

가이드라인 등록번호

[안내서-1020-01]

# 첨단바이오의약품 제조 및 품질관리기준 가이드라인

2020년 2월



식품의약품안전처

바이오생약국 바이오의약품품질관리과

# 지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

첨단바이오의약품 제조 및 품질관리기준 가이드라인

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

<b>등록대상 여부</b>	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 : _____ )	
	<input type="checkbox"/> 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 1년 이내 한시적 적용 또는 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
<b>지침서·안내서 구분</b>	<input type="checkbox"/> 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오
<b>기타 확인 사항</b>	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	

상기 사항에 대하여 확인하였음.

2020년 2월 25일

담당자  
확 인(부서장)

박동현  
채규한

이 안내서는 첨단바이오의약품 제조 및 품질관리기준에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식 ('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 또한, 본 안내서는 2020년 2월 ○일 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ "민원인 안내서"란 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것 (식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전처 바이오생약국 바이오의약품품질관리과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-3658

팩스번호: 043-719-3650

# 목 차

<b>1. 개요</b> .....	<b>1</b>
1.1 적용범위 .....	1
1.2 일반 원칙 .....	3
<b>2. 위험기반 접근방법</b> .....	<b>6</b>
2.1 개요 .....	6
2.2 첨단바이오횜약품 제조업자에 의한 위험기반 접근방식의 적용 .....	6
2.3 위험기반 접근방법 적용의 예 .....	8
2.3.1 원자재와 관련한 위험기반 접근방법 .....	8
2.3.2 시험정책과 관련된 위험기반 접근방법 .....	9
<b>3. 작업원</b> .....	<b>11</b>
3.1 일반 원칙 .....	11
3.2 교육훈련 .....	11
3.3 위생 .....	12
<b>4. 시설</b> .....	<b>15</b>
4.1 일반 원칙 .....	15
4.2 다품목 제조 시설 .....	16
4.2.1 공간상 분리 .....	16
4.2.2 시간상 분리 .....	18
4.3 제조구역 .....	18
4.3.1 설계 및 건설 .....	18
4.3.2 무균적 환경 .....	19
4.3.3 환경 모니터링 .....	21
4.3.4 배수구 .....	25
4.4 보관구역 .....	25
4.5 품질관리 구역 .....	26
4.6 기타 구역 .....	26

<b>5. 장비</b> .....	<b>27</b>
5.1 일반 원칙 .....	27
5.2 유지보수, 청소, 수리 .....	28
<b>6. 문서화</b> .....	<b>29</b>
6.1 일반 원칙 .....	29
6.2 기준규격 및 작업지시서 .....	30
6.3 기록 및 보고서 .....	33
6.4 기타 문서 .....	35
6.5 문서의 보존 .....	36
6.6 자료의 추적성 .....	36
<b>7. 출발물질 및 원자재</b> .....	<b>38</b>
7.1 일반 원칙 .....	38
7.2 원자재 .....	38
7.3 출발물질 .....	40
<b>8. 시드롯트 및 세포은행 시스템</b> .....	<b>44</b>
<b>9. 제조</b> .....	<b>46</b>
9.1 일반 원칙 .....	46
9.2 입고 원자재 및 제품의 취급 .....	46
9.3 지원 설비 .....	48
9.3.1 용수 .....	48
9.3.2 의료용 가스 .....	48
9.3.3 청정증기 .....	49
9.4 제조 중 교차오염 방지 .....	49
9.5 무균 제조 .....	51
9.5.1 일반 원칙 .....	51
9.5.2 무균공정 밸리데이션 .....	53
9.5.3 멸균 .....	55

