

어린이 해열진통제 리콜 사례를 통해 살펴본 국내 의약품 품질관리시스템 현황과 선진국형 의약품품질관리시스템의 국내 도입방안 연구

김정연*, 권경희**

국내 의약품의 제조 및 품질관리기준(GMP)은 그간의 제도적 보완으로 많은 발전이 있었으나, 최근 ‘어린이 해열진통제’ 리콜 사례 등 제도 운영상의 미비점이 드러나고 있다. 이와 같은 GMP의 한계점을 보완하기 위하여 미국 등 선진국에서는 이미 설계기반 품질고도화(QbD)와 품질리스크관리(QRM) 시스템을 도입하여 정착하고 있으나, 우리나라는 GMP 규정에 많은 부분이 반영되지 않아 아직 국제수준에 미치지 못하고 있다. 본 연구에서는 국내 의약품의 품질 제고에 필요한 리스크 관리 상의 문제점을 파악하기 위하여 국내의 GMP 규정과 국제적 기준(ICH)을 비교분석하였으며, 이를 토대로 다음과 같이 제안하였다. 첫째, 선진 품질관리 시스템의 신속 정착을 위한 추진 전략, 둘째, 국내 GMP 규정에 리스크 개념을 반영한 개정(안), 셋째, QbD-QRM 기반 품목 심사를 위한 허가규정 개정방향, 넷째, 식약처의 제약업체 실태조사를 위한 리스크 관리 관점 도입 필요성, 다섯째, 제약업체의 신속한 QbD-QRM 시스템 도입 등이다. 본 연구 결과로 제시되는 우리나라의 QbD 및 QRM 제도 도입(안)과 추진 전략 등은 의약품 품질확보를 위한 업체의 첨단 기술 도입과, 정부의 선제적 제도화 노력을 앞당길 수 있는 초석을 마련하였다는데 의의가 있다.

주제어: 설계기반 품질고도화(QbD), 의약품 품질리스크관리(QRM), 의약품 제조 및 품질관리기준(GMP)

1. 서론

1994년 국내에 의약품 제조 및 품질관리기준(Good Manufacturing Practices: GMP) 제도가 의무화된 이래 근 20년이 되었다. 그간 여러 차례의 제도적 보완으로 의약품의 제조와 품질관리에 있어서 외형적 및 내용적 측면 모두 많은 발전이 이루어졌는데, 특히 2008년 전면적인 새 GMP의 도입으로 밸리데이션, 품목별 사전GMP 평가, 연간품질평가 등 괄목할만한 GMP 수준 제고가 이루어졌다. 이어

* 제1저자, ** 교신저자.

2012년 4월에는 식품의약품안전처에서 의약품실사상호협력기구(Pharmaceutical Inspection Cooperation/Scheme: PIC/S)에 가입 신청서를 제출하면서 내실 있는 GMP 선진화의 일대 전환기를 마련할 수 있는 계기를 맞게 되었다.

한편, 이와 같은 발전에도 불구하고 최근의 ‘어린이 해열진통제’ 리콜 사례, 반품된 의약품의 재포장 판매 등과 같이 여전히 GMP 제도 운용상의 미비점이 드러나고 있다는 점도 부인할 수 없는데, 이는 국내뿐만 아니라 미국, EU 등 제약선진국을 비롯한 전 세계적 현상이다. 즉, 국제규제조화회의(ICH)를 중심으로 주요 국가의 정부와 제약업계는 의약품을 제조하고 품질을 관리하기 위해 제시되어 온 그 간의 기준인 「의약품 제조 및 품질관리기준(GMP)」이 의약품의 제조 공정과 품질관리 과정 중에 발생할 수 있는 잠재적(예측적) 리스크에 대한 고려가 부족하며, 따라서 그러한 리스크에 대하여 설계 기반 품질고도화(Quality by Design: QbD)와 같은 사전적 분석·평가와 함께 전 주기(lifecycle)에 걸친 지속적인 모니터링 체계 등을 확립함으로써 의약품의 품질 향상을 도모해야 한다는 점에서 의견을 같이 하고 있다.

미국과 유럽 등 선진국에서는 2003년도부터 의약품의 전 주기적 리스크 관리를 강조하면서 국제규제조화회의(ICH)에서 제시한 가이드라인을 적용하여 의약품의 제조 및 품질관리 업무를 수행하고 있으나, 우리나라의 경우에는 아직도 국제 수준에는 미치지 못하고 있는 것으로 평가되고 있다. 따라서 의약품의 수출산업화를 지향하고 있는 국내 제약업체에서는 의약품의 품질확보뿐만 아니라 산업경쟁력 측면에서도 ‘품질리스크관리(Quality Risk Management: QRM) 체계’의 신속한 도입, 운용이 절실한 상황이다.

본 연구에서는 제약선진국을 비롯한 전 세계 41개국이 채택하고 있는 의약품실사상호협력기구(PIC/S)의 GMP기준과 국내 관련 규정의 차이점을 비교·분석하고, 우리나라 GMP기준에 국제규제조화회의(ICH)의 가이드라인(Q9)으로 제시되고 있는 품질리스크관리(QRM) 체계의 반영 정도를 평가하였으며, 이를 바탕으로 의약품의 품질확보와 불가분의 관계가 있는 허가심사규정을 포함한 다각적 측면에서 국내 GMP 제도의 선진화를 기할 수 있도록 품질리스크관리 체계의 제도화를 위한 구체적 추진 전략 등을 제시하였다. QRM과 관련된 제도적 도입방안 등에 대한 선행연구가 부족한 상황에서 본 연구 결과는 국가적 및 제약업체의 의약품 품질확보 수준을 업그레이드 할 수 있는 초석을 마련하였다는 측면에서 큰 의의가 있다.

II. A사의 ‘어린이 해열진통제’ 판매 금지 조치의 개요

1. 제품의 개요

A사의 ‘어린이 해열진통제’는 1996년 2월 10일 식품의약품안전청으로부터 의약품 품목허가를 받았

다. 일반 국민이 약국에서 임의 선택하여 살 수 있는 일반의약품으로서 제품허가사항에 따르면 효능 효과는 감기로 인한 발열 및 동통(통증), 두통, 신경통, 근육통 등이며, 용법용량은 만 12세 이하의 소아에게 1회 권장량을 4~6시간 마다 필요시 복용하도록 되어 있다. 제품의 포장단위는 60ml, 100ml, 500ml 등 3개 용량이 있으며, 금번에 문제된 제품은 100ml와 500ml 제품이다. 동 제품은 실온 보관한다. 일반의약품임에도 불구하고 과량 투여 시 간 손상의 위험을 경고하고 있어 특히 어린이의 연령과 몸무게에 따라 용량을 조절하여 투여하는 것이 중요한 제품이다(<표 1>).

<표 1> ‘어린이 해열진통제’의 제품 허가 사항(ezdrug.mfds.go.kr/kfda2 & access on 8th August, 2013)

주성분	100ml 중 아세트아미노펜(미분화) 3.2그램																																						
효능·효과	1. 주효능·효과 감기로 인한 발열 및 동통(통증), 두통, 신경통, 근육통, 월경통, 염좌통(뻘 통증) 2. 다음 질환에도 사용할 수 있다. 치통, 관절통, 류마티양 동통(통증)																																						
용법·용량	만 12세 이하의 소아: 다음 1회 권장용량을 4~6시간 마다 필요시 복용한다. 이 약은 가능한 최단기간동안 최소 유효용량으로 복용하며, 1일 5회(75mg/kg)를 초과하여 복용하지 않는다. 몸무게를 아는 경우 몸무게에 따른 용량(10~15mg/kg)으로 복용하는 것이 더 적절하다. <table border="1"> <thead> <tr> <th>연령</th><th>몸무게</th><th>아세트아미노펜으로서 1회 권장 용량</th><th>이 약 1회 권장용량</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>4개월~6개월</td><td>7~7.9kg</td><td>80mg</td><td>2.5mL</td></tr> <tr> <td>7개월~23개월</td><td>8~11.9kg</td><td>120mg</td><td>3.5mL</td></tr> <tr> <td>만 2~3세</td><td>12~15.9kg</td><td>160mg</td><td>5mL</td></tr> <tr> <td>만 4세~6세</td><td>16~22.9kg</td><td>240mg</td><td>7.5mL</td></tr> <tr> <td>만 7세~8세</td><td>23~29.9kg</td><td>320mg</td><td>10mL</td></tr> <tr> <td>만 9세~10세</td><td>30~37.9kg</td><td>400mg</td><td>12.5mL</td></tr> <tr> <td>만 11세</td><td>38~42.9kg</td><td>480mg</td><td>15mL</td></tr> <tr> <td>만 12세</td><td>43kg 이상</td><td>640mg</td><td>20mL</td></tr> </tbody> </table>			연령	몸무게	아세트아미노펜으로서 1회 권장 용량	이 약 1회 권장용량	4개월~6개월	7~7.9kg	80mg	2.5mL	7개월~23개월	8~11.9kg	120mg	3.5mL	만 2~3세	12~15.9kg	160mg	5mL	만 4세~6세	16~22.9kg	240mg	7.5mL	만 7세~8세	23~29.9kg	320mg	10mL	만 9세~10세	30~37.9kg	400mg	12.5mL	만 11세	38~42.9kg	480mg	15mL	만 12세	43kg 이상	640mg	20mL
연령	몸무게	아세트아미노펜으로서 1회 권장 용량	이 약 1회 권장용량																																				
4개월~6개월	7~7.9kg	80mg	2.5mL																																				
7개월~23개월	8~11.9kg	120mg	3.5mL																																				
만 2~3세	12~15.9kg	160mg	5mL																																				
만 4세~6세	16~22.9kg	240mg	7.5mL																																				
만 7세~8세	23~29.9kg	320mg	10mL																																				
만 9세~10세	30~37.9kg	400mg	12.5mL																																				
만 11세	38~42.9kg	480mg	15mL																																				
만 12세	43kg 이상	640mg	20mL																																				

<표 1> ‘어린이 해열진통제’의 제품 허가 사항(ezdrug.mfds.go.kr/kfda2 & access on 8th August, 2013)(계속)

<p>사용상의 주의사항 (금기 등 일부 발체)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 경고 매일 세잔 이상 정기적으로 술을 마시는 사람이 이 약이나 다른 해열진통제를 복용해야 할 경우 반드시 의사 또는 약사와 상의해야 한다. 이러한 사람이 이 약을 복용하면 간손상이 유발될 수 있다 2. 금기 <ol style="list-style-type: none"> 1) 이 약에 과민증 환자 2) 소화성궤양 환자 3) 심한 혈액 이상 환자 4) 심한 간장애 환자 5) 심한 신장(콩팥)장애 환자 6) 심한 심장기능저하 환자 7) 아스피린 천식(비스테로이드성 소염(항염)제에 의한 천식발작 유발) 또는 그 병력이 있는 환자 8) 다음의 약물을 복용한 환자: 바르비탈계 약물, 삼한계 항우울제 9) 알코올을 복용한 사람 3. 이 약을 복용하는 동안 다음과 같은 행위를 하지 말 것 <ol style="list-style-type: none"> 1) 권장용량을 초과하여 복용해서는 안된다. 이 약 권장용량을 초과하여 복용한 경우 간손상을 일으킬 수 있다. 2) 아세트아미노펜을 포함하는 다른 제품과 함께 복용해서는 안된다. 4. 다음과 같은 사람은 이약을 복용하기 전에 의사, 치과의사, 약사와 상의할 것 <ol style="list-style-type: none"> 1) 간장애 또는 그 병력이 있는 환자 2) 신장(콩팥)장애 또는 그 병력이 있는 환자 3) 소화성궤양의 병력이 있는 환자 4) 혈액이상 또는 그 병력이 있는 환자 5) 출혈경향이 있는 환자(혈소판기능 이상이 나타날 수 있다) 6) 심장기능 이상이 있는 환자 7) 과민증의 병력이 있는 환자 8) 기관지 천식 환자 9) 고령자(노인) 10) 만 2세 미만의 소아 11) 임부 또는 수유부 12) 와파린을 장기복용하는 환자 13) 다음의 약물을 복용한 환자: 리튬, 치아잇게이뇨제 5.(이하 생략)
포장단위	60, 100, 500 ml
보관조건	실온보관

2. 판매 금지 조치 경과

2013년 4월 23일 식약처는 보도자료를 통하여 ‘어린이 해열진통제’ 중 100ml와 500ml 포장단위에

대한 판매금지 조치를 발표하였다(식약처, 2013). 이 조치는 ‘어린이 해열진통제’의 주성분인 아세트아미노펜의 함량이 일부 제품에서 초과 함유될 가능성이 있다는 정보에 따라 이루어졌다. 판매금지 대상은 2011년 5월 이후 생산된 모든 제품으로서 유효기간이 2013년 5월부터 2015년 3월까지의 제품이였다.

이후 식약처의 약사감시 결과, A사는 약액(시럽) 충전 공정의 마지막 단계에서 자동화설비인 액체 충전기로 충전하지 못한 나머지 약액을 작업자가 직접 용기를 이용하여 수동으로 주입하는 등의 원인으로 일부 제품에서 주성분의 함량이 초과되는 결과를 확인하였다(식약처, 2013). 이에 따라 해당 제품에 대한 강제 회수 및 폐기 명령이 내려졌고, 식약처는 A사로 하여금 5일 이내에 회수계획서를 제출하고 30일 이내에 완료하도록 하였다. 회수 대상은 172개 로트, 약 167만병이다. 동 조치에 앞서 식약처는 해당 의약품을 포함하여 해당 제조소에서 제조되는 모든 의약품에 대하여 확대 조사한 결과, ‘어린이 해열진통제’의 제조 및 품질관리에 있어, 공정별로 실시하여야 하는 공정밸리데이션 등을 수행하지 않은 것을 확인하였다(식약처, 2013).

