

<국내 제조소>

의약품 제조 및 품질관리기준(GMP)
정기약사감시 주요 보완사례('15~'17)(Ⅱ)

2017. 12.



식품의약품안전처

의약품안전국 의약품관리과

이 문서는 2014년 7월 의약품실사상호협력기구(PIC/S) 가입 이후 2015년부터 2017년까지 실시한 의약품 제조업체 정기약사감시에서 확인된 주요 제조 및 품질관리기준(GMP) 주요 보완사례를 국내 제조업체 및 약사감시원에게 소개함으로써 관련 업계의 이해를 돕고, 약사감시행정의 일관성 및 투명성을 확보하기 위한 것입니다.

또한, 이 문서는 현재까지의 규정과 약사감시 경험 등에 근거한 것이므로 새로운 과학적 근거가 있을 경우 또는 관련 규정의 개정에 따라 추후 변경될 수 있으며, 법적 효력이 있는 사항이 아니며 개별 사항에 따라 다르게 평가될 수 있음을 알려드립니다.

※ 의견이 있을 경우 아래로 문의하시기 바랍니다.

담당부서	식품의약품안전처, 의약품안전국 의약품관리과
연 락 처	주소: 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187 전화: 043-719-2652, 2663 팩스: 043-719-2752

목 차

1. 의약품 제조소(GMP) 정기감시 현황	4
2. 주요 지적사례	
I. 시설관리	5
II. 환경관리	6
III. 조직	7
IV. 기준서	8
V. 문서	9
VI. 밸리데이션	10
VII. 품질관리	11
VIII. 제조관리	12
VI. 기타	13

1 의약품 제조소(GMP) 정기감시 현황

I. 감시 개요

식약처는 의약품 제조단계에서의 품질 위해 최소화를 위해 국내 모든 의약품 제조소를 대상으로 정기 현장감시를 실시하고 있습니다.

특히 2014년 7월 의약품실사상호협력기구(PIC/S) 가입으로 3년 유효기간의 제조 및 품질관리기준(GMP) 적합판정서 발급을 위해 완제 및 원료 의약품 제조소에 대해서는 2015년부터 3년 주기의 정기감시와 GMP 적합판정 평가를 연계하여 실시하고 있습니다.

II. 주요 현황

2015년부터 2017년까지 3년간 국내 완제 및 원료의약품 제조소에 대한 정기감시 결과 확인된 의약품 제조 및 품질관리기준(GMP) 중대·중요 지적사항은 아래와 같습니다.

< 위반유형별 >

순위	1	2	3	4	5
위반내용	기준서미준수	품질검사미실시	기록서허위작성	허가사항미변경	기타
비중(%)	41%	15%	15%	8%	21%

< GMP 평가항목별 >

순위	1	2	3	4	5
GMP 평가항목	7.1 시험관리	8.1 제조관리	6. 밸리데이션	5.1 문서관리	기타
비중(%)	41%	16%	15%	6%	22%

2 | 주요사례

- ◆ 동 사례집은 정기감시에서 확인된 중대·중요 지적사항 사례를 평가항목 별로 분류하여 제시하는 내용으로 작성되어 있습니다.
- ◆ 다만, 개별 행위의 GMP 준수 적정 여부는 감시 당시 확인된 구체적 내용, 상황, 허가사항 등을 종합적으로 검토하여 판단하여야 하므로, 동 사례는 참고 사항으로만 활용하시기 바랍니다.

1. 시설 관리

1.1 제조시설 · 장비

【관련규정】

- ☞ 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표1] 2.1. 시설관리
「의약품 등의 제조업 및 수입자의 시설기준령」 제3조

- 자사 기준에 따라 중요 제조 장비로 분류한 충전기, 건조기 등에 대해 적격성 평가를 실시하지 않고 제조에 사용함
- 제조에 필요한 제조용수 제조시설, 제조 장비(타정기 등)을 갖추지 아니함

1.2 시험시설

【관련규정】

- ☞ 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표1] 2.1. 시설관리
「의약품 등의 제조업 및 수입자의 시설기준령 시행규칙」 제11조제1항

- 의약품 시험 수탁자의 범위를 벗어나는 자에게 시험 위탁함
- 시험에 필요한 일부 시험장비(UV측정기 등)을 갖추지 아니함

II. 환경 관리

2.1. 청정도 관리

【관련규정】

☞ 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표1] 2.3. 환경관리 가.