9.6 기타 작업 원칙 .....	56
9.7 포장 .....	56
9.8 완제품 .....	57
9.9 부적합, 회수 및 반품된 원자재 .....	58
<b>10. 적격성평가와 밸리데이션 .....</b>	<b>59</b>
10.1 시설 및 장비의 적격성평가 .....	59
10.1.1 일반 원칙 .....	59
10.1.2 적격성평가 수행 단계 .....	60
10.2 세척 밸리데이션 .....	62
10.3 공정 밸리데이션 .....	63
10.4 시험방법 밸리데이션 .....	66
10.5 운송조건 밸리데이션 .....	66
<b>11. 배치 출하승인 .....</b>	<b>67</b>
11.1 일반 원칙 .....	67
11.2 배치 출하 .....	67
11.2.1 배치 출하승인 절차 .....	67
11.2.2 품질관리 시험 결과 확인 전 배치의 출하 .....	69
11.2.3 분산된 제조의 경우에 배치 출하절차 .....	69
11.3 계획되지 않은 일탈의 처리 .....	71
<b>12. 품질관리 .....</b>	<b>72</b>
12.1 일반 원칙 .....	72
12.2 검체 채취 .....	73
12.2.1 일반 원칙 .....	73
12.2.2 검체의 보관 .....	73
12.3 시험 .....	75
12.4 시판 후 안정성시험 .....	77

<b>13. 외부 위탁 활동</b> .....	<b>79</b>
13.1 일반 원칙 .....	79
13.2 계약 위탁자의 의무 .....	79
13.3 수탁자의 의무 .....	79
<b>14. 품질 결함 및 제품 회수</b> .....	<b>81</b>
14.1 품질 결함 .....	81
14.2 제품 회수 및 기타 위험감소 활동 .....	82
<b>15. GMO를 함유하거나 GMO로 구성된 첨단바이오의약품에 대한 환경관리 방안</b> .....	<b>84</b>
<b>16. 첨단바이오의약품의 자동화 생산</b> .....	<b>85</b>
16.1 일반 원칙 .....	85
16.2 자동화 장비 .....	85
16.3 작업원 .....	86
16.4 시설 .....	86
16.5 제조 및 공정 밸리데이션 .....	86
16.6 권한이 있는 책임자와 배치 승인 .....	87
<b>17. 참고문헌</b> .....	<b>87</b>

# 1. 개요

## 1.1 적용범위

의약품 제조 및 품질관리기준(이하, GMP) 준수는 의약품 제조자 및 수입자의 의무 사항이다. 따라서, 첨단제제(Advanced Therapy Medicinal Products, 이하 첨단바이오 의약품)는 「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」 [별표2] '생물유래의약품의 원료 및 완제 의약품 제조'의 적용범위에 따라 생물학의약품의 GMP 기준에 따라야 한다. 그러나 이러한 생물학의약품 GMP 기준은 기술의 발전에 따라 등장한 다양한 첨단바이오의약품의 특수성을 모두 반영하지 못하고 있다. 이에 본 가이드라인은 [표1]의 첨단바이오의약품 분류 예시에 해당하는 제품들의 특성을 반영하고자 한다.

본 가이드라인은 품목 허가된 첨단바이오의약품 제조에 필요한 GMP 요구사항을 제시 하며 첨단바이오의약품 이외의 다른 의약품에는 적용하지 않는다. 다만, 조직공학제제, 첨단바이오융복합제제 등 관련하여 본 가이드라인에 기술되지 않은 예외적인 사항은 필요할 경우 식품의약품안전처와 논의하여 진행하도록 한다.



[표 1] 첨단바이오의약품 분류 및 가이드라인 적용 범위

물질의 기원 및 종류	제품 예시	가이드라인 적용 제조 단계(회색 부분)			
사람·동물 원료	유전자 치료제: 유전자 변형 세포	출발 조직·세포에 대한 공여, 조달, 시험	백터 생산과 세포 정제 및 가공	세포의 체외 유전적 변형, 구축 (마스터세포은행, 제조용세포은행 또는 단일세포계)	제형화, 충전
	체세포 치료제	출발 조직·세포에 대한 공여, 조달, 시험	마스터세포은행, 제조용세포은행 또는 단일세포계 또는 cell pool 구축	세포 분리, 배양, 정제, 미세포 성분과의 배합	제형화, 배합, 충전
	조직공학제제	출발 조직·세포에 대한 공여, 조달, 시험	초기 가공, 분리, 정제, 구축 [마스터세포은행, 제조용세포은행 또는 단일세포계 또는 cell pool 구축]	세포 분리, 배양, 정제, 미세포 성분과의 배합	제형화, 배합, 충전
비- 사람·비- 동물 원료	유전자 치료제: 안정한 세포주를 통해 생산된 체내 바이러스성 또는 비바이러스성 백터	플라스미드 제조	생산 세포주 제조	백터 제조	제형화, 충전
	유전자 치료제: 일시적 생산 시스템을 통해 생산된 체내 바이러스성 또는 비바이러스성 백터	바이러스 제조	세포 시스템 제조	백터 제조	제형화, 충전