식약처는 이와 같은 사실이 드러남에 따라 약사감시 대상을 ‘어린이 해열진통제’에 국한하지 않고 해당 공장에서 제조되는 모든 의약품에 대한 GMP 전반을 조사하여 2013년 5월 13일 행정처분 등 최종 결과를 발표하였다. ‘어린이 해열진통제’에 대하여는 ‘안전성 문제를 알고도 판매중지 등 필요한 조치를 지체한 점, 제품표준서에 없는 수동충전 방식으로 제조한 점 등의 문제점에 대하여 제조업무 정지 5개월 처분을 시행하고 제조관리자의 종업원 관리·감독 소홀 등의 책임을 물어 제조관리자 변경과 제조 및 품질관리 관련 15개 사안에 대한 개선 지시 명령도 함께 내리는 한편, 주성분이 기준을 초과한 사실을 확인하고도 의약품을 제조 및 판매한 것으로 판단하여 A사를 고발조치하였다.

조희원(2008)은 의약품사고의 특징을 피해의 대량성, 부작용 발생의 예견곤란성과 피해회피의 곤란성, 피해발생의 지연성, 피해의 중대성, 피해법익의 특수성, 책임추구의 이원화 현상, 입증의 곤란성으로 정리한 바 있다(송유진·유현정, 2010). A사의 어린이 해열진통제는 일반의약품으로서 어린이들이 복용하는 제품인만큼 그 품질과 안전성에 대한 불안감은 더욱 증폭될 수밖에 없었다. 특히 피해의 대량성, 피해의 중대성이라는 측면에서 심각한 사건을 야기할 수 있는 잠재성을 가진 중대한 사례였다.

동 사례의 직접적인 원인은 이와 같이 법령에 규정되어 있는 의약품의 GMP 기준에 명시된 공정밸리데이션 수행 등의 기본적인 절차 및 원칙을 준수하지 않았다는 것이었으나, 보다 핵심적인 근본 원인은 의약품을 제조할 때 공정별 리스크에 대한 지속적인 검증이 간과되었다는 점이라고 할 수 있다. 즉, 의약품의 GMP는 제조 공정과 품질 관리 과정에서 정해진 절차와 근거를 따르고 작업 내용을 기록하도록 되어 있으며 이를 위해서는 수많은 실험 자료와 과학적 데이터가 뒷받침되어야 하지만, 일단 GMP 하에서 제조공정이 확정된 이후에는 추가적인 리스크 검토 없이 반복적인 생산 공정이 이루어지게 된다. 물론, 국내 GMP 기준에 규정되어 있는 일탈관리, 품질보증 활동, 연간품질평가 등으로서 일정부분 품질에 관한 모니터링 등의 관리가 이루어질 수는 있겠으나, 이것으로는 부족하다. 이미 미국, 유럽 등 제약선진국에서는 이와 같은 GMP 제도의 취약한 부분을 보완하기 위하여 QRM이라는

운영체계를 추가적으로 도입하였다.

3. 품질 리스크 측면의 문제점

모든 의약품 제조업자는 「약사법」 제38조(의약품등의 생산 관리 의무 및 보고) 제1항, ‘의약품등의 제조업자 또는 의약품의 품목허가를 받은 자는 의약품등의 제조 및 품질관리[자가(自家)시험을 포함한 다], 그 밖의 생산 관리에 관하여 총리령으로 정하는 사항을 지켜야 한다’ 및 「의약품등 안전에 관한 규칙」 제48조(제조업자 등의 준수사항) 5호 ‘의약품 제조업자는 다음 각 목의 구분에 따른 기준에 적합하게 제조한 의약품을 판매할 것~(이하 생략) 가. 완제의약품: 제조하려는 제형별로 별표 1의 의약품 제조 및 품질관리기준에 적합하다는 판정을 받은 후 제조한 것을 판매할 것~(이하 생략)’에 따라 의약품을 제조할 의무를 가지고 있다.

금번의 사례는 2011년 5월 자동충전기를 교체한 이후 자동충전방식에서 자동과 수동 충전방식 모두를 채택하여 운영하는 과정에서, 제품표준서의 제조지시서에 명시하지 않은 채로 변경된 충전공정을 수행하였음은 물론, [별표 1] 의약품 제조 및 품질관리 기준 6. 밸리데이션 항에 따른 공정밸리데이션도 수행하지 않았다. 또한 제조지시서에도 작업자 성명, 작업연월일 및 작업시간 등을 기록하지 않은 채 작업한 것으로 밝혀졌다. 즉, 제품의 제조 및 품질관리 행위가 오랜 동안 고정되어 운영되면서, ‘의약품의 제조관리 기준(GMP)’의 기본적인 사항이 간과되어 품질 안전성 문제를 야기한 것이다. 이와 같은 사례를 계기로, 향후 이와 같은 사례를 방지하기 위해서 의약품의 품질에 대한 리스크 관리를 어떻게 보완 및 운영해야 하는가에 대한 고려와 대책이 필요하다.

III. 의약품의 품질리스크관리(QRM) 제도의 개요 및 적용 현황

1. 개요

1) GMP와 QRM의 정의

의약품 제조 및 품질관리(GMP)란 품질이 우수한 의약품을 제조 관리하기 위한 기준으로서 1969년 제22차 세계보건기구(World Health Organization) 총회에서 실시가 권고된 이래 각 나라에서 자국의 의약품 제조와 품질을 관리하기 위한 법령을 마련하여 운영하고 있다. 우리나라는 1977년 ‘우수의약품 제조및품질관리기준(KGMP)’를 제정하여 권고 사항으로 운영하다가 1994년 「약사법 시행규칙」 제22조와 [별표 4]에 도입이 되면서 본격적으로 운영이 되고 있다. 과학적인 근거와 기준에 따라 마련하고 있고 PIC/S와 같은 국제적 GMP 협의체 등을 통하여 기준이 제시되고 있으므로 내용에 있어서는 국

가 간 유사한 체계를 가지고 있다. 국내 GMP기준은 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 [별표 1](이하 [별표 1]이라 한다)에 규정되어 있으며, 목차는 1. 용어의 정의, 2. 환경의 관리, 3. 조직, 4. 기준서, 5. 문서, 6.밸리테이션, 7. 품질관리, 8. 제조관리, 9. 제조위생관리, 10. 원자재 및 제품의 관리, 11. 불만처리 및 제품회수, 12. 변경관리, 13. 자율점검, 14. 교육 및 훈련, 15. 실태조사 등으로 구성되어 있다.

현재의 의약품 GMP 기준에 따르면, 실 생산단계에서 제조관리와 품질관리의 이원화 과정을 거치게 된다. 즉, 의약품의 개발단계에서 최종 품질 규격에 적합한 제품을 생산하기 위한 제조공정과 관련 기계 설비 등의 과정과 조건을 확립한다. 이에 따라 제조공정이 수행되고, 품질관리는 제조공정이 끝난 후 완성된 완제의약품의 허가된 기준과 규격에 따른 시험을 통하여 이행한다. 제조관리 중 중요한 공정과정이라고 생각되는 지점에서 ‘공정 중 시험(In-process control)’으로서 검체를 채취하여 시험하는 과정이 있으나, 일반적으로 이 시험은 그 다음의 공정 단계에 적합한 수준인지 여부를 확인하는데 주 목적이 있다. 그러나 이와 같은 현재의 제조와 품질관리 방식은 허가 이후 지속적인 공정경험에 따른 미세한 품질 리스크를 파악하기가 어렵다. 업체의 입장에서는 품질 리스크를 파악하여 공정 개선을 위하여 공정 또는 시험을 변경하기 위해서는 정부의 ‘의약품 허가 변경’이라는 행정절차를 거쳐야 한다는 번거로움도 있다.

이와 같은 기존의 의약품 GMP를 보완하기 위하여 2003년부터 미국, 유럽의 국가와 업계를 중심으로 ‘품질 리스크’의 관점을 도입하고 축적된 과학의 지식과 첨단인 ‘공정분석기술(Process Analytical Technology, PAT)’을 활용한 새로운 개념의 제조품질관리 시스템이 개발되기 시작하였다. 이와 같은 내용은 2005년부터 미국, 유럽 및 일본이 주도하고 있는 국제규제조화회의(ICH)의 품질가이드라인(Q-series)인 Q8(Pharmaceutical Development), Q9(Quality Risk Management) 및 Q10(Pharmaceutical Quality System)을 통하여 확립 되었다.

QRM이란 ICH Q9에 따르면 ‘의약품의 전 생애주기(lifecycle)에 걸쳐 제품의 품질과 리스크를 평가, 관리, 의사소통 및 검토하는 체계적인 과정’이라고 정의된다. 즉, 의약품의 개발부터 유통에 이르기까지 지속적인 품질에 대한 리스크를 관리할 수 있도록 하는 과정이다. 이와 같은 시스템은 ‘설계 기반 품질 고도화(QbD)’라고 부르는 첨단의 기법을 사용하여 의약품을 개발할 때 기존의 모든 과학적 경험적 지식을 반영하여 의도하는 품질을 나타낼 수 있는 제조 공정의 변수를 분석해 낼 수 있도록 한다. 이를 통하여 ‘설계 공간(Design Space)’라는 주요 제조 공정 파라미터들의 범위가 설정되게 되는데, 이 후 생산은 이 설계공간의 기준 내에서 수행이 되며, 지속적인 공정 모니터링을 통하여 설계 공간 내에서도 공정 파라미터의 기준들을 점차 최적화(optimization) 해 나가는 작업이 계속 된다. 이 때 모든 공정은 실시간으로 공정분석기술(PAT)을 활용하여 제조와 동시에 품질을 분석하고 데이터를 추출한다. 이 경우 정부는 의약품 허가 시 이러한 ‘설계 공간’을 허가하게 되므로, 업체가 설계 공간 내에서 제조 공정 변수 기준을 변경하는 경우에는 정부의 허가변경절차를 생략할 수 있다.

2) 국제규제조화회의(ICH)의 QRM

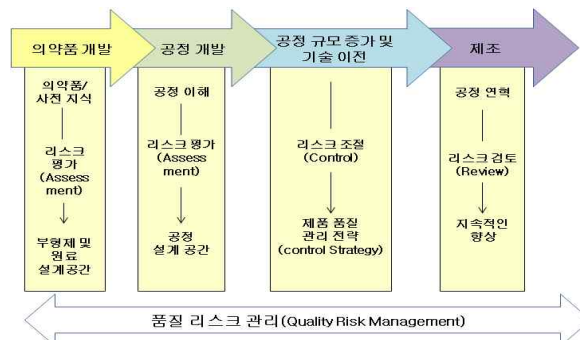
(1) 의약품 개발단계에서의 QRM(ICH Q8)

ICH 국가인 미국과 유럽 등 제약 선진 국가에서는 의약품 개발단계에서부터 리스크 개념을 도입하여 제품을 이미 개발하고 있다. 특히 의약품의 품질이 시험에 의해서만 보증되는 것이 불가하며, 의약품 개발단계에서부터 리스크를 감안한 설계의 개념을 도입하여야 한다는 점을 공감하면서 ‘설계에 의한 품질고도화(QbD)’ 개념이 적극 받아들여지고 있다. 2009년 FDA의 발표자료에 따르면 신약의 44%가 QbD 개념을 도입하여 제품을 개발하고 있거나 개발을 완료하였다(FDA, 2009).

의약품 개발을 위한 요소로는 ‘목표하는 의약품 프로파일(Target Product profile: TPP)’, ‘핵심품질특성(Critical Quality Attributes: CQAs)’, ‘위험평가(Risk Assessment)’, ‘설계공간(Design Space)’, ‘품질관리전략(Control Strategy)’, ‘품질관리전략(Control Strategy)’, 및 ‘의약품전주기관리(Life cycle management)’가 있다. 이 모든 과정 중에 리스크의 개념이 도입된다. 제품개발, 제품 생산 공정 개발 단계에서 위험인자들을 평가하고, 실 생산을 위한 규모증가(scale-up)와 기술이전 시에는 제품 개발과 공정 단계에서 측정된 평가자료 들을 이용하여 리스크를 조절한 후, 생산 공정 중에는 리스크 검토가 지속적으로 이루어짐으로써(오의철, 2011) 품질관리를 수행하며, 이로써 제품 개발, 공정개발, 실 생산 규모 이전 및 본격생산에 이르기까지 전 과정에 걸쳐 리스크 개념이 반영된다.

<표 2> ICH Q8, Q9, Q10 의 개요

ICH 지침(QbD 관련)		주요내용	제개정	비고
Q8	제약개발 (Pharmaceutical Development)	의약품의 특성을 기반으로 하는 제제개발 내용(QbD 개념·원리 및 응용 등)	‘05년 제정 ‘08년 개정	의약품의 전 생애주기(lifecycle)에 걸쳐 리스크 관리 및 과학에 근거한 통합적인 접근 방식을 강조하고 있음.
Q9	품질리스크관리 (Quality Risk Management)	품질리스크관리과정, 리스크 분석관리 등	‘05년 제정	
Q10	제약품질체계 (Pharmaceutical Quality System)	의약품 Lifecycle 전반에 걸친 제약품질 체계 요소 간 관계 설명	‘08년 제정	



<그림 1> 개발단계에서의 리스크평가와 이를 이용한 리스크 관리

※ 자료: 오의철(2011) 재구성.

