

제약 업계의 품질 경영: 원칙과 필수 요소(Quality management in the medicines industry: philosophy and essential elements)¹

In the medicines industry at large, quality management is usually defined as the aspect of the management function that determines and implements the “quality policy”, i.e. the overall intention and direction of an organization regarding quality, as formally expressed and authorized by top management. The basic elements of quality management are:

일반적으로 제약업계의 품질 경영은 품질과 관련하여 조직의 전반적인 의도와 방향을 최고 경영진이 공식적으로 표현하고 승인한 “품질 방침(quality policy)”을 결정하고 구축하는 관리 업무로 정의된다. 품질 경영의 기본 요소는 다음과 같다.

- an appropriate infrastructure or “quality system”, encompassing the organizational structure, procedures, processes and resources;
조직 구조, 절차, 공정, 자원을 포괄하는 적절한 인프라스트럭처 또는 “품질 시스템”
- systematic actions necessary to ensure adequate confidence that a product (or service) will satisfy given requirements for quality.
제품(또는 서비스)이 지정 품질 기준을 충족시킨다는 적절한 신뢰를 확보하는데 필요한 체계적인 행위.

The totality of these actions is termed “QA”. Within an organization, QA serves as a management tool. In contractual situations, QA also serves to generate confidence in the supplier. The concepts of QA, GMP, QC and quality risk management (QRM) are interrelated aspects of quality management and should be the responsibility of all personnel. They are described here in order to emphasize their relationship and their fundamental importance to the production and control of pharmaceutical

¹ Good manufacturing practices for pharmaceutical products, Part One. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-second report*. Geneva, World Health Organization, 1992, Annex 1 (WHO Technical Report Series, No. 823); and in: *Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Volume 2*, 2nd updated edition. *Good manufacturing practices and inspection*. Geneva, World Health Organization, 2007; and in: *Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials*. Geneva, World Health Organization, 2010 (CD-ROM).

products.

이러한 행위의 총체를 "품질 보증(QA)"이라고 한다. 조직에서 QA는 관리 도구 역할을 한다. 계약 상황에서 QA는 공급업체에 대한 신뢰를 확보하는데 기여한다. 품질 경영에서 QA, GMP, QC, QRM(quality risk management) 개념은 상호 밀접하게 연계되어 있으며 모든 작업자의 책임이다. 의약품 생산 및 관리에서 이들의 관계와 근본적인 중요성을 강조하기 위해 하나씩 자세히 설명한다.

1. 제약 품질 시스템 (Pharmaceutical quality system)

- 1.1 *Principle.* The manufacturer must assume responsibility for the quality of the pharmaceutical products to ensure that they are fit for their intended use, comply with the requirements of the marketing authorization and do not place patients at risk due to inadequate safety, quality or efficacy. The attainment of this quality objective is the responsibility of senior management and requires the participation and commitment of staff in many different departments and at all levels within the company, the company's suppliers and the distributors. To achieve this quality objective reliably there must be a comprehensively designed and correctly implemented pharmaceutical quality system (PQS) incorporating GMP and QRM

원칙. 의약품이 목적 용도에 적합하고 판매 허가 기준에 부합하며 부적절한 안전성, 품질 또는 유효성 때문에 환자를 위험에 처하지 않도록, 제조업체는 의약품 품질에 책임을 져야 한다. 이와 같은 품질 목표의 달성은 고위 경영자의 책임이며, 회사의 여러 부서와 모든 부문의 직원과 공급업체와 유통업체가 참여하고 준수해야 한다. 이 품질 목표를 신뢰성 있게 달성하기 위하여, GMP와 QRM을 통합한 제약 품질 시스템(PQS)을 포괄적으로 설계하고 정확하게 구축해야 한다.

- 1.2 Senior management has the ultimate responsibility to ensure an effective PQS is in place, is adequately resourced, and that roles, responsibilities, and authorities are defined, communicated and implemented throughout the organization. Senior management's leadership and active participation in the PQS is essential. This leadership should ensure the support and commitment of staff at all levels and sites within the organization to the PQS.

효과적인 PQS를 구축하고 적절한 자원을 확보하며 역할과 책임, 권한을 규정해 조직 전체에 전파하고 추진할 궁극적인 책임이 고위 경영자에게 있다. PQS의

구축과 운영에 있어서 고위 경영자의 적극적인 참여와 리더십이 필수적이다. 이와 같은 경영자의 리더십은 조직의 모든 부문이 PQS를 지원하고 준수하게 한다.

- 1.3 Quality management is a wide-ranging concept covering all matters that individually or collectively influence the quality of a product. It is the totality of the arrangements made with the object of ensuring that pharmaceutical products are of the quality required for their intended use. Quality management, therefore, incorporates GMP and other factors, including those outside the scope of this guide, such as product design and development.

