등록번호
안내서-1383-01

제네릭의약품 품질심사 주요 보완사례집 [민원인 안내서]

2024. 10.

식품의약품안전처
식품의약품안전평가원
의약품심사부 의약품규격과

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭	제네릭의약품 품질심사 주요 보완사례집 (민원인 안내서)

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	□ 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	□ 예 ■ 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 :)	
	□ 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	□ 예 ■ 아니오
	□ 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	□ 예 ■ 아니오
	□ 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	□ 예 ■ 아니오
	□ 외국 규정을 단순 번역하거나 설명하는 내용입니까?	□ 예 ■ 아니오
	□ 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	□ 예 ■ 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	□ 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	□ 예(☞지침서) ■ 아니오
	□ 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	■ 예(☞안내서) □ 아니오
기타 확인 사항	□ 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	□ 예 ■ 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	

상기 사항에 대하여 확인하였음.

2024년 10월 30 일

담당자
확 인(부서장) 박 상 애

이 안내서는 제네릭의약품 품질심사 시 보완요청 되었던 사례를 중심으로 제출되어야 하는 자료들을 알기 쉽게 풀어 설명한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한, 본 안내서는 2024년 10월 30일 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 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 의약품심사부 의약품규격과로 문의하시기 바랍니다.

전화번호 : 043-719-2997
팩스번호 : 043-719-2950

목 차

I. 개요 ····· 1

1. 배경 및 목적 ····· 1

2. 보완사례 수집 및 분석 ····· 1

3. 결과 요약 ····· 2

4. 기대 효과 ····· 4

II. 완제의약품 분야 보완사항 ····· 5

1. 개요와 조성 ····· 5

1) 주성분규격 ····· 5

2) 원료약품 및 그 분량 ····· 8

2. 개발경위 ····· 9

1) 원료의약품의 물리화학적특성 ····· 9

2) 첨가제 선정 ····· 10

3) 과다투입 ····· 11

4) 제조공정 및 개발 ····· 12

3. 제조 ····· 15

1) 뱃치조성 ····· 15

2) 제조공정 및 공정관리 ····· 16

3) 주요공정 및 반제품관리 ····· 17

4) 공정밸리데이션 및 평가 ····· 18

4. 첨가제 ····· 20

1) 첨가제 규격 ····· 20

2) 첨가제 근거자료 등 ····· 21

5. 품질관리 ····· 22

1) 기준 ····· 22

2) 시험방법 및 밸리데이션 ····· 26
3) 뱃치분석 ····· 29
4) 불순물 관리 ····· 30
6. 표준품 ····· 34
7. 용기 및 포장 ····· 35
8. 안정성 ····· 36

III. 원료의약품 분야 보완사항 ····· 38
1. 일반정보 ····· 38
1) 물리화학적특성 ····· 38
2) 결정다형에 관한 자료 ····· 39
2. 제조방법 ····· 40
1) 제조공정 ····· 40
2) 출발물질 ····· 41
3) 중간체 ····· 42
4) 원료약품 ····· 43
3. 구조 ····· 44
4. 불순물 ····· 46
5. 품질관리 ····· 51
1) 기준설정근거 ····· 51
2) 시험방법 및 밸리데이션 ····· 53
3) 뱃치분석 ····· 55
6. 표준품 ····· 56
7. 용기 및 포장 ····· 57
8. 안정성 ····· 58

제네릭의약품 품질심사 주요 보완사례집

Ⅰ 개요

1. 배경 및 목적

최근 전문의약품 허가시 국제공통기술문서(CTD) 제출 의무화가 확대되고, 허가증 상의 제조방법이 CTD로 전환되어 관리되면서 품질심사를 위해 양적·질적으로 높은 수준의 자료 제출이 요구되고 있다. 제출자료에 대해서는 의약품 허가·심사 관련 규정 및 가이드라인 등을 통해 안내되고 있으나 의약품 허가(변경) 신청 시 제출자료에 대한 보완요청이 빈번히 발생하고 있어 업계가 자료의 미비한 부분을 인지하여 자료를 준비하는 것이 민원처리의 지연은 예방하고 심사의 효율성을 높이는 방법일 것이다.

본 민원인안내서는 제네릭의약품 품질심사 시 확인되는 보완사례를 수집하여 보완사유 및 미흡한 점을 분석하고, 다빈도 보완사항을 선별하여 안내하기 위해 마련되었다. 또한 본 안내서를 활용하여 민원인이 심사 과정에서 자주 발생하는 주요 보완사항을 쉽게 파악하고 기본적인 품질심사 요건을 충족하는 품질심사 자료를 준비할 수 있도록 하는 것을 목적으로 한다.

2. 보완사례 수집 및 분석

이 사례집에서는 보완사항에 대한 자료를 수집하기 위하여 2023년 1월 1일부터 2024년 6월 30일까지 심사된 제네릭의약품 2,792건의 품목(허가 285건, 변경 2,507건)을 선정하였다. 해당 품목의 품질심사에서 요청된 11,493건(완제의약품 보완 8,901건, 원료의약품 보완 2,592건)의 보완사항을 체계적으로 분류하기 위해 먼저 완제의약품 및 원료의약품로 구분하였고, 허가(변경)시 제출하는 CTD 작성방법의 구성 목차에 따라 완제의약품의 보완사항은 '개요와 조성', '개발경위', '제조', '첨가제', '품질관리', '표준품', '용기 및 포장', '안정성'을 대분류로 구분하고 각 대분류 내에서 세부사항으로 구분하여 분석하였다. 원료의약품은 '일반정보', '제조방법', '구조', '불순물', '품질관

리', '표준품', '용기 및 포장', '안정성'을 대분류로 하고 마찬가지로 세부사항으로 분류하여 분석하였다. 완제의약품 및 원료의약품의 세부사항에 대하여 그 빈도와 내용을 분석하고 주요 보완사례를 제시하였다.

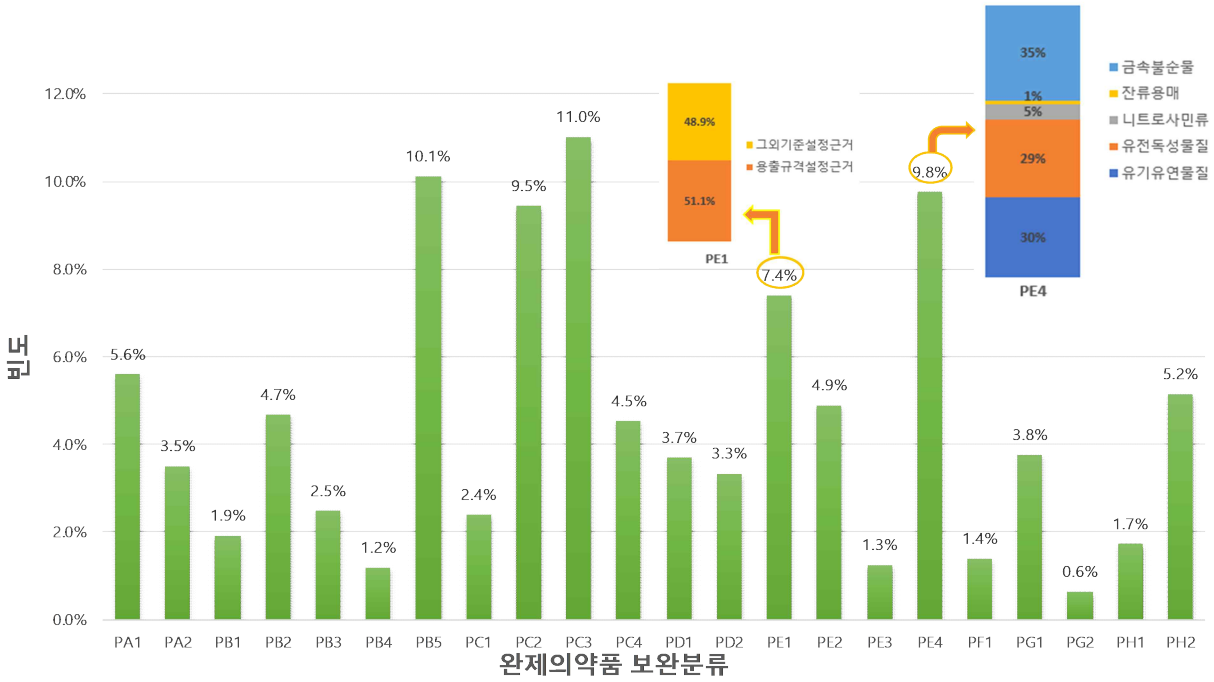
빈도 분석을 통해 확인된 주요 보완사항을 사례별로 '보완사항', '보완사유', '상세설명', '관련 규정 및 가이드라인'으로 상세하게 제시하여 업계가 품질심사 자료 준비 시 참고할 수 있도록 구성하였다.

3. 결과 요약

제네릭의약품 2,792 품목(허가 285, 변경 2,507)에 대하여 1,892 품목(허가 211 품목, 변경 1,681 품목)이 품질심사에서 자료 보완이 요청되었으며, 이는 신청 민원의 67.8%(허가 74.0%, 변경 67.1%)에 해당하였다. 1차보완 민원 중 2차보완까지 요청된 민원은 29.0%(허가 42.7%, 변경 27.3%)에 달하였고, 허가 민원의 경우 1차보완이 요청된 민원 5건 중 2건은 보완 사항 이행이 미흡하여 2차보완이 요청됨을 확인하였다.

세부적으로 제네릭의약품 품질심사 보완사례를 분석한 결과 완제의약품에서는 제조방법 항목인 '주요공정 및 반제품관리', '제조공정 및 개발', '제조공정 및 공정관리' 보완사항이 각각 11.0%, 10.1%, 9.5%로 높은 빈도를 보였다. 이는 제조방법에 대한 허가 후 변경관리 강화를 위한 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처 고시) 제3조의2, 제4조, 제14조의 시행(2022년 11월 12일)으로 제조방법 CTD 전환 및 변경허가(신고) 민원이 급증한 것과 관련이 있다. 또한, 유전독성물질 및 금속불순물 심사와 관련한 허심규정 제7조가 2020년 9월 30일자 시행되었으나 업계의 불순물 평가에 대한 관련 규정 및 ICH 가이드라인 이해 및 적용 경험이 부족하여, 완제의약품에서의 불순물 관리방안이 여전히 높은 빈도(9.8%)로 보완 요청되고 있음이 확인되었다.

