

가이드라인 등록번호

B1-2014-2-004

행복한  
대한민국을 여는

정부 3.0



---

# 질의 응답식 품질심사(QbR) 가이드라인

---

2014.08



질의 응답식 품질심사(QbR)<sup>1)</sup> 가이드라인은 의약품 품질심사 선진화 및 글로벌 경쟁력 확보를 위하여 마련되었습니다. 의약품 품질심사 시 고려하는 주요사항에 대한 질문 및 답변 방법을 상세히 제시함으로써, 국제공통기술문서(CTD) 2.3 품질평가자료 요약 자료작성에 대한 이해를 돕도록 하였습니다.

본 가이드라인은 법적 효력이 있는 사항이 아니며, 의약품의 품목허가·신고·심사 규정을 따르는 의약품 품질 심사의 효율성을 높이고 민원인의 자료 준비 시 편의성을 높이기 위하여 작성된 것임을 알려드립니다.

※ 본 가이드라인에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 의약품 심사부 소화계약품과로 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-3114

팩스번호: 043-719-3100

---

1) QbR : Question based Review

# 목 차

I. 개 요 .....	1
II. 품질심사 질의응답 .....	2
서론 .....	2
<b>2.3.S 원료의약품</b> .....	<b>2</b>
2.3.S.1 일반정보 .....	2
2.3.S.2 제조 .....	4
2.3.S.3 특성 .....	4
2.3.S.4 원료의약품의 품질관리 .....	5
2.3.S.5 표준품 및 표준물질 .....	9
2.3.S.6 용기 및 포장 시스템 .....	9
2.3.S.7 안정성 .....	9
<b>2.3.P 완제의약품</b> .....	<b>10</b>
2.3.P.1 완제의약품의 개요와 조성 .....	10
2.3.P.2 개발경위 .....	11
2.3.P.2.1 완제의약품의 조성 .....	12
2.3.P.2.1.1 원료의약품 .....	12
2.3.P.2.1.2 첨가제 .....	12
2.3.P.2.2 완제의약품 .....	13
2.3.P.2.3 제조공정 개발 .....	16
2.3.P.2.4 용기 및 포장 시스템 .....	20
2.3.P.3 제조 .....	21
2.3.P.4 첨가제의 관리 .....	25
2.3.P.5 완제의약품의 관리 .....	26
2.3.P.6 표준품 및 표준물질 .....	30
2.3.P.7 용기 및 포장 .....	30
2.3.P.8 의약품 안정성 .....	31
III. Appendix : 품질 심사 질의 요약 .....	33

# I | 개요

식품의약품안전처는 우수한 의약품 공급과 의약품 허가심사 체계를 선진화하기 위하여 '08년부터 신약허가 신청 시 의약품 국제공통기술문서(CTD, Common Technical Document)를 제출하도록 하였고, '제3부 품질평가 자료'에 대한 가이드라인 및 해설서를 발간한 바 있다. 또한 '12년부터 CTD 양식으로 제출하는 제네릭의약품에 대해 신속심사를 부여하도록 운영하고 있으며, 현재 의약품 품질심사의 국제조화를 위하여 제네릭의약품 CTD 양식 도입 필요성 등이 제기되고 있다. 이에 전면적인 CTD 제출 의무화 이전에 제약업계에서 미리 대비할 수 있도록 'CTD 제 2부 품질평가자료 요약' 작성 방법을 제시하고자 본 가이드라인을 마련하였다.

본 가이드라인에서는 심사자가 우선적으로 파악하고자 하는 품질 주요사항에 대해 질문하고 답변하는 양식을 도입하여, 제약업계의 품질평가자료 요약 작성에 대한 이해를 돕고 자료 작성 편리성을 높이고자 하였다. 질의 응답식 품질심사(Question based Review, QbR) 방식을 이미 시행한 미국의 경우, 심사기간 단축 등 심사 효율성을 크게 높인 바 있다.

또한 국제적 추세에 부응하여 선제적으로 대비하기 위해 최근 의약품국제조화회의(ICH)에서 개발되고 제약선진국에서 적극 장려되고 있는 설계 기반 품질 고도화(Quality by Design) 및 설계공간(Design space)에 관한 질문을 포함하였다.

본 가이드라인이 의약품 허가 신청 시 자료작성에 많이 활용되고, 궁극적으로 선진화된 의약품 품질확보를 통해 제약산업 글로벌 경쟁력 강화에 도움이 되기를 기대한다.

## II 품질심사 질의 응답

### 2.3 품질평가자료 요약

#### 서론

서론에서는 어떤 정보를 제공하는가?

제품명(상품명):

제품의 일반명:

원료의 일반명:

회사명:

제형:

함량:

투여경로:

적응증:

1일 최대투여량:

#### 2.3.S 원료의약품

신청품목의 주성분이 2개 이상인 경우 어떻게 기재하는가?

[주성분 1] 및 [주성분 2] 등으로 구분하고 2.3.S를 각각 작성한다.

동일한 주성분에 대해 제조원이 2개 이상인 경우 어떻게 기재하는가?

품질평가자료 요약은 하나로 작성하되, 제조원 간 공통되지 않은 정보(예; 상이한 생산 공정)는 별도의 항에 작성한다.(예; (주성분, 제조원 1), (주성분, 제조원 2))

##### 2.3.S.1 일반 정보 (General Information)

명칭, 구조식, 분자식 및 분자량은?

이 항목에 기재해야 하는 내용은?

한글명:

국제일반명칭(INN: International Nonproprietary for Pharmaceutical Substances):

공정서 수재명(공정서 수재품목의 경우):

화학명(IUPAC 명칭):

CAS 번호:

구조식:

분자식:

분자량:

성상, 해리정수(pKa), 결정다형, 용해도(pH에 따른 영향 포함), 흡습성, 융점 및 분배계수를 포함한 물리화학적 성질은?

이 항목에 기재하는 내용은?

성상:

해리정수(pKa):

결정다형:

용해도(pH에 따른 영향 포함):

흡습성:

융점:

분배계수:

이러한 모든 특성을 기재하는가?

상기 물리화학적 성질들은 중요하지 않은 경우에도 모두 기재한다. 특성을 수치화 할 수 없다면 타당한 사유를 제시한다. (예; 화학 구조 중 이온화기가 없으므로 pKa가 없음).

용해도에 관한 자료는 어떻게 기재하는가?

경구용 제제는 원료의약품의 생물약제학적분류체계(BCS) 용해도 등급을 기재한다.

용해도는 “녹기 어렵다”와 같은 문구가 아닌 37°C에서 수용액의 pH에 따른 용해도를 포함하여 표에 기록한다. (결정형이 2개 이상일 때는 각각의 용해도를 기재한다.)

용매 및 pH	결정형 I의 용해도(mg/ml)	결정형 II의 용해도(mg/ml)

모든 결정다형에 대한 pH-용해도 정보를 기재하는가?

완제의약품 제조에 사용되는 원료의약품 결정형에 대해서는 pH-용해도 정보를 필수적으로 기재한다. 원료의약품 결정형보다 안정한 결정형에 대해서는 특정 pH에서의 상대적 용해도를 기재한다.

### 이 정보를 어디에 기재하는가?

해당 원료의약품의 결정형에 대해서는 S.1에서, 기타 결정형은 S.3에 기재한다. 문헌에 보고된 모든 결정형을 열거하고, 가장 안정한 결정형 및 원료의약품의 결정형 선택 사유 등을 설명한다.

결정다형에 대한 기타 정보는 다음과 같이 기재한다.

- 2.3.S.3 특성: 원료의 결정다형을 파악하기 위해 수행한 연구(해당사항이 있는 경우)와 사용한 방법 (x-ray, DSC, 참고문헌)
- 2.3.S.4 기준: 결정형 기준 설정의 필요성, 설정 시 근거 및 분석방법
- 2.3.P.2.1.1 개발경위: 결정형이 제품 특성에 미치는 영향을 평가하기 위해 수행한 연구

### 분배계수 및 다른 물리화학적 특성은 왜 필요한가?

물리화학적 특성은 완제의약품 개발, 제조 또는 성능에 영향을 미칠 수 있다.

## 2.3.S.2 제조 (Manufacture)

원료의약품의 제조원은?

### 어떻게 기재하는가?

제조 및 시험과 관련된 모든 제조원, 시험기관의 명칭, 주소, 책임부과범위 및 수탁업소를 기재한다. 다만 해당 원료의약품이 DMF 등록된 경우는 DMF 번호를 기재한다.

원료의약품의 제조 공정 및 관리는 어떻게 하는가?

### 이 항목에 어떤 정보를 기재하는가?

원료의약품의 제조 공정 및 관리 방법을 구체적으로 설명한다.

## 2.3.S.3 특성 (Characterization)

원료의약품의 구조 및 특성은?

### 키랄(chiral) 원료의약품에 대해 어떤 정보를 기재하는가?

한 개 이상의 비대칭중심(chiral center)을 포함한 경우, 신청자는 라세미체인지 특정 광학이성체(enantiomer)인지 표시한다.

원료의약품이 특정 광학이성체인 경우, 광학이성체를 확인하고 정량하기 위한 시험이 포함되어야 한다. 비대칭성(chirality)에 대해서는 광학이성체간의 상호 전환 가능성을 고려한다. (예. 라세미화/에피머화; racemization/epimerization).

**잠재적 불순물은 어떻게 확인하고 특성화했는가?**

원료의약품에 존재할 수 있는 유연물질을 아래 표와 같이 기재한다. 명칭, 구조 또는 HPLC 상대유지시간(RRT)에 따라 불순물을 확인하고, 생성 기원에 따라, 공정 불순물과 분해생성물로 구분한다.

명칭	화학명	구조	기원
	[특정 유연물질]		
	유연물질1		
	유연물질2		

**공정서에 유연물질 시험방법이 있어도 잠재적 불순물을 확인하는 것이 필요한가?**

공정서 수재품목의 경우 공정서 각조의 유연물질 뿐 아니라 해당 원료의약품의 제조방법 등을 고려한 잠재적 불순물을 확인할 필요가 있다.

**2.3.S.4 원료의약품의 품질관리 (Control of Drug Substance)**

원료의약품의 기준은 무엇인가? 이 기준은 완제의약품 제조 및 품질에 영향을 미치는 모든 중요한 원료 의약품의 특성을 포함하는가?

**이 항목에 기재해야 하는 내용은?**

배치 분석결과를 포함하여 표로 작성한다. 특정 유연물질의 화학명을 별도 기재하고 시험결과와 허용 기준은 단위를 포함하여 수치로 기재한다.

시험항목	허용 기준	시험 방법	시험결과(로트번호)
성상			
확인시험 1) 2)			
정량			
잔류용매			
특정 유연물질 유연물질1 유연물질2 유연물질3 기타 개개 유연물질 총 유연물질			
[추가 시험항목]			

\*유연물질1: [유연물질 화학명]  
유연물질2: [유연물질 화학명]  
유연물질3: [유연물질 화학명]

**원료의약품의 기준에는 어떤 시험항목을 포함하는가?**

공정서 수재품목은 공정서 각조에 적합해야한다. 그러나 필요한 경우 다른 공정서, DMF, 가이드라인 등을 활용하여 시험항목을 추가할 수 있다.

선광도, 수분, 순도, 잔류용매, 결정다형 및 입자도 등 원료의약품의 특성을 고려하여 시험항목을 설정하고 그 타당성을 제시한다.

**각 시험항목에 대한 시험방법은 적절하게 설정되고 필요시 밸리데이션 되었는가? 허용기준 근거는 무엇인가?**

**시험방법 설정 근거 및 밸리데이션을 어느 정도까지 상세하게 기재하는가?**

시험방법에 대한 중요 파라미터와 시스템 적합성 기준을 포함하여 표 또는 서술 형식으로 요약한다. 본 문서의 2.3.P.5에 있는 예시를 참고한다.

각 시험방법에 대해 2.3.P.5에 있는 예시를 참고하여 밸리데이션 요약표를 작성하고 제3부(품질 평가자료)에 있는 해당 밸리데이션의 쪽번호를 기재한다.

**공정서에 따라 시험할 경우 시험방법에 대한 밸리데이션 자료를 제출하는가?**

제출할 필요는 없으나 공정서 방법이 적용될 수 있는지 특이성 검증이 필요할 수 있다.