(2) 의약품 제조와 품질관리를 위한 QRM(ICH Q9)

의약품 GMP의 측면에서 QRM에 대한 국제적 수준의 가이드라인으로서 ICH의 Q9이 있다. 동 가이드라인에서는 QRM이 ‘의약품과 관련하여, 비록 정부와 업계 뿐 아니라 의료종사자 및 환자를 포함한 다양한 이해관계자가 있음에도 불구하고, 품질 리스크를 관리함으로써 환자를 보호해야 하는 것이 가장 중요한 것으로 여겨져야 한다’라고 선언하고 있으며, 아울러 ‘의약품의 품질’은 의약품의 전체 생애주기(lifecycle)을 거쳐 지속적으로 관리되어야 하고 효과적인 리스크 관리 접근법을 사용함으로써 잠재적인 리스크를 관리할 수 있는 능력을 배가 시켜야 한다고 명시하고 있다.

QRM을 위한 두 가지 원칙은 궁극적인 환자 보호와 연관된 과학적 지식에 기반을 둔 품질 리스크 평가가 이루어져야 하고, 그 과정은 리스크의 수준에 비례하여 노력의 정도, 형식성 및 문서화 등이 뒷받침되어야 한다.

전형적인 품질리스크관리 프로세스는 ‘품질리스크관리 과정’을 시작하여 리스크 평가(risk assessment), 리스크 조절(risk control), 품질리스크 관리 프로세스의 결과 및 리스크 검토(review)의 순서로 이루어지며, 이때 리스크 커뮤니케이션과 리스크 관리 도구 들을 충분히 사용하여 전체 과정 중 피드백이 이루어지게 된다(<그림 2>).

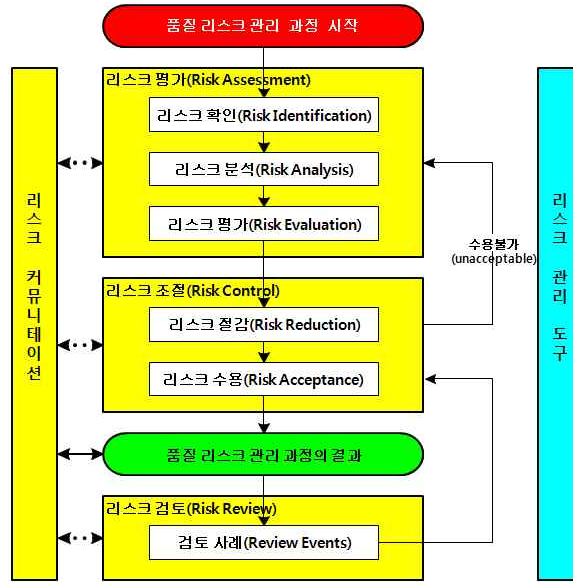
QRM 과정을 시작하기 위해서는 문제와 리스크를 정의하고, 리스크 평가와 관련이 있는 잠재적인 위해성에 대한 배경 정보와 자료를 모은 다음 필요한 자원을 확인하고 추진 시간계획 및 적절한 의사 결정 수준 등을 명시한다.

리스크 평가는 리스크 확인(risk identification), 리스크 분석(risk analysis) 및 리스크 평가(risk evaluation)의 순서로 구성되어 있다. 리스크 확인은 그간의 자료, 이론적 분석, 의견 등을 포함하는 정보의 조직적인 사용을 통하여 위해성(hazards)을 확인하는 것이다. 리스크 분석은 확인된 위해성과 관련한 리스크를 추정(estimation)하는 것이며, 리스크 평가(risk evaluation)는 주어진 리스크 기준에 대응하여 확인되고 분석된 리스크를 비교하는 것이다.

리스크 조절(risk control)은 리스크를 경감 또는 수용하기 위한 의사결정까지를 포함한다. 리스크 관리의 목적은 수용가능한 수준으로 리스크를 경감시키는 것이다. 리스크 조절은 리스크 절감(risk reduction)과 리스크 수용(risk acceptance)의 두 단계로 나뉘 수 있는데, 리스크 절감은 리스크가 수용가능한 수준을 넘어서는 경우 품질 리스크를 완화하거나 피하기 위한 과정에 집중하는 것이다. 리스크 수용은 리스크를 받아들이는 결정이다.

리스크 커뮤니케이션은 의사결정권자와 다른 사람들 간의 리스크와 리스크 관리에 관한 정보를 공유하는 것이다. 모든 단계에서 각자 상대방과 리스크 관리 과정에 대하여 교류하여야 한다.

리스크 검토(risk review)는 리스크 관리(risk management)가 품질 관리 과정에서 지속적으로 이루어져야 하는 부분이므로 반드시 이행되어야 한다.



〈그림 2〉 일반적인 품질리스크관리 과정 개요(ICH Q9)

QRM에서 흔히 사용되는 리스크 관리 도구(tool)은 Failure Mode Effects Analysis(FMEA) 등이 있다(<표 3>). QRM을 제약업계와 정부에서 적용할 수 있는 분야는 일반적인 통합 분야로서 문서화, 훈련, 물질 불량, 감사/조사, 주기적 검토, 변경관리, 지속적 향상 등에 적용할 수 있다. 규제당국(정부)에서는 실태조사나 평가를 위해 사용할 수 있으며, 개발단계에서도 사용이 가능하다(<표 4>).

〈표 3〉 QRM에서 흔히 사용되는 리스크 관리 도구(tool)(ICH Q9)

종류	내용	사용분야
Basic Risk Management Methods	다음과 같은 기법이 있음 Flowchart, check sheets, process mapping, cause and effect diagrams(Ishikawa diagram or fish bone diagram)	
Failure Mode Effects Analysis (FMEA)	어떤 과정에 있어서 잠재적인 오류 방식과 결과에 미치는 영향에 대한 평가하는데 사용. 오류(failure), 이러한 오류를 야기하는 요인 및 그 영향에 대한 중요한 방식을 요약하는데 강력한 도구임	리스크의 순서를 부여하고 리스크 조절(control)활동의 효과성을 모니터링하는데 사용될 수 있음
Failure Mode, Effects and Criticality Analysis(FMECA)	리스크를 최소화하기 위하여 추가적인 예방 조치가 적절한 부분을 확인할 수 있음	제조 과정과 관련한 오류와 리스크에 활용됨.
Fault Tree Analysis(FTA)	제품 또는 과정의 기능 오류를 가정하는 접근법임. 시스템 오류를 한번에 하나씩 평가해서 원인 사슬을 확인하여 여러개 원인을 통합할 수 있음	오류의 근본 원인을 발견하는 과정에 사용 가능. 소비자 불만 또는 일탈 조사에 사용도 가능함. 주어진 문제에 있어서 여러 개의 요인이 어떻게 영향을 미치는지 평가하는데 효과적인 도구임

<표 3> QRM에서 흔히 사용되는 리스크 관리 도구(tool)(ICH Q9)(계속)

종류	내용	사용분야
Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP)	제품의 품질, 신뢰성(reliability) 및 안전성을 확보하기 위한 체계적이고 적극적이며 예방적인 수단임. 7가지의 단계로 되어 있음. 위해 분석 및 예방 조치 확인→중요한(critical) 조절지점을 결정→중요한(critical) 한계 수립→중요한 조절점 모니터링을 위한 시스템 구축→모니터링 결과가 좋지 않을 때 정정 조치마련→시스템이 효과적으로 운영되고 있는지 확인→기록시스템 구축	물리적, 화학적 및(미생물 오염을 포함한) 생물학적 위해와 관련한 리스크를 확인하고 관리하는데 사용 가능
Hazard Operability Analysis(HAZOP)	리스크 사례(event)이 원래의 설계에 벗어난 일탈로 인하여 야기되었다고 가정하는 이론에 기인함. 잠재적인 일탈을 확인하기 위하여 체계적인 브레인스토밍 기법이 사용됨	의약품 원료 및 완제 의약품 제조업자를 대상으로 기구 및 시설 뿐 아니라 외부 위탁 제조를 포함한 제조 과정에 적용 가능. 제약산업에서 공정 안전 위해성을 평가하는데 일차적으로 사용되기도 함
Preliminary Hazard Analysis(PHA)	주어진 활동, 시설, 제품 또는 시스템에 대하여 위해 발생을 추정하거나 위해성을 야기할 수 있는 향후의 위해성, 위해 상황 및 사례를 확인하기 위하여 이전의 경험 또는 지식을 적용하여 분석하는 방법임	어떤 프로젝트의 개발 초기 단계에서 관련 정보가 매우 부족할 때 가장 많이 사용됨
Risk ranking and filtering	리스크를 비교하고 순위를 매기는 도구임. 여러 개의 다양한 양적 및 질적 요소에 대한 평가가 필요함	정부기관이나 기업에서 실태조사를 실시하기 위해 제조소에 대한 우선순위를 적용할 때 사용가능
Supporting statistical tools	통계적 방법은 품질리스크관리를 용이하게 함. 제약업계에서 흔히 사용하는 주요 통계 도구는 다음과 같음. Control Charts, Design of Experiment(DOE), Histograms, Pareto Charts, Process Capability Analysis	

<표 4> QRM을 적용할 수 있는 분야(ICH Q9)

분야	세부분야	적용 내용(예시)
통합적 품질 관리	문서화	규제당국의 규제 사항 등을 해석하고 적용
	훈련 및 교육	훈련에 대한 주기적 평가 등 초기 및 지속적 훈련 과정에 대한 적정성
	품질 불량	의심되는 품질 문제등의 잠재적 품질에 미치는 영향을 확인, 평가, 의사소통 중대한 품질 부적합에 대한 적정 조치 결정 및 리스크 커뮤니케이션
	감사/조사	감사의 범위와 빈도 결정 등
	주기적 검토	의약품 품질 검토 시 자료의 선택, 평가 및 해석
	변경 관리	의약품 개발단계 및 제조 중에 축적된 지식과 정보에 기인한 변경 관리
	지속적 향상	의약품 전 주기(lifecycle)에 걸친 지속적 향상
규제당국(정부)	실태조사 및 평가	실태조사 계획, 빈도, 실태조사·평가의 강도 등 품질 부적합, 잠재적 회수 등의 중대성 평가 실태조사 이후의 개선조치의 적정성 등
개발	-	의도된 효능을 지속적으로 전달 할 수 있는 의약품과 그 제조공정 설계 원자재, 용매, 주성분의 출발물질, 주성분, 부형제 또는 포장재 등의 중요 요인(critical attributes) 평가 품질요인(Quality attributes)의 중요성과 관련한 기준 등 설정 등

<표 4> QRM을 적용할 수 있는 분야(ICH Q9)(계속)

분야	세부분야	적용 내용(예시)
시설, 설비 및 기구	시설 등 설계	시설 구역 구획에 대한 적정성 결정, 적절한 기구 결정 등
	시설 위생	환경적 위해요소 및 교차 오염 등로부터 보호
	적격성 평가	적격성 평가의 범위와 한계 결정
	설비 세척	사용 의도에 따른 노력 구분
	교정	요정 및 유지보수 스케줄 설정
	컴퓨터 시스템	설계 선정
원자재 관리	공급업자 및 위탁업자 평가	광범위한 평가에 적용
	출발물질	다양한 출발물질에 따른 차등 리스크 관리
	원자재 사용	격리보관(quarantine) 중인 원자재 사용 적정성
	보관, 운송조건	적정성 평가
생산	밸리데이션	범위와 실시 정도에 대한 결정, 중요 및 비 중요 공정 스텝 구분 등
	공정중 검체채취 및 시험	시험 빈도 및 정도 결정
	생산 계획	적정성
시험실 관리 및 안정성 시험	규격일탈 결과	잠재적 근본원인 및 조치 사항 확인
	재시험 기간/사용기한	보관과 시험의 적정성 평가
포장 및 라벨링	포장 설계	1차 포장을 보호하기 위한 2차 포장 설계
	보관용기 밀폐 시스템 선정	주요 파라미터 결정
	표시 기재 관리	표시기재 관리 절차 설계(혼동방지 등)

(3) 품질관리시스템 측면에서의 QRM(ICH Q10)

의약품의 GMP는 의약품 개발단계에서부터 기술이전, 상용(commercial) 제품 생산 및 제품의 단종에 이르기까지 의약품의 전 생애주기에 적용된다. 이는 의약품 제조업체의 임원진의 책임 하에 공정 성능 및 품질모니터링시스템을 구축하고, 시정 및 예방조치(Corrective and preventive action, CAPA) 시스템, 변경 관리 시스템 등에 의해 의약품의 품질시스템이 구성되고 완성된다. 이를 위한 실용적인 도구로서는 지식관리(knowledge management)와 QRM이 제시된다. QRM은 효과적인 의약품 품질시스템 전반에 걸쳐 반영된다. 즉 QRM은 잠재적인 품질 리스크를 확인하고, 과학적으로 평가하며 조절하기 위한 적극적인 접근방식으로서 의약품의 전 생애주기에 걸친 품질과 공정 성능을 지속적으로 향상시킬 수 있도록 해준다.