원료의약품에서는 완제의약품과 다르게 불순물 관련 보완사항이 가장 높은 빈도(22.2%)로 보완이 요청되고 있으며 그 중 유전독성물질 보완이 37.4%로 보완사례에서 확인해 볼 때 유전독성 클래스 분류에 대한 근거제출 및 관리전략 적용과 관련하여 어려움이 있는 것으로 나타났다. 이외에도 출발물질과 관련한 보완(13.0%)과 제조공정 관련 보완(10.1%)이 뒤를 이어 빈번하게 요청되었다.



PA 개요와 조성 : **PA1** 주성분규격, **PA2** 원료약품 및 그 분량, **PB 개발경위** : **PB1** 원료의약품의 물리화학적 특성, **PB2** 첨가제 선정, **PB3** 과다투입, **PB4** 물리화학적 및 생물학적특성, **PB5** 제조공정 및 개발, **PC 제조** : **PC1** 뱃치조성, **PC2** 제조공정 및 공정관리, **PC3** 주요공정 및 반제품관리, **PC4** 공정밸리데이션 및 평가, **PD 첨가제** : **PD1** 첨가제 규격, **PD2** 첨가제 근거자료 등, **PE 품질관리** : **PE1** 기준, **PE2** 시험방법 및 밸리데이션, **PE3** 뱃치분석, **PE4** 불순물관리, **PF 표준품** : **PF1** 표준품 정보, **PG 용기 및 포장** : **PG1** 직접포장용기, **PG2** 2차포장용기, **PH 안정성** : **PH1** 안정성시험정보, **PH2** 안정성시험결과



SA 일반정보 : **SA1** 물리화학적특성, **SA2** 결정다형에 관한 자료, **SB 제조방법** : **SB1** 제조공정, **SB2** 재가공·회수·재작업, **SB3** 출발물질, **SB4** 중간체, **SB5** 단위공정에 사용된 원료약품, **SC 구조** : **SC1** 구조분석, **SD 불순물** : **SD1** 불순물 특성, **SE 품질관리** : **SE1** 기준설정근거, **SE2** 시험방법 및 밸리데이션, **SE3** 뱃치분석, **SF 표준품** : **SF1** 표준품 정보, **SG 용기 및 포장** : **SG1** 직접포장용기, **SG2** 2차포장용기, **SH 안정성** : **SH1** 안정성시험정보, **SH2** 안정성시험결과

4. 기대효과

본 사례집이 업계의 제네릭의약품 업계의 품질관리 업무 및 품질심사 자료준비에 도움이 되어 널리 활용되고, 보완사항을 줄임으로 심사기간을 단축하고 품질심사의 효율성을 높이는 데 도움이 되기를 기대한다.

다만, 본 안내서 내용은 현재 기준을 적용하여 기술한 것으로 관련된 기준 변경 등에 따라 내용이 달라질 수 있다.

II 완제의약품 품질 분야 주요 보완사항

1. 개요와 조성

주성분규격-1

보완사항

신청 주성분 규격 중 입자도시험 미설정에 대한 타당성을 고찰, 필요시 주성분 규격을 재설정하고 이에 대한 근거자료 제출

보완사유

낮은 용해도를 갖는 원료의약품의 경우 입자도 분포는 완제의약품의 성능에 영향을 줄 수 있는 중요한 물리적 특성이므로 주성분 규격으로서 입자도 (미)설정 타당성에 대한 고찰이 필요함

상세설명

○ 낮은 용해도 원료의약품(BCS II, IV)의 경우, 입자도는 고형제 또는 현탁제 등 완제의약품의 용출 특성, 생체이용률 및 안정성에 영향을 미칠 수 있는 중요한 변수입니다.

- ICH Q6A 판정경로도 #3에 따라 규격설정 필요성을 검토하고 적절한 입자도 시험을 통해서 원료의약품 규격 기준을 설정합니다.
- 규격 미설정시에는 과학적 자료를 근거로 미설정 사유에 대한 고찰자료 제출이 필요합니다.

※ 고찰: 용출성, 용해성, 생체이용률에 대한 영향; 제조공정에 대한 영향; 안정성에 대한 영향; 함량균일성에 대한 영향; 완제의약품 외관에 대한 영향

- 높은 용해도 원료의약품(BCS I, III) 또는 액상제제의 경우 입자도에 의한 영향은 미미하므로 규격 미설정 가능할 수 있습니다.

관련 규정·가이드라인

▸ 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제6조 및 제7조제2호다목1), 제12조

▸ ICH Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products

주성분규격-2

보완사항

신청 주성분 규격으로 원료의약품 유래 유연물질이 관리 가능함을 입증하는 근거자료 제출

보완사유

주성분의 유연물질 규격이 등록된 원료의약품의 유연물질 규격과 상이하나 이에 대한 고찰이 미제출

상세설명

○ DMF의 유연물질 규격은 원료의 특성 및 제조공정, 안정성을 통해 설정됩니다.

- 주성분이 별첨규격으로서 DMF의 유연물질 종류와 기준이 상이한 경우 타당한 사유 및 근거자료를 통한 고찰이 필요합니다.

  근거자료로서 기허가(대조약) 규격과 동등 이상임을 입증하는 자료, 뱃치분석 자료를 통해 불검출 또는 보고수준 이하로 검출됨을 입증하는 자료 등이 제출되어야 합니다.

- 주성분이 공정서 규격으로 설정되어 해당 DMF 유연물질 규격을 확인할 수 없는 경우 신청 주성분 규격으로 DMF 유래 유연물질이 관리 가능함을 입증하는 근거자료를 제출하여야 합니다.

  근거자료로서 뱃치분석자료를 통해 불검출 또는 보고수준 이하로 검출됨을 입증하는 자료, 미지유연물질로 관리 가능함을 입증하는 자료 등이 제출되어야 합니다.

- 유연물질 분석시 주성분 및 DMF의 시험방법은 동등성이 확보되어야 하며, 모든 유연물질에 대한 특이성, 검출한계, 정량한계 등의 자료가 제출되어야 합니다.

관련 규정·가이드라인

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제6조 및 제7조제2호다목1), 제12조
- ICH Q3A Impurities in New Drug Substances

주성분규격 – 3

보완사항

주성분의 잔류용매시험 항에 대하여 시험방법을 복수로 설정함에 대한 타당한 근거자료 제출

보완사유

잔류용매 시험방법을 복수로 설정하였으나 근거자료 미제출

상세설명

○ 하나의 시험항목에 대하여 복수시험법의 설정은 가능합니다.

- 복수시험법을 설정하는 경우 시험법 설정 사유, 품질을 보장하기 위한 전략 및 동일 로트 완제의약품에 대한 비교시험을 통해 시험방법 간 동등성을 상세히 분석·고찰하여야 하며, 각 시험방법에 대한 적정성 입증자료(밸리데이션자료 포함)를 제출하여야 합니다.

관련 규정·가이드라인

▸ 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제6조 및 제7조제2호다목1), 제12조
▸ ICH Q2 Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology

원료약품 및 그 분량 - 1

보완사항

신청한 원료약품 첨가제 중 미결정셀룰로오스의 세부규격(평균중합도, 건조감량 및 부피밀도)을 3.2.P.1 완제의약품의 개요와 조성에 기재하고 그 근거자료 제출

보완사유

첨가제 미결정셀룰로오스 규격을 공정서(KP, USP, EP 등)으로 설정하고 있으나 해당 원료의 세부규격에 대한 자료를 제출하지 않음

상세설명

○ KP, USP, EP 등 공정서 규격 중 상세기재사항(또는 Additional Requirement)에 원료의 세부규격을 명시한 경우가 있습니다. 첨가제 성능과 관련된 세부규격(예. 방출조절제의 점도, 입도 등)은 완제의약품의 성능에 영향을 줄 수 있으므로 기준 설정의 타당성에 대해 검토되고 관련 정보가 제공되어야 합니다.

- 첨가제 규격이 공정서인 경우 상세기재사항이 있는지 확인하고,
- 상세기재사항이 있는 경우 3.2.P.1 완제의약품의 개요와 조성에 기재하여야 합니다.
- 해당 첨가제에 대한 규격 및 근거자료의 타당성은 '3.2.P.4 첨가제'에 상세히 기재되어야 합니다.
- 또한, 원료약품 및 그 분량의 비고항에도 세부규격을 기재하여야 합니다.

※ 세부규격을 기재해야 하는 원료약품의 종류에는 인슐린, 알부민탄닌산염, 메틸셀룰로오스, 분말셀룰로오스, 미결정셀룰로오스, 히프로멜로오스, 히프로멜로오스프탈레이드, 유당수화물, 무수유당, 포비돈 등이 있습니다.

관련 규정·가이드라인

▸「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제12조
▸「의약품 첨가제 고려사항 가이드라인」(민원인안내서)
▸「의약품의 품목허가신고 체크리스트 및 세부업무 매뉴얼」(민원인안내서)

2. 개발경위

원료의약품의 물리화학적특성 – 1

보완사항

완제의약품의 성능에 영향을 미치는 원료의약품의 물리화학적 특성이 완제의 성능에 미치는 영향에 대한 고찰 미흡

보완사유

난용성 성분으로서 원료의약품이 결정다형이 있는 경우 결정형으로 인해 완제의약품의 성능에 영향을 미칠 수 있으므로, 원료의약품의 물리화학적 특성(용해도, 입자분포도 및 보관 결정형 변화 여부)을 고려한 완제의약품의 성능(용출 등)에 미치는 영향에 대한 고찰자료 제출 필요

상세설명

○ 원료의약품은 완제의약품의 안전성·성능·제조공정과 관련된 중요한 물리화학적 특성 등에 대한 고찰이 이루어져야 합니다. 더욱이 낮은 용해도 원료의약품(BCS II, IV)으로 결정다형이 있는 경우, 원료의약품의 결정형은 완제의약품 제조와 성능에 영향을 줄 수 있으므로 이에 대한 원료의약품의 물리화학적 특성과 이에 대한 고찰이 기술되어야 합니다.