본 가이드라인 전체에서 첨단바이오의약품은 품목 허가된 첨단바이오의약품을 의미하는 것으로 이해하여야 하며, 본 가이드라인의 어떤 조항도(위험기반 접근방식을 포함) 품목허가 내용을 위반하여 적용하여서는 안 된다.

첨단바이오의약품에 대한 가이드라인의 목적은 새로운 기술을 사용한 새로운 개념의 개발을 제한하고자 함이 아니다. 본 가이드라인은 기본적인 GMP 요구사항을 설명하고 있으나, 동일한 목적을 충족하는 타당한 다른 접근방식을 증명하는 경우에는 제조업자가 다른 접근방식을 적용할 수도 있다. 어떤 방식이 적용되든지 그것은 제품의 품질, 안전성, 유효성 및 추적성을 보증하는데 적합하여야 한다. 추가적으로, 반드시 품목허가 조건을 준수하여야 한다.

제조업자의 GMP 준수를 위해, 제조업자와 품목허가자 간의 협력은 필수적이다.

제조업자는 품목허가자가 제공한 규격과 지침에 따라야 한다. 제조업자에게 제출한

규격/지침이 품목허가 조건에 적합함을 보증하는 것은 품목허가자의 책임이다. 품목허가 후 주요 변경사항은 즉시 보고되어야 한다.

품목허가자는 제조공정 관련 정보 또는 의약품의 품질, 안전성 및 유효성에 영향을 줄 수 있는 모든 정보(예, 세포주의 이력)를 제조업자와 신속하게 공유하는 것이 중요하다.

반대로, 제조업자는 제조과정에서 모아진 모든 정보 중 의약품의 품질, 안전성 및 유효성에 관련된 정보를 품목허가자에게 제공하여야 한다.

품목허가자와 제조업자 및 상호간의 의무사항에 대하여는 계약 문서상에 정의되어 있어야 한다.

## 1.2 일반 원칙

품질은 첨단바이오의약품의 안전성 및 유효성 특성에 중요한 역할을 한다. 제품의 품질보호를 위하여 적절한 대책(의약품 품질시스템)을 시행하고 있음을 보증하는 것은 첨단바이오의약품 제조업자의 책임이다.

### 의약품 품질시스템

‘의약품 품질시스템’은 의약품의 사용목적에 따라 요구되는 품질을 보증하기 위한 목적으로 작성된 모든 내용의 조합 전체를 의미한다.

의약품 품질시스템을 설계할 때 회사의 규모와 작업의 복잡성이 고려되어야 한다. 고위 경영진이 의약품 품질시스템의 효과성 보장을 위해 활발하게 관여하여야 한다. 의약품 품질시스템의 일부 사항은 회사 전체에 적용되지만, 통상 제조소(site) 수준에서 적용된다.

GMP를 준수하는 것은 의약품 품질시스템의 핵심적인 한 부분이다. 특히, 의약품 품질시스템을 통해 다음 사항들을 준수하여야 한다.

