하는 의약품의 제형 및 특성에 따라 달라질 수 있다. CQA 및 CPP에 대한 파악이 정확히 이루어지면 이들이 품질에 미치는

영향의 정도를 파악할 수 있다. 또한 이러한 파악은 이후 원하는 목표 품질을 이루는데 큰 도움이 된다.

## **6. 정성적 평가방법 및 정량적 평가방법을 이용한 위해평가**

정량적 위해평가를 포함하여 품질 위해평가를 진행하는 일반적인 절차는 [그림 4]와 같다. 위해평가는 초기 위해평가를 실시하여 각 요소(원료의약품, 첨가제 및 각 공정변수 등)에 대한 위해수준을 판단한다. 또한 위해수준을 저감하기 위해서 위해수준이 중간 이상인 요소에 대해 최적화 또는 추가적인 조치사항을 이행한다. 최종적으로 위해평가를 실시하여 모든 위해요소들의 위해수준이 낮아지거나 수용 가능함을 입증하고 이러한 내용을 이후 관리전략에 반영해야 한다. 그리고 위해의 수준에 따라 품질 위해 관리에 대한 활동, 형식, 문서화 수준이 결정되어야 한다.

[그림 4] 위해평가 실시에 대한 일반적인 절차



## 7. 정성적 평가방법 및 정량적 평가방법을 이용한 위해평가 사례

FDA의 속방정(IR Tablet) 모델은 정성적 방법을 적용하여 위해 평가를 실시하였다. 원료의약품 및 조성물, 공정에 대하여 각각 위해 평가를 실시하였다.

- ① 위해 수준은 높음(High), 중간(Medium), 낮음(Low)으로 구분하여 나타내고 있으며 각 CQA에 영향을 미치는 PPs의 위험성에 대해 타당한 근거를 서술하여 위해 평가를 수행하였다.
- ② 원료의약품의 경우 원료의약품의 물질 특성에 대한 초기 위해 평가를 실시한 후 제제화 전략 또는 공정 과정을 통해 위해 수준을 낮출 수 있는 인자는 조성물에 대한 위해 평가 시 추가하여 위해평가를 실시하고 이에 대한 위험 수준을 저감시켰다.
- ③ 조성물의 경우 초기 위해 평가와 최적화 후 위해 평가를 실시하였다.
- ④ 공정에 대한 초기 위해 평가는 우선 완제의약품의 CQAs에 대해 각 단위 공정자체가 어떤 영향을 주는지에 대해 위해평가를 실시하였다. 또한 단위 공정마다 발생하는 반제품에 대해 따로 위해 평가를 실시하였다. 이후 실험을 통해 최종적으로 위해 수준을 저감된 것을 입증한 후 최적화 후 위해 평가를 실시하였다.

이 속방정(IR Tablet) 모델에 대하여 “[표 1] 위해 평가 도구 및 절차”에 제시한 FMEA와 QFD 도구를 이용하여 정량적 평가를 실시하여, 그 결과를 비교하였다.

### 7.1. FMEA를 이용한 정량적 위해평가 사례 1

FDA의 속방정(IR Tablet) 모델에 정량적 평가방법 중의 하나인 FMEA를 다음과 같이 적용하여 위해 평가를 실시하였다.

- ① FMEA의 경우 평가요소에 따라 여러 방법이 존재하며 일반적으로 정성

적인 방법이 사용되지만 본 사례에서는 RPN 값을 활용하여 위해 수준을 나타내는 정량적인 FMEA 방법을 적용하였다.

- ② 정성적인 위해 평가를 위해 기존에 작성된 타당성/설정 근거를 활용하여 RPN 값으로 점수화하였다.
- ③ RPN값을 산출하기 위해서 심각도, 발생도 및 검출도는 5점 척도를 사용하였다. 최대 125점까지 설정 가능하며, 점수 척도에 대한 설정근거 및 기준은 PMDA의 Sakura Tablet 모델을 참고하여 제시하였다. 또한 RPN 값을 기준으로 20점 미만은 낮음, 20점 이상 40점 미만은 중간, 40점 이상은 높음으로 위해 수준을 설정하였다.