- 완제의약품 중요품질특성(CQA)에 영향을 미칠 수 있는 원료의약품 특성과 위험평가에 대한 고찰이 필요합니다.

  * 완제의약품의 성능에 영향을 미치는 물리화학적 특성: 용해도, 수분, 결정다형, 입자분포도, BCS 분류 등

- 완제의약품 제조공정 또는 보관 중 원료의약품의 화학적, 물리적 형태(예, 염형태, 결정형)는 전환될 가능성이 있는 경우 타당한 고찰이 필요합니다.

  * 전환이 확인되는 경우, 전환 전후 원료의약품 형태의 특성 정보(용해도, 결정형 등)를 검토하고, 제제에서의 특성 분석이 불가능할 경우, 충분한 고찰 필요

- 기허가 유사품목이 있는 경우, 해당 품목의 원료의약품 화학적 형태에 대한 비교 고찰이 필요합니다.

관련 규정·가이드라인

▸「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제6조 및 제7조제2호다목2)

첨가제 선정 - 1

보완사항

완제의약품의 성능에 영향을 미칠 수 있는 특성을 고려한 첨가제 선정 사유 및 주성분과 첨가제의 배합적합성에 관한 자료 제출

보완사유

서방성제제로서 동일품목 기허가의 사용례가 없는 서방화제의 사용에 대한 타당성 고찰자료 제출 필요

상세설명

○ 모든 첨가제(착색제, 보존제, 착향제, 감미제 등)는 의약품 사용에 적절하고 허용된 성분인지 확인되어야 합니다.

- 첨가제 선정과 관련하여 첨가제의 선택사유 및 분량, 완제의약품의 성능에 영향을 미칠 수 있는 특성 등을 각각의 기능(배합목적)에 연관한 고찰을 제출하여야 합니다.
- 세부 내용으로는 첨가제의 국내외 사용근거 및 사용례, 사용량이 기 사용례를 초과하는 경우 동일 투여경로의 기허가 의약품과의 비교 및 그 타당성 고찰이 포함되어야 합니다.

○ 첨가제의 배합목적과 원료의약품과의 배합적합성이 의약품의 개발에 대한 자료로서 연구되어야 함이 원칙이나, 일반제제이면서 제네릭의약품의 경우 기허가 유사품목(대조약)이 있으면 해당 품목의 조성 비교 및 안정성시험 결과로서 자료를 갈음할 수 있습니다.(대조약과 신청품목의 첨가제 종류 및 분량에 대한 비교자료 제출)

- 다만, 서방성 제제의 경우, 완제의약품 CQA에 영향을 미칠수 있는 서방화제 등의 첨가제는 원료의약품의 특성과 위험평가에 대한 고찰로서 첨가제 종류 및 비율에 따른 완제 성능에 대한 영향 등이 고찰되어야 합니다.

○ 새로운 첨가제, 또는 새로운 투여경로에 사용되는 경우, 비임상 자료(독성시험결과 등) 등을 통한 타당성 및 사용목적 및 사용량 선정에 대한 타당성 고찰이 포함되어야 하며, '3.2.P.4.6 새로운 첨가제'에 상세내용이 기술되어야 합니다.

관련 규정·가이드라인

▸「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제6조 및 제7조제2호다목1), 2)
▸「의약품 첨가제 고려사항 가이드라인」(민원인안내서)

과다투입 – 1

보완사항

주성분을 과다투입한 사유 및 투입량 설정에 대한 타당한 근거자료 제출

보완사유

신청한 원료약품 및 그 분량 대비 주성분의 과다투입이 확인되나 이에 대한 사유와 근거자료 미제출

상세설명

○ 제형의 불안정성 또는 사용기간을 연장하기 위한 주성분의 과다투입은 일반적으로 허용되지 않습니다.

- 다만, 과다투입은 주로 제조공정 중의 주성분 또는 주요 첨가제의 손실을 보충하기 위해서 사용될 수 있으며, 과다투입 시에는 여러 뱃치의 제조과정 중 원료 손실량에 대한 분석을 통한 과다투입량 입증 등 타당성에 대한 사유(예측 가능한 제조손실의 보정 등)가 근거와 함께 기술되어야 합니다.
- 일반적으로, 주성분을 과량투입하여 제조된 완제의약품 출하시 함량 시험결과는 표시량의 약 100%이어야 합니다.
- 과량투입에 관한 사항(과량투입 제조공정 및 분량 등)이 제품표준서, 제조지시 및 기록서 등에 구체적으로 포함되어야 합니다.
- 과다투입량은 3.2.P.3.2 뱃치 조성에 포함되어야 합니다.

○ 비기능성 필름코팅층을 위한 과다투입은 '3.2.P.3.2 뱃치조성'에 기술하시기 바랍니다.

관련 규정·가이드라인

▸「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제6조 및 제7조제2호다목2)
▸「우수 의약품 개발 가이드라인」(민원인안내서)
▸「완제의약품 제조 및 품질관리기준 가이던스」(민원인안내서)

제조공정 및 개발 – 1

보완사항

3.2.P.2.3 제조공정 및 개발을 타당하게 재작성

보완사유

‘3.2.P.2.3 제조공정 및 개발’에 기술된 내용이 ‘3.2.P.3.3 제조공정 및 공정관리’, ‘3.2.P.3.4 주요공정 및 반제품 관리’에서 설정된 제조공정과 주요공정과 상이함

상세설명

○ CTD 제조방법 중 주요 관리정보인 3.2.P.2.3, 3.2.P.3.3, 3.2.P.3.4의 기재사항이 서로 불일치하여 요구된 보완입니다.

- 3.2.P.2.3에는 완제의약품 품질과 관련한 제조공정 선정의 최적화에 대한 설명(특히 주요공정변수), 해당하는 경우 멸균방법 및 타당성, 초기 안정성시험/임상/생산용 뱃치간 유의한 차이점을 기술합니다.
  * 제조단계별 제조공정의 선정 사유 및 근거
  * 선정한 제조공정과 제제의 품질과의 관련성
  * 주요공정변수의 설정근거 및 기준
  * Scale-up이 있는 경우, 공정변수 및 제조공정 등에 대한 사항
- 3.2.P.2.3 내용이 3.2.P.3.3 내 제조공정 흐름도와 상세 제조방법의 공정순서, 파라미터 및 3.2.P.3.4에 기술된 주요공정 등의 내용과 동일하여야 합니다.

○ 신청 민원이 제조방법의 CTD 전환인 경우에는 ‘3.2.P.3.5 공정밸리데이션 및 평가’ 자료를 통해 검토 가능하나 기재된 내용은 서로 일치하여야 합니다.

관련 규정·가이드라인

▶ 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제6조 및 제7조제2호다목2)

제조공정 및 개발 – 2

보완사항

제조규모 확대 시 공정변수 및 제조공정 등에 대해 타당하게 재작성

보완사유

제조규모 확대(15만 캡슐 → 80만 캡슐)로 인한 주요공정변수의 변경이 확인되나 제조공정 및 개발에 이에 대한 공정개발 내용 미제출

상세설명

○ 주요임상시험(제네릭의약품의 경우 생물학적동등성시험) 또는 초기 안정성 시험용 뱃치생산을 위한 제조공정과 상업용 생산뱃치의 제조공정 사이에 유의한 차이가 있다면 그 차이를 기술하여야 합니다.

- 그 차이가 제품의 성능(performance), 제조(manufacturing), 품질(quality)에 미치는 영향을 요약하고, 특히 관련 공정과 해당 뱃치분석 정보에 대한 비교자료가 포함되어야 합니다.
- 주요 단계별 제조공정을 비교표로서 작성하거나, 변경 전후 다이어그램을 이용하거나, 관련 공정에 따른 제조번호별 리스트를 작성하고 뱃치번호별 시험결과 및 뱃치크기를 기재하여 비교할 수도 있습니다.

관련 규정·가이드라인

▸「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제6조 및 제7조제2호다목2)
▸「우수 의약품 개발 가이드라인」(민원인안내서)

제조공정 및 개발 - 3

보완사항

멸균방법을 기재하고 이에 대한 타당성에 관한 자료 제출

보완사유

신청 품목은 무균제제에 해당하나 멸균방법 및 이에 대한 타당성에 관한 자료 미제출

상세설명

○ 무균제제의 경우 멸균방법을 기술하고 그 타당성을 기재하여야 합니다.

- 의약품 및 일차포장재의 적절한 멸균방법 선정 및 이에 대한 타당한 근거가 제시되어야 합니다.
- 가능한 경우 최종 용기에 충전되어 충분히 밸리데이션된 멸균법에 따라 최종 멸균이 적용될 수 있습니다. 만약, 최종멸균이 불가능한 경우 세균을 여과할 수 있는 필터여과 공정을 적용하거나, 무균공정을 고려하여야 하며 그 선정 사유를 함께 기술하여야 합니다.
- 해당 내용은 3.2.P.2.3, 3.2.P.3.3, 3.2.P.3.4, 3.2.P.3.5에서 동일하게 확인되어야 합니다.

관련 규정·가이드라인

▸「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제6조 및 제7조제2호다목2)
▸「우수 의약품 개발 가이드라인」(민원인안내서)

3. 제조

뱃치조성 – 1

보완사항

뱃치조성을 타당하게 재작성

보완사유

주성분 함량 및 수분량에 따른 보정 등이 확인되나 이에 대한 계산식 누락으로 기준량 및 사용량이 불명확함

상세설명

○ 3.2.P.3.2 뱃치조성에는 제제의 모든 조성, 과다투입량을 포함한 뱃치당 분량, 규격이 기재되어야 합니다.