**공정서 방법을 변경하여 사용하거나 자사 시험방법으로 대체하는 경우 밸리데이션이 필요한가?**

밸리데이션이 필요하며, 자사 시험방법이 공정서에서 규정하는 시험방법보다 동등 이상인 경우에 그 방법을 쓸 수 있다.

**시험방법에 대한 밸리데이션 자료를 DMF로 대체할 수 있는가?**

대체할 수 없으며, 밸리데이션 자료를 제출한다.

성상

확인시험

정량법

순도시험 (유연물질)

**이 항목에 기재해야 하는 내용은?**

원료의약품에 함유될 수 있는 유연물질 목록을 아래 표와 같이 작성한다.

명칭	구조	기원
[특정유연물질]		
유연물질1		
유연물질2		

<유연물질 자료제출 수준>

1일최대투여량 <sup>1)</sup>	보고수준 <sup>2),3)</sup>	구조확인수준	안전성입증수준
2g/day 이하	0.05%	0.10% 또는 1일 총섭취량 1.0mg(더 적은 값 적용)	0.15% 또는 1일 총섭취량 1.0mg(더 적은 값 적용)
2g/day 초과	0.03%	0.05%	0.05%

1) 1일 투여되는 원료의약품의 최대량

2) 보고수준을 제시된 기준보다 높게 설정하는 경우, 타당한 근거를 제시해야 함

3) 독성이 강한 유연물질에 대한 보고수준은 제시된 기준보다 낮게 설정하는 것이 적절할 수 있음

‘의약품의 품목허가신고 심사 규정(식약처고시)’의 심사자료 요건에 따라 유연물질을 설정하고, 근거 및 뱃치분석 결과를 기재한다. 아래표를 참고하여 설정근거를 제시한다.

명칭	원료의약품 (로트번호)	공정서 기준	대조약 (로트번호) (필요시)	허용기준	설정근거
[특정유연물질] (확인)	[뱃치분석결과]		[뱃치분석결과]		
[특정유연물질] (미확인)					
[기타유연물질]					
[총유연물질]					

**유전독성 유연물질에 대한 관리는?**

안전성입증 수준으로 낮추는 것이 적합하다.

**공정서 각조에 원료 관련 순도시험 항이 없는 경우 어떻게 하는가?**

공개된 문헌을 참고하거나 원료 공급업체 (DMF 보유자)와 협조하여 잠재적인 합성 공정 불순물 (예: 이성체, 부가생성물), 분해생성물에 대한 검증이 필요할 수 있다.

**제네릭의약품의 경우, 대조약에서 발견된 불순물과 상대유지시간(RRT)에 의해 확인된 불순물 수준을 안전성 입증을 위해 사용할 수 있는가?**

상대유지시간 비교, 자외부스펙트럼 및 대조의약품과의 질량분석을 통해 미확인 특정유연물질에 대한 안전성을 수용할 수 있다. 그러나 신청인은 불순물을 확인하기 위해 모든 노력을 기울여야 한다. 불순물 수준이 승인된 의약품보다 더 높다면 신청인은 해당 불순물이 이 수준에서 안전하다는 것을 보여주는 자료를 제출해야한다.

**제네릭의약품의 경우, 대조약의 가혹시험 자료를 근거로 원료의약품 불순물 기준을 설정할 수 있는가?**

대조의약품의 가속 또는 가속시험 자료는 원료의약품 불순물 기준을 설정하는데 부적합하다고 여겨진다. 사용기간 (이상적으로는 사용기간에 가까운) 동안 판매되는 다양한 제조일자 의약품을 검체로 시험한다.

### 불순물 (잔류 용매)

#### 공정서 각조에 원료 관련 순도시험 항이 없는 경우 어떻게 하는가?

공개된 문헌을 참고하거나 원료 공급업체 (DMF 보유자)와 협조하여 제조공정 중 사용된 잔류용매 등은 원료의약품에서 기준을 설정하여 관리하거나 제조공정 중 제거(실측결과 불검출인 경우)됨을 타당하게 입증할 수 있어야 한다.

#### 잔류용매 심사 시 기준을 ICH 한도 또는 공정능력(process capability) 중 어느 것을 적용하는가?

잔류용매에 대한 ICH 가이드라인은 “잔류용매는 가능한 수준까지 제거되어야한다”는 원칙과 잔류용매에 대한 안전성 한도를 제시하고 있으므로 ICH 한도 및 공정능력(process capability) 둘 다 고려하여 심사하고 있다.

완제의약품에 적용할 때는 일반적으로 ICH 한도를 참고한다.

#### ICH 가이드라인(Q3C)에 포함되지 않는 잔류용매의 경우는 어떠한가?

안전성을 고려하여 기준을 설정한다.

### 불순물 (무기 불순물)

#### 결정다형

#### 결정다형에 대한 기준이 언제 필요한가?

결정다형이 있고 결정다형 간 용해도 차이가 있는 등 품질에 영향을 미치는 경우 기준을 설정한다.

#### 입자도

#### 원료의약품의 입자도 기준은 언제 설정하나?

입자도가 완제의약품의 성능 또는 제조에 중요한 경우 설정한다.

예를 들면, 건조혼합 공정에서 원료 및 부형제의 입자도는 혼합 공정에 영향을 미칠 수 있다. 용해도가 낮은 원료의약품의 경우 원료의 입자도는 완제의약품의 용출에 중요한 영향을 미칠 수 있다. 용해도가 높은 원료의약품의 경우, 입자도는 종종 완제의약품 성능에 중요하지 않다.

#### 원료의약품 입자도 기준에 대해 어떤 설정근거가 필요한가?

입자도의 기준, 허용범위 및 설정근거는 입자도가 완제의약품에 미치는 영향에 따라, 설정여부 및 기준 범위 등을 결정한다.

기준은 입자도의 변경이 원료의약품의 제조 능력 또는 완제의약품의 성능에 미치는 영향을 근거로 설정한다.

일반적으로, 신청인은 물리적인 특성 또는 실험을 통해 입자도와 같은 원료의 특성 변경이 제품에 어떻게 영향을 미치는지를 입증한다.

제제연구 자료가 없는 경우, 허가제출용 배치를 생산하기 위해 사용된 원료의약품의 입자도를 근거로 설정한다.

#### 입자도 기준을 분포[d90,d50,d10] 또는 한 개 포인트 중 어느 것을 적용하는가?

입자도가 중요한 경우에는 입자크기를 분포로 구체화해야 하고, 그 외에 제제연구 등 자료를 근거로 한 개 포인트 설정이 가능하다.

### 2.3.S.5 표준품 및 표준물질 (Reference Standards or Materials)

#### 1차 표준품은 어떻게 보증하는가?

#### 자사 표준품의 경우, 어떤 종류의 적합성 데이터가 필요한가? 시험성적서(COA)로 충분한가?

표준품에 대해서 제2부에 요약하여 기재하고 제3부에 시험성적서, 제조, 적합성 및 특성 등에 대한 세부사항을 기재한다.

표준품은 가능한 추가적인 재결정화 등을 통하여 순도를 높이고, 원료 시험성적서에 전형적으로 보고되는 확인시험 이외에 NMR을 통한 구조 증명과 같이 추가적인 시험을 통하여 완벽하게 그 특징을 설명한다.

표준품은 물리적인 수치가 일정해지거나 문헌상 순물질의 값에 이를 때까지 재결정하여 제조한다.

### 2.3.S.6 용기 및 포장 시스템 (Container Closure System)

#### 원료의약품의 보관을 위해 어떤 용기 및 포장 시스템을 사용하는가?

3.2.S.6에서 얻은 정보에 대한 간단한 설명과 고찰을 포함한다.

### 2.3.S.7 안정성 (Stability)

#### 원료의약품의 재시험일자 (또는 사용기간) 및 보관조건을 위해 어떤 안정성 시험을 실시했는가?

### 사용기간의 정의는?

사용기간: 정해진 조건에서 보관된다면, 원료의약품 배치가 그 날짜 이전에는 승인된 기준(Shelf life specification)에 적합할 것으로 예상되고 그 이후에는 사용해서는 안 되는 날짜.

### 재시험일자의 정의는?

재시험일자: 원료의약품이 기준을 만족하고 완제의약품의 제조에 사용하기에 적절한지를 보증하기 위해 시험해야 하는 일자

재시험기간: 원료의약품이 정해진 조건에서 저장되고 있는 경우 기준 내 적합할 것으로 예상됨에 따라 완제의약품 제조에 사용될 수 있는 기간.

### 가혹시험 및 분해경로의 확인과 같은 정보도 이 항에 포함하는가?

이 항에 기재하지 않고 제3부에 상세기재 한다. 또한, 이러한 정보는 완제의약품의 설계, 성능 또는 제조에 영향을 미칠 수 있으므로 품질평가 자료요약 2.3.P.2.1.1.에도 기재한다.

## 2.3.P 완제의약품

### 2.3.P.1 완제의약품의 개요와 조성(Description and Composition of the Drug Product)

완제의약품의 개요와 조성은 어떠한가? 각 첨가제의 배합목적은?

#### 조성은 어떻게 기재하는가?

완제의약품 각 성분의 구성, 분량, 규격 및 배합목적 등을 표시한다. 공정 중에 제거된 용매 및 공정보조제(processing aid)\*도 포함시킨다. 첨가제는 2.3.P.4 (첨가제 관리)에 기재한다. 허가 제출용 배치와 실생산 배치의 원료 총량은 [2.3.P.3]에 표시한다.

여러 공정 단계를 거치는 방출제어 등의 완제의약품은 중요 중간체(예, tablet core 또는 bead) 별로 구분하여 아래 표와 같이 기재한다.

성분	규격	배합목적	질량/정	%(w/w)
[원료의약품]		주성분		
[첨가제]				
[용매]		용매*		
총 량				

\*제조 공정 중 제거됨

완제의약품 제조에서 과다투입량 또는 과다충전 시 그 근거를 제시한다.

과다투입량은 2.3.P.3에 기재하고 과다충전은 대한민국약전의 제제총칙을 참고한다.

### 착색제 또는 착향제는 어떻게 조성을 기재하는가?

그 조성을 직접 기재하거나, 신청인이 알 수 없을 경우 제조원에서 직접 심사부서로 제출한다.

## 2.3.P.2 개발경위 (Pharmaceutical Development)

### 개발 보고서에는 어떠한 내용을 포함하는가?

최종 개발 보고서는 제3부에 포함한다. 이 보고서에는 개발제품의 초기 계획에서부터 최종 제제 개발에 이르기까지의 개발 경위를 설명하며 이 제품에 대한 중요한 제제조성 및 공정 변수들에 대한 설명을 포함한다. 자세한 내용은 ICH Q8을 참고한다.

제3부 개발 보고서에는 개발 과정 요약에 포함하고 상세한 시험보고서가 포함될 필요는 없으며, 개발 과정에서 어떻게 제제조성이 개발되었는지 그리고 개발사가 각각의 개발과정에서 얻은 결과는 무엇인지 알 수 있도록 요약 그림과 표 등을 사용하여 기재한다.

### 제2부 개발 보고서 요약에는 어떠한 내용을 포함하는가?

개발 보고서의 요약보고는 아래의 질문에 따라 순차적으로 기재한다.

### 개발 경위는 어떤 시점부터 시작하는가?

개발계획을 수립한 초기 시점부터 시작한다.

### 개발 로트는 GMP 생산시설이 아닌 곳에서 제조할 수 있는가?

제조할 수 있다.

### 제제 또는 공정 특허를 피하기 위한 정보가 개발경위 항에서 확인되지 않을 경우 어떻게 하는가?

개발 보고서에 정보가 없을 경우, 필요시 추가 설명을 요구할 수 있다.

### 제품 개발과 관련하여 질문을 하는 이유는 무엇인가?

제네릭의약품의 경우, 신청인의 목적은 대조약과 동등한 제품을 설계하는 것이다. 시험에 의한 품질 평가 (quality by testing)에서 설계에 따른 품질 평가(quality by design)를 지향하는 추세이므로, 심사자는 신청 제품의 설계 (the design of a potential generic product) 를 평가할 것이다. 제품의 설계가 파악되면, 신청인이 의도된 대로 성능을 나타내는 제품을 일관성 있게 제조하고 있는지 여부를 확인할 수 있는 기준 및 시험방법과 기타 요구사항을 설정할 수 있다.

