



# 첨단의약품의 품질심사 동향

의약품심사부 첨단의약품품질심사과



Ministry of Food and  
Drug Safety

# 목차

- 1 실시간 출하시험 적용 시 고려사항
- 2 임상시험용 의약품 품질심사 개선사항
- 3 연속제조공정 가이드라인(안) 개요
- 4 마이크로니들 의약품 개요 및 품질 관리
- 5 융복합 의료제품 품질심사 사례

# 첨단의약품품질심사과 의약품 심사범위

- 신약, 희귀의약품의 원료 및 완제의약품 품질심사
- 자료제출의약품의 원료 및 완제의약품 품질심사
- 방사성의약품 품질심사
- 융복합 의료제품의 품질심사
- 소관 의약품에 대한 임상시험계획서 품질심사
- 소관의약품에 대한 허가/신고 후 변경자료 품질심사

염 변경, 제형 변경 등  
자료제출의약품 포함

# 1 실시간 출하시험 적용 시 고려사항

## 실시간 출하시험(Real Time Release Testing, RTRT)

- The ability to evaluate and ensure the quality of in-process and/or final product based on process data, which typically include a valid combination of measured material attributes and process controls. (ICH Q8(R2) 2009)
  - ✓ 공정데이터에 근거하여 제조과정 중의 제품과 최종 제품의 품질을 평가하고 확인하는 것으로, 일반적으로 측정된 물질 속성과 공정관리의 유효한 조합을 포함한다.

# 관련 규정 및 가이드라인 제·개정 현황

- **의약품의 품목허가·신고·심사규정 제31조(기준 및 시험방법의 작성)**
  - ④ 제6조제1항에 따라 국제공통기술문서로 작성하여 허가를 받거나 신고를 하는 의약품 중 「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」 별표13에 따른 의약품 설계기반 품질(Quality by Design, QbD) 개념을 적용하는 의약품으로서 물질 속성과 공정변수의 유효한 조합을 통해 제품의 품질을 평가하고 확인하는 **공정 중 관리(예 : 실시간 출하시험 등)로 일부 시험을 수행하는 경우에는 해당 공정 중 관리 시험항목과 출하 후 품질관리를 위한 시험항목을 모두 기재한다. [’21.4.30 개정]**
- **실시간 출하시험 적용 의약품 품질심사 안내서[민원인 안내서]**  
[’21.9.29 제정]

# 실시간 출하시험 적용 시 일반적 고려사항

- 실시간 출하시험은 품질관리전략의 일부로서, **선택사항**
- **허가** 시 또는 **변경허가** 신청 시 모두 적용 가능
- 실시간 출하시험 설정
  - ✓ **제품 및 제조 공정에 대한 이해, 위해평가, 개발단계의 연구자료**
- 실시간 출하시험 적용 시 해당항목은 완제품에서 매번 시험을 실시하지 않음
  - ✓ 다만, 안정성시험 등의 수행을 위해 **기준 및 시험방법 중 출하 후 시험을 위한 해당 항목 시험방법은 설정**하며 시험방법에 따른 배치 시험 결과도 **적합**해야 함
- 실시간 출하시험의 시험방법은 **밸리데이션**을 통해 확립
  - ✓ 밸리데이션 **평가항목별 허용기준**, 실시간 출하시험 방법과 최종 완제품의 관련 규격 간 **연관성**은 **통계적 방법**에 따라 적합하게 평가되어야 함
- 의약품 품질관리 전략의 일부로서, **시험방법 전주기 관리** 필요

# 실시간 출하시험 설정 예시

시험항목		시험방법		기준
확인	실시간 출하시험	NIR 법		검체와 표준품의 NIR 스펙트럼을 설정한 통계분석법으로 평가 시 일치
	기 존 시 험	HPLC	HPLC 법	검액 및 표준액 주 피크 유지시간 일치
		UV	UV 분광광도계	검액 및 표준액 UV 스펙트럼과 일치
제제 균일성	실시간 출하시험	NIR 법		타정공정 중 채취된 나정 x개의 함량시험 시, 85.0~115.0% 범위를 초과하는 정제 수가 y정 이내이고, 75.0~125.0% 범위를 초과하는 정제 수는 z정 이내
	기존 시험	HPLC 법		약전 함량균일성 시험 기준에 따름
용출	실시간 출하시험	용출모델에 의한 계산 입력변수 ·주성분입자도: 레이저 회절 입도분석기 ·과립입자도: in-line 또는 on-line 입자크기 분포 측정장치 ·나정경도: 정제 경도기		30분 시점에 용출 모델에 의해 산출된 용출률이 80% 이상
	기존 시험	용출시험(패들법), UV 분광광도계		30분간 Q 값은 80%
함량	실시간 출하시험	NIR 법		제제균일성시험(실시간 출하시험) 결과 평균값이 표시량의 95.0~105.0%
	기존 시험	HPLC 법		표시량의 95.0~105.0%