- 완제의약품에 최종 포함 여부와 관계없이 제조공정에 사용된 모든 물질(예. 공정 중 사용하는 용매, 헤드스페이스 질소)이 포함되어야 합니다.
- 원료의약품의 투입량을 조정하는 경우에는 함량과 수분값 등을 보정하는 계산식과 이론 분량으로 맞추기 위한 부형제 보정 사항을 포함하여 주석으로 기재하고, 활성물질 용량으로 단위 함량을 기재하는 경우에도 동등 분량을 주석으로 기재하여야 합니다.

관련 규정·가이드라인

▸「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제6조 및 제7조제2호다목1), 2)

제조공정 및 공정관리 – 1

보완사항

제조공정 및 공정관리에서 제조공정흐름도를 타당하게 재작성

보완사유

① 제조공정흐름도에 주요공정, 공정관리시험, 반제품 시험 및 최종제품 품질관리 시험항목이 기재되지 않음

② 상세제조방법에서 확인되는 일부 공정이 제조공정흐름도에 누락됨

③ 각 공정의 세부 설명에서 공정변수, 공정확인지표, 원료 투입량 일부가 누락됨

상세설명

○ ‘3.2.P.3.3 제조공정 및 공정관리’에는 제조공정흐름도 및 공정에 관한 사항을 포장공정을 포함하여 모두 기술되어야 합니다.

- 제조공정흐름도와 상세기재된 제조공정이 일치하여야 하고, 단계별 조작조건(혼합시간 및 속도 등), 공정변수(예. 시간, 온도, pH), 장비명칭 유형과 작업용량 등이 상세하게 작성되어야 하며, 주요공정에 대한 수치 범위, 공정관리, 반제품 시험, 최종제품 품질관리 등에 관한 사항은 ‘3.2.P.3.4 주요공정 및 반제품 관리’에서 설정 근거를 제시하여야 합니다.

관련 규정·가이드라인

▸「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제6조 및 제7조제2호다목2)

주요공정 및 반제품관리 – 1

보완사항

주요공정 및 반제품 관리 중 주요공정관리를 타당하게 재작성

보완사유

① 주요공정이 불명확하고, 주요공정변수 기준범위 설정 근거 미기재
② 주요공정의 기준 및 시험방법에 대한 설정 근거 미기재

상세설명

○ ‘3.2.P.3.4 주요공정 및 반제품 관리’에서는 ‘3.2.P.3.3 제조공정 및 공정관리’에서 확인된 주요공정관리 및 파라미터, 공정관리가 수행되는 공정단계가 포함되어야 합니다.

- 주요공정관리와 관련된 시험항목 및 규격, 시험빈도는 3.2.P.3.3에 기재된 주요공정에 대하여 연구자료를 포함한 근거자료로서 타당성이 확인되어야 하며, 3.2.P.3.5 공정밸리데이션과 연관성이 있어야 합니다.

관련 규정·가이드라인

▸「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제6조 및 제7조제2호다목2)

공정밸리데이션 및 평가 – 1

보완사항

공정 밸리데이션에 사용된 뱃치정보 및 주요공정관리 시험결과를 포함하여 공정 밸리데이션 및 평가를 타당하게 재작성

보완사유

① 공정 밸리데이션에 사용된 뱃치의 제조일자, 제조크기 등 뱃치정보 미제출

② 주요공정관리 시험결과 미제출

상세설명

○ 공정밸리데이션의 주 목적은 미리 정한 파라미터 범위 내 공정에서는 일정한 품질기준을 충족하는 제품의 생산이 가능함을 입증하는 것입니다.

- 밸리데이션에 대한 정보로서 주요공정 및 반제품 포함 여부, 각 공정의 공정 파라미터 일치 여부, 주요공정 관리 시험결과 일치 여부, 완제품 뱃치분석 결과 적합여부가 확인되어야 합니다.
- 공정밸리데이션 보고서는 생산용 규모의 연속 3뱃치에 대한 결과로 작성되어야 합니다.
- 밸리데이션이 완료되지 않은 경우에는 공정밸리데이션 계획서와 3개의 연속된 생산규모 뱃치를 제조하고 향후 검증할 것에 대한 이행서약이 제출되어야 하며, 공정 밸리데이션 계획서에는 의약품의 핵심 품질 특성에 영향을 미칠 수 있는 중요 장비 및 주요공정변수(CPP), 공정관리(IPC) 등을 포함하여야 합니다.

관련 규정·가이드라인

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제6조 및 제7조제2호다목2)
- Guidance for Quality Assessors-Drug Product (IPRP ver 1.0, 2020. 5.)

공정밸리데이션 및 평가 – 2

보완사항

공정밸리데이션 및 평가를 타당하게 재작성하고, 관련 근거자료 제출

보완사유

신청 품목은 무균제제이므로 무균공정 밸리데이션 자료 제출이 필요함(배지충전 시험, 멸균방법의 타당성 입증자료 등)

상세설명

○ 무균제제의 경우 공정밸리데이션에는 무균공정 선정에 대한 기술 및 적합성에 대한 고찰이 포함되어야 하며, 무균 공정, 여과에 대한 밸리데이션 등이 포함됩니다.

- 최종멸균 제제의 경우, 멸균공정의 타당성 검토를 위하여 고압증기멸균기 관련 적격성 평가자료, 제품 멸균 전 바이오버든/무균시험 설정 여부, 제품 멸균 후 무균시험 설정 여부, 여과 공정 존재 시 필터 완전성 설정 여부 등에 대한 내용이 필요합니다.
- 무균조작 제제의 경우, 바이알, 마개, 캡, 필터 등 부자재 멸균 작업 수행 또는 무균 여부, (해당 시) 여과 공정 전후 필터 완전성 설정 여부, 원료의약품의 무균 여부 또는 비무균인 경우 여과 전 바이오버든 기준 설정 여부, 충전 공정 이후 무균시험 설정 여부, 무균공정 보고서(예. 배지충전시험(Media-fill) 보고서) 여부 등이 확인되어야 합니다.

관련 규정·가이드라인

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제6조 및 제7조제2호다목2)
- Guidance for Quality Assessors-Drug Product (IPRP ver 1.0, 2020. 5.)

4. 첨가제

첨가제 규격 - 1

보완사항

착향제로 사용된 조합향료의 규격을 타당하게 재설정

보완사유

조합향료 규격을 식약처장이 인정하는 공정서(「식품첨가물공전」, 「식품공전」 포함)로 설정하였으나 공정서에서 규격을 확인할 수 없음

상세설명

○ 조합향료를 공정서에서 확인할 수 없는 경우 규격은 '별규'로 설정하여야 합니다.

* '식첨' 중 '향료'항의 [표 1] 또는 [표 2]에 수재된 성분의 경우 해당 공정서에 별도의 규격이 설정되어 있지 않아 '식첨'으로 설정할 수 없고, 별첨규격으로 설정하여야 합니다.

- 조합향료(복합 착향제) '별규' 내 각 구성성분은 비고란에 식별번호(FEMA 또는 CAS 번호등) 기재로 인정 가능합니다.

○ 국내 사용례가 없는 새로운 착향제의 경우 안전성·유효성 심사대상에 해당되며, 허심규정 제27조제2항에 따른 자료를 제출하여야 합니다.

* 기원 및 발견의 경위, 물리화학적 성질, 규격에 관한 자료, 안정성에 관한 자료

- 다만, 제출 요건 중 '물리화학적 성질'로서 2종 이상의 문헌자료(Merck index, Sigma, SCI논문)로 실측치 자료 제출 인정 가능합니다.

관련 규정·가이드라인

▸ 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제12조제3항제2호바목 및 사목
▸ 「의약품 첨가제 고려사항 가이드라인」(민원인안내서)

첨가제 근거자료 등 - 1

보완사항

반추동물 유래 첨가제에 대한 TSE/BSE 감염방지를 위한 원료선택 및 처리방법에 대한 자료

보완사유

반추동물 유래 첨가제 사용이 확인되나, TSE/BSE 감염방지를 위한 원료선택 및 처리방법에 대한 자료 미제출

상세설명

○ 동물유래 첨가제의 경우, 기원 및 규격, 실시된 시험에 대한 설명, 바이러스성 안전성 시험 등을 기재하고 근거자료를 제출하여야 합니다.

- 반추동물유래성분의 경우 전염성해면상뇌증(TSE) 감염을 방지하기 위한 원료선택(반추동물의 원산국, 반추동물의 연령 등) 또는 처리방법 등을 다음과 같이 기재하여야 합니다.

1) [기원동물의 명칭]의 [사용부위]에서 유래된 [동물유래성분]을 함유 또는 사용한다.
2) 전염성해면상뇌증 감염을 방지하기 위하여 [반추동물의 원산국]산 [반추동물의 연령]의 건강한 [반추동물의 명칭]에서 [사용부위]를 채취하여 [처리공정] 처리한 [동물유래성분명]을 사용한다.

관련 규정·가이드라인

▸「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제14조제2항제4호

5. 품질관리

기준 – 1

보완사항

① 완제의약품의 기준 중 유연물질 화학구조에 대한 자료 제출

② 각 유연물질의 기준 설정근거자료를 재제출하고 필요시 기준 재설정

보완사유

① 특정 유연물질로 설정한 Impurity 1～3에 대한 화학구조 미기재

② 안전성 입증 수준을 초과한 유연물질의 기준 설정 근거 미흡

상세설명

○ 완제의약품의 기준 및 시험방법에서 순도시험 작성 시 구조가 규명된 개별 유연물질, 기타 유연물질 및 총 유연물질로 각각 구분하여 작성합니다. 개별 유연물질의 경우 각 물질의 정확한 구조정보를 기재하여야 합니다.