<그림 3> 의약품 품질 시스템(Pharmaceutical Quality System, PQS) 모델(ICH Q10)

2. 적용 현황

1) 제약산업에서의 품질관리

국제표준인 ISO 9001:2000(E)(제3판, 2000. 12. 15)은 품질경영시스템의 요건에 대하여 서술하고 있다. ‘품질 보증(Quality Assurance)’이라는 용어보다 더 포괄적인 의미를 가지고 있는 품질경영시스템(Quality Management System)을 내세워 품질보증은 물론 고객 만족 향상의 목표까지도 지향하고 있다. 이것은 문서, 경영책임, 계획, 자원관리, 작업환경, 제품 실현 및 모니터링과 부적합 제품의 관리에 이르기까지 제품의 계획, 개발, 생산, 판매, 유통에 이르는 전 과정을 대상으로 하고 있다. 품질경영관리는 결국 제한된 자원의 효율적인 관리 및 배분을 통한 제품의 실현과 고객만족을 추구하는 것으로서, 이를 위해서는 각 단계별 리스크 관리가 요구된다(김종걸·김창수, 2002). 이와 같은 품질경영시스템은 여러 종류의 산업에 응용되고 있으나, 국내의 의약품 제조 및 품질 관리 분야에는 공식적으로 도입이 의무화되어 있지 않다.

제약 산업은 자동차나 컴퓨터 산업 등 타 산업과 비교하여 생산효율성 등이 낮다. 장비나 인력 등 자원의 효율적 운영 정도를 나타내는 ‘설비종합효율(Overall Equipment effectiveness)의 경우 제약산업은 10~65%인데 반하여 자동차산업은 70~85%, 항공 산업은 50~70% 등으로 현저히 낮은 수준을 보이고 있으며, 연간 생산성 향상력에 있어서도 제약 산업은 자동차와 항공 산업에 비하여 뒤떨어진다. 특히 생산소요시간과 완제품 재고보관기간을 살펴보면 제약 산업은 생산소요시간의 경우 120~180일, 완제품 재고보관기간은 60~90일로서 자동차나 항공 산업의 3~30일에 크게 웃도는 수준으로 나타난다(Ziegler, 2013).

<표 5> 설비종합효율 등 산업별 비교

분야	제약	자동차	항공	컴퓨터
설비종합효율(OEE)	10~65%	70~85%	50~70%	80~90%
연간 생산성 향상	1~3%	5~15%	5~10%	1~3%
생산소요시간(일)	120~180일	1~7일	7~120일	5~10일
완제품재고보관(일)	60~90일	3~30일	3~30일	5~50일

※ 자료: Ziegler(2013) 재구성.

설비종합효율(OEE): 장비, 인력 등 Resource의 효율적 운영 정도를 나타냄.

시간가동율(Availability)×성능가동율(Performance)×양품률(Quality)

어떤 공정이 의도한 규격 내에서 제품을 얼마나 생산할 수 있는지는 공정능력(process capability)을 통계적으로 처리한 값인 공정능력지수(process capability index)를 통하여 알아볼 수 있다. 이것을 시그마(σ)로 환산해볼 때, 반도체 산업의 경우 $5\sigma \sim 6\sigma$ 수준의 불량률을 보여 약 백만개의 제품을 생산했을 때 불량품이 3.4개가 배출되는 수준인 반면, 제약산업은 약 3σ 정도의 수준으로 평가되어 이론적으로 백만개중 약 30만개 이상의 불량품을 나타낼 수 있어 최종 품질관리비용이 25~35% 정도가 소요되는 것으로 나타났다(Korakianiti, 2009; Ziegler, 2013).

<표 6> 제약산업과 반도체 산업의 불량률 및 품질비용

시그마		백만개 중 불량품	수율	품질비용
제약산업	2σ	308,537	69.2%	25~35%
	3σ	66,807	93.3%	20~25%
	4σ	6,210	99.4%	12~18%
반도체 산업	5σ	233	99.98%	4~8%
	6σ	3.4	99.99966%	1~3%

※ 자료: Korakianiti(2009) 재구성.

이러한 낮은 공정능력으로 인하여 최근 제약선진국인 미국에서도 품질관리 문제가 급격한 사회문제로 대두되고 있다. 의약품 회수의 경우 2005년 254건에서 2010년 844건으로 27%가 증가하였고, GMP 분야의 경고서한 발행이 2005년의 18건에서 2010년 49건으로 22% 증가하였다(Ziegler, 2013). 이에 따라 의약품을 담당하는 규제기관이 아닌 법무부(Department of Justice)에서 의약품의 GMP 관리 분야를 2013년도 최우선 집중 점검분야로 발표하였다(GMPs are a Top area of Focus For DOJ in 2013', 2013)(DOJ to Target Pharma and Device Current GMP violations, 2013)(FDA and Justice Department Address Drug Quality Concerns, 2012)(DOJ's Laser Focus on GMPs in 2013).

이와 같이 미국의 법무부까지 의약품의 품질 관리에 힘을 쏟고 있는 것은 미국 내에서 다국적 제약 회사들이 품질관리 위반으로 적발되어 처벌받는 사례가 점차 늘어나고 있기 때문이다. 2009년도부터 2012년까지 미국 내에서 FDA가 아닌 미국 법무부에서 GMP 품질 위반으로 인한 벌금을 부과한 사례를 살펴보면 2009년 화이자(Pfizer)가 2009년 9월 약 2조3천억원, 애보트(Abbott)가 2012년 5월 약 1조

5천억원, GSK가 2012년 약 3조원 등 가히 천문학적인 금액이다(Big Pharma's Big Fines, 2013)(Govt terms ongoing hue & cry on quality of Indian drugs as desperate attempts by countries affected by Indian pharma', 2013)(FDA and Justice Department Address Drug Quality Concerns', 2012).

2011년 미국 FDA 청장 M. Hamburg는 미국에서 유통되는 원료의약품의 80%, 완제의약품의 40%가 외국에서 수입되고 있다면서, 이제는 의약품의 품질관리가 단순히 국내의 규제기관에서만 해 낼 수 있는 범위를 넘어서고 있다고 밝혔다(Hamburg, 2011).

우리나라 역시 의약품의 리콜이 최근 3년간 현저히 증가한 것으로 나타났다. 2013년 6월 공정거래 위원회의 보도자료에 따르면 의약품은 2010년 166건에서 2011년 172건, 2012년에는 244건으로 2010년 대비 무려 68%가 증가하였다(공정거래위원회, 2013).

2) 우리나라의 GMP 제도 운영

국내에서 제조하는 모든 의약품은 「약사법」 제38조(의약품등의 생산관리 의무 및 보고) 제1항에 따라 의약품등의 제조 및 품질관리, 그 밖의 생산 관리에 관하여 총리령으로 정하는 사항을 지켜야 한다. 이와 같은 내용은 총리령인 「의약품등의 안전에 관한 규칙」의 제48조(제조업자 등의 준수사항) 제6호 및 [별표 1], [별표 2], [별표 3] 등의 규정에 “의약품 제조 및 품질관리 기준((Good Manufacturing Practices, GMP)”에 반영되어 있다. 이 밖에도 「의약품등의 제조업 및 수입자의 시설기준령」 및 「동령 시행규칙」에 의거 의약품 등의 제조업 및 수입자의 시설기준을 규정하고 있다.

이와 같은 규정의 준수를 확인하기 위하여 식약처장은 「약사법」 제69조(보고와 검사 등), 「의약품등 안전에 관한 규칙」 제85조(의약품등 품질의 관리), 제86조(수거 등) 및 제87조(약사감시원의 직무 범위)에 의거하여 매년 의약품에 대한 제조 및 유통에 관한 점검을 실시하고 있다.

우리나라의 GMP 점검은 크게 정기감시, 기획 감시 및 수시 감시로 분류되어 운영되었는데, 2008년 ‘의약품안전관리 종합 개선대책’(식약처, 2008. 5. 19) 발표하면서 기존에 운영하여 왔던 정기감시제도를 폐지하고, 기획 및 수시 감시 체제로 전환한 바 있다. 즉, 업체에서는 정기적으로 정부의 점검을 받는 대신 자율 점검 보고를 하고, 정부는 미보고 업소와 불량 업소에 대해 수시감시를 실시하는 체제가 되었다. 이와 같은 업체의 자율점검 보고제도는 2008년부터 2011년까지 4년간 운영되었고, 이후 의약품 품질 관리 점검 강화를 위하여 정부는 2012년부터 ‘의약품 정밀약사감시’ 제도를 도입하여 정기적 GMP 점검 체제로 환원하였다. 2012년 정밀약사감시는 품목별 GMP 평가, 품질 등 행정처분, 동등성 평가 이력 등을 평가하여 51개 업체를 대상으로 실시되었으며(약업신문, 2012. 10. 19), 2013년에는 주사제 생산업체 56곳이 대상으로 선정되었다(테일리팜, 2013. 5. 30).

최근의 어린이 해열진통제 리콜사례를 계기로 국회에서 개최된 GMP 문제점과 개선방안에 대한 토론회(2013. 5. 8)에서 GMP 운영에 대한 감시체계의 보완 요구에 대하여 정부관계자는 위해 요소 중심의 정밀약사감시를 강화하고 다소비 의약품들에 대한 수거검사를 강화할 방침이라고 하였다(약업신문,

2013. 5. 8). 우리나라의 의약품 정밀약사감시는 위해요소 중심의 감시체계를 지향하고 있음에도 불구하고, 아직까지는 체계적인 위해 요소(risk factor)의 선별 및 접근 방식 마련이 미흡한 상황이다. 제한된 인력으로 200여개가 넘는 GMP 업체를 효율적으로 관리하기 위해서는 리스크 관리 중심의 체계적인 접근방식이 무엇보다 필요하다. 이와 같은 위해 요소 중심의 GMP 점검은 미국 FDA, 영국 MHRA 및 일본 PMDA 등 의약품 규제기관에서 도입하고 있으며, 의약품실사상호협력기구(PIC/S)의 가이드라인을 통해서도 권장되고 있다(강신국, 2013).

3) 미국과 유럽의 QRM 적용 현황

의약품의 제조와 품질관리를 위한 GMP제도는 전 세계적으로 수십년간 운영되어 고품질의 안전한 의약품을 공급하는데 큰 역할을 해 왔다. 발전하고 있는 과학기술 수준을 반영하여 진화를 거듭하여 최근에는 각종 밸리데이션의 의무화, 연간품질평가, 이탈, 불만 및 회수 등 품질관리에 대한 평가 수행 및 품질보증체계를 지속적으로 유지하고 운영하도록 하고 있다. 그러나 기술의 발전과 축적된 지식의 양이 증가하면서 품질의 리스크라는 측면에서 현재보다 더욱 상세하고 지속적인 품질 관리에 대한 수요가 증가하여, 미국, EU 등 제약선진국을 중심으로 기존의 GMP 운영에 품질 리스크의 개념을 도입하고 있다. 즉, 2000년 초부터 미국, EU 등 제약선진국은 의약품의 생산 단계 뿐 아니라 개발단계에서부터 기존의 모든 지식을 동원하여 리스크의 관점에서 의약품을 관리할 수 있는 틀을 만들기 시작하여, 설계기반 품질 고도화(Quality by Design: QbD), QRM 및 제약 시스템(Pharmaceutical System) 등 ICH Q8, 9, 10을 확립하였다. QbD와 QRM 시스템 등은 최첨단 지식 및 기술을 기반으로 하는 과학적 접근방식의 품질관리로서 제조공정과 품질관리로 이원화된 기존의 제약 생산시스템을 하나로 융합하여 일원화하는 신 개념의 패러다임이며, 의약품의 GMP에 리스크의 개념을 도입하여 고정된 공정과정 뿐만 아니라 제품의 개발단계에서부터 유통이 끝날 때까지 의약품의 전 주기(lifecycle)에 걸친 리스크의 고려를 강조하고 있다. 우리나라는 아직 QbD 등 품질 리스크의 측면에서 의약품을 관리할 수 있는 제도나 업계의 수용자세가 성숙되어 있지 않은 상황이다.

(1) 미국 FDA

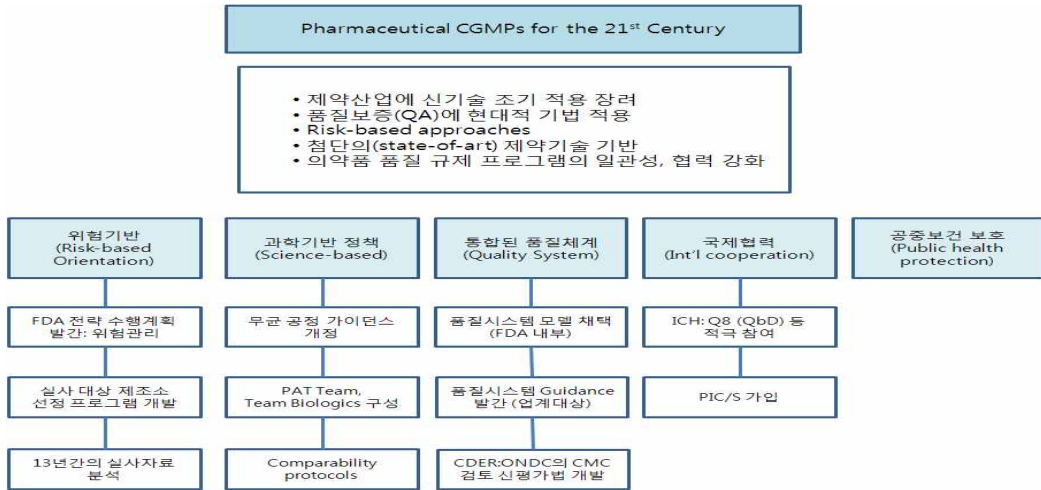
미국 FDA는 2002년부터 2004년에 걸쳐 「21세기 의약품 cGMP(Pharmaceutical CGMPs for the 21st Century)」를 발표하여 의약품의 품질 발전 전략을 제시하였다. 신기술도입, 품질보증(Quality Assurance)에 현대적 기법 적용, 리스크 기반 접근법(Risk-based approach), 첨단 제약기술 기반 및 의약품 품질규제 제도의 일관성 유지 및 협력 강화가 주요한 내용이다. 미국 FDA는 동 전략을 기반으로 각종 가이드선스(Guidance)를 발간하거나 정책을 수립하는데 지속적으로 반영하여 왔다. 특히 리스크 기반 접근법을 다각적으로 반영하고 있는데, 정부의 업체에 대한 GMP 점검 역시 리스크 기반으로 접근하기 위하여 지난 13년간의 실태조사 결과를 통계적으로 처리하여 주요 리스크를 분류하는 등

효율적인 시스템을 구축하여 운영하고 있다. 의약품의 제조 공정과정에 있어서도 QRM을 관련가이드 라인에 적극 반영 중이다(<그림 4>).