제품 개발 보고서와 관련된 질문은 제품 설계와 관련하여 심사자가 신청인이 어떠한 제품을 설계하였는지 그리고 설계한 이유 등과 같은 유용한 정보를 파악할 수 있도록 하기 위함이다.

개발 과정에서 완제의약품의 중요한 성능에 초점을 맞춰 설계하고 반영한 경우, 이 제품은 그렇지 않은 제품보다 품질에 대한 위험이 낮다고 여겨진다.

## 개발경위의 내용에 대하여 보완이 요구될 수 있는가?

보완을 요구하지 않으며, 의약품 개발 연구들은 제품의 중요한 성능 특성과 관련된 기준 및 시험방법을 설정하고 신청품목의 위해평가(risk assessment)를 고찰하는데 도움을 줄 것이다.

### 2.3.P.2.1 완제의약품의 조성 (Components of the Drug Product)

#### 2.3.P.2.1.1 원료의약품 (Drug Substance)

완제의약품의 개발, 제조 또는 성능에 영향을 미치는 원료의약품의 특성 및 물리화학적 성질은?

##### 어떠한 정보를 얻고자 하는가?

원료의약품의 안정성, 제조 또는 생물약제학에 영향을 미치는 특성을 알고자 하며, 이 정보는 완제의약품의 조성 및 제조에 관한 결정에 영향을 준다.

원료의약품 자체의 안정성에 대한 특성(가혹시험에서 확인되거나 분해 경로에 대한 정보)은 완제의약품의 설계, 성능 또는 제조에 영향을 미칠 수 있으므로 기재한다.

원료의약품의 특성을 뒷받침하기 위해 수행된 시험을 요약한다(예: 원료의약품 입자 크기가 용출에 미치는 영향). 이러한 연구들은 원료의약품의 기준범위 설정 또는 미설정에 대한 근거자료가 될 수 있다.

#### 2.3.P.2.1.2 첨가제 (Excipients)

첨가제와 원료의약품 간 배합적합성의 근거자료는?

##### 첨가제의 사용 경험과 안정성 자료를 보유하고 있는 경우에도, 배합적합성에 대한 시험이 필요한가?

첨가제와 원료의약품의 배합적합성은 의약품 개발 과정에서 평가한다. 그러나 일부 상황에서는, 경험만으로 충분할 수 있다. 제네릭의약품의 경우, 신청품목이 안정성 문제가 없는 것으로 알려진 대조약과 첨가제의 종류와 양이 동일할 경우, 적합성 보고서 대신 경험적 자료가 허용될 수 있으나 배합적합성을 확인하는 것이 바람직하다.

\* 제네릭의약품 신청사는 원료의약품과 대조약 첨가제간의 배합부적합성이 있을 수 있음을 주의한다.

##### 완제의약품이 안정하다는 것이 첨가제와 원료의약품 간 배합적합성의 근거자료로 인정되는가?

완제의약품이 안정하다는 것은 배합적합성의 목표이고 신청품목 승인시 필수적 요구 자료이며, 이 질문은 어떻게 완제의약품의 안정성이 확보됐는지에 대한 질문이다. 최종제품시험은 시험한 제품이 안정하다는 것을 확인하는 것이고, 설계에 따른 품질평가 (quality by design)는 안정성

에 영향을 미치는 제제학적 기전 및 조성 요인들을 확인하는 것이다. 따라서 최종 제품 시험에만 의존하는 것은 설계에 따른 품질(quality by design)이 아니며 품질에 영향을 주는 리스크(risk)가 높을 것으로 판단된다.

### 권고하는 배합적합성 시험은 무엇인가?

혼합물에 대한 간단한 육안검사만으로는 인정되지 않으며 이분형 적합성 시험(binary compatibility study)의 예(Serajuddin et al., J Pharm Sci, 88 696-704 (1999))를 참고할 수 있다.

안정성 시험 중 가속 시험에 사용된 연구제제는 안정성 감소와 상관관계가 있는 상호작용을 파악하기 위한 실험설계(DOE, Design of experiments)에 사용될 수 있다.

## 2.3.P.2.2 완제의약품 (Drug Product)

완제의약품 개발경위를 각 질문 항에 어떻게 나누어 기재하여야 하는가? 질문에 중복이 있을 수 있다.

아래는 심사자가 파악하고자 하는 주요 개요이고, 보다 상세한 내용은 개별 질문에 기재되어 있다.

- 완제의약품의 품질에 영향을 주는 특성은?
  - 답변: 목적은 무엇인가?
- 완제의약품은 어떻게 이러한 특성을 가질 수 있도록 설계되었는가?
  - 답변: 이러한 특성을 얻기 위해 어떤 계획을 세우고 목적을 달성하기 위해 어떠한 변수를 조정하였는가?
- 대체할 수 있는 제제학적 조성 및 기전을 연구하였는가?
- 첨가제와 그 등급은 어떻게 선택하는가?
- 의약품 조성은 어떻게 최적화하는가?
  - 답변: 의약품 개발 과정 중 어떤 시험이 수행되었고 그 결과는?

완제의약품의 품질에 영향을 주는 특성은?

이 질문에서 언급하는 특성은 무엇을 의미하는가?

이 질문에 대한 답변으로 신청인은 제조하고자 하는 목표제품의 프로파일(Target Product Profile; TPP)을 기재한다.

목표제품의 프로파일(Target Product Profile)은 무엇인가?

R. C. Hwang 및 D. L. Kowalski, Design of experiments for formulation development(제제 개발을 위한 실험 설계), Pharmaceutical Technology (Dec 2005)에 따르면,

“우수한 제제는 제조가 가능하고, 제조공정 및 사용기간 동안 물리화학적으로 안정하며, 생체이용이 가능해야한다(즉, 각 제품용량별로 인체에서 흡수될 수 있는 주성분의 양이 정확하게 포함되어 있어야 한다). 또한, 여러 품질 기준 및 항목들이 제품의 유효성과 안전성을 보장할 수 있어야 한다.

이러한 모든 제제화의 목적은 목표제품의 프로파일(TPP)로 설명될 수 있다. 제제 개발 노력이 효과적이며 집중적으로 이루어질 수 있도록 목표제품의 프로파일(TPP)을 수립하는 것이 중요하다. 목표제품의 프로파일(TPP)은 일반적으로 투여경로, 투여 제형 및 크기, 특수제형 요구사항, 최대 및 최소 용량, 성상을 포함한다. 목표제품의 프로파일(TPP)은 제제 개발자가 제제설계 전략을 수립하고 제제 개발을 효율적으로 수행할 수 있도록 도움을 준다. 목표제품의 프로파일(TPP)의 여러 항목들은 시판중인 경쟁 의약품 또는 대상 환자군 등의 요인에 근거하여 결정된다(예: 소아용 제제로 chewable 정제 또는 현탁액을 고려).”

제네릭의약품의 TPP 경우, 신청품목과 대조약의 생물학적동등성이 필수항목이며 목표제품의 프로파일(TPP)은 원하는 약물 방출 양상도 포함할 수 있다. 따라서 대조약의 모든 특성(용출, 유연물질, 로트간 변동성)을 이 질문에 기재하고, 목표제품의 프로파일(TPP)은 대조약의 제형, 약물 방출 기전 및 허가사항(용법용량 등)을 고려한다.

### 완제의약품은 어떻게 이러한 특성을 가질 수 있도록 설계되었는가?

#### 어떻게 기재하는가?

제네릭의약품의 경우, 어떻게 대조약과의 생물학적 동등성 및 다른 TPP 항목에 적합하도록 제품을 설계하였는지를 기재한다. 일반적으로 용출 또는 방출 양상, 방출 기전 선택, 중요한 제제 처방 및 생물학적으로 동등한 제품을 얻기 위해 조정된 제조 변수의 확인을 포함한다. 또한, 제제조성은 낮은 용해도, 낮은 용출률, 낮은 투과성, 낮은 안정성 또는 짧은 혈장 중 반감기 등 원료의약품의 한계성을 극복할 수 있도록 설계된다.

실험설계(DOE, Design of experiments)를 사용하여 어떠한 변수가 중요한지 파악하는 경우, 이 질문에 기재한다. 생물학적으로 동등한 제품을 얻기 위해 제제처방 또는 제조변수를 조정하기 위해 실험설계(DOE, Design of experiments)를 사용한 경우, 대체 조성에 관한 질문에 기재한다. 제제조성의 범위와 관련된 설계공간(design space)을 확립, 개선하거나 완전성을 확립하기 위해 실험설계(DOE)를 사용한 경우, 제제설계 최적화에 관한 질문에 기재한다.

#### 작용기전과 관련하여 상세하게 설명하십시오.

방출양상과 관련하여 신청인은 제품이 어떻게 목표하는 프로파일을 달성하는지 설명한다. 예를 들어, 장용성 코팅 또는 서방성 기제(slow release matrix)를 사용하는지 여부를 설명한다.

## 대체할 수 있는 제제학적 조성 및 기전을 연구하였는가?

### 어떤 연구를 기재하는가?

제네릭의약품의 경우, 생물학적으로 동등한 제품을 얻기 위해 조성 또는 제조 변수를 조정하는 연구를 기재한다. 한번에 여러 변수를 조정하고 최적의 조성을 찾기 위해 실험설계(DOE)를 사용할 수 있고 시행착오의 결과도 사용할 수 있다.

시험 요약은 각 제제처방을 기재하고 이를 평가하기 위해 어떠한 특성을 사용하였는지 명확하게 기재한다. 개발 과정 진행정도에 따라 제제처방이 용출, 체내 생체이용률, 안정성 또는 기타 특성에 미치는 영향 등을 평가한다.

### 대체 제제처방 설명은 어떠한 이점이 있는가?

심사자는 의약품의 성능을 변화시키는 원료약품분량 및 조성의 변경을 검토한다. 개발보고서에 시도된 모든 조성에서 얻어진 지식을 포함하여 기재한다.

대체 조성에 대한 정보는 다음과 같은 목적으로 사용될 수 있다.

- 허가 후 조성변경에 대한 평가
- 조성 차이를 확인할 수 있는 용출 시험 조건 확립
- 원료물질 또는 원료의약품의 특성에 대한 허용 기준 설정
- 제품의 성능을 변화시키지 않는 첨가제 함량 범위 확립

### 어떤 대체조성을 기재하는가?

CTD 제3부의 개발 보고서는 개발 과정에서 연구된 모든 제제처방을 포함하여 작성한다.

CTD 제2부 요약은 이러한 조성들 가운데 가장 중요한 것이 무엇인지 제시하며 제품 성능에 영향을 미치는 중요 첨가제 및 중요하지 않은 첨가제에 대한 연구 결과를 기재한다.

신청인이 IVIVC (in vitro-in vivo correlation)를 연구했다면 사용된 제제처방을 이 항목에 기재한다.

### 의약품 조성에 대한 설계공간(design space)이 있는가? 허가 후 변경에서 설계공간의 장점은?

조성에 대한 설계공간이 수립될 수 있으며 수립된 설계공간 내에서의 변경은 허가 후 변경이 필요하지 않다. 그러나 설계 공간의 수립은 허가 신청의 필수 사항은 아니다.

### 1개의 생체연구(biostudy)가 실패하고 그 결과 제제처방이 변경된 경우, 실패한 연구의 전체 보고서를 제출하는가?

개발 보고서에 제제 개발 프로그램과 관련하여, 실패한 생체연구(biostudy)의 요약결과(AUC, Cmax, Tmax) 및 각 연구에 사용된 조성(용출 데이터 포함) 등을 기재한다.

### 실패한 실험의 보고가 신청인에게 부정적인 영향을 미치는가?

실패한 실험은 신청인에게 부정적인 영향을 미치지 않을 것이며, 이러한 실험 결과는 심사자가 중요한 제제 특성을 파악하는데 도움을 줄 것이다.

### 첨가제와 그 등급은 어떻게 선택하는가?

#### 첨가제의 선택이 제제설계와 어떻게 다른가?

이 질문은 중복된다. 제제설계에서 원하는 첨가제 기능을 파악하게 될 것이며 이 항에서는 특정 기능을 가진 첨가제 및 그 등급을 어떻게 선택했는지 기재한다. 첨가제 등급이 중요한 것으로 파악된 시기를 제시하는 것이 중요하다.