- 개별 유연물질의 기준은 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조제2호다목4)나)에 따라 주성분의 1일 최대투여량을 고려하여 설정합니다. 안전성 입증 수준을 초과하여 기준을 설정하는 경우 제5조제1항제4호에 적합한 반복투여독성시험자료(1종, 14일～90일), 유전독성시험자료(복귀돌연변이시험, 체외염색체이상시험), 기타 필요한 독성시험자료를 제출해야 합니다.

* <안전성 입증 수준>

1일 최대 복용량	완제의약품에서 안전성 입증 수준
< 10mg	1.0% 또는 1일 총 섭취량 50 ㎍ 중 낮은 수치
10mg~100mg	0.5% 또는 1일 총 섭취량 200 ㎍ 중 낮은 수치
> 100mg ~ 2g	0.2% 또는 1일 총 섭취량 3mg 중 낮은 수치
> 2g	0.15%

- 총 유연물질은 원료의약품의 분해에 의해 발생하는 유기 불순물과 완제의약품 제조 공정 중의 분해생성물 및 안정성시험에서 확인되는 분해생성물을 고려하여 ICH Q6A 판정흐름도 2에 따라 기준을 설정합니다.

관련 규정·가이드라인

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제6조 및 제7조제2호다목4)나)
- 「제네릭의약품 유연물질 평가 가이드라인」(민원인 안내서)
- ICH Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products

기준 – 2

보완사항

용출규격설정 근거자료 제출

보완사유

‘공정서 규격에 따름’으로 기재하였으며, 설정 기준에서 시험성적만 제출함

상세설명

○ 경구투여 고형제제는 「대한민국약전」 중 ‘경구용의약품의 용출규격 설정 가이드라인’ 또는 공정서 등에 수재된 공인된 방법에 따라 원칙적으로 용출시험 기준 및 시험방법을 설정하고 시간에 따른 용출양상 및 그 근거자료를 제출합니다.

- 신청 의약품이 제네릭의약품 속방성 경구고형제(정제·캡슐제*)이고 용출 규격이 대한민국약전, 공정서 또는 FDA dissolution method에 따르는 경우 해당 조건의 본시험 자료를 근거자료로 제출할 수 있습니다.

* 서방성·장용성·구강붕해정·설하정 등 제외

** BCS class1, 3에 해당하는 주성분을 함유하는 경우 한함

(class 1) 높은 용해도, 높은 투과도 / (class 3) 높은 용해도, 낮은 투과도

관련 규정·가이드라인

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제6조 및 제7조제2호다목4)다)
- 「경구용의약품의 용출규격 설정 가이드라인」(민원인 안내서)

기준 – 3

보완사항

신청 완제의약품의 기준 및 시험방법에 제제학적 시험항목을 타당하게 재설정하고 이에 대한 근거자료 제출

보완사유

신청 완제의약품은 외용 반고형제이나 질량편차시험을 설정함

상세설명

○「의약품등 품목허가·신고·심사 규정」[별표13] 제제학적 시험항목에 따라 신청 품목인 외용 반고형제제는 질량용량시험법 또는 제제균일성시험을 기준 및 시험방법에 필수로 설정해야 합니다.

- 신청 완제의약품은 외용 반고형제이므로 「대한민국약전」일반시험법에 따라 외용 피부적용제제는 제제균일성을 적용하지 않으므로, 질량용량시험을 설정하여야 합니다.

관련 규정·가이드라인

▸「의약품등 품목허가·신고·심사 규정」[별표13]
▸「대한민국약전」

기준 – 4

보완사항

적합한 검체로 실시한 용출규격 설정 근거자료 재제출

보완사유

용출규격 설정 시 사용된 검체가 연구용 뱃치이므로, 생체이용율시험 또는 의약품동등성 시험에 사용된 뱃치로 실시한 용출규격 설정 근거자료 재제출 필요

상세설명

○ 제네릭의약품의 용출규격 설정 방법에서 검체의 선정은 「대한민국약전」 및 '경구용의약품의 용출규격 설정 가이드라인'에 따라 생체이용률시험 또는 의약품동등성시험에 사용한 롯트를 선정해야 합니다.

관련 규정·가이드라인

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제6조 및 제7조제2호다목4)다)
- 「경구용의약품의 용출규격 설정 가이드라인」(민원인 안내서)

시험방법 및 밸리데이션 - 1

보완사항

기준 및 시험방법 중 OO시험에 대한 시험방법을 상세하게 기재하여 제출

보완사유

액체크로마토그래프법의 조작조건(검출기, 칼럼의 종류 등) 및 시스템 적합성 등 상세 시험방법 기재 필요

상세설명

○ 완제의약품을 시험하는데 사용하는 시험방법 작성 시 사용하는 분석 기기의 시험조건을 각 항목으로 나눠서 상세히 기술합니다.

- 액체크로마토그래프법의 경우 검출기, 칼럼의 종류, 칼럼온도, 이동상, 이동상 조제법, 유량, 시스템적합성, 피크면적측정시간 등이 기재되어야 합니다.

관련 규정·가이드라인

▸「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제34조
▸「의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인 해설서」

시험방법 및 밸리데이션 – 2

보완사항

유연물질 시험방법 밸리데이션 중 직선성(범위)에 대하여 타당하게 검증한 자료 제출

보완사유

유연물질 기준이 시험방법 밸리데이션의 직선성 범위에 포함되지 않음

상세설명

○ 유연물질의 정량시험에서 밸리데이션 범위의 하한 및 상한값은 반드시 해당 분석방법에 요구되는 시험의 허용기준을 고려하여 설정하여야 합니다.

- 유연물질 정량시험에서 일반적으로 규정하는 분석범위는 '보고수준 ~ 허용기준의 120%' 까지입니다.
- 다만 허용기준이 보고수준보다 낮은 경우는 '정량한계 ~ 허용기준의 120%' 까지 설정하여야 합니다.

관련 규정·가이드라인

▸「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제34조제4항제4호
▸「의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인 해설서」

시험방법 및 밸리데이션 – 3

보완사항

유연물질 시험방법에서 표준품으로 사용한 물질과 상대피크유지시간(RRT) 및 상대반응계수(RRF)를 설정하고, 설정근거자료를 제출

보완사유

제출한 유연물질 시험방법이 유연물질별 표준품을 사용하지 않는 방법이므로 상대피크유지시간(RRT) 및 상대반응계수(RRF) 제출 필요

상세설명

○ 완제의약품의 기준 및 시험방법 중 순도시험 작성 시 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제34조제4항제4호에 따라 유연물질의 표준품을 사용하지 않고 액체크로마토그래프법이나 기체크로마토그래프법을 이용하여 시험하는 경우에는 면적측정범위, 정량한계 및 유연물질을 확인할 수 있는 방법(예: 상대피크유지시간)을 작성하여 기재합니다.

- 유연물질의 정량 시 주성분의 면적을 100%로 간주하여 이에 대한 유연물질의 양을 계산하거나, 주성분을 외부표준물질로 간주하여 유연물질의 양을 계산하는 경우 유연물질의 상대반응계수가 반드시 결정되어야 합니다.

관련 규정·가이드라인

▸「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제34조제4항제4호
▸「의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인 해설서」

벳치분석 - 1

보완사항

신청 완제의약품에 대한 뱃치 분석 자료 재제출

보완사유

① 제출한 뱃치 분석 자료에서 뱃치정보(뱃치번호, 뱃치크기, 제조일자 등)를 확인할수 없음

② 1개 뱃치 시험성적자료 제출

상세설명

○ 뱃치 분석 자료에는 뱃치 정보(제조번호, 뱃치크기, 제조일자, 제조원 등)와 분석결과를 기재합니다.

- 뱃치 분석 결과는 신청 품목이 신청 제조소에서 품질에 적합하고 일관성 있게 제조되었음을 입증할 수 있도록 실생산 3뱃치 이상의 분석자료를 제출합니다.

관련 규정·가이드라인

▸「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제6조 및 제7조제2호가목

불순물 관리 – 1

보완사항

완제의약품의 제조 및 보관 중 생성될 수 있는 실제적, 잠재적 분해생성물에 대한 고찰 및 타당한 관리방안 제출

보완사유

완제의약품의 유기 불순물에 대한 고찰자료 중 원료의약품에 대한 유연물질 고찰 자료만 제출함

상세설명

○ 완제의약품의 유연물질에는 원료의약품 유래 유연물질, 원료의약품의 분해생성물, 원료의약품과 첨가제의 반응생성물, 원료의약품과 직접용기·포장의 반응생성물 등이 있으며, 주성분을 2종 이상 함유하는 복합제제는 추가적으로 원료의약품과 다른 원료의약품의 반응생성물이 있을 수 있습니다.

- 완제의약품의 유기 불순물에 대한 고찰 시 3.2.S.3.2 순도에서 기재한 사항은 생략할 수 있으나 완제의약품의 제조 및 보관 중 생성될 수 있는 실제적, 잠재적 분해생성물에 대하여 명칭, 화학구조 및 발생 기원 등을 요약하고, 이에 대한 관리방안을 고찰합니다.

관련 규정·가이드라인

▸「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제6조 및 제7조제2호다목4)
▸「의약품 국제공통기술문서 가이드라인 해설서(품질)」(민원인안내서)
▸「제네릭의약품 유연물질 평가 가이드라인」(민원인안내서)

불순물 관리 – 2

보완사항

완제의약품에서 발생가능한 실제 및 잠재적 불순물의 변이원성 및 발암 가능성을 고려한 불순물 클래스 분류에 대한 근거자료 제출

보완사유

2종 이상의 컴퓨터 독성예측시험자료에서 판정불가 또는 적용 가능 범주 외 결과를 나타내었으나 Class 5로 재분류 하였고 이에 대한 근거자료 미제출

상세설명

○ 완제의약품의 실제 및 잠재적 불순물에 대해서 변이원성 및 발암 가능성에 따라 클래스를 분류하기 위한 목적으로 서로 다른 기전(전문적 경험 규칙 기반, 통계 기반)의 2종 이상의 컴퓨터 독성예측시험자료(computational toxicological assessment : Quantitative Structure-Activity Relationships) 또는 복귀돌연변이시험자료(bacterial reverse mutation assay) 등 유전독성시험자료를 제출합니다.