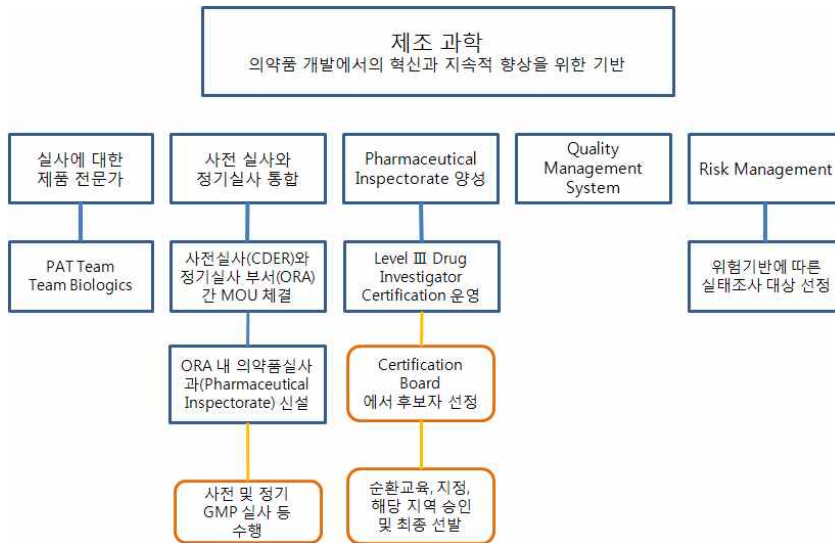
과학을 기반으로 한 정책을 수립하기 위해서 FDA 조직 내에 PAT(Process Analytical Technology)팀과 Team Biologics를 구성하여 최신의 첨단 기술을 검토할 수 있는 전문가 그룹을 지정하였고, 국제규제조화회의(ICH)와의 긴밀한 협력을 통하여 QRM의 세계적인 규제 조화에 앞장서고 있다. 특히 「21세기 의약품 cGMP」 전략 중 제조과학 분야에서는 실사에 대한 제품 전문가 양성, 사전 GMP 실사와 정기 GMP 실사의 통합, FDA 조직에 의약품 실사국 신설 및 품질관리 시스템(Quality Management System)의 수립, 리스크 관리 등의 세부 업무를 추진하였다(<그림 5>).

이와 같이 미국은 2002년부터 의약품의 품질 관리에 있어 제조(공정)분야, 의약품의 개발 분야 및 정부의 실태조사 분야에 이르기까지 여러가지 측면에서 리스크 관리 개념을 체계적으로 도입하였고, ICH와의 공동 노력을 통하여 새로운 의약품 품질관리의 철학과 리스크 도입 등에 대한 가이드라인을 자국의 규정과 조화롭게 일치시켜 나가고 있다(<그림 6>). 미국 FDA는 ICH의 가이드라인과 중복적인 가이드라인 발간을 최소한으로 하고, 대신 ICH Q8, Q9, Q10 등의 가이드라인을 실제 의약품 품목 허가 심사 및 관리에 최대한 적용하는 방향으로 운영하고 있다. FDA 내의 의약품심사부서인 CDER(Center for Drug Evaluation and Research) 내부의 운영 SOP인 MAPP 중 'MAPP 5016.1: Applying ICH Q8(R2), Q9, and Q10 principles to CMC review'이 그 예이다. 동 MAPP에서는 FDA 내의 의약품 심사 부서인 OPS(Office of pharmaceutical science)의 의약품 품질 심사자들을 위하여 ICH Q8(R2), Q9 및 Q10 의 적용 원칙 및 권고사항 등을 설명하고 있다.

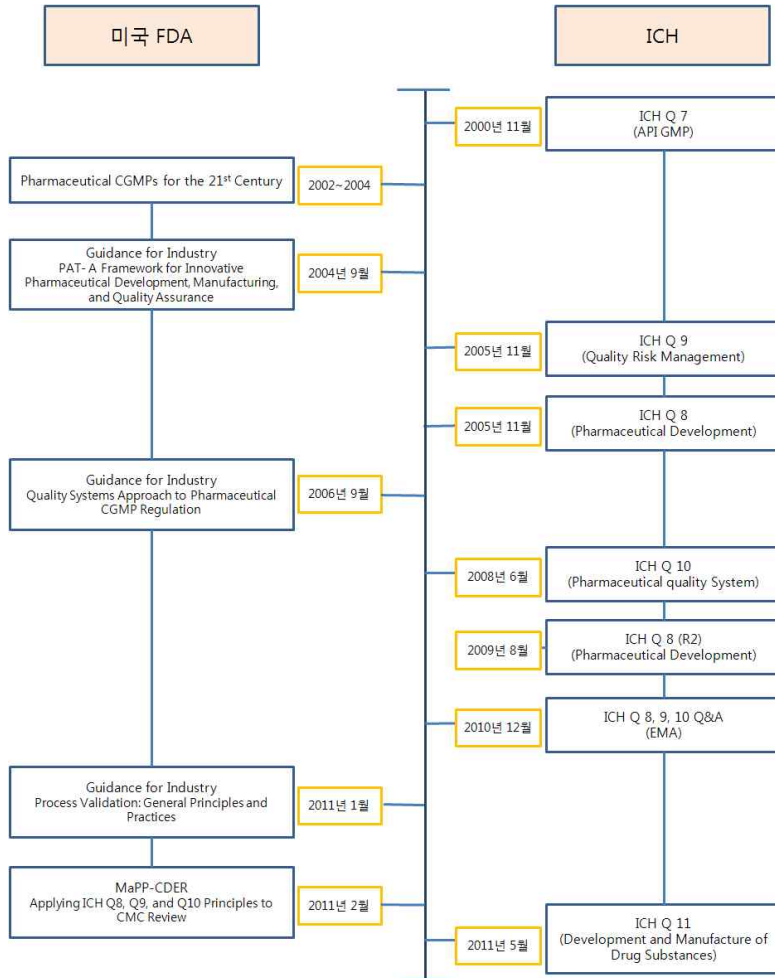
또한 미국 FDA는 CRADA(Cooperative research and Development agreements): FDA(OPS, Office of Pharmaceutical Science) 사업을 통하여 업계와 공동으로 QbD도입에 앞장서고 있으며 2008년도에는 업계와 공동연구로 QbD 적용사례를 발간하였고, 2010년에는 제네릭제약협회(GPhA)와 제형별 QbD 적용사례를 발간한바 있다. 또한 2011년 FDA 자체적으로 제네릭의약품에 대한 QbD 서류제출을 위한 지침도 발간하였다(FDA, 2011).



<그림 4> 미국의 「21세기 의약품 CGMP」 ('04) 전략 및 수행 내용



<그림 5> 미국의 「21세기 의약품 CGMP」 ('04) 전략 중 제조과학 분야 내용



<그림 6> 미국 FDA와 ICH의 품질 전략 및 가이드라인 발표 연대표

(2) 유럽 EMA

유럽의약품청(European Medicines Agency: EMA) 역시 미국 FDA와 함께 국제규제조화기구(ICH)를 통하여 QRM 등 새로운 분야의 가이드라인을 편찬하여 직접적으로 규정으로 운영하고 있다. 특히 유럽 EMA의 경우 ICH Q8, 9, 10의 중심 개념인 QbD, QRM 및 품질시스템 등의 원리를 실제 의약품 심사에 반영하기 위하여 전문분야별로 전문가들로 구성된 별도의 PAT 팀을 운영하고 있다. PAT 팀은 ICH Q 시리즈 지침 개발에 관여하고, 관련 단체 및 업체들과의 네트워크를 구성하는 한편 EU 지침 개정 등에도 QbD 등의 개념을 도입하고 있다.

특히 2011년부터는 신약신청(New Drug Application: NDA) 시 QbD 개념이 도입된 경우 인력과 자원의 낭비를 최소화하기 위하여 FDA와 EMA가 공동으로 검토를 추진하기 시작하여, 업계에 가능하면 같은 시기에 미국과 EU에 접수를 하도록 독려하고 있다.

유럽은 2008년 유럽제약협회(EFPIA)를 지원하여 QbD 적용 의약품의 허가서류 작성 사례(Pharmaceutical Development Case Study: ACE Tablet)를 발간하였으며, 2008년부터는 EMA 내 QbD 전담 조직을 구성하여 운영 중이다. 일본도 2009년 후생성(MHLW)의 지원으로 QbD 적용 의약품 사례(Application form for Sakura Tablet)을 발간하는 등 QbD, QRM등의 도입을 위해 업계 지원을 계속하고 있다.

IV. 연구문제 및 방법

국내에 GMP가 도입된 지 20여년이 지난 현재에도 ‘어린이용 해열진통제’ 리콜사건 등 제조와 품질 관리에 있어서 문제점이 발생하고 있다. 이와 같은 GMP의 한계를 보완하기 위한 QbD, QRM 등 새로운 개념이 2003년부터 미국, EU 등 제약선진국을 중심으로 발전하고 있음에도 불구하고 아직도 국내에서는 본격적으로 논의조차 되고 있지 않은 상황이다. 따라서 본 연구에서는 국내 「의약품 제조 및 품질관리 기준(GMP)」(별표 1)과 관련한 규정을 리스크 관리의 관점에서 살펴보고, 외국의 해당 제도의 현황 및 내용과 비교하여 분석하고 국내에 QRM을 도입할 수 있는 방안에 대하여 제시하였다.

국내 규정은 「약사법」, 「의약품등 안전에 관한 규칙」 등 법, 총리령 및 고시 등의 규정 5개, GMP 해설서(5개정), 가이드라인 및 안내서 17개 등 총 22건을 대상으로 분석하였다. 외국의 사례로는 우리나라보다 앞선 제약기술을 가지고 있는 미국과 유럽, 그리고 미국·유럽·일본 의 규제기관과 주요 다국가 제약협회가 주도하고 있는 국제규제조화회의(International Conference of Harmonization, ICH)의 가이드라인 중 ICH Q8(Pharmaceutical Development), Q9(Quality Risk Management), Q10(Pharmaceutical Quality System)을 분석 대상으로 하였다.

미국의 경우 Code of Federal Register(CFR), FDA 발간 가이드라인을 참고하였고, 유럽의 경우 EU Directives를 비롯하여, EMA가 발간한 가이드라인을 참고하였다. 기타 관련 규정에 관한 자료는 해당 기관의 홈페이지(식품의약품안전처: www.mfds.go.kr; 미국 FDA: www.fda.gov; 유럽 EMA: www.ema.europa.eu; ICH: www.ich.org; PIC/S: www.picscheme.org)를 이용하였다.

<표 7> 국내 GMP 관련 규정

번호	구분	문서명
1	법규	약사법(2013.8.13, 법률 제12074호)
2		의약품 등 안전에 관한 규칙(2013.3.23, 총리령 제1022호)
3		의약품등의 제조업,수입자의 시설기준령(2013.3.23, 대통령령 제24479호)
4		의약품등의 제조업,수입자 의 시설기준령 시행규칙(2013.3.23, 총리령 제1022호)
5		의약품 등 밸리데이션 실시에 관한 규정(2013.4.5, 식약처고시 제2013-116호)

<표 7> 국내 GMP 관련 규정(계속)

번호	구분	문서명
6	가이드라인	제조지원설비 등 밸리데이션 프로토콜(2009년)
7		세척밸리데이션 프로토콜(2009년)
8		의약품제조소 시설기준(구조, 설비) 안내서(2010년)
9		무균의약품 제제 제조지침 안내서(2010년)
10		방사성의약품 제조품질관리 안내서(2010년)
11		의료용고압가스 제조품질 관리 안내서(2010년)
12		연간품질평가 및 자율점검 가이드라인(2010년)
13		제조소 총람(SMF) 작성안내(2010년)
14		의약품 새GMP 해설서(5개정)(2011년)
15		원자재 검체채취 관리 안내서(2011년)
16		액제 및 연고크림제 제조관리 안내서(2011년)
17		대표검체·보관검체 등 관리 안내서(2011년)
18		주요 원자재업체 관리(Vendor Audit) 가이드(2011년)
19		매개변수기반 출하 운영지침(2011년)
20		정량분무식 흡입용 에어로졸 제제 제조 가이드라인(2012년)
21		컴퓨터화 시스템 가이드라인(2012년)
22		의약품 제조에 있어 전리방사선의 이용 가이드라인(2012년)

V. 연구결과

1. 국내·외의 의약품 QRM 제도 비교 분석

국내 의약품 GMP 기준은 1994년 의무화 이후 미국과 EU 등 제약선진국의 GMP 제도를 필요 시마다 보완하여 현재의 [별표 1] 의약품 제조 및 품질 관리 기준(GMP)이 되었다. 2008년에 이루어졌던 가장 최근의 대규모 개정으로 GMP 제도의 주요한 내용을 보완하여 형식적 완성도를 갖추게 되었다.