품질 경영은 개별적으로 또는 집단적으로 제품의 품질에 영향을 주는 모든 사안을 대상으로 하는 광범위한 개념이다. 의약품이 목적 용도에 필요한 품질을 갖추도록 하는 것을 목표로 하여 만든 조직화된 제도의 총합이다. 그러므로 품질 경영은 GMP 이외에도 제품 디자인과 개발 등 이 가이드의 범위를 벗어나는 기타 요소도 포괄하는 것이다.

- 1.4 GMP applies to the life-cycle stages from the manufacture of investigational medicinal products, technology transfer, and commercial manufacturing, through to product discontinuation. The PQS can extend to the pharmaceutical development life-cycle stage and should facilitate innovation and continual improvement and strengthen the link between pharmaceutical development and manufacturing activities. All parts of the PQS should be adequately resourced and maintained, including being provided with sufficient competent personnel, suitable premises, equipment and facilities.

임상 시험 의약품 제조부터 기술 이전과 상업적 제조를 거쳐 제품이 완전히 중단될 때까지, 전체 라이프사이클 단계에 GMP가 적용된다. 하지만 제약 품질 시스템의 범위가 의약품 개발 단계까지 확장될 수 있으며, 혁신과 지속적 개선을 촉진하고 의약품 개발과 제조 활동 사이의 연계를 강화한다. 충분한 수의 적합한 작업자, 시설, 설비를 포함하여, PQS의 모든 부분에 적절한 자원을 갖추고 유지한다.

- 1.5 The PQS appropriate to the manufacture of pharmaceutical products should ensure that:

의약품의 제조에 적절한 PQS는 다음 사항을 보장해야 한다.

- a) product realization is achieved by designing, qualifying, planning, implementing, maintaining and continuously improving a system that allows the consistent delivery of products with appropriate quality

attributes;

적절한 품질 특성을 갖춘 제품을 일관되게 제조할 수 있는 시스템의 설계, 적격성평가, 계획, 구축, 유지관리, 지속적 개선에 의해 제품 실현이 달성된다.

- b) product and process knowledge is managed throughout all lifecycle stages;

라이프사이클 전체 단계에 걸쳐 제품과 공정 지식을 관리한다.

- c) pharmaceutical products are designed and developed in a way that takes account of the requirements of GMP and other associated codes such as those of good laboratory practice (GLP) and good clinical practice (GCP);

GLP와 GCP 등 다른 관련 기준과 GMP 기준을 고려하여 의약품을 설계하고 개발한다.

- d) production and control operations are clearly specified in a written form and GMP requirements are adopted;

생산 및 관리 작업을 문서 형태로 명확히 규정하고 GMP 기준을 채택한다.

- e) managerial responsibilities are clearly specified in job descriptions;

관리 책임을 직무 기술 문서에 명확히 규정한다.

- f) arrangements are made for the manufacture, supply and use of the correct starting and packaging materials, the selection and monitoring of suppliers and for verifying that each delivery is the correct material from the approved supply chain;

올바른 출발물질과 포장 자재의 제조, 공급, 사용을 위한 대책, 공급업체의 선정과 모니터를 위한 대책, 그리고 각각의 물품이 승인 받은 공급 체인을 통해 납품된 것임을 확인하기 위한 대책을 구비한다.

- g) all necessary controls on starting materials, intermediate products, and bulk products and other in-process controls, calibrations and validations are carried out;

출발물질, 중간제품, 벌크 제품에 대한 모든 필수 관리 활동과 기타 공정관리(IPC), 교정 및 밸리데이션을 실시한다.

- h) the finished product is correctly processed and checked, according to the defined procedures;

최종 제품을 규정된 절차에 따라 올바르게 가공하고 점검한다.

- i) pharmaceutical products are not sold or supplied before the authorized persons (see also sections 9.11 and 9.12) have certified that each production batch has been produced and controlled in accordance with the requirements of the marketing authorization and any other

regulations relevant to the production, control and release of pharmaceutical products;

각 생산 배치가 판매 허가 기준과 의약품의 생산, 관리, 출하 승인에 관련된 기타 규정에 따라 생산/관리되었음을 AP(9.11 & 9.12 참조)가 증명하기 전에 의약품을 판매하거나 공급해서는 안 된다.

- j) processes are in place to assure the management of outsourced activities;

아웃소싱 활동의 관리를 위한 절차를 구비한다.

- k) satisfactory arrangements exist to ensure, as far as possible, that the pharmaceutical products are stored, distributed and subsequently handled so that quality is maintained throughout their shelf-life;

유효기간 동안 품질을 유지할 수 있도록 의약품을 보관하고 유통시키고, 이후에 취급하도록 하는 만족스러운 대책을 최대한 구비한다.