[그림 5] FMEA 정량적 평가 지표

심각도	점수	발생도	점수	검출도	점수	RPN	위해수준
일탈	1	≤ 1/10000	1	각 단위공정 전	1	≥40	높음
재시험 시 통과	2	1/1000	2	각 단위공정 중	2	20 ≤ <40	중간
서브배치/배치 부적합	3	1/100	3	제조공정 중	3	<20	낮음
제조공정 중단	4	1/10	4	완제품 시험	4		
회수	5	> 1/10	5	사용자에 의해 발견	5		

- ④ 심각도, 발생도 및 검출도에 대한 점수는 전문가들이 인자에 대하여 만장일치로 점수를 부여하는 방법과 전문가들 각각이 인자에 대해 점수를 산출한 다음 그 점수의 평균값을 부여하는 방법이 있다. 본 사례에서는 전문가들의 만장일치 된 의견을 반영하여 심각도, 발생도 및 검출도에 대한 점수를 산출하였다.
- ⑤ 위해 수준이 중간 이상인 인자에 대해 위해의 원인 파악 및 권고조치 사항을 추가적으로 분석하기 위해서 FMEA sheet를 활용하여 FMEA를 실시하였다.

전·압착 혼합 및 활택 공정 변수에 대하여 초기 위해평가를 실시하였으며, 결과는 정성적 평가와 동일하였다.

▪ 초기 위해평가 방법

- ① 초기 위해 평가의 경우 각 인자에 따른 위해 수준을 평가하기 위해서 RPN 값을 도출하고 점수에 따라 위해 수준을 낮음, 중간, 높음으로 나타내었다.
- ② RPN 값 산출 결과 위험 수준이 중간 이상인 핵심품질특성에 대해서는 FMEA sheet를 활용하여 추가적으로 FMEA를 실시하였다. 이를 통해 잠재적 위험 및 원인을 판단하고 그에 맞는 권고 조치를 작성하였다.

▪ 초기 위해평가 결과

중간생성물 CQAs	PPs	심각도	발생도	검출도	RPN
전·압착 혼합 및 활택 공정	Acetriptan PSD	3	4	4	48
	Acetriptan 부착성	3	4	2	24
	Acetriptan 흐름성	2	5	3	30
	첨가제 흐름성	2	3	3	18
	첨가제 PSD	1	2	3	6
	첨가제 벌크 밀도	1	2	4	8
	첨가제 수분 함량	1	4	2	8
	첨가제 배치 간 편차	2	3	2	12
	혼합기 종류	1	2	5	10
	투입 순서	1	6	2	12
	혼합 속도(rpm)	2	4	3	24
	회전수	3	5	3	45
	Intensifier bar (on/off)	1	4	4	16
	혼합기 fill level	3	5	3	45
	Holding time	2	4	4	32
	혼합기 discharge	2	3	4	24
	Drum-to-hopper transfer	2	2	6	24
	작업 환경(온도 및 RH)	1	2	2	4

단계	변수	잠재적 위험	잠재적 위험 영향	잠재적원인	심각도	발생도	검출도	RPN	권고조치	심각도	발생도	검출도	RPN	평가 근거		
전-압착 혼합 및 활택 공정	Acetriptan PSD	혼합물의 함량 균일성	함량균일성	주성분의 낮은 흐름성(ffc<3.50)	3	4	4	48	입자도 분포와 회전수의 상호작용이 있으므로 DoE 변수로 설정하여 디자인 한 실험을 통해 최적의 입자 분포 및 회전수 도출이 필요함.							
					3	5	3	45								
	회전수					과소 혼합 또는 과다 혼합	3	5	3	45	개별 분석을 실시하여 혼합공정 종결 시점에 대해 영향을 주지 않는 수준에 대한 평가가 필요함.					
	혼합기 fill level					알맞지 않은 장비 수용능력, 적절하지 않은 혼합물의 벌크 밀도 및 배치크기	3	4	2	24	부착성과 흐름성을 개선하기 위해 흐름성이 좋은 첨가제를 사용하여 roller compaction 공정 적용이 필요함.					
	Acetriptan 부착성					주성분의 중간 ~ 높은 부착성	2	5	3	30						
	Acetriptan 흐름성					주성분의 낮은 흐름성(ffc<3.50)	2	4	3	24	혼합속도는 장비 사양으로 보통 정해져 있으며, 사용하는 혼합기는 혼합속도를 20 rpm으로 고정함.					
	혼합 속도 (rpm)					적절하지 않은 혼합 속도(rpm)	2	4	4	32	시간에 따라서 함량 불균일이 나타날 수 있으므로 적절한 수준의 Holding time, 혼합기 discharge, Drum-to-hopper transfer 설정이 필요함.					
							2	3	4	24						
Holding time			주성분 분리	2	2	6	24									

참고로, FDA에서 실시한 전·압착 혼합 및 활택 공정 변수에 대한 정성적 초기 위해 평가 결과는 [그림 6]과 같다.