국내 GMP 규정으로는 「약사법」, 「의약품등의 안전에 관한 규칙」, 「의약품등의 제조업 및 수입자의 시설기준령」 및 「동령 시행규칙」 등이 있으며, 이 외에 GMP 해설서, 가이드라인, 안내서 등의 형태로 변화하는 제약선진국들의 GMP에 대하여 대처하고 있다.

[별표 1]의 모든 항목에서 ‘리스크’는 별도로 명시되어 있지 않으나, 혹시 있을 수도 있는 위험요소를 거의 모든 항목에 있어서 안전망과 같이 방어할 수 있는 체계를 제시하고 있다. 즉, 7.3 연간품질평가를 통하여 완제품의 제조단위별로 그 적절성 여부를 검토하도록 하여 기준 일탈된 제도단위의 조사기록을 검토하도록 하고 있으며, 12. 변경관리를 통한 지속적인 개선을 도모할 수 있도록 하고, 13. 자율점검에 의하여 자체적인 점검을 상시화 할 수 있도록 하고 있다.

그러나 훈련 및 교육에 있어서 수립된 훈련과정에 대한 적정성 평가, 품질불량과 관련한 리스크 커뮤니케이션, 실태조사의 빈도 설정, 의약품 전 주기에 걸친 지속적 향상, 운송조건에 대한 적정성 평가, 사용기한에 대한 보관과 시험의 적정성 평가 등에 대하여는 명문화되어 있지 않다.

아울러, ICH Q 8, 9, 10에 걸쳐 논의되고 있는 것과 같은 수준의 QRM은 현재 도입되어 있지 않다. 예를 들어, [별표 1] 6.2 공정 밸리데이션 항목에서는 ‘연속 3개 제조단위’의 분석을 의무화하고 있으며, 이는 세척 밸리데이션 등에도 적용되고 있다. 그러나, 이러한 접근법은 의도되지 않았거나 고려하지 못하였던 부분에서의 리스크를 확인하는 데는 부족하다. 미국 FDA는 「Process validation: General Principles and Practices」 가이드선(www.fda.gov)를 2011년 1월 개정하면서 일률적인 3번의 공정밸리데이션을 대체하는 3단계(Stage 1: Process Design, Stage 2: Process Qualification, Stage 3: Continued Process verification)를 제시하여 ICH Q8의 설계에 의한 품질고도화(Quality by Design)과 ICH Q9의 QRM 개념을 도입하기도 하였다.

현재 우리나라의 리스크 관리는 이와 같이 기초적인 개념의 ‘위험’ 관리에 국한되어 있고, 리스크 관리의 가장 중요한 연간품질평가와 자율점검제의 운영도 그 범위나 수준도 미약한 상황이다. 국내 GMP 기준인 [별표 1]를 중심으로 살펴보면 전체 내용에 걸쳐 ‘리스크’의 개념이 포함된 문구를 12개 목차에서 확인하였다.

2.2 자동화장치 등의 관리에서는 가. 정기적으로 교정 및 성능점검을 하고 기록할 것, 2.3 환경관리에서는 ‘제조공정중의 오염을 방지하기 위하여’ 작업환경을 관리하도록 하고, 청정구역과 청정 등급을 설정하도록 하였다. 3.3 품질(보증)부서 책임자 항목에서는 주요 원자재의 제조업자를 평가하도록 하였으며, 4. 기준서에서는 ‘제조관리와 품질관리를 적절히 이행하기 위하여’ 기준서를 갖추도록 하였다. 6. 밸리데이션은 2008년 GMP 규정의 전면개정으로 포함된 내용으로서 최근의 개정내용이므로 상대적으로 상세한 리스크의 조건 등을 나열하고 있다. 7. 품질관리 항목에서는 신뢰성 보증을 위한 장치를 요구하고 있고, 8. 제조관리와 9. 제조위생관리에서는 교차오염과 미생물 관리 등을 강조하고 있다. 기타, 10. 원자재 및 제품의 관리, 11. 불만처리 및 제품회수, 12. 변경관리, 13. 자율점검, 및 14. 교육 및 훈련에서도 제품에 대한 품질관리를 위한 조치를 규정하고 있다. 이와 같이 GMP의 형식적 내용에 있어서는 ‘지속적 향상’이라는 항목을 제외하고는 모두 반영이 되어 있다고 볼 수 있으나 모두 매우 기초적인 수준의 선언과 조치방안만을 제시하고 있을 뿐이다(<표 8>).

이를 <표 4>에서 살펴본 ICH Q9에서 제시하고 있는 QRM 적용분야에 대응시켜 보면, Q9의 통합적 품질관리 중 훈련 및 교육 분야는 국내 규정의 14. 교육 및 훈련 항목에서 훈련 과정에 대한 적정성평가 반영되어 있지 않았으며, 품질 불량과 관련하여 7. 품질관리에서 불량품에 대한 리스크 커뮤니케이션 방안이 설정되어 있지 않았고, 감사/조사에 있어서 빈도설정이 명문화되어 있지 않으며, 변경관리 시 의약품 개발단계 및 제조 중에 축적된 지식과 정보에 기인한 변경관리 및 지속적 향상이 반영되어 있지 않았다. 시설, 설비 및 기구 분야에서는, 시설 등 설계, 위생, 적격성평가, 교정 등에서 상당히 리스크 개념이 반영되고 있었으나, 설비 세척에서의 사용의도에 따른 구분은 규정되어 있지 않았다. 원자재 관리 분야에서 국내 규정에는 원자재 사용 시 운송조건에 대한 적정성 평가가 언급되어 있지 않았으나 생산 중 밸리데이션의 항목에서는 대체로 반영이 되어 있는 것으로 나타났다. 마지막으로 시험실 관리 및 안정성시험 분야에서는 규격일탈 결과에 대한 근본원인 확인 및 조치 확인, 사

용기한의 지속적 적정성 평가 등이 명문화되어 있지 않았다(<표 9>).

<표 8> 국내 GMP 체계(「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표 1])에서의 리스크 개념 반영

분야	세부분야	리스크 개념의 적용 문구
1. 용어의 정의		-
2. 시설 및 환경의 관리	2.1 시설관리	-
	2.2 자동화장치 등의 관리	가. ~ 정기적으로 교정 및 성능점검을 하고 기록할 것
	2.3 환경관리	의약품 제조소는 의약품 제조과정 중의 오염을 방지하기 위하여 다음 각목에 따라 적절한 작업환경을 유지 및 관리하고 그 내용을 기록하여야 한다. 가. 의약품의 종류, 제형, 제조방법 및 제조시설 등에 따라 작업소의 청정구역과 청정등급을 설정하여야 하며, ~(이하생략)
3. 조직	3.1 조직의 구성	-
	3.2 제조부서 책임자	-
	3.3 품질(보증)부서 책임자	하. 제조 또는 시험자의 수탁자와 주요 원자재의 제조업자를 평가하여야 한다.
	3.4 위원회	-
4. 기준서	4.1 제품표준서	의약품의 제조관리와 품질관리를 적절히 이행하기 위하여 ~ 제품표준서, 품질관리기준서, 제조관리기준서 및 제조위생관리기준서를 작성하여 갖추어 두어야 한다
	4.2 품질관리기준서	
	4.3 제조관리기준서	
	4.4 제조위생관리기준서	
5. 문서	5.1 문서의 작성	-
	5.2 문서의 관리	
6. 밸리데이션	6.1 밸리데이션의 대상	가. 다음의 어느 하나에 해당하는 경우에는 ~ 밸리데이션을 실시하여야 한다. 1) 새로운 품목의 의약품 제조를 처음 하는 경우 2) 의약품의 품질에 영향을 미치는 기계·설비를 설치하는 경우 3) 의약품의 품질에 영향을 미치는 제조공정을 변경하는 경우 4) 제조환경을 변경하는 경우 라. ~ 객관적이고 합리적인 증거자료가 있는 경우에는 밸리데이션을 생략할 수 있다
	6.2 공정밸리데이션	-
	6.3 시험방법 밸리데이션	-
	6.4 세척밸리데이션	기계 설비 등의 잔류물이 적절하게 세척되었는지를 검증하고~(이하생략)
	6.5 제조지원설비 밸리데이션	-
	6.6 컴퓨터시스템 밸리데이션	-

<표 8> 국내 GMP 체계(「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표 1])에서의 리스크 개념 반영(계속)

분야	세부분야	리스크 개념의 적용 문구
7. 품질관리	7.1 시험관리	나. ~ 기준일탈 또는 편향이 있는 경우에는 그 사유를 조사한 후 처리해야 한다 다. 원자재의 품질이 계속적으로 균질하여 시험성적에 충분한 신뢰성이 보증되는 경우에는 절차와 기준을 문서로 정하여 입고될 때마다 필요한 항목만 검사할 수 있다 아. 시험기기, 계측기 및 기록서는 미리 정한 계획서에 따라 정기적으로 교정 기록하여야 한다
	7.2 안정성 시험	
	7.3 연간품질평가	가. 완제품의 제조단위별 제조기록서 및 시험성적서를 조사한 후, 이를 근거로 기준에 맞는 제품이 일관되게 제조되고 있는지, 표준제조공정이 적절한지를 평가하여야 하며, ~(이하 생략) 나. ~기준일탈 또는 편향에 대해서는 조사를 한 후 필요한 조치를 마련한다.
8. 제조관리	8.1 제조공정관리	아. ~미생물의 오염에 유의하고 청정등급에 맞도록 관리하여야 한다 카. 제조공정 중 기준일탈한 반제품을 재가공하는 경우에는 품질(보증)부서 책임자의 승인을 받아야 하며 그 기록을 보관하여야 한다 파. 완제품의 품질을 보증하기 위하여 중요공정에 설정된 작업시간을 벗어난 경우에는 제품의 품질에 영향이 없음을 규명하고 그 관련기록을 보관하여야 한다
	8.2 포장공정관리	가. ~ 의약품 상호간의 혼동 및 교차오염과 자재 상호간의 혼동이 일어나지 않도록~(이하 생략) 사. 포장작업이 완료된 완제품은 품질(보증)부서의 적합판정이 나올 때까지 다른 제품과 혼동되지 아니하도록 보관하여야 한다.
	8.3 반품 및 재포장	나. 유통과정에서 반품된 제품으로서 다음사항을 모두 만족한 경우에는 재입고 또는 재포장 할 수 있다. 1) 적절한 조건에서 보관되었다는 것이 확인된 경우 2)직접용기가 파손되지 않은 경우 3) 사용기한 또는 유효기한이 충분히 남아 있는 경우 4) 시험 검사 결과 품질 기준에 맞다는 것이 확인된 경우
9. 제조위생관리	9.1 작업원의 위생	나. ~ 정기적으로 건강진단을 받아야 한다 다. 전염성 질환 등으로 인하여 의약품의 품질에 영향을 미칠 수 있는 작업원은 의약품과 직접 접촉하는 작업에 참여해서는 안된다.
	9.2 작업소의 위생관리	가. 오염과 혼동을 방지하기 위하여 정리정돈을 잘하고, 청결을 유지할 수 있도록 청소하여야 한다.
	9.3 제조설비의 세척	가. 제조설비의 세척에 사용하는 세제 또는 소독제는 잔류하거나 적용하는 표면에 이상을 초래하지 않는 것 이어야 한다 나. 세척한 제조설비는 다음 사용 시까지 오염되지 않도록 유지 관리하여야 한다.

<표 8> 국내 GMP 체계(「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표 1])에서의 리스크 개념 반영(계속)

분야	세부분야	리스크 개념의 적용 문구
10. 원자재 및 제품의 관리	10.1 입고관리	가. 반입된 원자재는 시험결과 적합 판정이 날 때까지 격리 보관하여야 한다.
	10.2 보관관리	바. 원자재, 반제품 및 완제품은 품질에 나쁜 영향을 미치지 않는 조건에서 보관하여야 한다
	10.3 원생약의 보관관리	-
	10.4 출고관리	-
11. 불만처리 및 제품회수		라. 출하된 제품에 중대한 결함이 있는 경우에는 신속히 조치하고 그 기록을 보존하여야 하며, 재발방지대책을 수립하여 시행하여야 한다
12. 변경관리		가. ~ 제품의 품질 또는 공정의 재현성에 미치는 영향을 검토하여야 하고, 충분한 데이터에 의하여 품질관리기준에 맞는 제품을 제조한다는 것을 확인하고 문서화하여야 하되, 필요한 경우에는 밸리데이션과 안정성 시험 및 원자재의 제조업자 평가등을 실시한다
13. 자율점검		가. ~ 정기적으로 자율점검하여야 한다. 다만, 기준일탈이나 제품회수가 빈번하게 발생하는 등 특별한 경우에는 추가로 실시하여야 한다
14. 교육 및 훈련		나. 작업원에 대한 교육·훈련은 연간계획을 수립하여 실시하며~(이하생략) 다. 교육 후에는 교육결과를 평가하고, 필요하면 재교육을 하여야 한다
15. 실태조사 등	15.1 평가	-
	15.2 판정	-
	15.3 조사관	-
	15.4 기타	-

<표 9> ICH Q9의 품질관리리스크 적용분야의 국내 GMP 규정 반영 여부 비교표

ICH Q9의 QRM 적용분야		국내 GMP 규정 반영 여부	
분야	세부분야	반영 조항	미반영 내용
통합적 품질 관리	문서화	4. 기준서	(반영)
	훈련 및 교육	14. 교육 및 훈련	훈련과정에 대한 적정성
	품질 불량	3. 조직 7. 품질관리	리스크 커뮤니케이션
	감사/조사		빈도 설정
	주기적 검토	7. 품질관리	(반영)
	변경 관리	12.변경관리	의약품 개발단계 및 제조 중에 축적된 지식과 정보에 기인한 변경 관리
	지속적 향상	-	미반영
시설, 설비 및 기구	시설 등 설계	2. 시설 및 환경관리	(반영)
	시설 위생	6.밸리데이션	(반영)
	적격성 평가	9.제조위생관리	(반영)
	설비 세척	7.품질관리	사용 의도에 따른 구분
	교정	2. 시설 및 환경관리	(반영)