#### 다른 등급의 첨가제 특성을 어느 정도까지 파악하는가?

허가제출용 배치(exhibit batch)는 시판용 제품에서 사용된 첨가제와 동일한 등급으로 제조되어야 한다.

공정서에 수재된 첨가제의 경우, 해당 공정서 각조 기준에 적합해야 한다. 첨가제의 등급선정과 첨가제 등급의 중요성 평가에 대한 근거자료를 제출한다. 첨가제의 여러 등급을 평가한 경우, 개발 보고서에 해당내용을 기재한다. 첨가제 여러 등급에 관한 정보는 적용하는 기준범위 또는 기준에서 제외된(예: 점도) 항목에 대한 근거 자료로 사용이 가능하다.

### 의약품 조성은 어떻게 최적화하는가?

#### 제제의 최적화는 무엇을 의미하는가?

제제의 최적화는 목표 조성에 대한 상대적으로 미세한 변화를 평가하는 것이며, 제제의 완전성 연구를 포함할 수 있다. 그러므로, 이 연구는 목표제품의 프로파일(TPP)을 충족시키는 제제를 찾고 보다 큰 설계 공간을 조사하는 개발초기 단계의 스크리닝 시험과 구분된다.

#### 제제의 최적화를 수행하면 어떠한 이점을 얻는가?

제제의 최적화는 제제의 완전성을 확립하고 제제조성에 대한 설계공간을 뒷받침할 것이다. 또한, 제제 최적화는 제조 공정 최적화를 위해(예: 최적의 활택제 분량 결정) 수행될 수 있다.

### 2.3.P.2.3 제조 공정 개발 (Manufacturing Process Development)

#### 공정 개발에 관한 질문을 하는 이유는?

제조 공정과 관련하여 다음 2개의 주요 질문에 대해 평가하고자 한다 :

- 허가제출용 배치(exhibit batch)를 실생산 제조 규모로 확대(scale up)할 수 있고 지속적으로 허가제출용 배치와 동일한 제품을 생산할 수 있는가?

- 지속적으로 일관성 있게 제품을 제조할 수 있는가?

공정 개발 보고서는 신청인이 제조규모 확대가 가능하고 일관된 제조능력이 있음을 확인할 수 있는 공정이해를 기재한다. 주요 제조 공정과 주요 공정 매개변수를 확인하지 못한 경우 이는 공정을 적절하게 파악하지 못하였음을 나타낸다. 확인되지 않은 주요 제조 공정 또는 주요 공정 매개변수는 제조공정 관리가 적절하지 못하다는 지표가 될 수 있으며, 위험이 더 높은 것으로 여겨질 수 있다.

### 공정 개발에 관한 정보는 질문들 간에 어떻게 구분되는가?

주요 질문은 다음과 같다:

- 3.2.P.3에 기술된 제조 공정이 선택된 이유는 무엇인가?
  - 원료의약품 특성과 선택된 공정을 연계시킨다.
- 완제의약품 품질은 제조 공정(단위작업; unit operations)과 어떻게 관련되는가?
  - 제품과 공정을 연계시키고 주요 단계를 파악한다.
- 주요 공정 매개변수(critical process parameters)는 어떻게 확인되고 모니터링되며 조절되는가?
  - 주요 매개변수를 요약하고 이를 수행하기 위해 사용된 공정 개발 연구에 대해 요약한다.
- 이 공정에서 어떤 단위작업에 대한 제조규모 확대 경험이 있는가?
  - 제조 규모 확대 계획을 요약하고 이를 뒷받침해주는 공정 개발 연구에 대해 요약한다.

보다 상세한 내용은 개별 질문에 기재되어 있다.

### 3.2.P.3에 기술된 제조 공정이 선택된 이유는 무엇인가?

#### 얼마나 상세하게 기재하는가?

우선 제조 공정의 선택에 대해 상세하게 기술한다. 예를 들어, 경구용 고형제의 경우, 직타법, 습식 과립화 또는 다른 방법 중에서 선택한 제조공정을 기재한다. 원료의약품의 특성, 완제의약품의 목표하는 특성, 공정의 복잡성과 완전성을 포함하여 고려된 요인들에 대해 기재한다.

공정 순서(process train)가 결정되었으면, 신청인은 대체 가능한 공정이 있는 특정 공정단계 위주로 그 단계에서 해당 제조방법을 선택한 배경에 대해 기재한다. (예: 유동층 과립화(fluid bed granulation)와 비교하여 고전단 과립화(high shear granulation)의 선택에 대한 이론적 근거)

#### 이러한 정보를 원하는 이유는 무엇인가?

이는 신청인이 제조 공정을 개발하는데 사용된 공정 이해를 설명할 수 있는 기회이다. 공정이해가 있는 경우, 제조 공정은 보다 적절하게 관리될 수 있으며 위험이 더 낮은 것으로 여겨진다.

#### 대체할 수 있는 단위 작업에 대해 조사가 필요한가?

대체할 수 있는 단위 작업을 평가하기 위한 개발 연구의 수행이 필요하진 않다. 그러나, 그러한 연구가 공정 선택을 뒷받침하기 위해 수행된 경우, 이를 설명하는 것이 심사자에게 도움이 된다.

**보유 장비를 사용하는 것이 공정 선택의 사유로 제시할 수 있는가?**

가능하다.

**완제의약품 품질은 제조 공정(단위작업; unit operations)과 어떻게 관련되는가?**

**이 항목에 어떤 정보를 기재하는가?**

제조과정에서 주요공정(critical steps)을 기술하고 파일럿 제조규모의 연구 또는 선행 지식을 통해 단위작업과 목표제품의 프로파일 간의 관계를 설정한다. 신청인은 완제의약품 특성에 어떠한 단위 작업이 특히 중요한지 알아야 한다. 단위 작업과 품질 특성의 관계를 아래 표와 같이 기재한다. 일단 중요한 단계가 확인되면, 신청인은 이 단계가 성공적이라는 것을 보증할 수 있도록 설계하거나 만약 이 단계가 실패할 경우, 이를 확인할 수 있는 적절한 시험을 포함하도록 제조 공정을 설계한다.

	원료	약물층	방출제어 코팅	캡슐화
순도	중요			
함량/함량균일성		중요		중요
용출양상			중요	중요
안정성	중요		중요	

**주요공정 매개변수(the critical process parameters)는 어떻게 확인되고, 모니터링 되며 조절되는가?**

**주요 공정 매개변수란 무엇인가?**

주요 공정 매개변수(CPP)는 원하는 제품 품질과 공정 일관성을 얻기 위해 관리되어야 하는 공정 단계에서 측정 가능한 입력값(입력되는 재료 특성 또는 작업 매개변수) 또는 출력값(공정 조건 또는 출력되는 재료 특성)이다.

제조 규모에 영향이 없는 주요 공정 매개변수들(예: 원료 특성)이 가장 중요하다. 그 이유는 이러한 주요 공정 매개변수들이 제조 규모 확대 시 바로 적용이 가능하기 때문이다. 예를 들어, 수분 함량과 같은 원료 특성의 주요 공정 매개변수는 허가신청용 배치 공정과 실생산 제조규모 공정에서 동일한 목표값을 가져야 한다. 기류 속도와 같은 작업 매개변수 CPP(주요 공정 매개변수)는 공정 규모에 따라 변할 것으로 예상된다.

**주요 공정 매개변수는 어떻게 확인 하는가?**

이전의 경험 또는 지식을 통해 핵심 공정 매개변수(Key Process Parameter)를 확인할 수 있다. 핵심 공정 매개변수는 잠재적인 주요 공정 매개변수를 의미한다. 예를 들어, 혼합 공정에서 혼합 속도는 핵심 공정 매개변수임이 명백하다. 왜냐하면 혼합 속도가 0인 경우 공정 단계가 성공을 거두지 못하기 때문이다. 그러나, 이는 혼합 속도가 항상 주요공정 매개변수임을 의미하지는 않는다. 개발 연구에서 혼합이 속도의 실제적인 변화에 영향을 받지 않음을 입증된 경우, 이는 주요 매개변수로 설정하지 않을 수 있다. 개발 연구가 없다면, 신청인은 고정된 값으로 제한하는 핵심 매개변수를 많이 가지고 있을 수 있다. 왜냐하면 이러한 매개변수들이 모두 중요할 수 있기 때문이다. 핵심 매개변수를 주요 또는 주요하지 않은 것으로 분류하는 것은 제조 공정을 유연하게 하기 위한 중요한 단계이다.

위해평가 도구 (risk assessment tools)는 향후 추가 조사에서 핵심 매개변수가 주요 공정 매개변수인지 여부를 결정하기 위해 우선순위를 부여할 수 있다.

주요 공정 매개변수는 과학적 조사에 의해 확인되고, 작업 매개변수의 조절범위를 통해 관리된다. 공정 개발 보고서는 이러한 지식을 구축하기 위해 추가된 연구에 초점을 맞춘다. 이러한 연구는 파일럿 규모 또는 실험실 규모에서 수행이 가능하며 cGMP 시설에서 수행될 필요는 없다. 주요 공정 매개변수의 민감도가 확립되면, 이는 적절한 관리 전략을 설계하는데 사용이 가능하다.

### **얼마나 많은 데이터가 필요한가?**

제조 공정 개발에 대해 기재할 때 향후 공정 최적화에 대한 유연성을 제공하기 위해, 주요 특성 또는 공정 종결시점을 모니터링 할 수 있는 측정시스템을 기재하는 것이 유용하다. 제조 공정 개발 동안 수집된 공정 모니터링 데이터는 공정이해를 향상시키는데 유용하다. 모든 주요 공정 특성관리를 보증하는 공정 조정 능력(process adjustment capabilities)을 갖춘 공정관리가 제시되어야 한다. 이는 위해 관리 전략의 방법을 제공한다.

### **이전의 경험은 어떻게 사용 가능한가?**

문서화된 예시가 있는 경우, 이전의 경험에 따라 핵심 매개변수를 중요하지 않은 매개변수로 분류할 수 있다. 예를 들어, 유사한 제제의 여러 제품에 동일한 혼합기를 사용하는 경우 신청인은 핵심 공정 매개변수인 혼합 속도를 중요하지 않은 매개변수라고 제시하는 근거로 사용할 수 있다.

또한, 공정 모델 개발 시 이전의 경험을 근거로 주요공정 매개변수를 설정하기 위한 실험 수를 줄일 수 있다.

이전의 경험은 제안된 설계공간에 대한 근거가 될 수 있으나, 신청한 제품에 대한 자료가 필요할 수도 있다.

### **설계공간을 설정해야 할 필요가 있는가?**

설계공간은 규제 유연성에 대한 명확한 근거를 제공해주지만 반드시 필요한 것은 아니다. 신청

인은 허가 후 설계 공간을 설정할 수 있다.

**이 공정에서 어떤 단위작업에 대한 제조규모 확대 경험이 있는가?**

**어떠한 유형의 경험이 포함되는가?**

동일한 단위작업을 사용하는 다른 제품에 대한 경험, 참고문헌/제조업체의 제조규모 확대 요인 (vendor scale-up factors), 신청 제품의 실험실 규모 배치에서 허가제출용 배치 규모로 확대, 허가제출용 배치 생산, 모델링 및 차원 분석(dimensional analysis)에 대한 경험을 포함한다.

그 결과를 가지고 제조규모에 따라 영향을 받는 작업 매개변수와 실생산 규모의 공정이 허가제출용 배치 생산 공정과 동등할 것을 보장해 주는 공정 모니터링(규제 기준 충족 범위 이상의 모니터링)의 확인을 포함하는 실생산 제조규모 확대 계획을 수립한다.

이 질문에 대한 답변에서, 신청인은 제조규모 확대 계획을 어떻게 수립하였는지 기재한다.

**이전의 경험은 어떻게 사용 가능한가?**

제조 규모 확대 계획을 뒷받침하기 위한 공정 개발 보고서에 단위작업에 대한 이전의 경험을 포함한다.

**이미 허가된 품목을 참고하는 것이 적절한지 그리고 어느 품목을 참고해야 하는지를 어떻게 결정하는가?**

신청인은 관련이 있는 최근의 품목을 참고할 수 있고 가장 타당한 품목은 동일 단위작업의 제조 규모를 확대한 제품이다. 기타 중요한 기준은 장비와 제조규모 변경의 유사성, 의약품의 물리적 특성, 제형 및 첨가제의 유사성이다.