- 자사 청정도 관리 기준서에 따라 청정도 A등급 지역에 대한 환경모니터링을 작업 중에 실시하여야 하나, 작업 중 환경모니터링 미실시
- 자사 청정도 관리 기준서에는 청정도 A등급 작업장에 대해 작업시마다 환경모니터링을 실시하도록 정해져 있으나 정기적인 모니터링만 실시함
- 자사 청정도 관리 기준서에 따라 청정도 D등급 지역에 대해 부유입자를 3개월마다 측정하여야 하나 부유입자 측정 장치 고장으로 실시하지 않음
- 청정작업실의 미생물 모니터링 결과보고서에 표면균 측정값을 사실과 다르게 기재함
 - * 보고서에 기재된 표면균 측정값은 49 CFU/25cm²이었으나, 근거자료 확인 결과 50CFU/25cm² 초과 (자사 표면균 관리기준은 50CFU/25cm² 이하로 설정되어 있음)

2.2. 차압 관리

【관련규정】

☞ 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표1] 2.3. 환경관리 나.

- 청정등급이 변경되는 지역 간의 차압을 자사 기준서에 정해진 기준에 맞게 유지하지 않음
- 작업실의 차압을 실제 확인하지 않고 허위로 기록함

2.3. 온·습도 관리

【관련규정】

☞ 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표1] 2.3. 환경관리 다.

- 작업실에 온·습도를 측정할 수 있는 장치가 설치되지 않아 제조조건에 맞는 온습도가 유지되는지 점검할 수 없었음
- 저온창고의 온·습도는 온습도 기록지를 첨부하여 일일 점검하도록 되어 있으나 온습도 기록지를 확인하지 않고 온습도가 유지되고 있다고 점검기록함

III. 조직

3.1. 조직의 구성

【관련규정】

☞ 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표1] 3.1 조직의 구성

- 제조소에 제조부서 및 품질(보증)부서 책임자와 품질부서 직원 1명만 두는 등 적절한 제조 및 품질관리 업무 수행 인원을 배치하지 아니함

3.2. 제조부서 책임자 업무

【관련규정】

☞ 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표1] 3.2 제조부서 책임자
「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표1] 4.3 제조관리기준서

- 작업실의 차압이 관리기준에서 벗어난 일탈이 발생하였음에도 일탈관리 기준서에 따라 조치하지 아니함
- 반제품 보관실의 온·습도가 여러 번 정해진 기준을 벗어나는 일탈이 발생했음에도 일탈관리기준서에 따라 조치하지 아니함

- 원료약품 재고기록카드를 사용하여 재고를 관리하도록 기준서에 정하고 있으나 원료 일정량에 대해 재고기록카드를 작성하지 아니함

3.3. 품질(보증)부서 책임자 업무

【관련규정】

- ☞ 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표1] 3.3 품질(보증)부서 책임자
「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표1] 4.2 품질관리기준서
「의약품 등의 제조업 및 수입자의 시설기준령 시행규칙」 제11조

- 원료 시험이 시험지시서에 따라 진행되는지 점검·확인하지 않고 거짓으로 작성된 시험성적서를 검토하여 적합 판정함
- 시험 수탁자는 시험성적서를 작성하지 아니하고, 위탁자는 수탁자로부터 시험성적서를 받아 갖추어 두지 않는 등 수탁자에 대한 관리감독을 철저히 하지 아니함
- 제조 수탁자 평가 시 기준서에 정한 기준에 맞지 아니함에도 적합으로 평가하는 등 수탁자 관리를 철저히 하지 아니함

IV. 기준서

4.1. 제품표준서

【관련규정】

- ☞ 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표1] 4.1 제품표준서

- 일부 품목의 제품표준서를 갖추어 두지 않고 해당 품목을 제조함

V. 문서

5.1. 문서관리규정

【관련규정】

☞ 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표1] 5.1 문서의 작성 가. 마.