- l) there is a procedure for self-inspection and/or quality audit that regularly appraises the effectiveness and applicability of the PQS;

PQS의 효과와 적용 상태를 주기적으로 평가하는 품질 감사 및/또는 자체 실사 절차를 구비한다.

- m) product and processes are monitored and the results taken into account in batch release, in the investigation of deviations and, with a view to taking preventive action to avoid potential deviations occurring in the future;

제품과 공정을 모니터하고 그 결과를 배치 출하 승인, 일탈 조사, 그리고 미래의 일탈 발생 방지를 위한 예방 조치 수립 시에 반영한다.

- n) arrangements are in place for the prospective evaluation and approval of planned changes and their approval prior to implementation taking into account regulatory notification and approval where required. After implementation of any change, an evaluation is undertaken to confirm that the quality objectives were achieved and that there was no unintended adverse impact on product quality;

필요한 경우에는 규제 기관 보고 및 승인 절차를 고려하여, 예정 변경 사항을 구축하기 전에 미리 평가하고 승인하는 대책을 구비한다. 변경을 추진한 다음에는 평가를 실시하여, 품질 목표가 달성되었는지 확인하고, 제품 품질에 의도하지 않은 부정적인 영향이 없음을 확인한다.

- o) regular reviews of the quality of pharmaceutical products are conducted with the objective of verifying the consistency of the process and identifying where there is a need for improvement;

공정 일관성 확인 및 개선이 필요한 부분의 파악을 위해 의약품 품질 검토를 주기적으로 실시한다.

- p) a state of control is established and maintained by developing and using effective monitoring and control systems for process performance and product quality;

공정 성과와 제품 품질의 효과적인 모니터 및 관리 시스템을 개발하고 활용해, 관리 상태를 확립하고 유지한다.

- q) continual improvement is facilitated through the implementation of quality improvements appropriate to the current level of process and product knowledge;

현 공정/제품 지식 수준에 적절한 품질 개선을 통해 지속적 개선을 추진한다.

- r) there is a system for QRM;

QRM 시스템을 구비한다.

- s) deviations, suspected product defects and other problems are reported, investigated and recorded. An appropriate level of root cause analysis is applied during such investigations. The most likely root cause(s) should be identified and appropriate corrective actions and/or preventive actions (CAPAs) should be identified and taken. The effectiveness of CAPAs should be monitored.

일탈, 제품 결함 의심 상황, 기타 문제점을 보고하고 조사하고 기록한다. 조사 시에 적절한 수준의 근본 원인 분석을 실시한다. 가능성이 가장 큰 근본 원인을 파악하고 적절한 시정 조치/예방 조치(CAPA)를 파악하고 추진한다. CAPA의 효과를 모니터한다.

- 1.6 There should be periodic management reviews, with the involvement of senior management, of the operation of the PQS to identify opportunities for continual improvement of products, processes and the system itself. Unless otherwise justified, such reviews should be conducted at least annually.

PQS 운영 실태의 주기적 경영 검토를 실시하여 제품, 공정, 시스템 자체의 지속적 개선 기회를 파악한다. 주기적 경영 검토 시에 고위 경영자가 관여한다. 달리 타당성을 제시할 수 없으면, 이와 같은 검토를 최소한 연 1회 실시한다.

- 1.7 The PQS should be defined and documented. A quality manual or equivalent documentation should be established and should contain a description of the quality management system including management responsibilities.

PQS를 규정하고 문서화하다. 품질 매뉴얼 또는 이와 동등한 문서를 확립하며, 경영진의 책임을 포함해 품질 경영 시스템을 이 문서에서 설명한다.

품질 리스크 관리(Quality risk management)

1.8 QRM is a systematic process for the assessment, control, communication and review of risks to the quality of the medicinal product. It can be applied both proactively and retrospectively.

QRM은 의약품 품질 리스크의 평가, 통제, 커뮤니케이션, 검토를 위한 체계적인 업무 절차이다. 사전적으로나 사후적으로 QRM을 적용할 수 있다.

1.9 QRM should ensure that:

QRM의 기본 원칙은 다음과 같다.

- the evaluation of the risk to quality is based on scientific knowledge, experience with the process and ultimately links to the protection of the patient;

과학 지식과 공정 경험을 바탕으로 하고 궁극적으로는 환자 보호와 연계하여 품질 리스크를 평가한다.

- the level of effort, formality and documentation of the QRM process is commensurate with the level of risk.

QRM 업무의 활동, 형식적 절차, 문서화 수준은 해당 리스크의 수준에 부합해야 한다.