### 2.3.P.2.4 용기 및 포장 시스템 (Container Closure System)

**제품의 품질을 보증하기 위해 필요한 용기 및 포장의 특성은 무엇인가?**

이 부분에 기재하는 용기 및 포장에 관한 자료는 무엇이며, 2.3.P.7.에서 기재하는 자료는 무엇인가?

2.3.P.2.4에는 용기의 종류, 적합성 (보호성, 용기적합성 및 성능), 안전성이 포함된 필수 특성을 확인하기 위해 수행된 시험에 대해 기재한다. 또한, 국내외 관련 가이드라인을 참고할 수 있다. 경구용고형제의 경우, 일반적으로 안정성 시험을 통해 용기 및 포장 개발 시험의 필요성을 확인할 수 있다. 약물전달 용기가 첨부된 완제의약품의 경우 (비강 분무용 제품, 정량분무용 흡입제 등), 약물전달 용기 설계를 위한 의약품 개발 시험도 기재한다.

예를 들면,

- 특수한 저장방법이 요구되는 완제의약품의 안정성 관련

- 차광성
- 수분 투과 방지
- 비활성 기체 충전
- 신청 용기의 적합성
  - 제형과의 적합성 (예: 추출물, 유출물, 라벨에 사용되는 잉크)
  - 용기 및 포장의 성능 (예: 점적용량 일관성, 약물전달 용기의 교정)

2.3.P.7.은 신청 용기 및 포장 형태가 이러한 특성을 갖는다는 것을 증명하는 자료를 포함한 품질 관리 시험 결과를 근거로 기재한다.

### 2.3.P.3 제조 (Manufacture)

완제의약품의 제조원은?

#### 제출해야 하는 자료는?

완제의약품의 제조, 시험 및 포장 장소에 대해 해당 업무를 포함하여 구체적(시험 대상 및 종류)으로 아래 표와 같이 기재한다.

회사명 및 주소	업무	cGMP 증명서
예시) 가나다 주식회사 00시 00구 00동 123-1번지	- 완제의약품의 제조, 포장 및 시험 (출하, 안정성)	# 페이지 번호 기재
예시) 한국가나다 주식회사 00도 00군 00읍 456-2번지	- 원료의약품 입자도 시험 - 제조용수 미생물한도시험	# 페이지 번호 기재

완제의약품 제조 공정 중 단위 공정은?

#### 제조 공정도와 요약 설명

##### 제조 공정도에 포함하는 사항은 무엇인가?

신청한 실생산 제조 공정도와 제조공정의 간략한 요약 설명(1페이지 미만)이 있어야 한다. 원료 투입 시점, 제조 공정 조건 및 공정 중 검사 단계를 표시한다.

#### 재가공 관련 사항

##### 재가공 관련 사항을 기재하는가?

제조 공정 중에 재가공이 있다면 3.2.P.3.3의 내용을 요약하여 이 항에 기재한다.

허가제출용 배치의 수율은?

**제출해야 하는 자료는?**

단계별로 누적된 수율 및 손실량을 기재하고, 손실량을 확인할 수 있는 참조문서를 명시하여 1 쪽 이내로 수율관리 표를 아래 예와 같이 작성한다.

공정 단계	배치 결과	목표(Target)	한도(Limit)
[단계] 혼합(건조 후)			
수율 (%)	45.629kg(98%)	46.56kg(100%)	96%
[단계] 타정			
수율 (%)	46.70kg(97.3%)	48kg(100%)	96%
생산단위	225,420 정	231,000 정	93%
[포장 구성]			
500 정/병	198 병	200 병	
100 정/병	950 병	1010 병	
60 정/병	500 병	500 병	
포장된 양	224,000 정(96.9%)	231,000 정	93%

배치 조성이 완제의약품의 원료약품 및 그 분량을 정확하게 반영하는가? 만약 아니라면, 그 차이와 근거는?

**기재하는 방법은?**

배치 조성

제조 공정 중 사용하는 원료(각각의 비활성 물질 또는 공정 보조제 포함)를 모두 기재해야 하며, 과다투입 하거나 사용량을 조정한 경우에는 아래 표와 같이 이를 기재하고 근거를 제시한다.

구성성분	임상배치(단위)	실생산 배치(단위)	%(w/w)
[주성분]			
[첨가제]			
[용매]			
총 무게			

배치 기록

배치 기록은 이 항에 기재하는가?

3.2.P.3.3에 기재한다.

**각 단계가 완료되었음을 보증할 수 있는 공정관리는?**

**기재하는 방법은?**

신청한 실생산 공정에 대한 단위 공정 및 해당 공정 중 시험을 아래 표와 같이 기재한다. 허가 제출용 बै치와 신청한 실생산 बै치 간에 공정 중 시험에 차이가 있으면 모두 기재한다.

공정 중 시험	허용 기준	시험방법	배치 결과
[공정 단계]			
[시험 항목]			

허용 기준에 대한 타당성은 의약품 개발 연구를 통해 검증한다.(예, 경도 범위는 기준 한계치에서 용출 및 마손도를 측정하여 검증한다.)

**공정 중 시험은 의약품 개발 연구와 어떻게 관련되는가?**

2.3.P.2.3 질문 : 완제의약품 품질은 제조 공정(단위작업; unit operations)과 어떻게 관련되는가?

- 의약품 개발 시에 확인되고 특정 단위공정과 연관된 중요 요소는 공정 중 시험을 통해 확인하거나 또는 대체방법 (예, 공정관리 또는 최종제품 출하 시험)으로 관리한다.

2.3.P.2.3 질문 : 주요 공정 매개변수는 어떻게 확인되고 모니터링 되며 조절되었는가?

- 주요 공정 변수의 관리는 각 공정 및 출하 시험이 적합하도록 보장한다. 주요 공정 변수가 잘 확립된 경우, 공정 중 시험의 필요성 및 출하시험을 감소시킬 수 있다.

**실생산규모와 허가제출용 배치 크기에 차이가 있는가? 제조장비는 동일한 디자인과 작동원리인가?**

**제출해야 하는 자료는?**

각 제조규모에 사용된 장비를 요약하고 작동원리의 차이점을 아래 표와 같이 기재한다. 신청인이 개발연구 단계에서 더 작은 크기의 장비를 사용하여 주요 공정 변수나 한도를 설정한 경우에는 해당 장비도 기재한다.

단위작업	장비	개발연구	허가제출용배치	시판용배치	변경 사유
		[kg/배치] [단위/배치]	[kg/배치] [단위/배치]	[kg/배치] [단위/배치]	
[공정 단계]	[장비 분류]	[제조사 및 크기]	[제조사 및 크기]	[제조사 및 크기]	
[공정 단계]	[장비 분류]	[제조사 및 크기]	[제조사 및 크기]	[제조사 및 크기]	

장비, 주요 또는 품질 관련 제조단계 및 관리에서의 변경을 확인하고 변경 사유를 기재한다. 변경 사유는 배치 규모 확대(더 큰 혼합기 등)와 같이 단순할 수도 있고, 개발 보고서를 참조로 개발경위 자료가 필요할 수도 있다(작동 변수의 중요한 변경).

제조 규모를 확대할 경우, 제품이 모든 공정 중 시험과 최종 완제품의 규격에 적합하도록 어떠한 작동 변수가 조정되어야 하는가?

**제출해야 하는 자료는?**

제조 규모를 확대하는 경우에 공정 중 시험과 최종 완제품의 규격을 충족하기 위해 작동변수(시간, 유속, 온도 등)를 조절할 수 있다. 실생산 제조규모로 확대하기 위해, 표준 배치 기록(제조지시서)에 작동변수의 고정 범위를 기재하거나 작동변수가 최종 조건에 적합하도록 조정될 수 있다는 것을 아래 표와 같이 기재한다.

작동변수	임상배치	시판용배치	설명
<b>단위작업 #1</b>			
변수 1	값 또는 범위	값 또는 범위	목표 값에 도달하도록 조정
변수 2	값 또는 범위	값 또는 범위	제조규모에 영향을 받지 않는 변수
변수 2	값 또는 범위	값 또는 범위	개발과정에서 확립된 비례 적용
<b>단위작업 #2</b>			
변수 1	값 또는 범위	값 또는 범위	

주요 제조공정을 중심으로 스케일업(제조규모 확대)에 대해서 설명한다. 해당 설명은 제품개발 또는 허가제출용 배치의 생산 시 얻어진 경험(문제점 확인 및 해결 등)을 바탕으로 작성한다.

해당 공정을 실생산 규모로 확대하는 계획을 뒷받침하는 근거는?

**스케일업과 관련하여 의약품 개발경위 항과 동 항의 차이는 무엇인가?**

본 질의에 대한 답변은 의약품 개발경위를 참고하여 스케일업에 대한 타당성 설명이 필요한 부분을 중심으로 작성한다.

**스케일업에 대한 근거자료로 비 cGMP자료도 사용할 수 있는가?**

가능하다.

### 2.3.P.4 첨가제의 관리 (Control of Excipients)

첨가제의 규격은 무엇이며 사용목적은 제제학적으로 타당한가?

#### 공정서 규격 첨가제

첨가제의 규격을 작성하는 양식은?

공정서 수재 첨가제는 등급을 포함하여 아래 표와 같이 기재한다.

명칭	제조사	등급	로트 번호*		공정서 규격 적합 여부
			공급자	신청자	[kg/배치]
[첨가제]					

\* 허가제출용 배치의 생산에 사용된 첨가제의 로트 번호

첨가제 규격이 공정서 이상으로 설정되어 있다면 해당 내용을 어디에 작성하는가?

동 항에 공정서 규격 이외 추가로 설정된 항목에 대해 아래 표와 같이 기재한다. 추가 설정된 항목에 대한 근거자료는 2.3.P.2.2(제품 개발)에 기재한다.

시험 항목	허용 기준	분석방법	배치 번호
[추가 시험]			[배치 결과]

#### 공정서에 수재되지 않은 첨가제

공정서 미수재 첨가제의 경우, 제출 자료는?

공정서에 수재되지 않은 첨가제에 대한 기준은 표 양식으로 기재하고 필요한 경우 시험방법 밸리데이션 및 사용된 등급을 표시한다.

#### 동물유래성분 첨가제

해당하는 첨가제에 대해 원산국, 전염성해면상뇌증(BSE/TSE) 증명서의 발행처를 기재한다.

#### 새로운 첨가제

기 사용례가 없는 새로운 첨가제는 제조사, 특성, 품질관리(또는 DMF 자료) 및 안전성 입증자료 등을 포함한 보다 세부적인 사항들이 요구될 수 있다.

첨가제의 배합목적이 제제학적으로 적합한지는 어떻게 증명하는가?

주요 첨가제의 경우, 의약품 개발단계에서 주요 특성을 확인할 수 있는 연구를 수행한다. 예를 들어, 서방성(또는 장용성) 의약품을 개발하고자 한다면 용출과 관련된 첨가제의 특성을 집중적으로 연구한다.

그 외 첨가제의 경우, 일반적으로 잘 알려진 배합목적만으로도 적합성 여부를 판단할 수 있다.

### 2.3.P.5 완제 의약품의 관리 (Control of Drug Product)

완제의약품의 기준 및 시험방법은?  
 기준 및 시험방법이 의약품의 주요한 특성을 모두 포함하고 있는가?

작성 양식은?

시험항목	허용기준	시험방법	뱃치 결과(뱃치 번호)
성상			
확인시험 A			
함량시험			
함량균일성시험			
순도시험 특정 유연물질 (분해생성물 등) 기타 유연물질 총 유연물질			
용출시험			
[기타]			

뱃치 결과는 다음을 고려하여 기재한다.

- 정량적인 시험의 결과는 “기준에 적합” 또는 “적합”과 같은 일반 단어가 아니라 수치로 기재한다.
- 함량균일성시험의 경우, 10개의 검체에 대해 상대표준편차를 포함하여 각각의 분석결과 또는 범위로 기재한다. 30개 검체를 분석한 경우에는 상대표준편차를 포함하여 각각의 분석결과를 기재한다.
- 용출시험의 경우, S1 수준에서는 각 검체의 용출 결과 값 또는 범위를 기재한다. S2나 S3 수준에서는 각 검체의 용출 결과 값을 기재한다.
- 특정 유연물질의 경우, 정량한계 이상은 결과 값을 기재하고 정량한계 미만에서는 "LOQ 미만" 또는 "불검출"로 기재한다.

