

醫藥品 製造에서의 品質確保

金 吉 洙

國 立 保 健 院

醫藥品の 製造段階에서 品質保證을 爲하여 最近 GMP(Good Manufacturing Practice)라는 말이 흔히 使用되고 있으며 世界各國에서도 優秀醫藥品 生産을 爲하여 GMP의 理念에 따라 製造管理를 하고 있으며 우리나라에서도 生産業所에서 自發的인 實施를 獎勵하고 있으나 1985년부터는 法的規制에 따라 施行할 豫定인 것으로 알고 있다.

醫藥品이 品質確保에 있어서의 製造部門의 役割은 GMP를 떠나서는 生覺할 수 없으며 또한 이것이 主體가 될 수 없으나 그 位置를 明確히 하기 爲하여 醫藥品の 品質 및 醫藥品の 品質에 對한 製造部門의 關與에 對하여 말하고자 한다.

良好한 醫療를 達成하기 爲한 優秀醫藥品이란 有効性 및 安全性을 基本으로 하며 이것을 維持하기 爲한 要因으로서 安定性, 均質性 및 使用性 등이 있으며 이와같은 것을 基準으로 評價된다고 生覺할 수 있으며 이와 關聯된 醫藥品の 特性을 品質이라 하고 이를 基盤으로 좋은 醫藥品을 만들기 爲하여 計劃을 樹立하고 그대로 實行하고 그 結果를 確認하여 是正하여 나가는 것을 品質管理라 하며 品質管理의 核心이 되는 것이 品質保證이며 다시 말하여 消費者가 安心하고 購入할 수 있고 이를 使用하여 滿足感을 가질 수 있는 品質을 保證하는 것이 品質保證이다.

여기서 말하는 醫藥品이란 單純한 化學物質로 構成된 藥品이 아니고 그들을 保護하는 收容容器, 包裝材料 및 表示材料(label등), 添付文書等を 包含하여 構成되는 것으로 生覺할 수 있다. 直接容器包裝材料의 品質은 內容醫藥品の 品質과 密接한 關係가 있으며 또한 表示材料 및 添付文書의 內容 및 正確性은 內容醫藥品の 品質과 同等한 重要性을 지니고 있다고 말할 수 있다. 따라서 醫藥品の 品質確保는 內容藥物, 容器, 被包材料, 表示 添付文書의 綜合된 品質을 保證하므로서 達成될 수 있다.

醫藥品の 品質은 研究開發過程에서 基本骨格이 設定되어 製造에 依하여 그 製品에 賦與되어 具體化되는 것이다.

品質에는 그 製品이 本來 갖추어야 할 目標의 品質이 있고 그 目標를 具體化하기 위하여 品質設計를 하게 되며 設計內容에 따라 製造하게 된다. 設計品質은 製品으로서의 品質, 性能이며 製造品質은 個個의 製造 lot 또는 lot內的 個個製品의 品質, 性能을 말한다.

醫藥品の 設計品質은 製造承認段階에서 嚴密히 規定되어 製造條件에 따라 變化를 받는 部分은 적으나 製造過程에서 달라지는 部分이 조금이라도 있으면 그 要因을 파악하여 管理해 나가는 것이 重要하며 이것이 製造上 品質確保를 위한 主要한 役割이다.

研究開發段階에서의 製品設計에는 그 醫藥品の 有効性, 安全性에 關한 本質的인 事項外 製造할 때의 製造方法, 建物, 設備, 管理 point, 品質評價方法등 基本的인 事項이 包含된다.

醫藥品の 本質的인 設計

醫藥品の 有効성과 安全性에 關한 本質的인 事項에 對하여는 研究開發段階에서 嚴密한 試驗, 研究를 거쳐 그 結果를 基盤으로 하여 決定한다. 即

1. 藥効, 藥理
2. 効能, 效果
3. 用法, 用量
4. 本質에 關係되는 安全性
5. 使用上の 注意
6. 製劑의 處方, 成分, 分量

醫藥品製造의 基本的 部分의 設計

研究開發段階에 있어서는 그 醫藥品이 具備하여야 할 本質的인 部分을 明確히 함과 동시에 그 醫藥品을 製品化하기 위하여 工業化에 關한 研究도 同時에 이루어 진다. 即

1. 製造方法
2. 工程管理方法
3. 建物, 機械設備
4. 規格 및 試驗方法
5. 直接容器, 被包와 包裝作業方法
6. 表示內容, 表示材料
7. 安定性 및 貯藏方法 有効期間 또는 使用期間

等에 關한 研究가 이에 屬한다. 이들 內容에 對하여는 工業化에 있어서 누락 또는 착오가 없도록 充分히 研究檢討되어 製造時的 標準이 設定되게 된다. 工業化段階에서 設定되는 上記의 內容은 目標로 하는 品質의 醫藥品을 製造하기 爲한 技術의 根據가 明確하고 適切하고 妥當한 것이어야 한다.