제품 품질 검토(Product quality review)

1.10 Regular, periodic or rolling quality reviews of all pharmaceutical products, including export-only products, should be conducted with the objective of verifying the consistency of the existing process and the appropriateness of current specifications for both starting materials and finished product, to highlight any trends and to identify product and process improvements. Such reviews should normally be conducted and documented annually, taking into account previous reviews, and should include at least:

기존 공정의 일관성과 출발물질 및 최종제품 규격의 적절성을 확인하고, 경향성을 파악하며, 제품/공정 개선이 필요한 부분을 찾아낼 목적으로, 수출용 제품을

포함하여 모든 의약품의 정기적, 주기적 또는 지속적 품질 검토를 실시한다. 이전 검토 사항을 고려하여 품질 검토를 일반적으로 연간 단위로 실시하고 그 결과를 문서화하며, 최소한 다음 항목을 포함해야 한다.

- a) review of starting materials and packaging materials used for the product, especially those from new sources and in particular the review of supply chain traceability of active substances;
제품 제조에 사용된 출발물질과 포장자재, 특히 신규 공급업체로부터 납품 받은 것. 특히 활성 성분의 공급 체인 추적성.
- b) a review of critical in-process controls, and finished product results;
중요 IPC와 최종 제품 결과
- c) a review of all batches that failed to meet established specification(s) and their investigation;
확립된 규격에 부합하지 못했던 모든 배치 및 이의 조사 내용
- d) a review of all significant deviations or non-conformances, the related investigations and the effectiveness of resultant CAPAs taken;
모든 중요 이탈 사항 또는 부적합 사항, 관련 조사 내용, 그에 따른 CAPA의 효과
- e) a review of all changes made to the processes or analytical methods;
공정 또는 분석 방법의 모든 변경 사항
- f) a review of dossier variations submitted, granted or refused;
제출했거나 승인을 받았거나 거절 당한 허가 문서 변경 사항
- g) a review of the results of the stability monitoring programme and any adverse trends;
안정성 모니터 프로그램 결과와 이상 경향
- h) a review of all quality-related returns, complaints and recalls and the investigations performed at the time;
모든 품질 관련 반품, 불만, 리콜과 조사 내용
- i) a review of adequacy of any other previous corrective actions on product processes or equipment;
앞서 추진했던 제품 공정 또는 설비 관련 시정 조치의 적절성
- j) post-marketing commitments for new dossiers and variations to the dossiers;
신규 허가 문서 및 허가 문서 변경과 관련된 사후 관리 사항
- k) the qualification status of relevant equipment and utilities, e.g. heating, ventilation and air-conditioning (HVAC), water or compressed gases

and a review of the results of monitoring the output of such equipment and utilities;

관련 설비와 유틸리티(예, HVAC, 용수, 압축 가스)의 적격성평가 및 상기 설비와 유틸리티의 산출물 모니터 결과

- l) a review of technical agreements to ensure that they are up to date.
기술 계약의 최신 상태 유지 여부

The manufacturer and, where different, marketing authorization holder, should evaluate the results of the review and an assessment should be made as to whether CAPA or any revalidation should be undertaken, under the PQS. CAPAs should be completed in a timely and effective manner, according to documented procedures. There should be procedures for the ongoing management and review of these actions, and the effectiveness of these procedures should be verified during self-inspection. Quality reviews may be grouped by product type, e.g. solid dosage forms, liquid dosage forms, or sterile products, where scientifically justified. Where the marketing authorization holder is not the manufacturer, there should be a technical agreement in place between the various parties that defines their respective responsibilities in producing the quality review. The authorized person responsible for final batch certification, together with the marketing authorization holder, should ensure that the quality review is performed in a timely manner and is accurate.

제조업체와 판매 허가 보유자가 다른 경우에는 각기 검토 결과를 평가하며, PQS에 의거하여 CAPA나 재발리데이션이 필요한지 여부를 파악한다. CAPA를 절차 문서에 따라 적시에 효과적인 방법으로 완료한다. 이들 조치의 지속적인 관리 및 검토를 위한 절차를 구비하며, 자체 실사 과정에서 이 절차의 효과를 확인한다. 과학적 타당성이 있는 경우에는 품질 검토를 제품 유형별로 묶어서 할 수도 있다(예, 고형제, 액제, 무균 제품 등). 판매 허가 보유자와 제조업체가 다른 경우, 제품 품질 검토와 관련하여 각 당사자의 책임을 규정한 기술 계약서를 체결해야 한다. 최종 배치 인증을 책임지는 AP는 판매 허가 보유자와 함께, 품질 검토를 적시에 정확히 수행하도록 해야 한다.