완제 의약품의 기준 및 시험에 포함하여야 하는 항목은?

공정서 수재 의약품은 공정서 각조 기준에 적합해야한다. 약전포럼에서 발표한 개정 내용(각조)이 포함되어 있는지 확인하고 기술한다.

적합한 시험항목의 확인은 공정서 외에도 ICH Q6A를 참고할 수 있다. 완제 의약품에 일반적으로 적용할 수 있는 시험항목은 다음과 같다(ICH Q6A) :

- 정상
- 확인시험
- 함량시험
- 분해 산물

그 외에 제형에 따른 특정 시험(예, 용출시험, 제제균일성, 수분 함량, 미생물 한도 등)을 적절하게 설정하고 타당성을 제시하여야 한다.

기준 및 시험방법에서 시험방법이 적절하게 설정되었는가? 필요한 경우, 밸리데이션을 실시하였는가? 기준 설정근거는 무엇인가?

**시험 방법 설정근거와 밸리데이션 자료는 어느 정도로 상세해야 하나?**

공정서에 수재되지 않은 시험방법은 표 또는 서술 형태의 요약자료로 제출한다. 가능한, 시험방법의 주요 변수 및 시스템 적합성시험의 기준을 포함하도록 한다. 순도시험의 경우에는 표준품을 이용하여 유연물질을 정량하거나, 유연물질의 상대반응계수(RRF)를 기재한다.

<HPLC 시험법 요약 예시>

이동상	아세토니트릴: 완충액 = 30:70 완충액 : 물 1000ml에 KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 를 6.8g을 녹이고 트리에틸아민으로 pH를 7.4±0.05로 조절
칼럼	Symtrex C8, 5 um, 150mm X 4.6mm
유량	1.5mL/분
온도	40°C
검출기	272nm UV
주입량	20uL
분석 시간	15분
유지 시간	약 8분
표준액 및 시험액	주성분으로서 0.1mg/mL을 포함하는 표준액과 시험액을 조제한다.
시스템 적합성	주성분 피크로부터 계산된 칼럼 효능은 이론단수 5000이상, 대칭계수는 2.0이하이다. 표준액을 5번 주입했을 때 주성분 피크면적에 대한 상대표준편차는 1.0% 이하이다.

각 분석 방법에 대해서는, 제3부의 밸리데이션 정보가 있는 쪽 번호를 기재하거나, 해당 쪽으로 이동할 수 있도록 한다. 공정서에 수재되지 않은 정량법의 경우에는, 아래 예와 같이 시험방법의 밸리데이션 요약표를 제시한다

	유연물질					
	A	B	C	D	E	F
특이성	주성분을 제외한 첨가제만을 포함한 검체와 특정 유연물질간에 방해가 없음(아래의 크로마토그램을 참고) 주성분 피크 순도(PDA)>0.99					
직선성	0.05-2.5% $r^2=0.999$	0.05-1.0% $r^2=0.999$	0.05-1.0% $r^2=0.999$	0.05-1.0% $r^2=0.999$	0.05-1.0% $r^2=0.999$	0.05-1.0% $r^2=0.999$
정밀성	RSD 0.6 %	RSD 0.7 %	RSD 0.3 %	RSD 0.4 %	RSD 0.6 %	RSD 0.8 %
실험실내 정밀성	RSD 0.9 %	RSD 1.1 %	RSD 0.7 %	RSD 0.6 %	RSD 1.2 %	RSD 1.3 %
정확성	96-102 %	97-101 %	95-105 %	97-102 %	98-101 %	96-103 %
정량한계	0.05 %	0.05 %	0.05 %	0.05 %	0.05 %	0.05 %
검출한계	0.02 %	0.02 %	0.02 %	0.02 %	0.02 %	0.02 %

공정서에 수재된 시험방법의 밸리데이션 및 변형에 대한 질문은 2.3.S.4를 참고한다.

#### 성상

#### 확인시험

한가지 이상의 특이적 시험을 설정한다.

#### 함량시험

#### 함량 균일성시험

#### 순도시험(분해생성물)

분해생성물은 어떤 양식으로 기재하는가?

명칭	화학명	화학 구조
[분해생성물]	[화학명]	[화학구조]

측정된 유연물질은 원료의약품의 분해생성물 또는 첨가제 혹은 중간체의 용기 및 마개와 반응하여 생성된 유연물질로 분류할 수 있다. 2.3.S.3 또는 2.3.S.4의 원료의약품에서 확인된 구조는 반복하지 않는다.

일반적으로 원료의약품 중 공정 불순물이 완제의약품의 분해생성물이 아니라면 완제의약품에서 관리 또는 규명할 필요는 없다. 신청자가 원료의약품의 합성 전구체 또는 공정 불순물을 완제의약품에서 보고하는 경우(예, 크로마토그램에 검출되거나 마커로 사용 등), 원료의약품과 동일한 수준으로 관리한다.

순도시험	허용기준	설정근거	허가용 의약품 (로트 번호)	대조약 (로트 번호)
[특정 분해생성물]			[허가제출용 배치의 결과]	
기타 분해생성물				
총 분해생성물				

제네릭의약품의 경우, 기준 설정근거로 대조약을 사용한 경우, 대조약의 분석결과를 표에 기재한다.

### 분해생성물의 허용 기준은 어떻게 설정하는가?

순도시험의 기준은 다음을 근거로 설정할 수 있다.

- 공정서 규격(주석 : 기타 유연물질의 설정 타당성은 공정서 규격에 근거할 수 없다.)
- 의약품의 품목허가·신고·심사 규정 및 ICH Q3B(R2)에 따라 아래항목을 설정한다.
  - 보고수준, 구조규명 수준, 안전성입증 수준
  - 기타 분해 생성물은 구조규명 수준과 동등 또는 그 이하로 설정
  - 특정 유연물질은 안전성입증 수준과 동등 또는 그 이하로 설정하거나 입증.

불순물의 안전성은 아래와 같이 입증한다.

- 독성 시험 자료 : 반복투여독성시험자료, 유전독성시험자료(복귀돌연변이시험, 체외염색 체이상시험), 기타 필요한 독성시험자료
- 원료 의약품의 주요 대사물
- 공정서 등 과학적 문헌
- 기허가 완제 의약품에서 확인된 유연물질 수준(일반적으로 사용기간 만료 시점 또는 만료시점 경에 대조약의 배치 분석결과)

### 완제의약품의 가혹시험을 품질평가자료요약에 기재하는가?

완제의약품의 가혹시험 결과 및 분석 방법을 피크순도와 peak purity angle을 포함하여 요약, 기재한다.

가혹 조건	함량시험 방법		순도시험 방법	
	% 함량	피크순도	확인된 분해생성물	피크순도
미처리				
[조건]				

가혹시험은 주성분이 10~30% 분해되는 것을 목표로 한다. 매우 안정한 주성분의 경우, 강제 분해산물(일반적인 조건 이상의 가혹 조건에서 실시)의 결과 요약 및 타당성입증자료를 제출한다.

## 용출시험

용출시험은 어떤 양식으로 기재하는가?

아래 표와 같이 기재한다.

시험조건	설정
시험액	
시험액의 양	
시험액의 온도	
장치	
회전수	
기준	

공정서에 수재된 시험방법이 아닌 경우, 용출시험 분석 방법의 상세기술 및 밸리데이션 자료를 제출한다.

## 2.3.P.6 표준품 및 표준물질 (Reference Standards or Materials)

1차 표준품은 어떻게 보증하는가?

원료의약품과 동일한 표준품을 사용하는 경우, 2.2.S.5를 참고한다.

공정서 표준품을 사용하는 경우, 로트 번호 등의 정보를 기재한다.

공정서 이외의 표준품을 사용하는 경우, 로트 번호와 시험성적서 발행처 및 주소, 품질 입증 정보를 기재한다.

순도시험에서 표준품을 사용하는 경우, 해당 표준품에 대한 내용도 기재한다.

## 2.3.P.7 용기 및 포장 (Container Closure System)

완제의약품의 포장 및 보관에 어떤 종류의 용기 및 포장이 사용되었는가?

용기 및 포장은 어떻게 기재하는가?

용기 및 포장에 대해 아래의 요약표로 기재한다.

각각의 포장형태별, 용기 및 마개 크기별로 제조자 및 공급자를 포함하여 기재한다.

분류	설명(포장 형태)	공급자
[구성요소]	[설명](본 재질을 사용한 포장)	
병	60ml 흰색 사각형 HDPE병(60, 100개 정제)	

사용된 용기 및 포장의 안전성은 입증되었는가?

안전성 입증 근거 자료는 무엇인가?

공정서 수재 시험방법 등으로 시험할 수 있다.

또한 동일한 포장 형태를 사용하는 기허가 의약품을 근거로 갈음할 수 있으며 시험성적서를 제출한다.

### 2.3.P.8 의약품 안정성 (Drug Product Stability)

안정성 시험에 적용된 기준 및 시험방법은?

안정성 시험 기준 및 시험방법은 어떻게 기재하는가?

아래 표와 같이 기재한다.

시험항목	기준	시험방법
성상		
함량시험		
분해생성물		
용출시험		
[기타 기준]		

완제의약품의 기준 및 시험방법과 안정성시험의 기준 및 시험방법이 상이할 경우, 이를 명시하고 타당한 근거를 제시한다.

완제의약품의 사용(유효)기간과 저장조건 설정을 위해 실시한 안정성 시험은?

#### 안정성 시험 계획서

안정성시험계획서는 어떻게 기재하는가?

아래 표로 기재한다.

함량(용량)	용기 및 포장	보존조건	시험일정	배치정보
용량1				

용기 및 포장의 속성이 제형과 관련이 있는 경우라면, 안정성 시험조건에 이를 포함한다.

**안정성시험결과의 요약**

**안정성시험결과는 어떻게 기재하는가?**

안정성 시험 결과(가속과 장기보존)는 아래의 표로 기재한다. 보관 검체를 재시험하는 경우(예, 용출기준 변경이 있는 경우), 해당 사항을 표시한다.

	가속시험(40℃/75% RH) 0,3,6개월	장기보존시험(25℃/60% RH) 0,3,6,9,12개월
[시험항목{기준}]	[결과값 증가 또는 감소 경향 확인] [결과값 범위]	[결과값 증가 또는 감소 경향 확인] [결과값 범위]

해당되는 경우 다음과 같은 특수 연구를 실시하고, 재구성용액 또는 완제의약품 복용시와 동일한 조건에서의 안정성 결과 및 시험방법을 기재한다. 사이클링 연구 수행 결과(동결-해동, 가열-냉각 연구)도 요약 설명한다.

**시판 후 안정성시험 계획서는?**

시판 후 안정성시험 계획서와 이행서약을 기재한다. 안정성시험 계획서는 아래 사항을 포함한다.

- 검체의 보존조건
- 안정성시험용 검체(포장형태 등)
- 시험 주기
- 시험 항목과 시험 일정

안정성시험 이행서약은 다음 사항을 기재한다.

- 안정성시험을 실시할 밸리데이션 배치
- 년 단위 기준으로 안정성 계획에 추가될 배치
- 연간보고서의 안정성시험 결과 및 시판된 완제 의약품의 변화 및 이상이 발견될 경우 관리방법 등에 관한 자료.

## III Appendix : 품질 심사 질의 요약

### 2.3 품질평가자료 요약

#### 서론

제품명(상품명):  
제품의 일반명:  
원료의 일반명:  
회사명:  
제형:  
함량:  
투여경로:  
적응증:  
1일 최대투여량:

#### 2.3.S 원료의약품

##### 2.3.S.1 일반 정보 (General Information)

명칭, 구조식, 분자식 및 분자량은?

한글명:  
국제일반명칭(INN: International Nonproprietary for Pharmaceutical Substances):  
공정서 수재명(공정서 수재품목의 경우):  
화학명(IUPAC 명칭):  
CAS 번호:  
구조식:  
분자식:  
분자량:

성상, 해리정수(pKa), 결정다형, 용해도(pH에 따른 영향 포함), 흡습성, 융점 및 분배계수를 포함한 물리화학적 성질은?

성상:

해리정수(pKa):

결정다형:

용해도(pH에 따른 영향 포함):

흡습성:

융점:

분배계수:

### 2.3.S.2 제조 (Manufacture)

원료의약품의 제조원은?