## 2 임상시험용 의약품 품질심사 개선사항.....

# 임상시험용 의약품 품질문서 영문자료 인정 범위 확대

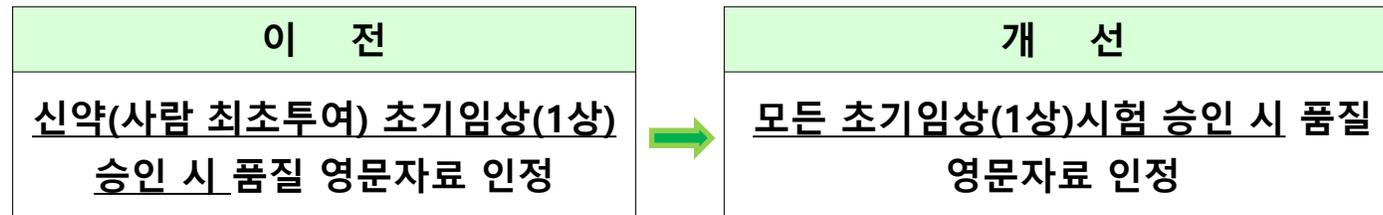
- 모든 초기임상(1상) 시험용 의약품의 영문자료 인정
  - ✓ 임상시험계획 승인 시 영문 품질문서(IMPD) 제출의 경우 원료의약품 및 임상시험용 의약품시험용 의약품 규격의 한글 요약문 면제(해당 자료 위치를 명시하는 것으로 같음)

\* 인정범위 : 원료물질 규격, 임상시험용의약품의 기준 및 시험방법

※ 외국자료의 경우 규정에 한글 요약문을 제출하도록 되어 있으나 예외 적용

\* 「의약품 임상시험 계획 승인에 관한 규정」 제3조제2항

- ✓ 임상시험용의약품의 품질 가이드라인 개정 ('21.10.27)



# 임상시험 품질 변경 승인 불필요 사항 예시

- 임상시험용의약품의 품질 가이드라인 개정 (‘21.10.27)

변경승인 불필요 사항 예시	변경승인신청
<ul style="list-style-type: none"><li>① 안정성시험 결과 <b>업데이트</b>(사용기간 변경 없는 경우)</li><li>② 임상시험 승인 시 <b>시정사항 반영</b>하기 위한 변경</li><li>③ 배치 정보 업데이트</li><li>④ 단순 오기 정정(주요 변경 시 변경 신청)</li><li>⑤ 제조품질관리에 실제 변경 없는 문구수정</li></ul>	<p><b>X</b></p> <p>(자체 자료 업데이트)</p>

# 임상시험용 의약품의 유전독성 불순물 관리

- M7 가이드라인 (9.1 임상시험 신청)

임상 단계	투약기간	제출자료
1상	14 일 이하	ICH M7 class 1, 2 불순물 및 cohort of concern 불순물* 관리방안 (* 발암성이 매우 강한 N-니트로소 화합물 등)
1/2a상	14 일 초과	위 자료 및 class 3 불순물에 대한 관리방안
2b/3상	-	Class 1, 2, 3 불순물에 대한 관리방안 ( <i>in silico</i> (Q)SAR 평가 결과 및 박테리아 변이원성 시험 결과 포함)

- ❖ 관리방안 마련을 위한 기준 설정은 LTL(Less Than Lifetime) 개념 적용
- ❖ 투여기간이 6개월 이하 초기 임상인 경우 발암 위해  $10^{-6}$  적용하여 안전계수를 1/10로 낮게 적용 가능 (M7, Note 6)

- 데이터의 부족(안정성 시험 결과) 등으로 완제의약품의 분해산물 확인이 임상개발 초기에는 제한적임

### 3 연속제조공정 가이드라인(안) 개요

# 연속제조공정(Continuous Manufacturing)

- ICH Q13(의약품 연속제조공정) 가이드라인(안)
  - ✓ Step 3, 외부의견 조회 진행 중(~11.30)
- 가이드라인(안) 구성
  - ✓ 연속제조공정 개념(제조방식에의 적용, 배치 정의)
  - ✓ 과학적 접근방식 (관리전략, 생산량 변경, 연속제조공정 검증)
  - ✓ 규제적 고려사항 (작동조건 등 공정설명 , 관리전략, 배치규모(범위), 공정모델, 안정성, 연속제조공정으로의 변경, 공정밸리데이션, 의약품품질시스템, 전주기 관리, CTD 내 작성)
  - ✓ 부록 : 원료 및 완제의약품 연속제조공정 예시