- QSAR 모델 중 1개에서 판정불가 또는 적용 가능 범위 외 결과가 확인 되는 경우, 변이원성 가능성이 있는 구조가 판정불가와 같은 결과와 관련성이 낮을 수 있습니다. 이 경우 전문가 검토를 통해 Class 5로 분류하는 것으로 재확인할 수 있습니다.

- 전문가 검토는 다음 중 하나 이상의 조합으로 할 수 있습니다.

① 박테리아 복귀돌연변이 시험 자료가 있는 경우 구조적으로 유사한 유사체 비교(교차해석 방식)

② 화학물질이 DNA와 반응할 가능성이 있는지 판단하기 위해 전문가의 화학 구조 검토

③ 적용 가능 범위 내에 예측되는 동일한 방법(즉, 전문가 규칙 기반 또는 통계적 방법)의 추가 검증된 모델로부터 QSAR 결과 도출

관련 규정·가이드라인

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제6조 및 제7조제2호다목4)
- 「의약품 불순물 유전독성 평가 가이드라인」(민원인안내서)
- 「의약품 중 유전독성 불순물 평가 질의응답집」(민원인안내서)

불순물 관리 - 3

보완사항

완제의약품 분해생성물의 안전성을 입증하는 자료 중 타당한 광안정성 시험자료 제출

보완사유

완제의약품의 광안정성시험에서 함량시험 결과 미제출

상세설명

○ 완제의약품 분해생성물 고찰을 위한 광안정성 시험은 기준 및 시험방법 중 순도 및 함량시험에 설정된 시험방법으로 수행하여야 하며, mass balance(주성분 함량과 분해생성물 함량 등 총합이 거의 100%)를 확인하여 분해생성물 검출에 적합한 시험방법임을 고찰하고, 이에 대한 관리방안을 제출하여야 합니다.

관련 규정·가이드라인

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제6조 및 제7조제2호다목4)
- ICH Q1E Evaluation of Stability Data

불순물 관리 – 4

보완사항

금속불순물 위해평가에 관한 타당한 근거자료 제출

보완사유

① 금속불순물 위해평가에 사용된 뱃치에 관한 자료 미제출

② 첨가제에 대한 금속불순물의 위해평가 누락되어 분석 대상 금속 선정의 타당성을 확인할 수 없음

상세설명

○ 완제의약품에 잔류 또는 혼입될 수 있는 금속불순물에 대한 위해평가 시 완제의약품에 혼입될 가능성이 있는 금속불순물의 각 기원별 기여도를 평가하고 완제의약품 중 금속불순물에 대한 종합적인 기여도를 파악하여 이를 PDE 설정값과 비교하여 필요시 관리전략을 마련하여야 합니다.

- 금속불순물의 잠재적 기원은 다음과 같으며, 모두 포함하여 위해평가를 수행합니다.

① 원료의약품, 첨가제, 기타 완제의약품 구성성분의 제조시 의도적으로 투입된 금속(예. 촉매제)에서 유래한 잔류 불순물

② 의도적으로 투입하지 않았으나, 완제의약품 제조에 사용되는 원료의약품, 용수, 첨가제 등에 혼입될 가능성이 있는 금속불순물

③ 제조장비로부터 원료의약품이나 완제의약품에 혼입될 가능성이 있는 금속불순물

④ 용기마개 시스템으로부터 원료의약품과 완제의약품에 침출될 가능성이 있는 금속불순물

○ 금속불순물 수준의 변동성에 대해 달리 타당한 근거가 없는 경우, 실생산 3뱃치(또는 파일럿 6뱃치 또는 뱃치의 조합)의 금속불순물 분석 결과를 제출합니다.

분석에 사용된 뱃치에 대한 정보와 첨가제에 대한 금속불순물의 위해평가를 포함하여 제출해야 합니다.

관련 규정·가이드라인

▸「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제6조 및 제7조제2호다목4)

▸「의약품 금속불순물 평가 및 관리 가이드라인」(민원인안내서)

6. 표준품

표준품 – 1

보완사항

완제의약품 시험에 사용된 표준품에 대한 근거자료 제출

보완사유

완제의약품 시험에 사용된 표준품에 대한 근거자료 미제출

상세설명

○ 완제의약품의 시험에 사용되는 표준품(주성분 및 유연물질 등)은 그 기원(예, 자사제조, EP, USP) 및 상세정보(규격, 뱃치번호 등)의 자료가 제출되어야 합니다.

- 3.2.S.5. 표준품 또는 표준물질 항에서 타당하게 고찰된 경우는 '3.2.S.5.로 갈음함'으로 기재할 수 있습니다.
- EP 또는 USP와 같은 공정서 1차 표준품인 경우 함량 및 뱃치번호 정보를 제출하고, 추가적인 구조 입증자료는 생략 가능합니다.
- 자사제조 등 2차 표준품을 사용하는 경우 공정서 표준품 또는 1차 표준품에 대하여 표준화 여부 자료(구조 확인, 순도 등 성적서 포함), 뱃치정보 등의 자료를 제출하여야 합니다.

관련 규정·가이드라인

▸「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제6조 및 제7조제2호다목6)

7. 용기 및 포장

용기 및 포장

보완사항

직접 포장 용기의 기준 및 시험방법과 이에 대한 시험성적에 관한 자료

보완사유

직접 포장 용기 중 마개에 관한 자료 미제출

상세설명

○ 직접 포장 구성 요소는 제형과 직접적으로 닿는 포장 부분을 말하며, 2차 포장 구성 요소는 제품과 직접적으로 닿지 않는 부분을 의미합니다.

- 신청 완제의약품의 포장에 사용한 마개가 제품에 직접 닿는 경우 직접 포장 용기에 해당하므로 마개에 관한 자료를 제출하여야 합니다.

※ 포장 구성요소는 용기·마개 시스템의 모든 개별 부분을 말하며, 일반적으로 용기, 용기 라이너, 마개, 마개 라이너, 마개 봉합, 용기 내부 봉합, 주입구, 겉포장, 투여용 기타 용품, 용기 라벨 등이 있습니다.

관련 규정·가이드라인

▸「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제6조 및 제7조제2호다목7)
▸「의약품 용기 및 포장 적합성 평가 가이드라인」(민원인안내서)

8. 안정성

안정성 - 1

보완사항

완제의약품의 신청 사용기간에 대한 타당한 근거자료 제출

보완사유

① 6개월의 장기보존시험 및 가속시험자료를 제출하였으나, 포장재질이 기허가 품목과 상이함

② 신청 사용기간 및 저장방법에 적합한 안정성시험자료 제출 필요

상세설명

○ 제네릭의약품의 사용기간은 6개월 이상의 장기보존시험 및 가속시험으로 함량 등 유의성 있는 변화가 없음을 입증하는 경우, 이미 허가받거나 신고한 품목의 사용기간을 준용할 수 있으며, 그 기간은 36개월을 초과할 수 없습니다.

- 전문의약품의 경우 기허가 품목의 직접 용기·포장의 재질이나 종류가 모두 동일한 경우에 한함

관련 규정·가이드라인

▸「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제7조제3호나목4) 및 제19조제2항제2호

안정성 – 2

보완사항

12개월의 중간조건 시험결과를 포함하여 사용기간 설정에 대한 타당한 근거자료(통계분석 자료 등) 제출

보완사유

가속시험 결과에서 특정유연물질 OOO이 기준을 초과함에 따라 사용기간에 대한 근거자료 미흡

상세설명

○「의약품 등의 안정성시험 기준」 제3조제4항에 따라 실온보관 의약품의 경우 가속시험에서 유의성 있는 변화가 있을 때 중간조건시험을 실시하도록 규정하고 있습니다.

※ 유의성 있는 변화란

① 원료 : 규격에 적합하지 않은 경우

② 제제 : 초기값보다 5% 이상의 함량변화가 있는 경우
분해생성물이 기준값을 초과한 경우
제형에 따라 pH 또는 용출시험결과가 기준에 적합하지 않은 경우
성상, 물리적 성질, 기능적 시험(예: 색, 상분리, 재현탁 정도, 케이킹, 경도, 1회 분무량 등)에서 기준에 적합하지 않은 경우

관련 규정·가이드라인

▸「의약품 등의 안정성시험 기준」 제3조제4항

III 원료의약품 품질 분야 주요 보완사항

1. 일반정보

물리화학적특성 – 1

보완사항

해리정수, pH, 분배계수, pH에 따른 용해도, 유기용매에 대한 용해도, 융점 및 열분석치 등 물리화학적특성에 대한 실측치 제출

보완사유

신청 원료의약품의 물리화학적특성에 대한 실측치 미제출

상세설명

○ 원료의약품의 물리화학적 성질에 관한 자료는 기준 및 시험방법의 시험항목 설정의 근거가 되는 자료를 제출하며 실측치에 대한 자료를 포함합니다.

- 공인된 표준품 등*과의 IR, UV 분석자료를 제출한 경우

① pH, 해리정수, 분배계수, 분배비, 선광도 등 : 문헌자료 인정

② 용해도, 융점 및 열분석치 : 기허가 품목의 원료의약품의 자료 및 문헌 등에서 확인되는 결과와 상이하지 않은 경우 실생산 1뱃치의 실측 자료 가능

※ 단, 결정다형 이슈, 중합체 형태의 고분자 원료 등은 필요시 1뱃치 이상의 분석자료 요청 할 수 있음

* KP, EP, USP 표준품 및 공인된 표준품을 기준으로 확립된 자사표준품

관련 규정·가이드라인

▸「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제6조 및 제7조제2호나목2)

결정다형에 관한 자료 - 1

보완사항

결정다형에 대한 상세 고찰자료 제출

보완사유

① 신청 원료의약품의 결정다형이 있음

② 신청 원료의약품의 1뱃치에 대한 분말X선 회절 자료만 제출함

상세설명

○ 결정다형의 유무, 결정형간의 상호관계, 각 결정형의 물리적 성질 등에 관한 자료로서 원료의약품 및 여러 용매로 재결정한 원료의약품에 대하여 적외부스펙트럼측정, 열분석, 분말 X선회절 등의 자료와, ICH Q6A 의사결정도4에 따라 타당하게 고찰자료 제출이 필요합니다.