[그림 6] FDA의 전·압착 혼합 및 활택 공정 변수에 대한 정성적 초기 위해평가 결과

Process Step: Pre-Roller Compaction Blending and Lubrication		
Output Material CQA: Blend Uniformity		
Variables	Risk Assessment	Justification and Initial Strategy
Input Material Attributes		
Acetriptan PSD	High	The pilot BE study indicated that a $d_{90} \leq 30 \mu\text{m}$ is needed for bioequivalence. Based on several lots of acetriptan analyzed during preformulation, the drug substance meeting this $d_{90}$ criterion has poor flowability ( $\text{ffc} < 3.50$ ) which may impact BU. The risk is high.
Acetriptan cohesiveness	Medium	The specific energy of acetriptan Lot #1-4 indicated that acetriptan is moderately to highly cohesive which will make achieving BU more challenging. The risk is medium.
Acetriptan flowability	Medium	The $\text{ffc}$ value of acetriptan Lot #1-4 suggested poor flow which could impact BU. The risk is medium.
Excipient flowability	Low	Filler comprises the majority (~ 80%) of the formulation. MCC grade B02 and lactose monohydrate grade A01 are used in a 1:1 ratio because this ratio demonstrated good flowability ( $\text{ffc} \approx 7$ ). Glidant and lubricant are used in small quantities and are unlikely to impact BU. The risk is low.

초기 위해평가 후, 전·압착 혼합 및 활택 공정을 최적화하여 위해 수준을 감소시키고 위해평가를 재실시하였으며, 결과는 정성적 평가와 동일하였다.

\* 최적화 후 위해평가 방법

- ① 권고조치에 따라 실험 및 평가를 실시한 후 최적화 후 위해평가를 실시하기 위해서 인자에 대한 심각도, 발생도, 검출도를 재평가하였으며, 이에 따른 RPN 값을 재도출하였다.
- ② 또한 위해 수준의 저감 정도에 따라 위해 수준을 재설정하였으며, 위해 수준의 저감 근거를 평가 근거에 작성하였다.

③ 위해 수준이 높은 인자에 대해서 FMEA sheet를 활용하여 추가적인 위해평가를 수행하였다.

\* 최적화 후 위해평가 결과

정량적 위해평가 결과는 [그림 8]과 같으며, 참고로 FDA의 정성적 위해평가 결과는 [그림 7]과 같다.

[그림 7] FDA의 전·압착 혼합 및 활택 공정 변수에 대한 최적화 후 정성적 위해평가 결과

Process Step: Pre-Roller Compaction Blending and Lubrication		
Output Material CQA: Blend Uniformity		
Variables	Risk Assessment	Justification for the Reduced Risk
Acetriptan PSD	Low	In order for the blending process to be robust enough to accommodate different acetriptan PSD, an in-line NIR method was developed for blending endpoint determination. Blender fill levels from 35-75% had no impact on blending endpoint. The risk was reduced from high to low.
Number of revolutions	Low	
Blender fill level	Low	