# 연속제조공정 관련 CTD 제3부 작성 시 주요 고려사항

항목	주요 고려사항	비고
3.2.P.2.3 제조공정개발	연속제조공정 제조장비와 관련된 공정개발, 공정변수, 검체 채취 전략	연속제조공정 시 특이적 장비 사용
3.2.P.3.2 배치 조성	배치 정의에 대한 타당성	기존 배치 정의 개념과 다를 수 있음. 예) 공정수행시간으로 배치 크기 정의
3.2.P.3.3 제조공정 및 공정 관리	연속제조공정 가동 전략(가동조건, 물질 수집 전략 등)	연속제조공정 시 특이적 장비 사용
3.2.P.3.4 중요공정 및 중간체 관리	공정 모니터링 및 관리상태 유지방법	공정분석기술(PAT) 적용
3.2.P.3.5 공정 밸리데이션	연속적 공정 검증 적용 시, 타당성 고찰	-
3.2.P.5.1/2 기준및시험방법 3.2.P.5.6 기준설정근거	실시간 출하시험(RTRT) 적용 여부(대체시험방법 포함)	공정분석기술 적용하여 RTRT 적용 가능
3.2.P.8 안정성	연속제조공정을 한 번 가동하여 안정성시험 배치를 생산한 경우, 변동성 고려 여부 (예:주성분의 다른 배치를 연달아 투입 등)	안정성시험 배치도 기존 배치 정의 개념과 다르게 정의 가능
기타(배치생산 → 연속제조 공정으로 변경)	배치생산에서 연속제조공정으로 변경하는 경우, 품질 동등성 입증 여부	



## 4 마이크로니들 의약품 개요 및 품질관리.....

# 마이크로니들 의약품 품질 관리

- 마이크로니들 의약품 : 국소적 또는 전신적 효과를 위해 미세한 니들을 이용하여 **피부를 통해** 주성분을 전달하는 방식의 의약품
- 마이크로니들 의약품 품질 가이드라인 ('21.2.24) ※ 영문 번역본 발간('21.6.23)
- 마이크로니들 의약품의 완제의약품 품질 관리 (용해성 타입)
  - ✓ 제형에 따른 제제학적 시험항목 추가 설정 : 피하주사제와 경피흡수제의 경계에 있는 제형으로 판단할 수 있으며 마이크로니들의 투여 부위, 투여 깊이 등을 고려하여 시험항목 설정 필요
  - **성상** : 상단 직경, 개별 니들의 총 길이, 니들 간의 간격 및 배열 패턴 포함
  - 물리적 특성 : 니들의 강도 및 유연성 판단을 위한 기계적 강도시험 설정 필요
  - 함량시험 및 함량균일성 : 필요 시 니들 간, 니들 내 함량 균일성 등 평가
  - 순도
  - 방출시험(붕해도 시험)
  - **잔류약물 함량** : 용법 적용 후 기초판에 잔류하는 약물 양 고찰 및 필요시 규격설정
  - **멸균 및 무균** : 비무균 제품의 경우 미생물 한도 시험 설정
  - 점착력

# 마이크로니들 제형의 분류

출처 : Materials Science and Engineering R 104 (2016) 1-32

구분	제형 모식도	약물전달 방식
고체 (Solid) 타입		약물을 포함하지 않은 마이크로니들을 통해 각질층에 미세한 구멍을 낸 뒤 외용제의 약물을 전달하는 방식
코팅된(coated) 타입		약물을 코팅한 마이크로니들이 피부에 적용된 후 코팅된 약물이 피부에 용해되어 전달되는 방식
용해성 (dissolving) 타입		약물을 탑재한 마이크로니들이 피부에 적용된 후 간질액에 용해되어 침착되는 방식
공동(Hollow) 타입		피부에 적용된 공동의 미세바늘을 통해 액상의 약물이 전달되는 방식
하이드로겔형성 (Hydrogel forming) 타입		약물이 탑재되지 않은 하이드로겔 소재 마이크로니들이 약물 탑재된 부분과 결합, 피부 적용 후 간질액에 의해 약물이 마이크로니들을 통해 전달되는 방식

## 5 용복합 의료제품 품질심사 사례

---

# 융복합 의료제품 품질심사 사례

- 융복합 의료제품 : 의약품과 의약외품 및 의료기기가 물리적, 화학적 또는 그 밖의 방법에 의해 서로 복합적으로 결합된 제품
- 의료기기(주작용)-의약품(보조작용)으로 이루어진 융복합 의료제품 품목 허가 신청 또는 임상시험 계획 신청 시의 다빈도 보완사항을 포함한 품질심사 사례 제시 \* 융복합 의료제품 품질심사 사례집 제정 ('21.10.29)
  - ✓ 주성분 원료의약품의 규격 및 완제의약품의 기준 및 시험방법 설정 및 작성 예시 제공
  - ✓ **심사사례** : 이식형 인공심장박동기 전극(덱사메타손 등), 통증조절 외과용품(리도카인 등), 약물방출 스텐트(시롤리무스 등), 풍선확장식 혈관성형술용 카테터(파클리탁셀 등), 의료용 산소혼합 공급기(멸균정제수), 항균골시멘트(겐타마이신 등), 조직수복용 생체재료(리도카인 등), 흡수성 체내용 지혈용품(트롬빈), 항균성 창상피복재(겐타마이신 등), 인공신장기용 혈액여과기(헤파린)



**감사합니다!**

 국민권익위원회

세상을 바꾸는 용기

**부패·공익신고**



식품의약품안전처