관련 규정·가이드라인

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조제2호나목2)아)
- ICH Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products

2. 제조방법

제조공정

보완사항

원료의약품의 제조방법에 대한 타당한 자료 제출

보완사유

상세한 제조방법 미제출

상세설명

○ 제조방법은 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제14조제3항에 따라 합성공정이 있는 경우 화학반응식, 제조공정도, 제조방법을 다음사항을 포함하여 상세하게 기재합니다.

① 화학반응식은 출발물질부터 최종 원료의약품까지 각 반응단계에 따라 출발물질, 중간생성물질, 최종 원료의약품의 구조식, 화학명 및 분자량, 사용되는 촉매와 용매, 반응조건을 기재

② 제조공정도는 제조방법에 기재된 모든 화학물질과 반응조건이 포함되도록 흐름도를 작성하고 수득률을 기재

③ 제조방법은 각 공정단계별로 사용되는 모든 화학물질 및 사용량과 반응조건(시간, 온도, pH 등)을 순서대로 작성하고, 각 공정단계별 수득률과 총 수득률을 기재

관련 규정·가이드라인

▸「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제6조 및 제7조제2호나목3), 제14조제3항

출발물질

보완사항

출발물질 선정에 대한 타당성을 확인할 수 있는 고찰자료 제출

보완사유

출발물질 이전 단계의 불순물이 원료의약품 불순물 프로파일에 미치는 영향에 대한 고찰이 미흡함

상세설명

○ 원료의약품의 안전성과 품질을 평가할 수 있도록 출발물질의 제조공정흐름도(잘 알려진 합성의약품인 경우 제외), 기준 및 시험방법, 불순물 개요를 제출하여야 합니다.

- 출발물질의 타당성 증명은 다음의 정보를 포함할 수 있습니다.

① 출발 물질 중의 불순물을 검출할 수 있는 분석방법

② 이후 공정 단계를 거친 불순물의 최종상태와 제거 여부 및 그 유도체에 대한 자료

③ 각 출발물질의 제안된 규격이 품질관리전략에 기여하는 정도

관련 규정·가이드라인

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제6조 및 제7조제2호나목3)
- 「의약품 국제공통기술문서(CTD) 가이드라인 해설서(품질)」(민원인 안내서)
- ICH Q11 Development and Manufacture of Drug Substances

중간체

보완사항

주요공정 및 중간체 관리에 관한 기준 및 시험방법과 근거자료 제출

보완사유

주요공정 및 중간체 관리에 관한 사항 미제출

상세설명

○「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제6조[별표3]에 따라 3.2.S.2.2에서 명시한 주요공정 관리를 위한 시험방법 및 허용기준(실측치를 포함한 설정근거)을 기재하며, 공정 중에 생산된 중간체의 품질관리 방법 등을 기재 합니다.

관련 규정·가이드라인

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제6조 및 제7조제2호나목3)
- 「의약품 국제공통기술문서(CTD) 가이드라인 해설서(품질)」(민원인 안내서)
- ICH Q11 Development and Manufacture of Drug Substances

원료약품

보완사항

각 단위공정에 사용된 원료 목록과 기준 및 시험방법 제출

보완사유

원료의약품의 제조시 원료의 사용단계가 불명확하며, 사용 원료의 품질관리방법 미제출

상세설명

○ 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제6조[별표3]에 따라 원료의약품의 제조에 사용한 각각의 원료(예: 원료물질, 출발물질, 용매, 시약, 촉매)가 어느 공정에서 사용되었는지를 명확하게 작성하고, 이들 물질에 대한 품질 관리방법 등을 제출하여야 합니다.

관련 규정·가이드라인

▸ 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제6조 및 제7조제2호나목3)
▸ 「의약품 국제공통기술문서(CTD) 가이드라인 해설서(품질)」(민원인 안내서)

3. 구조

구조 - 1

보완사항

원료의약품의 구조를 입증할 수 있는 타당한 구조분석에 관한 자료 제출

보완사유

원료의약품의 구조분석에 관한 자료로서 기기분석자료는 제출하였으나 결과 고찰 미제출

상세설명

○「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제7조제2호나목1)에 따라 주성분의 화학구조를 입증하는 자료를 제출하여야 합니다.

- 이론값과 대비한 원소분석 자료
- 적외부스펙트럼과 해석
- 핵자기공명스펙트럼과 해석
- 자외가시부흡수스펙트럼과 분석
- 질량 스펙트럼과 해석
- 구조의 증거로서 제조(합성)경로에 대한 검토 결과
- X선 회절법 및 해석 등

관련 규정·가이드라인

▶「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제6조 및 제7조나목1)
▶「의약품 국제공통기술문서(CTD) 가이드라인 해설서(품질)」(민원인 안내서)

구조 - 2

보완사항

원료의약품의 화학구조를 확인한 뱃치에 관한 자료 제출

보완사유

화학구조분석에 사용한 뱃치에 관한 정보 미제출

상세설명

○ 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조제2호가목에 따라 구조 분석에 사용한 뱃치에 대하여 제조번호, 제조단위, 제조년월일 등의 정보를 제출합니다.

관련 규정·가이드라인

▶ 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제6조 및 제7조나목1)

▶ 「의약품 국제공통기술문서(CTD) 가이드라인 해설서(품질)」 (민원인 안내서)

4. 불순물

불순물 - 1

보완사항

원료의약품의 제조, 정제 및 보관기간 동안 발생하는 불순물, 잔류용매, 무기불순물의 목록, 검출 여부, 기준 미설정 사유 (필요시 규격 설정하고 근거자료 제출) 제출

보완사유

원료의약품의 기준 및 시험방법에 설정한 유연물질에 관한 고찰만 제출함

상세설명

○「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제6조 및 제7조제2호나목에 따라 불순물에 대한 정보를 기재하여야 합니다.

- 원료의약품의 제조, 정제 및 보관동안 발생되는 실제적이고 잠재적인 모든 종류의 불순물*에 대한 고찰**을 기재하여야 합니다.

*시약, 출발물질, 공정부산물, 중간체, 키랄성 불순물, 분해생성물, 잔류용매, 무기불순물 등

**화학적 명칭, 구조, 발생기원 및 관리방안

관련 규정·가이드라인

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제6조 및 제7조제2호나목5)
- 「의약품 국제공통기술문서(CTD) 가이드라인 해설서(품질)」(민원인 안내서)
- ICH Q3A Impurities in New Drug Substances

불순물 - 2

보완사항

원료의약품 제조공정에 사용되는 시약, 출발물질, 중간생성물질, 유연물질 및 분해생성물 등의 안전성을 입증하는 자료 제출

보완사유

원료의약품의 불순물 중 유전독성물질에 대한 고찰 미제출

상세설명

○「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제6조 및 제7조제2호나목5)에 따라 원료의약품 제조공정에 사용되는 시약, 출발물질, 중간생성물질, 유연물질 및 분해생성물 등의 안전성을 입증하는 자료로서 다음의 자료를 제출하여야 합니다.

- 서로 다른 기전(전문적 경험 규칙 기반, 통계 기반)을 가진 2종 이상의 컴퓨터 독성예측시험자료 또는 복귀돌연변이시험자료 등 유전독성시험자료
- 유전독성 또는 발암성 유연물질의 경우, 발암위해 10만분의 1 이하로 관리됨을 입증하는 자료

※ 단, 진행성 암을 적응증으로 하거나, 이미 품목허가·신고된 바 있는 완제의약품의 원료의약품으로서 제조공정 변경이 없는 경우 제외 할 수 있음

관련 규정·가이드라인

▸「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제6조 및 제7조제2호나목5)
▸「의약품 국제공통기술문서(CTD) 가이드라인 해설서(품질)」(민원인 안내서)

불순물 - 3

보완사항

변이원성 물질에 대한 타당한 관리방안 제출

보완사유

변이원성 물질로 분류된 불순물의 분석결과가 섭취허용량(AI, Acceptable Intake) 10% 이상이나 옵션 4 관리전략을 적용하여 기준을 미설정함이 미흡함

상세설명

○ 최종 원료의약품에 있는 변이원성 불순물에 대하여 옵션 4 관리전략을 적용하고자 하는 경우 해당 불순물이 무시할 수 있는 정도의 위해수준인 경우에 가능합니다. 이에 대한 근거는 다음의 자료를 제출할 수 있습니다.

- 과학적 원리(예, 불순물 반응성 또는 용해도)에 기반한 예측 퍼지 계산 결과가 독성학적 역치(TTC) 또는 섭취 허용량(AI)의 1% 미만인 불순물 수준임을 확인할 수 있는 자료
- 예측 퍼지 계산 결과가 TTC 또는 AI의 1% 이상인 경우 TTC 또는 AI의 10% 미만의 불순물 수준을 나타내는 측정된 퍼지 인자(즉, 스파이크 및 퍼지 자료)에 관한 자료

관련 규정·가이드라인

▸「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제6조 및 제7조제2호나목5)
▸「의약품 불순물 유전독성 평가 가이드라인」(민원인 안내서)
▸「의약품 중 유전독성 불순물 평가 질의응답집」(민원인 안내서)

불순물 - 4

보완사항

제조공정 중 사용되는 용매 중 ICH Q3C에 따른 분류에 해당하지 않는 잔류용매에 대한 타당한 관리방안 제출

보완사유

제조공정 중 사용되는 용매 중 ICH Q3C에 따른 분류에 해당하지 않는 잔류용매에 대해 불검출 자료만 제출하여 미흡함

상세설명

○ 모든 잔류용매는 치료적 유익성이 전혀 없기 때문에 제품규격, 우수 의약품 제조 및 품질관리기준(GMP) 또는 그 밖의 품질기준에 적합한 수준으로 제거되어야 하므로 「의약품 잔류용매 기준 가이드라인」에서 제시된 분류에 따라 그 잔류량이 관리되어야 하므로 다음의 자료가 제출되어야 합니다.