- 문서관리규정을 갖추어 두지 아니함
- 모든 문서는 최근에 개정하여 현재 유효한 것만 보관하여야 하며, 개정 전의 것은 '무효본'임을 표시하고 무효일자를 기록한 후 일정기간 보관 후 폐기하도록 문서관리기준서에 정해져 있음에도 사무실에 폐기대상인 개정 전 문서관리규정이 비치되어 있음

5.2. 기록문서 작성

【관련규정】

☞ 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표1] 5.1 문서의 작성 라.

- 모든 기록문서는 작업과 동시에 작성되어야 함에도 사무실에서 수년전 날짜로 최근에 작성된 제조장비 점검기록표 등의 기록문서가 발견됨
- 작업실의 차압기록, 제조기록서 등을 작성하면서 일부 기록을 문서관리 절차에 따라 수정·작성하지 않고 임의로 폐기하고 재작성하여 교체함
- 작업실의 차압기록을 문서관리규정에 따라 수정하지 않고 재작성하여 교체함
- 시험성적서 작성 시 일부 항목을 연필로 작성·수정함

VI. 밸리데이션

6.1. 공정밸리데이션

【관련규정】

- ☞ 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표1] 6.2 공정 밸리데이션
「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」 [별표1] 무균의약품 제조 13.

- 품목별로 공정 밸리데이션을 실시하지 아니함
- 정기적 무균공정 밸리데이션 시 실제 제조공정(충전방법, 바이알용량 등)을 고려하지 않고 시험조건을 설정하여 실시함

6.2. 시험방법 밸리데이션

【관련규정】

- ☞ 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표1] 6.3 시험방법 밸리데이션

- 타당한 사유(시험방법 밸리데이션 생략 대상에 해당 등) 없이 품목별로 또는 일부 항목에 대한 시험방법 밸리데이션을 실시하지 아니함

6.3. 세척 밸리데이션

【관련규정】

- ☞ 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표1] 6.4 세척밸리데이션

- 품목별로 또는 일부 기계·설비에 대한 세척밸리데이션을 실시하지 아니함

6.4. 제조지원설비 밸리데이션

【관련규정】

- ☞ 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표1] 6.5 제조지원설비 밸리데이션
「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표1의2] 12.5 제조지원설비 밸리데이션

- 제조지원설비(공기조화장치, 압축공기설비)에 대한 밸리데이션을 실시하지 아니함

Ⅶ. 품질관리

7.1. 시험관리

【관련규정】

- ☞ 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표1] 7.1 시험관리
「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표1의2] 11.1 시험관리

- 시험성적서를 검토하고 제품의 출하를 승인하여야 하나, 완제품에 대한 품질검사를 실시하지 않거나 시험성적서를 작성하지 않고 출하함
- 원료 및 완제품의 시험을 허가받은 규격과 다르게 시험방법을 변경하여 실시하거나 타당한 사유 없이 일부 항목의 시험을 실시하지 아니함
- 시험지시서에 기재된 시험방법에 따라 시험을 실시하지 않음
 - * 시험지시서에 명시된 컬럼의 규격과 상이한 규격의 컬럼 사용하여 시험
- 원료 시험결과 허가받은 규격에 적합하지 않음에도 적합으로 판정하고 의약품 제조에 사용함
- 원료 시험성적서 작성 시 일부 항목의 시험일자를 거짓으로 기재
- 원료 품질관리에 필요한 시험기기를 갖추지 않았음에도, 해당 시험을 실시한 것으로 시험성적서 허위 작성
- 시험지시서의 검체 채취량 기재란에 검체 채취량을 기재하지 아니함
- 검체 채취를 하지 않은 원료에 대해 검체를 채취한 것으로 표시
- 주성분 보관용 검체를 보관하지 아니함
- 사용기한이 경과한 표준품을 별도 조치 없이 보관·사용함