<표 9> ICH Q9의 품질관리리스크 적용분야의 국내 GMP 규정 반영 여부 비교표(계속)

ICH Q9의 QRM 적용분야		국내 GMP 규정 반영 여부	
분야	세부분야	반영 조항	미반영 내용
원자재 관리	컴퓨터 시스템	3. 조직	(반영)
	공급업자 및 위탁업자 평가	-	(반영)
	출발물질	10. 원자재 및 제품의 관리	(반영)
	원자재 사용	10. 원자재 및 제품의 관리	운송조건에 대한 적정성 평가
생산	보관, 운송조건	6. 밸리데이션	(반영)
시험실 관리 및 안정성 시험	밸리데이션	8. 제조관리	(반영)
	규격일탈 결과	7. 품질관리	근본 원인의 확인 및 조치사항 확인
	재시험 기간/사용기한	7. 품질관리	보관과 시험의 적정성 평가

2. 의약품 QRM 도입 효과

1) 의약품 제조 및 품질 측면

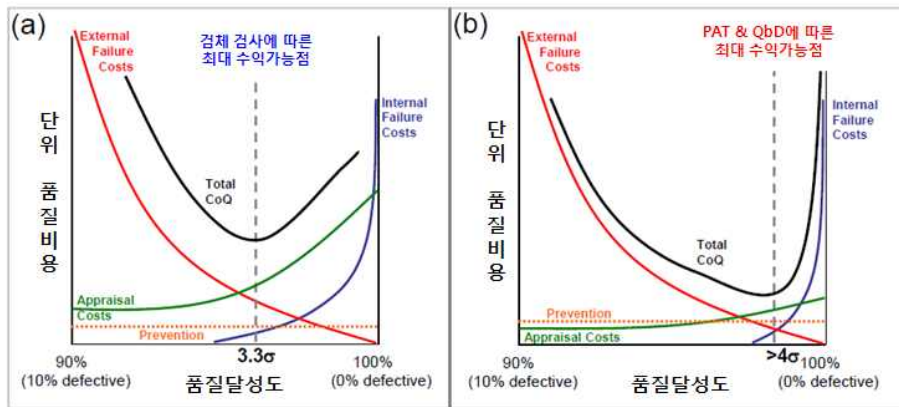
제약 산업의 낮은 생산성과 품질의 향상을 위하여 2000년 초부터 미국, EU 등 제약선진국은 의약품의 생산 단계 뿐 아니라 개발단계에서부터 기존의 모든 지식을 동원하여 리스크의 관점에서 의약품을 관리할 수 있는 틀을 만들기 시작하였다. 즉, QbD, QRM 및 제약 시스템(Pharmaceutical System) 등 ICH Q8, 9, 10의 논의가 시작된 것이다.

QbD 시스템은 제약 생산기술을 하드웨어, 소프트웨어 측면 모두에서 최적의 기술력으로 한 차원 업그레이드하는 품질관리 방식이며, 이와 같은 시스템이 도입되면 ‘어린이 해열진통제’ 사례와 같은 의약품 생산 공정에서 발생이 가능한 리스크를 개발단계에서부터 계산할 수 있고, 이후에도 실시간 모니터링이 가능해지므로 품질 불량률 감소에 혁신적인 역할을 할 수 있어 의약품의 품질부적합 사례를 사전에 예방하고 방지할 수 있다. 또한 지속적인 품질관리가 이루어지므로 개발 단계에서 인지하지 못한 리스크를 경험적 자료의 축적으로 알 수 있게 되고 제조 배치(batch)간의 품질 동일성의 수준이 크게 높아질 수 있어 제품의 품질관리의 일관성이 향상된다.

이와 같은 GMP를 기반으로 한 생산 패러다임 전환은 국제보건기구(WHO), 의약품실사상호협력기구(PIC/S)와 같은 국제기구는 물론, 일본 제약협회(JPMA), 미국 제약협회(PhARMA), 유럽 제약협회(EFPIA) 등 각국의 제약협회 차원에서도 위험관리를 통한 제약품질체계에 중점을 두고, QbD 개념을 강조하는 등 적극 반영하고 있다. 이 외에 국제적인 제약 관련 단체인 PDA(Parenteral Drug Association)(www.pda.org)와 ISPE(International Society for Pharmaceutical Engineering)(www.ispe.org)등에서도 QbD/PAT에 대한 실행 가이드라인 발간 및 교육을 시행 중이다.

2) 제약업계의 생산효율성 측면

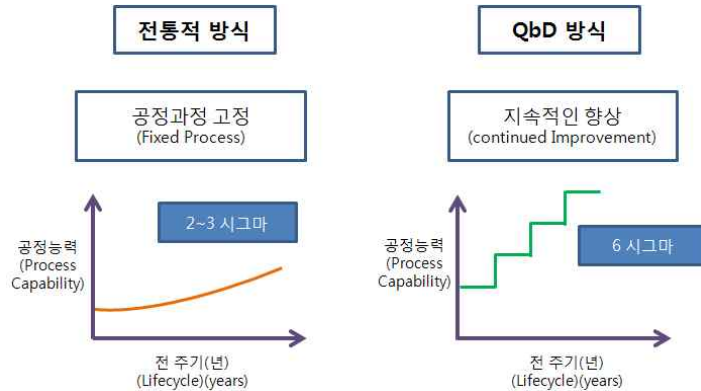
제약업계 입장에서도 생산효율성 향상과 불량률 감소를 통하여 사업성이 크게 개선될 여지가 있다. 미국의 Pfizer, Abbott 등 거대 다국적 제약사는 QbD를 도입한 제품을 개발하였다(Migliaccico, 2011; Feely, 2011). 이에 따르면 QbD와 QRM을 도입하게 되면 초기 투자비용은 필요하지만 전체 품질관리 비용이 현저히 절감되므로 전반적인 제품 생산성이 증가된다. 높은 품질의 제품을 일관되게 생산함으로써 양질의 판매량 증가를 통한 수익률을 기대할 수 있고 최적화된 공정기반으로 제품 생산소요시간이 감소되어 생산비용이 절감될 수 있다. 또한 재고회전률을 높임으로써 20~25%에 이르는 재고 비용이 감소될 뿐 아니라 불량률이 감소되어 부적합 제품의 회수 방지 및 추가 공정비용이 절감된다(Drennen, 2011).



<그림 7> QbD/PAT 도입에 따른 최대 수익률의 변화

※ 자료: Drennen(2011) 재구성.

화이자의 사례를 살펴보면, 생산 공정을 고정 시킨 생산 방법으로 운영하였을 때 공정 능력은 약 2~3시그마에 불과하였으나, QbD를 도입하여 지속적인 향상을 시도하였을 때는 6시그마까지의 생산능력을 보여주었다. 2007년도 같은 공장에서 생산되는 3개 정제(tablet) 의약품의 일탈 현황을 비교하였을 때, 기존의 방식으로 생산하던 A, B 품목은 각각 연간 일탈 비율이 4~8% 및 0~1.5%였으나, QbD를 도입하여 개발한 C 품목은 0.7%의 일탈비율만을 보여주었다. 이는 QbD의 도입으로 공정능력 및 품질 향상, 품질관리시험비용 감소 및 재고 회전률 상승 등으로 전체 품질관리비용을 크게 절감할 수 있다는 사례로서 의미가 있다(Migliaccico, 2011).



<그림 8> 생산 접근 방식에 따른 공정능력의 변화

※ 자료: Migliaccico(2011) 재구성.

<표 10> 동일한 시설에서 생산되는 3개 품목(정제, tablet)의 2007년도 일탈비율

제품	출시 연도	2007년도 일탈이 발생한 배치(batch)의 비율(%)	
A(2개의 함량)	1991	4 - 8%	} 전통적인 방식
B(2개의 함량)	1992	0 - 1.5%	
C(1개의 함량)	2007	0.7%	← QbD 방식

※ 자료: Migliaccico(2011) 재구성.

3) 정부(규제당국)의 측면

정부의 입장에서도 QbD, QRM 등의 개념이 도입되면 긍정적인 효과를 볼 수 있다. 의약품의 품질에 대한 첨단기술을 이용한 지속적 모니터링으로 국민에게 양질의 의약품을 공급할 수 있게 되고, 의약품 허가 이후 대량 생산 과정에서 있을 수 있는 불량제품에 대한 우려가 불식될 수 있다. 아울러 제약업계의 국제적 경쟁력 구비에도 도움이 될 수 있다.

또 한 측면의 효과는 행정 처리의 간소화로 인한 행정력 소요 절감이다. QbD의 개념으로 개발된 의약품은 '설계공간(Design Space)'이라는 의약품 품질규격의 일정 범위를 허가받게 되므로, 생산 과정에서 공정 최적화(optimization)를 위하여 규격의 범위를 재설정 할 때 설계 공간 내에서 그 변경이 이루어질 경우 제약업체는 별도의 허가변경 절차를 밟지 않아도 된다. 정부 입장에서는 허가 시점에서 충분한 과학적 지식과 리스크에 기반한 피드백 과정을 허가사항에 부과하였으므로 추가적인 품질에 대한 관리 행정을 줄 일 수 있게 된다.

정부에서 실시하는 의약품에 대한 품질관리 점검에도 제조소별, 품목별 품질리스크에 기반하여 실

태조사의 점검 대상, 범위 및 주기를 종합적으로 판단하여야 한다. 체계적이고 과학적인 리스크 분석을 통한 위해 요소(risk factor)를 도출해내고 이를 바탕으로 위해요소 중심의 점검 계획을 수립하여야 한다. 이와 같은 시스템이 구축된다면 제한된 인력으로 최대의 품질관리 점검이 이루어질 수 있다.

3. 의약품 QRM 시스템 도입 방안

우리나라에서 의약품의 품질리스크와 관련한 활동은 [별표 1]을 근간으로 이루어지고 있다. 다만, 리스크가 기초적인 ‘위험’ 관리에 국한되어 있는 수준이며, 특히 리스크 관리의 가장 중요한 연간품질 평가와 자율점검제의 운영도 그 범위나 수준이 미약한 상황이다. 이에 의약품의 품질을 강화하고 리스크를 강화하기 위하여 다음과 같이 제안하고자 한다.

첫째, QbD 인식 확산 및 인프라 구축을 위하여 정부의 주도적 사업 추진이 필요하다. QbD와 QRM 시스템은 불량률 감소를 통한 소비자 안전 확보라는 국민 보건의 안전관리를 보증할 수 있으므로 빠른 시일내에 국내의 기반 마련이 우선이다. QbD 기반의 품질관리 시스템은 미국, EU 등 제약선진국을 중심으로 ‘03년부터 제약산업의 차세대 전략사업으로 채택하여 이미 정착단계인 반면, 우리나라는 이들 제약선진국에 비해 약 6~7년 정도 늦은 것으로 평가(오의철, 2011)되고 있으므로, 정부 주도하에 업계의 QbD 시스템 도입 시기를 앞당길 수 있도록 환경을 준비해야 한다. 국내 제약산업은 자동차, 반도체 산업 등에 비하여 산업 규모가 작고 상당수가 중소 규모이므로 개별 업체 스스로 QbD 시스템을 도입·운용하는 데 현실적으로 한계가 있다. 따라서 QbD 도입 초기 단계에서 정부의 지원을 통한 시범사업 형태를 구상하는 등 업계의 자발적 참여를 유도할 필요가 있으며, 미국, EU 등 제약선진국에서도 이와 같은 시스템이 의무사항이 아닌 선택사항으로서 권장되고 있다는 점을 고려하여 국내 현실에 맞는 적합한 도입 계획을 마련해야 한다.

이를 위하여 다각적인 측면에서 중장기 추진전략 방안이 필요하다. 즉, 제품 개발 기술력 향상, 제도 도입(규정 개정), 인력양성이라는 세 개의 축을 중심으로 동시다발적인 사업을 수행하되, 업체의 제품 개발 기반 마련을 위하여 2~3년간의 정부의 집중적인 지원이 필요하다. 몇 개 업체의 집중 투자를 통하여 업계에 제품 개발 및 관리방법에 대한 가능성이 확보되면 QbD, QRM 개념이 즉시 확산될 것이다.

둘째, 국내 GMP 규정을 개정하여 ‘품질보증’의 시스템이 리스크의 개념을 포괄할 수 있도록 보완되어야 한다. 품질에 관한 결과만을 기계적으로 확인할 것이 아니라, 근본적인 원인에 대하여 리스크의 관점에서 일탈 점검과 실시간 품질 데이터 수집 및 분석으로 점검하고, 이에 따른 시정 및 예방조치(CAPA)를 수립하는 한편, 자율적인 점검을 통하여 여러 겹의 리스크 관리가 유기적으로 이루어질 수 있도록 다시금 GMP 체계를 강화하게 된다면, 품질 리콜 사례를 충분히 예방할 수 있다. 이를 위해서 ICH Q9에 제시하고 있는 분야별 QRM 적용사항을 반영하기 위한 [별표 1]의 개정 조문(안)을 <표 11>과 같이 제안한다. 즉, 통합적 품질관리 분야를 위한 세부 분야에서 3. 조직, 12.변경관리, 14. 교육

및 훈련, 15. 실태조사 등에서 규정을 추가하였으며, 시설, 설비 및 기구 분야에서는 설비세척에 있어 QRM적용을 위하여 7.품질관리에 문구를 추가하였다. 원자재 관리는 10. 원자재 및 제품의 관리에서 운송조건을 삽입하였으며, 시험실 관리 및 안정성 시험에서는 7. 품질관리에 규격일탈과 재시험 기간 등에 대해 추가하였다.