[그림 8] FMEA를 이용한 정량적 위해평가 결과

단계	변수	잠재적 위험	잠재적 위험 영향	잠재적원인	심각도	발생도	검출도	RPN	권고조치	심각도	발생도	검출도	RPN	평가 근거
전-압착 혼합 및 활택 공정	Acetriptan PSD	혼합물의 합량 균일성	합량균일성	주성분의 낮은 흐름성(ffc<3.50)	3	4	4	48	입자도 분포와 회전수의 상호 작용이 있으므로 DoE 변수로 설정하여 Design된 실험을 통한 최적의 입자 분포 및 회전수 도출이 필요함.	3	2	3	18	입자도에 따른 회전수 변화에 대한 연구를 통해 원하는 정도 의 입자도 및 회전수를 조절 가능하므로 위험성은 저위험 으로 낮아짐.
					3	5	3	45		3	2	2	12	
	회전수			과소 혼합 또는 과다 혼합	3	5	3	45	개별 분석을 실시하여 혼합 공정 종결 시점에 대해 영향을 주지 않는 수준에 대한 평가가 필요함.	3	2	2	12	개별 분석을 통하여 35 - 75 % 수준에서는 혼합 공정 종결 시점에 영향을 주지 않는다는 것을 파악함에 따라 위험성은 저위험으로 낮아짐.

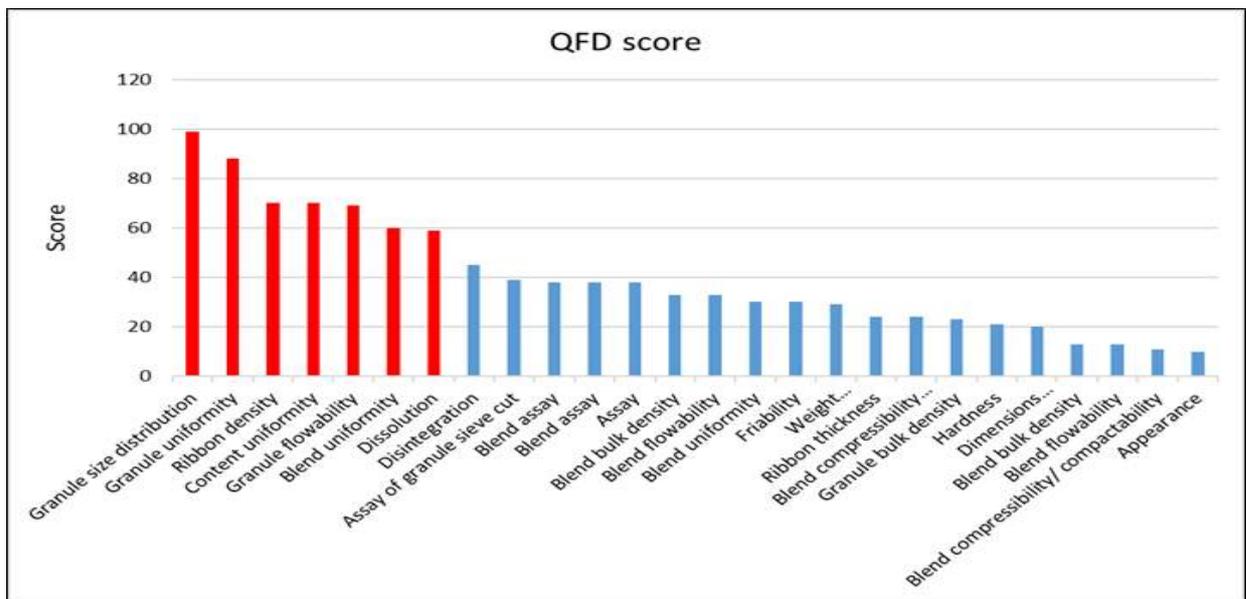
## 7.2. QFD를 이용한 정량적 위해평가 사례 2

FDA의 속방정(IR Tablet) 모델에 정량적 평가방법 중의 하나인 QFD를 다음과 같이 적용하여 위해 평가를 실시하였다. 평가방법은 다음과 같으며, 평가결과는 [그림 9] 및 [그림 10]과 같다.