7.2. 안정성 시험

【관련규정】

☞ 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표1] 7.2 안정성 시험

- 시판용 최초 3개 제조단위에 대하여 안정성 시험을 실시하지 않거나
정당한 사유 없이 중단함
- 시판 후 안정성 시험 시 일부 항목의 시험일자보다 앞선 날짜에 적합 판정

VIII. 제조관리

8.1. 제조공정관리

【관련규정】

☞ 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표1] 8.1 제조공정관리

「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」 [별표1] 무균의약품 제조

- 청정도 B 등급의 작업환경에서 무균 원료를 용기에 충전함
- 원료의약품 멸균공정 전 바이오버든을 점검하지 아니하고 제조함
- 실제 제조한 내용대로 제조기록서를 작성하지 아니함
 - * 공정검사 시간 및 결과를 사실과 다르게 기재, 공정 수율을 확인하지 않았음에도 임의로 기재, 완제품을 재가공하였음에도 해당 기록 미기재, 원료의 시험번호 허위 기재, 제조장비의 운전속도를 측정할 수 없음에도 불구하고 속도 값을 기재
- 방습제를 사용하도록 제조지시서에 기재되어 있으나 이에 따르지 않고
질소를 충전하여 제조함
- 제조기록서를 작성하지 않거나 기록서에 일부 내용을 기재하지 아니함
 - * 제조기록서 미작성, 일부 원료약품의 분량 미기재, 포장공정 작업자 및 담당자 서명 누락, 작업실 및 제조장비가 오염되지 않았음을 확인한 내용 미기재

- 주성분의 실제 사용량이 기준량과 다름에도 불구하고 타당한 사유 및 사용량 산출 근거 등을 기재하지 아니함
- 제조기록서 상에 칭량이 완료되어 보관 중인 것으로 기재되어 있으나 실제 제조에 투입 대기 중인 원료를 확인할 수 없었음
- 사용기한이 지난 원료를 의약품 제조에 사용함
- 해당 작업에 종사하지 않는 사람의 작업소 출입 제한을 위해 자사 기준서에 외부 방문자의 작업소 출입 시 그 내용을 기록하도록 되어 있으나, 일부 방문자의 출입에 대해 기록하지 아니함

8.2. 반품 및 재포장

【관련규정】

☞ 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표1] 8.3. 반품 및 재포장

- 반품된 제품의 입고 및 처리에 대한 기록을 작성하지 아니함

IX. 기타

9.1. 제조위생관리

【관련규정】

☞ 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표1] 9.1 작업원의 위생

- 청정구역과 작업의 종류에 따라 규정된 작업복 등을 착용하여야 하나, 청정도 C등급 구역에서 작업복을 착용 후 청정도 B등급 구역에 입실하여 작업함

9.2. 불만처리 및 제품회수

【관련규정】

☞ 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표1] 11. 불만처리 및 제품회수

- 소비자로부터 불만을 접수하고도 자사 기준서에 따라 불만보고서를 작성하고 회신하지 않았으며, 이후 동일 제품 불만을 접수하고도 원인 조사 및 조치를 적절히 하지 아니함.
- 위해가 발생하였거나 발생할 우려가 있을 경우 시중 유통 중인 제품에 대하여 위해등급, 회수·폐기 절차 등에 대한 규정이 없었음

9.3. 변경관리

【관련규정】

☞ 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표1] 13. 변경관리

[변경관리]

- 변경관리 기준서를 작성하여 갖추어두지 아니함
- 제조용수시스템으로부터 새로운 사용점을 추가하였으나 변경관리 실시하지 않음
- 공정밸리데이션을 통해 검증된 제조방법을 일부 변경하여 제조하였으나 변경관리를 실시하지 않음
- 중요 제조장비를 변경하여 제조하였으나 변경관리를 실시하지 않음

9.4. 교육 및 훈련

【관련규정】

☞ 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표1] 14. 교육 및 훈련

- 기준서에 따라 작업원이 맡은 바 업무를 효율적으로 수행할 수 있도록 필요한 교육을 실시하지 아니함