設計品質의 變動要因

設計段階에서 設定되는 標準은 그 製品을 製造하기 爲한 基本骨格이 되어야 할 것이다. 實際 生産에 임한 作業方法과 그 管理 point 등이 具體的으로 細部に 이르기까지는 充分히 規

定할 수 없는 일이 많다. 卽 設計段階에서 設定된 內容에 따라 製造를 하였을 境遇 目標로 한 品質이 모두 生産에 투입되도록 갖추어졌다고 말할 수 없다. 이것은 設計의 內容不足이라는 것 보다는 오히려 品質設計 自體가 가지는 限界에 依한 것이라고 말할 수 있다. 例로서 生産을 繼續하는 過程에서 設計品質대로의 原材料가 安定하게 入荷하고 機械設備가 設計대로 長期間 安定稼動을 계속하고 또한 設計된 作業標準대로 作業을 할 경우에는 變動要因이 적어진다.

品質變動要因과 그 管理

製造時的 品質은 좁은 意味로서는 製造工程에서 設計品質대로 製品을 製造하여 醫藥品 安全性, 有効性을 確保하는 것으로 解釋된다. 그러나 實際로는 設計時에 設定된 標準이 製造時에 다시 檢討되어 設計時에는 알려지지 않았던 變動要因을 把握하고 製造에 임하여 嚴密한 管理를 하여 實際的이고 보다 精度가 높은 標準으로 되어가는 것이다.

製造部門에서 이와 같은 役割을 수행하는 것이 製造에 있어서의 品質確保를 위한 重要課題이다.

製造工程에 關與하는 要因中 品質評價方法, 製造方法, 原材料·建物, 機械設備, 用役 energy 등은 設計段階에서 基本骨格이 定해지는 것이지만 實際 製造에 임했을 때는 이와 같은 要因이 變하여 製品品質에 影響을 미치는 것이 現實이다.

1. 品質評價方法: 規格 및 試驗方法은 原材料 및 製造工程이 이미 定해진대로 管理된다는 가정하에 設定되어 있고 規格項目, 抜取檢査의 sampling量 등도 定하여진 것이다. 이러한 前提條件을 초월한 品質異常은 檢出할 수 없는 境遇가 많다.

2. 標準操作法(standard operating procedure): 設計段階에서 標準操作法, 製造法の 모든 要因을 망라하여 管理 point를 빠짐없이 記述한다는 것은 不可能한 境遇가 많다. 그래서 長期間의 製造實績에 의하여 새로운 要因이 發見되고 이에 따라 管理 point를 追加하지 않으면 안될 경우도 있으며 또한 設備, 原材料의 變化等 生産을 계속하는 過程에서 처음의 標準操作法으로는 不適合事項이 發生하여 變更하지 않으면 안될 경우도 있다.

3. 原材料: 設計段階에서 設定된 原材料의 品質規格은 必要한 項目을 網羅하고 있다고는 할 수 없기 때문에 原材料에 豫想外의 變化가 있을 때는 製品의 規格試驗結果가 適合하더라도 使用不可能할 때가 있고 製造工程에서의 trouble의 原因이 될 때도 있다. 또한 原材料의 生産業所에서 工程이 變更되었을 경우에는 品質檢査項目에 대하여 檢討하지 않으면 收納側에서는 生産業所의 變更에 關한 情報를 充分히 把握할 수 없는 경우도 있다.

4. 建物·機械設備: 처음 設計仕様대로 安定稼動하는 期間에는 限界가 있으며 規程에 따른 保守, 點檢外에 經驗과 技術的 判斷을 바탕으로 對處할 必要가 있으며 또한 처음의 設計대로는 操作하기 어렵거나 使用하기 힘든 일도 있으므로 生産을 通하여 추적 考察해 나가는 일이 必要하다.

5. 用役 energy : 所定の 範圍內에서 品質의 것이 供給되는 것을 前提로 하고 있으나 미리 定한 範圍外의 水質, energy가 供給되었을 때에는 製品品質에도 영향을 미치는 경우가 있기 때문에 製造에 임했을 때에는 注意가 必要하다.

製造行爲는 定型의反復作業(monotonous repetition work)이라고 速斷하기 쉬우나 이와같이 製造工程에서는 많은 變動要因이 잠재하고 있고 이것을 注意깊게 觀察하고 分析하여 管理해 나가지 않으면 안된다. 이를 위해서는 高度의 技術과 經驗, 精密한 管理가 必要하다.

製造品質과 設計의 關係

위에서와 같이 設計品質中에는 基本的인 生覺 및 骨格만으로 構成되어 있으며 設計대로 製造하였을 때 나타나는 變動의 여러가지 樣相의 制御 및 管理는 製造의 重大한 課題로 생각하고 있지 않으면 안 될 것이다. 即 設計品質은 製造에 옮겼을 때 나타나는 모든 變動의 要因을 網羅할 수 없는 것이 現實이며 製造現場에서는 교차하여 出現하는 일이 있어 設計時에는 豫測할 수 없다.

設計品質을 確保하기 위하여 設計段階에서 基本的 事項이 指示된 것에 대하여 製造에 임하였을 때 그 管理 point를 明確히 하여 變動要因을 적게하는 것이 製造部門이 할 製造技術上의 問題이다.