원료의약품의 제조 공정 및 관리는 어떻게 하는가?

### 2.3.S.3 특성 (Characterization)

원료의약품의 구조 및 특성은?

잠재적 불순물은 어떻게 확인하고 특성화했는가?

### 2.3.S.4 원료의약품의 품질관리 (Control of Drug Substance)

원료의약품의 기준은 무엇인가? 이 기준은 완제의약품 제조 및 품질에 영향을 미치는 모든 중요한 원료 의약품의 특성을 포함하는가?

각 시험항목에 대한 시험방법은 적절하게 설정되고 필요시 밸리데이션 되었는가? 허용기준 근거는 무엇인가?

### 2.3.S.5 표준품 및 표준물질 (Reference Standards or Materials)

1차 표준품은 어떻게 보증하는가?

### 2.3.S.6 용기 및 포장 시스템 (Container Closure System)

원료의약품의 보관을 위해 어떤 용기 및 포장 시스템을 사용하는가?

### 2.3.S.7 안정성 (Stability)

원료의약품의 재시험일자 (또는 사용기간) 및 보관조건을 위해 어떤 안정성 시험을 실시했는가?

## 2.3.P 완제의약품

### 2.3.P.1 완제의약품의 개요와 조성(Description and Composition of the Drug Product)

완제의약품의 개요와 조성은 어떠한가? 각 첨가제의 배합목적은?

### 2.3.P.2 개발경위 (Pharmaceutical Development)

### 2.3.P.2.1 완제의약품의 조성 (Components of the Drug Product)

#### 2.3.P.2.1.1 원료의약품 (Drug Substance)

완제의약품의 개발, 제조 또는 성능에 영향을 미치는 원료의약품의 특성 및 물리화학적 성질은?

#### 2.3.P.2.1.2 첨가제 (Excipients)

첨가제와 원료의약품 간 배합적합성의 근거자료는?

### 2.3.P.2.2 완제의약품 (Drug Product)

완제의약품의 품질에 영향을 주는 특성은?

완제의약품은 어떻게 이러한 특성을 가질 수 있도록 설계되었는가?

대체할 수 있는 제제학적 조성 및 기전을 연구하였는가?

첨가제와 그 등급은 어떻게 선택하는가?

의약품 조성은 어떻게 최적화하는가?

### 2.3.P.2.3 제조 공정 개발 (Manufacturing Process Development)

3.2.P.3에 기술된 제조 공정이 선택된 이유는 무엇인가?

완제의약품 품질은 제조 공정(단위작업; unit operations)과 어떻게 관련되는가?

주요공정 매개변수(the critical process parameters)는 어떻게 확인되고, 모니터링 되며 조절되는가?

이 공정에서 어떤 단위작업에 대한 제조규모 확대 경험이 있는가?

### 2.3.P.2.4 용기 및 포장 시스템 (Container Closure System)

제품의 품질을 보증하기 위해 필요한 용기 및 포장의 특성은 무엇인가?

### 2.3.P.3 제조 (Manufacture)

완제의약품의 제조원은?

완제의약품 제조 공정 중 단위 공정은?

허가제출용 배치의 수율은?

배치 조성이 완제의약품의 원료약품 및 그 분량을 정확하게 반영하는가? 만약 아니라면, 그 차이와 근거는?

각 단계가 완료되었음을 보증할 수 있는 공정관리는?

실생산 규모와 허가제출용 배치 크기에 차이가 있는가? 제조장비는 동일한 디자인과 작동원리 인가?

제조 규모를 확대할 경우, 제품이 모든 공정 중 시험과 최종 완제품의 규격에 적합하도록 어떠한 작동 변수가 조정되어야 하는가?

해당 공정을 실생산 규모로 확대하는 계획을 뒷받침하는 근거는?

### 2.3.P.4 첨가제의 관리 (Control of Excipients)

첨가제의 규격은 무엇이며 사용목적은 제제학적으로 타당한가?

### 2.3.P.5 완제 의약품의 관리 (Control of Drug Product)

완제의약품의 기준 및 시험방법은?

기준 및 시험방법이 의약품의 주요한 특성을 모두 포함하고 있는가?

기준 및 시험방법에서 시험방법이 적절하게 설정되었는가? 필요한 경우, 밸리데이션을 실시하였는가?

기준 설정근거는 무엇인가?

### 2.3.P.6 표준품 및 표준물질 (Reference Standards or Materials)

1차 표준품은 어떻게 보증하는가?

### 2.3.P.7 용기 및 포장 (Container Closure System)

완제의약품의 포장 및 보관에 어떤 종류의 용기 및 포장이 사용되었는가?

사용된 용기 및 포장의 안전성은 입증되었는가?

### 2.3.P.8 의약품 안정성 (Drug Product Stability)

안정성 시험에 적용된 기준 및 시험방법은?

완제의약품의 사용(유효)기간과 저장조건 설정을 위해 실시한 안정성 시험은?

시판 후 안정성시험 계획서는?

## 의약품평가지침 간행물 목록

번호	행정간행물 제목	발행연도	행정간행물번호	등록번호	발행부서
1	의약품 잔류용매 기준 가이드라인	2003	- (의약품평가지침 1)	B1-2012-2-002	의약품안전국
		2012	- (의약품평가지침 1-1)	B1-2012-2-002	의약품안전국 (의약품기준과)
2	의약품 명명법 가이드라인	2003	- (의약품평가지침 2)	B1-2010-2-007	의약품본부 (의약품규격팀)
		2010	(의약품평가지침 2-1)		의약품안전국 (의약품기준과)
3	의약품등 분석법의 밸리데이션에 대한 가이드라인 의약품등 시험방법의 밸리데이션 가이드라인	2010	11-1470000-000519-14 (의약품평가지침 3)	B1-2010-2-006	의약품안전국 (소화계약품과)
		2012	(의약품평가지침 3-1)	B1-2012-2-013	의약품안전국 (소화계약품과)
4	마약류진단키트의 기준 및 시험방법 작성 가이드라인	2004	11-1470000-000533-14 (의약품평가지침 4)	-	의약품본부 (마약신경계약품팀)
5	경구용의약품의 용출규격 설정 가이드라인	2005	11-1470000-000843-14 (의약품평가지침 5)	B1-2012-2-001	의약품본부 (마약신경계약품팀)
6	의약품의 성상표기에 대한 가이드라인	2006	11-1470000-0000929-01 (의약품평가지침 6)	B1-2005-2-001	의약품본부 (마약신경계약품팀)
7	피임제에 대한 임상시험 평가지침 [가이드라인]	2006	- (의약품평가지침 7)	B1-2010-2-014	의약품본부 (기관계용약품팀)
8	호르몬대체요법제에 대한 임상시험 평가지침 [가이드라인]	2006	- (의약품평가지침 8)	B1-2011-2-007	의약품본부 (기관계용약품팀)
9	가교시험 질의 및 응답 [해설서]	2006	- (의약품평가지침 9)	CO-2011-2-001	의약품본부 (기관계용약품팀)
10	체중조절약의 임상 평가지침 [가이드라인]	2006	- (의약품평가지침 10)	B1-2010-2-001	의약품본부 (기관계용약품팀)
11	항암제 임상시험 평가지침 [가이드라인]	2006	- (의약품평가지침 11)	B1-2006-2-001	의약품본부 (항생항암약품팀)
12	우울증치료제에 대한 임상시험 평가지침 [가이드라인]	2006	11-1470000-001230-01 (의약품평가지침 12)	B1-2006-2-002	의약품본부 (마약신경계약품팀)
13	알츠하이머형 치매 치료제에 대한 임상시험 평가지침 [가이드라인]	2007	11-1470000-001231-01 (의약품평가지침 13)	B1-2007-2-006	의약품본부 (마약신경계약품팀)
14	간질치료제에 대한 임상시험 평가지침 [가이드라인]	2007	11-1470000-001232-01 (의약품평가지침 14)	B1-2007-2-007	의약품본부 (마약신경계약품팀)
15	범불안장애치료제에 대한 임상시험 평가지침 [가이드라인]	2007	11-1470000-001233-01 (의약품평가지침 15)	B1-2007-2-002	의약품본부 (마약신경계약품팀)
16	서방성진통제 개발 및 심사에 대한 질의응답집 [해설서]	2007	11-1470000-001422-01 (의약품평가지침 16)	CO-2007-2-002	의약품본부 (마약신경계약품팀)
17	서방성진통제 평가가이드라인	2007	11-1470000-001423-01 (의약품평가지침 17)	B1-2008-2-003	의약품본부 (마약신경계약품팀)
18	의약품첨가제 평가가이드라인	2007	11-1470000-001424-01 (의약품평가지침 18)	B1-2007-2-008	의약품본부 (마약신경계약품팀)
19	의약품 국제공통기술문서 작성	2007	11-1470000-001430-01	B1-2007-2-001	의약품본부, 생물약품본부

번호	행정간행물 제목	발행 연도	행정간행물번호	등록번호	발행부서
	가이드라인Ⅲ. 품질 의약품 국제공통기술문서 가이드라인 해 설서Ⅲ. 품질 [가이드라인]		(의약품평가지침 19)		(마약신경계약품팀)
		2008	11-1470000-001696-01 (의약품평가지침 19-1)	B1-2011-2-001	의약품안전국 (마약신경계약품과)
20	소아를 대상으로 하는 임상 시험 평가지침 [가이드라인]	2007	- (의약품평가지침 20)	B1-2007-2-004	의약품본부 (기관계용약품팀)
		2013	- (의약품평가지침 20-1)	B1-2013-2-002	(허가초과의약품평가TF팀)
21	경구용 혈당강하제에 대한 임상시험 평가지침 [가이드라인]	2007	- (의약품평가지침 21)	B1-2011-2-015	의약품본부 (기관계용약품팀)
	경구 혈당강하제에 대한 임상시험 평가 가이드라인 개정	2014	- (의약품평가지침 21-1)	B1-2014-2-005	의약품심사부 (소화계약품과)
22	임상시험에 사용되는 의약품의 품질평가 가이드라인	2007	- (의약품평가지침 22)	B1-2011-2-020	의약품본부 (기관계용약품팀)
23	소아용의약품의 비임상 안전성 평가지침 [가이드라인]	2007	11-1470000-001606-01 (의약품평가지침 23)	B1-2007-2-003	의약품본부, 국립독성과학원 (마약신경계약품팀)
24	고지혈증치료제에 대한 임상시험 평가지침 [가이드라인]	2007	11-1470000-001612-01 (의약품평가지침 24)	B1-2008-2-002	의약품본부 (의약품규격팀)
25	2007 의약품우수심사기준	2007	11-1470000-001631-01 (의약품평가지침 25)	-	의약품본부 (의약품규격팀)
	2008 의약품우수심사기준	2008	- (의약품평가지침 25-1)	-	의약품안전국 (의약품기준과)
	2010 의약품우수심사기준	2010	11-1470000-2510-4 (의약품평가지침 25-2)	-	의약품안전국 (허가심사조정과)
	2011 의약품우수심사기준	2011	11-1470000-2510-14 (의약품평가지침 25-3)	-	의약품안전국 (허가심사조정과)
	2013 의약품우수심사기준	2014	(의약품평가지침 25-4)	A0-2013-2-002	의약품심사부 (의약품심사조정과)
	2014년 의약품 우수심사기준 (Good Review Practice) 표준작업지침서 [지침]	2014	(의약품평가지침 25-5)	A0-2014-2-001	의약품심사부 (의약품심사조정과)
26	항생제에 대한 임상시험 평가지침 [가이드라인]	2007	11-1470000-001636-01 (의약품평가지침 26)	B1-2010-2-015	의약품본부 (항생항암의약품팀)
		2010	11-1470000-002440-01 (의약품평가지침 26-1)	B1-2010-2-015	의약품안전국 (종양약품과)
		2012	- (의약품평가지침 26-2)	B1-2012-2-016	의약품안전국 (종양약품과)
27	의약품등의 안전성·유효성심사에 관한 규정 해설서 의약품등의 품목허가·신고·심사규정 중 의약품등의 안전성·유효성 심사 관련 해설서 [해설서]	2007	11-1470000-001637-01 (의약품평가지침 27)	C0-2009-2-001	의약품본부 (항생항암의약품팀)
		2009	- (의약품평가지침 27-1)	C0-2009-2-001	의약품안전국 (순환계약품과)
28	정신분열병치료제에 대한 임상시험 평가지침 [가이드라인]	2008	11-1470000-001644-01 (의약품평가지침 28)	B1-2008-2-001	의약품안전국 (마약신경계약품과)