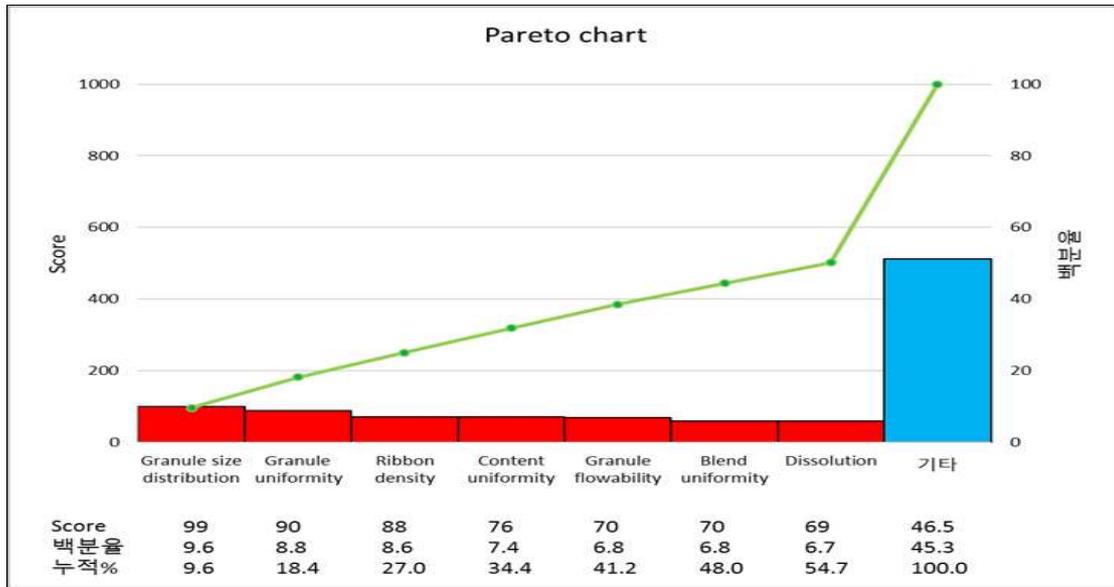
- ① QFD를 적용하여 각 공정에서 생성되는 반제품의 품질특성들과 완제의약품의 CQA에 대한 연관성 평가를 실시하였다. QFD에는 관련 분야 전문가들이 회의 및 토론을 통하여 만장일치제로 하나의 점수를 부여하는 방법과 각 관련 분야 전문가들이 개별적으로 점수를 부여하고 이를 취합하여 평균값을 사용하는 방법이 있다. 해당 case study에는 각 분야 전문가들(제제개발, 공정개발, 공정관리, 산업공학 전문가 5명)이 모인 다음 회의를 통해 만장일치로 점수를 부여하는 방식을 사용하였다.
- ② 완제의약품의 CQA에 대한 중요도는 5점 척도를 이용하여 부여하였다. 구체적으로 완제의약품의 CQA 중 가장 중요하다고 판단되는 용출과 함량균일성은 중요도 5점, 함량은 3점, 분해산물에 대해서는 1점(원료의약품의 안정성이 확보되어 있으므로)을 부여하였다. 그 다음, 완제의약품의 CQAs와 반제품의 품질특성과의 연관성 측면에서 연관성이 매우 높으면 9점, 어느 정도 연관성이 있으면 3점, 연관성이 적으면 1점, 연관성이 없으면 0점을 각 전문가들의 의견을 반영하여 만장일치로 부여하였다. 이렇게 산출된 연관성 점수와 중요도 점수를 곱하여 점수를 산출한 후 이를 합산하여 하나의 중간생성물의 품질특성에 대하여 점수(score)를 도출하였다.
- ③ 이러한 점수가 산출된 반제품의 품질특성들에 대하여 Pareto analysis를 적용하였으며, 그 결과로부터 상위 50%에 해당하는 인자를 도출하고 이를 반제품의 CQA로 선정하였다.

[그림 9] 중간생성물에 대한 QFD 결과

		원제의약품 CQAs				Score	Rank	
		함량	함량균일성	용출	분해산물			
중간생성물 (Intermediated QAs)	<b>Blend uniformity</b>	3	9	1	1	60	<b>6</b>	
	Blend assay	9	1	1	1	38	10	
	Blend bulk density	1	1	1		13	23	
	Blend flowability	1	1	1		13	23	
	Blend compressibility/ compactability		1	1	1	11	25	
	Ribbon thickness	1	1	3	1	24	18	
	<b>Ribbon density</b>	3	3	9	1	70	<b>3</b>	
	<b>Granule uniformity</b>	9	9	3	1	88	<b>2</b>	
	<b>Granule size distribution</b>	3	9	9		99	<b>1</b>	
	<b>Granule flowability</b>	3	9	3		69	<b>5</b>	
	Granule bulk density	1	3	1		23	20	
	Assay of granule sieve cut	3	3	3		39	9	
	Blend assay	9	1	1	1	38	10	
	Blend uniformity	3	3	1	1	30	15	
	Blend bulk density	1	3	3		33	13	
	Blend flowability	1	3	3		33	13	
	Blend compressibility / compactability	1	1	3	1	24	18	
	Appearance		1	1		10	26	
	Dimensions (length, width, thickness)		1	3		20	22	
	Weight (individual and composite)	3	1	3		29	17	
	Hardness	0	1	3	1	21	21	
	Friability	3	1	3	1	30	15	
	<b>Content uniformity</b>	3	9	3	1	70	<b>3</b>	
	Assay	9	1	1	1	38	10	
	Disintegration			9		45	8	
	<b>Dissolution</b>	3	1	9		59	<b>7</b>	
	중요도		3	5	5	1		