製造品質

製造行爲는 技術의 基盤에 따라 사람이 行하는 組織的 定型의反復行爲라고 말할 수 있다. 따라서 製造에 있어서의 品質確保중 가장 重要한 것은 그 基盤이 되는 技術 즉 製造에 있어서의 標準의 科學的根據, 妥當성과 이를 行하는 사람이다.

製造에 關係하는 사람은 作業者및 管理監督者로 分類할 수 있다. 作業者는 直接 製造에 참여하고 이를 만드는 사람이므로 製品 品質에 對하여 가장 큰 영향을 미치나 사람은 本質의으로 錯誤, 過誤를 일으키는 경향이 있으며 이러한 것에 留意하지 않으면 안된다. 이를 爲하여 過誤가 發生하기 어려운 作業方法, 作業 system의 確立, 作業者에 對한 표준작업법의 遵守, 工程의 管理 point의 理解를 위한 教育, 訓練이 重要하다.

過誤나 不正確한 일이 發生하지 않도록 하기 위하여는 管理組織, 製造 system, 作業方法, 機械設備, 環境을 整備하는 것이 必要하지만 이와같은 製造管理 system의 整備는 管理監督者의 役割로서 이것이 製造에 있어서의 品質確保上 가장 重要한 뜻을 가진 것이다.

GMP의 誕生

製造에 있어서의 品質保證은 原材料의 受入으로부터 製品의 出荷에 이르기까지 製造工程 全般에 걸쳐 잘못이 없어야 하고 不良品の 發生이 없도록 모든 角度에서 組織的이고 技術的으로 管理하여야 만이 비로소 이룩할 수 있으며 이와같이 管理方式을 定하고 實施하는 것이

所謂 GMP 思想이라 할 수 있다.

世界에서 처음으로 GMP 思想이 싹트기 시작한 것은 美國의 製藥工業準會(PMA, Pharmaceutical Manufacturing Association)에서이다. 即, 1950年代 後半 consumerism의 물결이 製藥產業에 미치게 되어 美國의 製造會社가 頻繁한 訴訟을 當하게 됨으로서 1958年 PMA의 品質保證委員會(Quality Assurance Committee)가 設置되었으며 委員會가 製造 및 品質管理의 檢討와 이에 對한 實情을 調査한 後 1961年 PMA의 自發的인 GMP guide를 作成하였다. 그後 1962年 醫藥品の 規格을 詳細하게 規定한 “食品, 醫藥品, 化粧品修正法”이 탄생하게 되었으며 本法의 501條中에 “Current GMP (最新 GMP)에 따라 製造되지 않은 藥은 不良藥品으로 간주한다.”라고 規定하여 GMP를 法的으로 뒷받침하게 되었다. 이 條項을 基礎로 하여 FDA는 GMP의 法規定의 作成에 着手하여 美國內 醫藥品の 回收事例 事故事例에 關한 製造管理上의 問題點을 詳細히 追求·調査하여 이들의 結果에 따라 製造管理上 留意해야 할 事項을 1963年 GMP로서 體系的으로 綜合하였으며 1978年 改訂된 GMP에서는 20,000件에 달하는 inspection結果 및 1,200件 以上の 回收事例의 調査結果가 反映되고 있다.

한편 各國에서도 1960年代에는 醫藥品, 化粧品 特히 非無菌製劑의 微生物汚染에 依한 事故가 發生하여 이들 事故를 契機로 WHO에서도 GMP概念이 採擇되어 1969年 7月の 제22회 總會의 決定에 따라 各國에 書翰을 보내어 다음과 같은 事項을 勸告하였다.

- 1) 各國에 GMP를 採用할 것.
- 2) 國際貿易에 있어서 醫藥品の 品質에 關한 證明制度를 이것으로 適用할 것.

그 後 各國에서 獨自的인 GMP가 制定되었으며 特히 1972年 美國 FDA는 美國에 輸出하는 外國企業에 對하여 WHO 또는 FDA의 GMP에 따라 製造되고 있다는 事實證明에 따라 登錄하는 趣旨의 規制案을 發表하였다.

現在 世界各國中 獨自的 GMP를 制定하고 있는 國家는 美國을 비롯하여 호주, 캐나다, 덴마크, 프랑스, 이탈리아, 일본, 뉴질랜드, 스위스, 오스트리아, 필란드, 노르웨이, 스웨덴, 영국 등이며 이들 各國의 GMP가 그 目的으로 하는 것은 同一하나 規定의 細部內容에는 若干의 差異가 있다. 그것은

1. 各國의 藥事行政制度의 相違
2. 各國의 醫藥品製造業界의 特殊性
3. 國民性的 相違
4. 各國의 技術水準의 相違

등에 의한 것이다.

의 醫藥品 製造에 있어서 製造方法, 品質評價의 方法은 勿論 그 管理의 point와 system 및 建物·機械設備도 모두 技術의 基礎에 따라 定해지는 것으로서 이 技術의 基礎는 綜合的 藥學研究에 依한 것이다. 따라서 이들의 綜合體라고 말할 수 있는 GMP는 藥學의 技術的 基礎下에 비로소 산 規範이 되며 더욱더 發展할 것으로 生覺된다.