번호	행정간행물 제목	발행연도	행정간행물번호	등록번호	발행부서
29	폐경후여성 골다공증의 예방 및 치료제에 대한 임상시험 평가지침 [가이드라인]	2008	11-1470000-001665-01 (의약품평가지침 29)	B1-2011-2-021	의약품안전국 (기관계용의약품과)
30	신장에 환자를 대상으로 하는 임상시험 평가지침 [가이드라인]	2008	11-1470000-001710-01 (의약품평가지침 30)	B1-2008-2-005	의약품안전국 (기관계용의약품과)
31	의약품 등 시험방법 밸리데이션에 대한 가이드라인 적용을 위한 해설서	2008	11-1470000-001693-01 (의약품평가지침 31)	C0-2011-2-007	의약품안전국 (마약신경계약품과)
		2012	- (의약품평가지침 31-1)	C0-2012-2-005	의약품안전국 (소화계약품과)
32	의약품등의 의존성 평가지침 [가이드라인]	2008	11-1470000-001715-01 (의약품평가지침 32)	B1-2008-2-004	의약품안전국 (마약신경계약품과)
33	가교자료 평가가이드라인	2008	11-1470000-001719-01 (의약품평가지침 33)	B1-2011-2-009	의약품안전국 (마약신경계약품과)
34	용량-반응시험의 설계 및 평가를 위한 가이드라인	2008	11-1470000-001750-01 (의약품평가지침 34)	B1-2009-2-006	의약품안전국 (기관계용의약품과)
35	우수의약품 개발 가이드라인	2008	11-1470000-001694-01 (의약품평가지침 35)	B1-2011-2-033	의약품안전국 (마약신경계약품과)
36	의약품 품질 위해관리 가이드라인	2008	11-1470000-001695-01 (의약품평가지침 36)	B1-2010-2-002	의약품안전국 (마약신경계약품과)
37	항암제의 임상시험계획 승인신청(IND) 및 품목허가승인신청(NDA)을 위한 비임상시험자료 심사지침	2008	- (의약품평가지침 37)	-	의약품안전국 (항생항암의약품과)
	항암제 임상시험계획(IND) 및 품목허가(NDA) 승인을 위한 비임상시험자료 심사지침 (개정판) [가이드라인]	2010	- (의약품평가지침 37-1)	B1-2010-2-019	의약품안전국 (종양약품과)
38	의약품동등성심사 해설서	2008	- (의약품평가지침 38)	C0-2008-2-002	의약품안전국 (품질동등성평가팀)
39	생물학적동등성시험기준 해설서	2008	11-1470000-001741-01 (의약품평가지침 39)	C0-2008-2-003	의약품안전국 (생물학적동등성평가과)
40	의약품 국제공통기술문서(CTD) 작성 해설서	2009	11-1470000-002410-01 (의약품평가지침 40)	C0-2009-2-002	의약품안전국 (소화계약품과)
41	고혈압치료제에 대한 임상 시험 평가지침 [가이드라인]	2009	11-1470000-002419-01 (의약품평가지침 41)	B1-2009-2-007	의약품안전국 (순환계약품과)
42	복합제 개발시 고려해야할 사항 -고혈압복합제를 중심으로 [가이드라인]	2009	11-1470000-001889-14 (의약품평가지침 42)	B1-2009-2-005	의약품안전국 (순환계약품과)
43	비교용출시험 결과보고서 작성을 위한 길라잡이 [가이드라인]	2009	- (의약품평가지침 43)	B1-2009-2-004	의약품안전국 (약효동등성과)
44	소화성궤양 치료제에 대한 임상시험 평가지침 [가이드라인]	2010	- (의약품평가지침 44)	B1-2012-2-004	의약품안전국 (소화계약품과)
45	이화학적동등성시험 결과보고서 작성을 위	2010	-	B1-2010-2-003	의약품안전국

번호	행정간행물 제목	발행연도	행정간행물번호	등록번호	발행부서
	한 길라잡이 [가이드라인]		(의약품평가지침 45)		(약효동등성과)
46	위염 치료제에 대한 임상시험 평가지침 [가이드라인]	2010	- (의약품평가지침 46)	B1-2011-2-003	의약품안전국 (소화계약품과)
47	제조방법 변경에 따른 의약품 동등성시험 가이드라인	2010	- (의약품평가지침 47)	B1-2010-2-017	의약품안전국 (약효동등성과)
48	발모제에 대한 임상시험 평가지침 [가이드라인]	2010	- (의약품평가지침 48)	B1-2010-2-018	의약품안전국 (소화계약품과)
49	치아미백제에 대한 임상시험 평가지침 [가이드라인]	2010	- (의약품평가지침 49)	B1-2010-2-020	의약품안전국 (소화계약품과)
50	경구용고형제제의 다회투여용 용기분류지침 [가이드라인]	2010	- (의약품평가지침 50)	B1-2010-2-021	의약품안전국 (소화계약품과)
51	신규서방성제제 안전성유효성 심사기준 [가이드라인]	2010	- (의약품평가지침 51)	B1-2010-2-022	의약품안전국 (순환계약품과)
52	순환계약품 복합제 심사지침 [가이드라인]	2010	- (의약품평가지침 52)	B1-2011-2-027	의약품안전국 (순환계약품과)
53	의약품품목허가신청길라잡이	2010	- (의약품평가지침 53)	-	의약품안전국 (허가심사조정과)
54	당뇨병 치료목적 복합제 심사지침 [가이드라인]	2011	- (의약품평가지침 54)	B1-2011-2-028	의약품안전국 (소화계약품과)
55	약물상호작용연구 및 표시 기재 가이드라인	2011	- (의약품평가지침 55)	B1-2011-2-029	의약품안전국 (소화계약품과)
56	의약품 용기 및 포장에 대한 적합성평가를 위한 가이드라인	2011	- (의약품평가지침 56)	B1-2011-2-030	의약품안전국 (소화계약품과)
57	「대한민국약전」 개정안 작성지침 [가이드라인]	2011	- (의약품평가지침 57)	B1-2011-2-031	의약품안전국 (의약품기준과)
58	내인성 물질의 생동성시험 권고사항 [가이드라인]	2011	- (의약품평가지침 58)	B1-2011-2-024	의약품안전국 (약효동등성과)
59	생체시료분석법 밸리데이션 해설서 [가이드라인]  검체검증 분석 가이드라인  생체시료분석법 밸리데이션 가이드라인	2011	11-1470000-002487-14 (의약품평가지침 59)	B1-2010-2-016	의약품안전국 (약효동등성과)
		2013	(의약품평가지침 59-1)	B1-2013-2-004	의약품안전국 (약효동등성과)
		2013	11-1471000-000028-01 (의약품평가지침 59-2)	B1-2013-2-007	의약품안전국 (약효동등성과)
60	항암제 성분별 생동성시험 권고사항 [가이드라인]	2011	- (의약품평가지침 60)	B1-2011-2-004	의약품안전국 (약효동등성과)
61	허가초과의약품평가 및 관리 운영지침	2011	- (의약품평가지침 61)	A0-2011-2-002	의약품안전국 (허가심사조정과)
62	항암제가교시험면제를 위한 세부지침	2010	- (의약품평가지침 62)	-	의약품안전국 (종양약품과)
		2011.3	- (의약품평가지침 62-1)	-	의약품안전국 (종양약품과)
		2011.9	- (의약품평가지침 62-2)	-	의약품안전국 (종양약품과)
		2012	- (의약품평가지침 62-3)	B1-2012-2-014	의약품안전국 (종양약품과)

번호	행정간행물 제목	발행연도	행정간행물번호	등록번호	발행부서
63	임상약리시험지침 [가이드라인]	2011	- (의약품평가지침 63)	B1-2011-2-023	의약품안전국 (순환계약품과)
64	알레르기비염치료제의 임상시험 평가지침 [가이드라인]	2011	- (의약품평가지침 64)	B1-2011-2-032	의약품안전국 (중앙약품과)
65	신약개발 제품화지원 안내서	2011	- (의약품평가지침 65)	B1-2011-2-025	제품화지원센터
66	구강 봉해정 · 구강 용해필름 개발 시 자주 묻는 질문(FAQ)	2011	- (의약품평가지침 66)	CO-2011-2-005	제품화지원센터
67	의약품 안전성약리시험 가이드라인	2012	- (의약품평가지침 67)	B1-2012-2-006	의약품안전국 (순환계약품과)
68	광학이성질체 의약품의 안전성유효성 평가 가이드라인	2012	- (의약품평가지침 68)	B1-2012-2-011	의약품안전국 (소화계약품과)
69	퀘양성대장염 치료제의 임상시험 평가가이드라인	2012	- (의약품평가지침 69)	B1-2012-2-012	의약품안전국 (소화계약품과)
70	제네릭의약품 품목허가 및 신고 해설서	2012	- (의약품평가지침 70)	-	의약품안전국 (허가심사조정과)
71	의약품등의 임상시험 수행과 품목허가를 위한 비임상시험 가이드라인	2012	- (의약품평가지침 71)	B1-2012-2-007	의약품안전국 (중앙약품과)
72	고령자를 대상으로 하는 임상시험 평가 가이드라인	2012	- (의약품평가지침 72)	B1-2012-2-015	의약품안전국 (순환계약품과)
73	골관절염치료제에 대한 임상시험 평가 가이드라인	2012	- (의약품평가지침 73)	B1-2012-2-017	의약품안전국 (순환계약품과)
74	이상지질혈증 치료목적 복합제 심사지침	2012	- (의약품평가지침 74)	A0-2012-2-003	의약품안전국 (순환계약품과)
75	원료의약품 등록제도(DMF) 해설서 제2개정판	2012	- (의약품평가지침 76)	CO-2012-2-006	의약품안전국 (허가심사조정과)
76	의약품 독성시험흐름도	2012	- (의약품평가지침 77)	CO-2012-2-009	식품의약품안전평가원 (제품화지원센터)
77	PET용 방사성의약품 평가 가이드라인	2012	- (의약품평가지침 78)	-	의약품안전국 (중앙약품과)
78	희귀의약품 관련 자주묻는 질의응답집	2012	- (의약품평가지침 79)	CO-2012-2-004	식품의약품안전평가원 (제품화지원센터)
79	성공적인 신약 개발 제품화를 위한 길라잡이	2012	- (의약품평가지침 80)	B1-2012-2-005	식품의약품안전평가원 (제품화지원센터)
80	「의약품 제품화, 이것만은 알아주세요」	2012	- (의약품평가지침 81)	CO-2012-2-010	식품의약품안전평가원 (제품화지원센터)
81	의약품 용기 및 포장에 대한 적합성평가 해설서	2013	- (의약품평가지침 82)	CO-2013-2-002	의약품심사부 (소화계약품과)
82	의약품의 면역독성 평가 가이드라인	2013	- (의약품평가지침 83)	B1-2013-2-005	의약품심사부 (순환계약품과)
83	신생아 및 미숙아를 대상으로 하는 임상시험 평가 가이드라인	2013	- (의약품평가지침 84)	B1-2013-2-001	의약품심사부 (허가초과의약품평가IF팀)
84	위식도역류질환 치료제의 임상시험 평가 가이드라인	2014	- (의약품평가지침 85)	B1-2014-2-003	의약품심사부 (소화계약품과)

번호	행정간행물 제목	발행 연도	행정간행물번호	등록번호	발행부서
85	질의 응답식 품질심사(QbR) 가이드라인	2014	- (의약품평가지침 86)	B1-2014-2-004	의약품심사부 (소화계약품과)

의약품 평가지침  
질의응답식 품질심사(QbR) 가이드라인

---

발행일	2014년 8월
발행인	의약품심사부장 이선희
발행위원	박인숙, 김은정, 송영미, 김영림, 김은경, 손경훈, 이경신, 임종미, 박정현, 김동환, 구민지, 김지예, 유지혜, 윤나영
발행처	식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 의약품심사부 소화계약품과

---

식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 의약품심사부 소화계약품과  
Tel : 043-719-3101~15, Fax : 043-719-3100