[그림 10] 중간생성물에 대한 QFD의 Pareto analysis 결과



## 8. 위해 평가 체크 리스트

위해 평가를 실시할 때 고려해야 할 일반적인 사항 및 평가 항목 등을 다음의 체크리스트를 통하여 제시하였다.

일반적인 사항 및 정성적인 방법 적용 시 평가 항목	
원료의약품 특성의 위험성 확인	<input type="checkbox"/> 목표품질제품프로필을 충족하는 제제화 가능성을 평가하기 위하여 원료의약품의 특성에 대한 위험성을 잘 평가하였는가?
원료의약품 특성에 대한 위해 평가	<input type="checkbox"/> 완제의약품의 품질에 영향을 주는 특성은 무엇인가? <input type="checkbox"/> 품질목표프로파일(Quality TPP: QTPP)을 만족하기 위해 통제되어야 하는 CQA를 확립하였으며, 원료의약품 특성에 대해 완제의약품 CQA에 대한 초기 위해 평가를 진행하고, 위해 평가에 대한 근거를 타당성 있게 제시하였는가?
첨가제에 대한 위해 평가 - 배합적합성 확인	<input type="checkbox"/> 완제의약품의 구성 물질로서 가능성이 있는 모든 첨가제들에 대해 배합적합성을 평가하였으며, 그에 따른 근거자료를 잘 제시하였는가? <input type="checkbox"/> 원료의약품과 첨가제의 혼합 비율 및 보관조건 설정이 제대로 이루어졌으며, 배합적합성에 대한 타당성을 잘 제시하였는가?

<p style="text-align: center;"><b>조성물에 대한 위해 평가</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 원료의약품의 특성 중에서 제품에 영향을 미칠 수 있는 위험요소를 고려하였는가?</li> <li><input type="checkbox"/> 충전제의 종류와 양을 설정하는 과정에서 위해평가가 이루어졌으며, 평가 기준이 과학적인가? &lt;첨가제와 관련한 위해평가 예시&gt;</li> <li><input type="checkbox"/> 결합제의 종류와 양을 설정하는 과정에서 위해평가가 이루어졌으며, 평가 기준이 과학적인가? &lt;첨가제와 관련한 위해평가 예시&gt;</li> <li><input type="checkbox"/> 붕해제의 종류와 양을 설정하는 과정에서 위해평가가 이루어졌으며, 평가 기준이 과학적인가? &lt;첨가제와 관련한 위해평가 예시&gt;</li> <li><input type="checkbox"/> 활택제의 종류와 양을 설정하는 과정에서 위해평가가 이루어졌으며, 평가 기준이 과학적인가? &lt;첨가제와 관련한 위해평가 예시&gt;</li> <li><input type="checkbox"/> 제제설계 특성을 평가하기 위한 실험조건이 정상적으로 설정되었는가?</li> <li><input type="checkbox"/> 실험 조건과 통계 처리 방법이 위해평가를 수행하는 데에 적합한가?</li> <li><input type="checkbox"/> 통계 결과는 어떠한 의미를 가지고 있는지, 통계 결과를 바탕으로 위험성 재평가 및 디자인스페이스 설정이 이루어졌는가?</li> <li><input type="checkbox"/> 기존의 높은 위험요소로 되어있는 높음 및 중간 수준의 위험요소가 낮음으로 변경되는 과정이 합리적인지 최종적으로 확인하였는가?</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>제조 공정에 대한 위해 평가</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 단위 공정이 제품에 영향을 미칠 수 있는 위험도가 합리적으로 설정되었으며 근거가 과학적인가?</li> <li><input type="checkbox"/> 단위 공정의 공정 CQA는 어떠한 것들이 있는가?</li> <li><input type="checkbox"/> 단위 공정에 사용되는 공정 변수와 투입 물질의 특성이 빠짐없이 서술되었는가?</li> <li><input type="checkbox"/> 단위 공정별 반제품의 CQA와 공정 변수 및 투입 물질 특성의 초기 위해 평가에서 위험성과 설정근거가 합리적으로 서술되었는가?</li> </ul>