<표 11> ICH Q9의 QRM 적용분야에 따른 국내 GMP 규정(안)

ICH Q9의 QRM 적용분야		국내 GMP 규정 개정(안)	
분야	세부분야	조항	개정 문구
통합적 품질 관리	훈련 및 교육	14. 교육 및 훈련	라. 지속적인 교육과정에 대한 적정성을 주기적으로 평가하여야 한다.
	품질 불량	3. 조직	3.3 품질(보증)부서 책임자) 너. 의심되는 품질 문제등 잠재적 품질 영향평가를 확인 및 조치하고 관련부서에 알린다.
	감사/조사	15. 실태조사 등	라. 식품의약품안전처장은 제조업체에 대하여 주기적인 실사를 실시한다.
	변경 관리	12.변경관리	다. 변경관리는 의약품 개발단계 및 제조 중에 축적된 지식과 정보에 기인하여 수행하여야 한다.
	지속적 향상	3.조직	3.3 품질(보증)부서 책임자) 머. 의약품 전 주기에 걸친 지속적 향상을 모니터링한다.
시설, 설비 및 기구	설비 세척	7.품질관리	버. 설비는 사용 의도에 따라 구분하여 세척의 방법 및 관리를 정하여 운영한다.
원자재 관리	원자재 사용	10.원자재 및 제품의 관리	10.5 필요한 경우 제품의 운송 조건에 대한 적정성을 평가하여야 한다.
시험실 관리 및 안정성 시험	규격일탈 결과	7. 품질관리	나. 원자재, 반제품 및 완제품은 적합판정이 된 것만을 사용하거나 출하하여야 하며, 기준일탈 또는 편향이 있는 경우에는 그 근본 원인을 확인하고 처리한 후 조치사항을 확인하여야 한다.
	재시험 기간/사용기한	7. 품질관리	서. 사용기간(재시험 기간)의 적정성보관과 시험법의 적정성을 평가하여야 한다

셋째, 의약품의 허가 규정을 개정하여 QbD와 QRM을 기반으로 개발된 의약품의 자료가 제출되어 심사받을 수 있어야 한다. 예를 들어, 현재는 국내 GMP 규정인 [별표 1]에 따르면 공정밸리데이션의 경우 제조 공정에 대한 기계적인 3회 밸리데이션이 의무화되어 있으나, 업계의 선택에 따라 QbD와 QRM을 도입하여 3회 밸리데이션이 아닌 다른 방법으로 품질 확보를 증명할 수 있도록 별도의 심사 체계를 추가 반영하여야 한다. 허가 규정의 개정 이전이라도 QbD와 관련한 허가 심사 규정에 대한 개정 방향을 제시하여 업계의 혼란을 최소화하여야 한다. 이를 위하여 [별표 1]의 6. 밸리데이션 항의 6.2 공정밸리데이션 중 연속 3개 제조단위에 대한 밸리데이션 실시 의무사항을 삭제하고 리스크에 근거하고 지속적인 모니터링으로서 품질관리가 가능하도록 유도하여야 한다.

넷째, 정부의 의약품 제조업체의 적정한 품질관리를 위하여 정기적인 GMP 실태조사 등의 계획 수립 시 리스크의 관점으로 접근(risk-based approach)하여 제한된 행정인력으로 최선의 리스크관리가

이루어질 수 있도록 해야 한다. 이미 미국, EU 등 41개국이 가입되어 있는 의약품 GMP 분야의 국제 협의체인 의약품실사상호협력기구(PIC/S)는 의약품 관리당국이 GMP 실사 등을 계획할 때 리스크에 기반한 실사를 실시하도록 권고하고 관련 가이드라인을 발간한 바 있다. 우리나라의 경우, 지난 2008년 의약품 제조업체에 대한 기존의 정기 GMP 실태 조사 제도를 폐지하고 업체의 자율점검만으로 이를 갈음하는 제도를 운영하였다가, 2012년부터 정밀약사감시 체제를 도입하여 제조소별 위해요소를 중심으로 한 약사감시를 실시하고 있으나, 제조소별 위해요소의 구체적인 내용 및 선정 방법 등은 아직 시스템으로서 구축이 되어 있지 않아 개선의 여지가 많이 남아 있다.

다섯째, 국내 제약업체는 국민에게 보다 안전하고 우수한 품질의 의약품을 공급할 수 있도록 개발 초기단계부터 QbD와 QRM 시스템을 적용할 수 있는 역량을 신속히 갖추어야 한다. 제약업체가 이러한 시스템과 기술을 반영하기 위해서는 초기 투자가 물론 필요하지만, 장기적으로 리스크를 줄임으로써 생산효율성이 높아지고 관리 비용이 절감되는 등 시장 경쟁력을 한 차원 높일 수 있다. 일부 제약 선진국의 규제기관에서는 이미 QbD와 QRM 시스템에 기반한 자료 제출을 요구하기 시작하고 있는 만큼 특히 본격적인 해외 진출을 고려하고 있는 업체의 경우에는 이들 선진 품질관리 기법을 적용하는 것이 경쟁력 확보의 지름길이고 향후 필수적인 요건이 될 것임을 인식하여야 한다.

VI. 결론 및 정책적 제언

최근의 어린이 해열진통제 리콜 사례 발생 등으로 의약품 품질과 안전에 대한 국민의 관심이 모아지고 있고, 동시에 기대와 요구수준도 매우 높아지고 있다. 국제적으로는 수 십년 간 운영되었고, 우리나라에서도 1994년도에 의무화 된 의약품 GMP 기준은 과학 기술의 발전에 따라 지속적인 인화를 계속하여 왔으며 이에 따른 제도적 완전성에 대한 보완도 요구되고 있다. 특히 미국, EU 등 제약선진국에서는 GMP의 체계를 유지하되, 제품의 개발부터 생산, 유통에 이르기까지 리스크 관리라는 새로운 관점으로 의약품 품질을 보완하는 제도를 마련하여 이미 제품개발과 관리에 활발히 적용하고 있는 만큼, 의약품의 안전관리 수준과 산업의 경쟁력을 높이하고자 하는 우리 정부와 제약업체는 이들 선진 품질관리체계 도입을 서둘러야 한다. 그러나 아직까지 우리의 업계 현실은 물론 정부의 규정 구비조차 정비되어 있지 않은 상태에서 QbD와 QRM과 같은 제도에 대한 활발한 논의가 이루어져 빠른 시일 내에 리스크를 최소화한 의약품의 제조와 유통이 이루어져야 한다. 특히, 제약선진국에서 이미 활발히 반영하고 있는 QbD와 QRM 시스템은 향후 의약품의 국제 교역 시 비관세장벽으로 활용될 여지가 매우 크다. 국내 유통 의약품의 품질 향상은 물론 제약기업의 수출산업 활성화를 위해서도 도입이 시급하다.

본 연구에서는 고품질의 의약품 생산으로 소비자 안전을 보증하기 위하여 첫째, QbD와 QRM 시스템 도입 인프라 구축을 위한 중장기 추진전략, 둘째, ICH Q9에 제시하고 있는 분야별 QRM 적용사항

을 반영하기 위한 개정 조문(안), 셋째, QbD/QRM 기반 의약품 허가심사 규정 개정 방향, 넷째, 정부의 의약품 제조업체 점검시 리스크 기반 접근법 반영 필요성, 다섯째, 국내 제약업체의 제품개발 초기 단계부터 QbD와 QRM 시스템의 신속한 구비 등을 제시하였다. 제약업체가 이러한 시스템과 기술을 반영하기 위해서는 초기 투자가 물론 필요하지만, 장기적으로 리스크를 줄임으로써 생산효율성이 높아지고 관리 비용이 절감되는 등 시장 경쟁력을 한 차원 높일 수 있다. 일부 제약선진국의 규제기관에서는 이미 QbD와 QRM 시스템에 기반한 자료 제출을 요구하기 시작하고 있는 만큼 특히 본격적인 해외 진출을 고려하고 있는 업체의 경우에는 이들 선진 품질관리 기법을 적용하는 것이 경쟁력 확보의 지름길이고 향후 필수적인 요건이 될 것임을 인식하여야 한다.

참고문헌

- 강신국. 2013. 위해요소 평가를 기반으로 한 효율적인 GMP 실태조사 개선방안, 중앙대학교 석사학위 논문.
- 공정거래위원회 보도자료. 2013. 6. 12. '12년도 최다 리콜 품목은 식품으로 나타나'.
- 김종걸, 김창수. 2002. 경영관리: IEC 60300 과 ISO 9000 의 통합에 관한 연구. 대한산업공학회/한국경영과학회 2002 춘계공동학술대회: 508-514.
- 테일리팜. 2013. 5. 30. "주사제 GMP 56곳 내달부터 정밀약사감시 본격 실시."
- 송유진, 유현정. 2010. 한중미일 일반의약품의 표시기준과 내용분석. 한국위기관리논집 6(2): 139-162.
- 식약처 보도자료. 2013. 4. 23. '어린이 해열진통제' 판매금지 조치.
- 식약처 보도자료. 2013. 4. 26. 식약처, '어린이 해열진통제(시럽)' 강제회수·폐기 명령.
- 식약처 보도자료. 2013. 4. 30. 한국얀센 제조소 특별약사감시 착수.
- 식약처 보도자료. 2013. 5. 16. 어린이 해열진통제' 제조업무 정지 5개월 행정처분.
- 약업신문. 2012. 10. 19. 올해 정밀약사감시 결과 삼진 등 14곳 부적합.
- 약업신문. 2013. 5. 8. 의약품 GMP 기준, 국제수준에는 "아직 미흡."
- 오의철. 2011. 의약품 제조 및 품질보증을 위한 QbD/PAT 기반 구축방안 개발 연구. 식품의약품안전평가원.
- Big Pharma's Big Fines. 2013. <http://projects.propublica.org/graphics/bigpharma>.
- DOJ to Target Pharma and Device Current GMP violations. 2013. <http://www.policymed.com/2013/02/doj-to-target-pharma-and-device-current-good-management-practices-cgmps-violations.html>.
- DOJ's Laser Focus on GMPs in 2013. <http://www.ulqcl.com/resource-center/user-content/downloads/dojs-laser-focus-on-gmps-in-2013/>.

- Drennen, James, K. 2011. *Economic Benefit of Lean Quality*. Duquesne University.
- FDA. 2009. *Understanding Challenges to Quality by Design*.
- FDA. 2011. *MAPP 5016.1: Applying ICH Q8(R2), Q9, and Q10 Principles to CMC Review*.
- FDA and Justice Department Address Drug Quality Concerns. 2012. <http://www.biopharminternational.com/biopharm/article/articleDetail.jsp?id=757934>.
- FDA, CRADAs. <http://www.fda.gov/ScienceResearch/CollaborativeOpportunities/CooperativeResearchandDevelopmentAgreementsCRADAs/ucm122820.htm>.
- Feely, Liam C. 2011. *Industry View and Experience of QbD*. 2011 AAPS Chiagoland Pharmaceutical Discussion Group Symposium.
- Govt terms ongoing hue & cry on quality of Indian drugs as desperate attempts by countries affected by Indian pharma. 2013. <http://pharmabiz.com/NewsDetails.aspx?aid=75696&sid=1>.
- GMPs are a Top area of Focus For DOJ in 2013. 2013. http://www.ulqcl.com/fileadmin/user/Resource_Center/Articles/ULarticle_GMPs_Top_Area_of_Focus_for_DOJ_in_2013_043013v2.pdf.
- Hamburg, M. 2011. *Food and Drugs: Can Safety be Ensured in a Time of Increased Globalization?*. Council of Foreign Relations, New York Symposium. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Speeches/ucm242326.htm>.
- ICH. www.ich.org.
- ISPE(International Society for Pharmaceutical Engineering). www.ispe.org.
- Korakianiti, Evdokia. 2009. *New Quality Paradigm: Quality by Design*. ICH Q8-9-10, EMA QWP: Quality Assessors Training.
- PDA(Parenteral Drug Association). www.pda.org.
- PIC/S. 2012. *Recommended Model for Risk-based Inspection Planning in the GMP Environment(PI037-1)*. www.picscheme.org.
- Migliaccico, Gerry. 2011. *The Impact of Quality by Design(QbD) on Manufacturing and Product Quality-Innovator Industry Perspectives*. FDA Advisory Committee for Pharmaceutical Science and Clinical Pharmacology.
- Ziegler, Marco. 2013. *Trends and Challenges for Pharma Production and Supply Chain*. International Pharma Pacaging Summit, McKinsey & Company.

金靜延: 동국대학교 일반대학원 박사과정(사회약학전공)에 재학 중이다(hillaria@hanmail.net).

權京希: 미국 Philadelphia College of Pharmacy & Sciences(현, University of the Sciences in Philadelphia) 에서 박사학위를 받고 현재 동국대학교 약학대학에 근무하고 있다. 주로 의약품 등 국민의 안전과 직결되는 의료제품의 규제정책 및 약사교육과 인력수급에 관한 연구를 수행하고 있다(khkwon@dongguk.edu).

투 고 일: 2013년 09월 13일

수 정 일: 2013년 11월 28일

게재확정일: 2013년 11월 30일