- 분류되지 않은 새로운 용매를 포함한 경우 ICH Q3C, ICH Q3A 혹은 Q3B 또는 이 3개의 지침 모두를 바탕으로 그 용매의 안전성을 보증할 수 있는 자료

관련 규정·가이드라인

▸ 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제6조 및 제7조제2호나목5)
▸ 「의약품 잔류용매 기준 가이드라인」(민원인 안내서)

불순물 - 5

보완사항

금속불순물에 대한 타당한 관리방안 제출

보완사유

제조공정 중 의도적으로 투입한 금속에 대하여 신청 완제의약품의 투여경로와 다른 투여경로의 1일노출허용량을 적용한 위해평가 결과를 제출하여 미흡함

상세설명

○「의약품 금속불순물 평가 및 관리 가이드라인」은 원료의약품을 대상으로 하지 않으나, 원료의약품 유래 개별금속에 관한 평가 및 관리가 필요한 경우에 동 가이드라인에 따를 수 있습니다. 따라서, 원료의약품을 대상으로 금속불순물을 평가 하는 경우에도 투여 경로에 따라 1일노출허용량(permetted daily exposure, PDE)이 다르므로 신청 의약품의 투여경로에 해당하는 PDE를 적용해서 평가하여야 합니다.

관련 규정·가이드라인

▸「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제6조 및 제7조제2호나목5)
▸「의약품 금속불순물 평가 및 관리 가이드라인」(민원인 안내서)

5. 품질관리

기준설정근거 - 1

보완사항

수분시험 기준에 대한 타당한 근거자료를 제출하고 필요시 기준을 타당하게 재설정

보완사유

설정한 수분시험 기준 범위에서 원료의약품의 품질에 영향이 없음을 확인할 수 있는 근거자료 미제출

상세설명

○ 규격 설정에 대한 근거자료는 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제6조 및 제7조2호나목5)에 따라 각 시험항목에 대하여 시험방법, 시험방법 선택이유, 시험조건 설정 이유, 시험방법의 검증, 실측치, 기준치의 설정 근거, 계산, 예 등에 관한 자료를 포함하여 제출합니다.

- 신청 원료가 결정다형을 가지고 있거나 수화물인 경우, 흡습성이 있는 경우, 설정한 수분의 기준범위에서 원료의약품의 품질이 유지됨을 확인할 수 있는 자료를 제출하여야 합니다.

관련 규정·가이드라인

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제6조 및 제7조제2호나목5)
- ICH Q6A Specifications : Test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products

기준설정근거 - 2

보완사항

원료의약품 규격에 입도 기준을 설정하고 이에 대한 근거자료 제출

보완사유

제조방법에서 미분화공정이 확인되나 기준 및 시험방법 중 입자도 항목은 고객사 요청에 따른다고 기재하여 미흡함

상세설명

○ 제조공정에 미분화공정이 포함 된 원료의약품은 미분화 원료로서 별도 등록이 필요하며, 입자도 규격을 설정하고 품질기준에 적합한 안정성 자료 제출이 요구됩니다.

- 완제의약품 제조소 마다 요구하는 입도기준이 상이한 경우 원료의약품 제조소는 요구되는 입자크기를 고려하여 최대 size를 기준으로 등록 할 수 있습니다.
- 또한, 완제의약품의 주성분 규격에 설정한 입도 기준은 완제의약품 특성에 따라 타당성 검토가 필요합니다.

관련 규정·가이드라인

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제6조 및 제7조제2호나목5)
- ICH Q6A Specifications : Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products

시험방법 및 밸리데이션 - 1

보완사항

신청 원료의약품의 유연물질 시험방법에 대한 타당한 밸리데이션 자료

보완사유

제출한 밸리데이션 자료에서 직선성의 범위가 유연물질의 기준을 포함하지 않아 타당하지 않음

상세설명

○ 유연물질의 정량시험에서 범위의 하한 및 상한 값은 반드시 해당 분석방법에 요구되는 시험의 허용기준을 반드시 고려하여 설정하여야 합니다.

- 유연물질의 경우 정량시험에서 최소로 규정하는 범위는 보고수준으로부터 허용기준의 120%까지 이며,
- 다만 허용기준이 보고수준보다 낮은 경우는 정량한계로부터 허용기준의 120%까지 설정하여야 합니다.

관련 규정·가이드라인

▸「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제33조제3항제9호
▸「의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인 해설서」(민원인 안내서)

시험방법 및 밸리데이션 – 2

보완사항

신청 원료의약품의 유연물질 시험방법을 타당하게 재작성하고 이에 대한 근거자료 제출

보완사유

설정한 유연물질의 시험방법은 유연물질의 표준품을 사용하는 방법이 아니므로 상대피크유지시간 및 반응계수를 제출하여야 하나 이를 미제출함

상세설명

○ 기준 및 시험방법 중 순도시험 작성 시 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제33조제3항제9호에 따라 유연물질의 표준품을 사용하지 않고 액체크로마토그래프법이나 기체크로마토그래프법을 이용하여 시험하는 경우에는 면적측정범위, 정량한계 및 유연물질을 확인할 수 있는 방법(예: 상대피크유지시간)을 작성하여 기재합니다.

- 특히, 유연물질의 정량 시 주성분의 면적을 100%로 간주하여 이에 대한 유연물질의 양을 계산하거나, 주성분을 외부표준물질로 간주하여 유연물질의 양을 계산하는 경우 유연물질의 반응계수가 반드시 결정되어야 합니다.

관련 규정·가이드라인

▸ 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제33조제3항제9호
▸ 「의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인 해설서」(민원인 안내서)

뱃치분석 - 1

보완사항

신청 원료의약품의 기준 및 시험방법에 대한 타당한 근거자료 제출

보완사유

연속 3로트 이상의 시험성적서 미제출

상세설명

○「원료의약품 등록에 관한 규정」제4조 제1항제5호에 따라 시험성적서는 기준 및 시험방법에 따라서 연속 3로트 이상을 실시한 성적을 제출합니다.

관련 규정·가이드라인

▶「원료의약품 등록에 관한 규정」제4조제1항제5호

6. 표준품

표준품 - 1

보완사항

표준품에 대한 타당한 근거자료 제출

보완사유

공정서 표준품이 아닌 자사 표준품을 사용하였으나 이를 설정한 근거자료 미제출

상세설명

○ 원료의약품의 각종 시험에 필요한 표준품이 공정서 표준품이 아닌 경우 표준품의 제조방법을 포함하여 구조를 확인한 정보까지 제출하여야 합니다.

관련 규정·가이드라인

▸「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제6조 및 제7조제2호나목7)

7. 용기 및 포장

용기 및 포장 - 1

보완사항

일차포장재의 재질을 확인할 수 있는 근거자료 제출

보완사유

제출한 일차포장재의 규격 및 근거자료에서 포장재의 재질을 확인할 수 없음

상세설명

○「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제7조2호나목8)에 따라 일차 포장재의 구성 성분과 기준 및 시험방법을 포함한 용기 및 포장재에 대해 기재하여 제출하여야 합니다.

- 성상, 확인시험 및 필요시 주요 치수를 포함한 적합한 도면 제출
- 공정서 이외의 시험방법은 밸리데이션 자료를 제출

관련 규정·가이드라인

▸「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제6조 및 제7조제2호나목8)

8. 안정성

안정성 – 1

보완사항

안정성시험의 항목이 기준 및 시험방법과 상이하게 설정되어 실시한 타당한 사유 제출

보완사유

안정성시험 항목이 기준 및 시험방법에 설정된 시험항목과 상이하나 이에 대한 사유 미제출

상세설명

○「의약품등의 안정성 시험 기준」제3조에 따라 시험항목은 기준 및 시험방법에 설정한 전 항목을 원칙으로 하며, 시험항목을 생략할 경우에는 그 사유를 명확히 기재하여야 합니다.

관련 규정·가이드라인

▸「의약품등의 안정성시험 기준」제3조

안정성 – 2

보완사항

신청 사용기간에 타당한 안정성 시험자료 제출 또는 신청 사용기간을 타당하게 재설정

보완사유

신청 사용기간은 60개월이나, 가속시험 6개월 및 장기보존시험 12개월만 제출함

상세설명

○「의약품등의 안정성시험 기준」제5조에 따라 [별표 3] 사용기간 등 신청을 위한 흐름도에서 규정한 안정성시험자료를 제출하여야 합니다.

○ 사용기간은「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제19조제2항제2호에 따라서 이미 품목허가·신고된 품목의 사용기간을 준용할 수 있으며, 그 기간은 36개월을 초과할 수 없습니다.

- 참고로, 재시험기간은 기허가 준용이 불가하며 안정성시험 결과를 근거로 재시험기간을 설정할 수 있습니다.(항생제, 생물공학/생물학정 성분은 재시험기간보다는 유효기간을 설정하는 것이 적절함)

관련 규정·가이드라인

▸「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제19조제2항제2호
▸「의약품등의 안정성시험 기준」제5조 [별표 3] 및 [별표 4]

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	안내서-1383-01	2024.10.30	제정

제네릭의약품 품질심사 주요 보완사례집

발 행 일	2024년 10월 30일
발 행 인	강 석 연
편집위원장	김 영 림
편 집 위 원	(의약품심사부 의약품규격과) 박상애, 김도정, 윤나영, 이주연, 이태웅
발 행 처	식품의약품안전평가원 의약품심사부 의약품규격과

【공직자 부조리 및 공익신고 안내】 ** 신고자 및 신고내용은 보호됩니다.

▶ **부조리 신고 :** 식약처 홈페이지 "국민신문고 > 공직자 부조리 신고" 코너

▶ **공익 신고 :** 식약처 홈페이지 "국민소통 > 신고센터 > 부패·공익신고 상담" 코너