	<input type="checkbox"/> 초기 위해 평가 결과를 바탕으로 수행한 위해 평가 실험이 올바르게 설계되었는가? <input type="checkbox"/> 통계 결과는 어떠한 의미를 가지고 있는가? 통계 결과를 바탕으로 위험성 재평가 및 디자인스페이스 설정이 이루어졌는가?
<b>정량적인 FMEA 방법 적용 시 평가 항목</b>	
<input type="checkbox"/> 정량적 FMEA 적용에 있어 가장 중요한 평가 요인은 적용하고자 하는 대상의 심각도, 검출도, 발생도에 대한 적합한 등급 및 평가기준의 설정이므로 이에 대한 설정 이유나 근거가 명확한가? <input type="checkbox"/> 전문가들의 종합된 의견으로 타당한 RPN 점수부여 및 부여된 점수에 대한 근거가 제시되었는가? <input type="checkbox"/> 각 변수에 대해 잠재적 위험, 잠재적 위험 영향, 잠재적 원인이 정확하게 설정되었으며 설정에 대한 이유가 타당한가? <input type="checkbox"/> 고위험과 중간위험에 대한 원인 및 조치사항을 제대로 파악하였는가? <input type="checkbox"/> 권고조치에 제시된 방법대로 작업을 수행하여 위험도가 낮아졌는가? <input type="checkbox"/> 권고조치를 수행한 내용을 기재하였는가? <input type="checkbox"/> 권고조치 시행 후 재산출된 RPN 값은 적합한가? <input type="checkbox"/> 조치결과에 대해 신뢰할 수 있거나 명확한 근거가 제시되었는가?	

## 9. 참고

1. *식품의약품안전처*, 설계기반 품질고도화(QbD) 도입 대비를 위한 품질심사 안내서 (2014)
2. *식품의약품안전처*, 우수의약품개발 가이드라인 (2015)
3. *식품의약품안전처*, 의약품 품질 위해관리 가이드라인 (2015)
4. *The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)*, Quality Risk Management (2005)
5. *U.S Food and Drug Administration (FDA)*, Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms (2012)

6. *U.S Food and Drug Administration (FDA)*, Quality by Design for ANDAs: An Example for Modified Release Dosage Forms (2011)
7. *Joint European Medicines Agency/Parenteral Drug Association*, Case Study 1 - Risk assessment and lifecycle management learning (2014)
8. *Joint European Medicines Agency/Parenteral Drug Association*, Case Study 2 - Development and verification of design space (2014)
9. *Joint European Medicines Agency/Parenteral Drug Association*, Case Study 6 - Novo Nordisk experience in the application of QbD (2014)
10. *World Health Organization (WHO)*, TR981 - Annex 2 : WHO guidelines on quality risk management (2013)
11. *CMC-IM Working Group*, Pharmaceutical Development Case Study: “ACE Tablets” (2008)
12. *Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW)*, Sakura Bloom tablet - Quality Overall Summary Mock P2 (2014)

## “의약품 품질 위해평가 가이드라인”[민원인 안내서]

---

발 행 일 2016월 12월

발 행 인 손 여 원

편 집 위 원 장 이 선 희

편 집 위 원 (의약품심사부 의약품규격과, 의료제품연구부 의약품연구과)  
김은정, 신원, 김은경, 정래석, 김지예, 김정현

도 움 주 신 분 부산대학교 약학대학 김민수 교수

발 행 처 식품의약품안전평가원 의약품심사부 의약품규격과

본 가이드라인은 2016년도 식품의약품안전처의 연구개발사업(효율적 의약품 품질평가를 위한 시험계획법 및 위해평가기술 개발연구, 16172의약안156)의 결과를 활용하였습니다.

---