- (i) 작업원이 적절히 훈련되고 책임소재가 명확하여야 한다.
- (ii) 시설 및 장비가 사용목적에 적합하고 적절한 유지보수가 되어야 한다.
- (iii) 원자재, 반제품, 원액 및 완제품에 대한 적절한 규격이 정해져 있고, 제조공정이 명확히 이해되며, 적절한 기록이 유지되고 있음을 보증할 수 있는 적합한 문서시스템이 있어야 한다.
- (iv) 일관된 제품생산, 제품의 품질, 관련된 규격 준수를 보증하기 위해 제조공정은 적절하여야 한다.
- (v) 제조관리 시스템과 분리되어 독립적으로 운영되는 품질관리 시스템이 있어야 한다.
- (vi) 계획된 변경에 대한 사전 평가와 규제 요구사항(즉, 품목허가 변경 절차)을 고려한 사전 승인, 시행된 변경의 평가를 위한 절차가 준비되어야 한다.
- (vii) 품질 결함과 공정 이탈은 가능한 빨리 확인되고, 원인조사가 이루어지고, 적절한 시정 및 예방조치가 수행되어야 한다.
- (viii) 첨단바이오의약품과 출발물질 및 주요 원자재의 추적성이 보장되도록 적절한 시스템이 시행되어야 한다.

품질보증시스템의 유효성에 대한 지속적인 평가가 중요하다. 품질특성 또는 주요 특성으로 알려진 변수(공정변수)들의 결과들이 서로 간에 일관성이 유지되는지 확인하기 위하여 경향을 분석하고 평가하여야 한다. 제조업자는 GMP 준수 여부 점검 및 필요한 시정 또는 예방조치를 위하여 의약품 품질시스템의 일환으로서 자체실사(점검)를 시행하여야 한다. 자체실사(점검) 및 시정조치 후 관련 사항에 대한 기록을 관리하여야 한다.

기존 공정의 적절성, 일관성 검증 및 제품 또는 공정의 개선을 위한 경향분석과 개선사항을 확인하기 위해 품질평가가 매년 수행되어야 한다. 품질평가의 범위는 생산된 제품의 양과 제조공정의 변경 여부에 따라 결정되어야 한다. (즉, 제품의 생산량이 적은

경우보다 많은 경우에 더 폭넓은 품질평가가 필요하고 제조공정의 변경이 없는 해보다 변경이 있는 경우에 더 폭넓은 품질평가가 필요하다.) 품질평가는 과학적으로 정의된 제품의 유형별로 실시할 수 있다.

제조업자, 품목허가자(법적 주체가 다른 경우)는 품질평가 결과와 시정 및 예방조치 여부를 평가하여야 한다.

## 2. 위험기반 접근방법

### 2.1 개요

첨단바이오횰약품은 복잡한 제품이므로 위험도는 제품의 유형, 출발물질의 특성 및 제조 공정의 복잡도 수준에 따라 다를 수 있다. 또한 완제품이 생물학적 원료의 사용 또는 복잡한 조작단계(예, 세포 배양, 세포의 기능을 바꾸는 조작 등)로 인한 어느 정도의 변동 가능성이 있음은 인정된다. 또한, 자가 첨단바이오횰약품(공여자 특성에 맞춘 동종 의약품 포함)의 제조 및 시험은 특정한 한계점들이 야기된다. 높은 수준의 품질을 보증하기 위한 품질 정책은 특이한 제조공정, 제한된 배치 사이즈와 출발물질에 내재된 변동성에 맞게 세워져야 한다.

첨단바이오횰약품은 과학적 혁신의 최선두에 있으며, 제조공정과 관련된 기술들의 변화가 빠른 분야이다. 예를 들면, 첨단바이오횰약품의 특정한 한계점 해결을 위해 새로운 제조형태가 적용되고 있다 (예, 자가 사용 제품의 분산제조). 또한, 첨단바이오횰약품은 전통적인 의약품 제조에서 통상적으로 요구되는 사항과 달리 대학과 병원 등의 체계 하에서도 개발이 이루어진다.

첨단바이오횰약품에 적용 가능한 GMP 요구사항을 준수함에 있어, 첨단바이오횰약품 제조업자가 제품 및 제조공정의 특정한 특성을 적절하게 반영하는 방법을 적용하는 것에 대해서 일정 수준의 유연성이 필요하다.

### 2.2 첨단바이오횰약품 제조업자에 의한 위험기반 접근방식의 적용

위험기반 접근방식은 모든 유형의 첨단바이오횰약품에 적용된다. 모든 개발 및 제조 환경에서 동등한 방식으로 적용된다. 첨단바이오횰약품의 품질, 안전성 및 유효성과 GMP 준수는 해당 첨단바이오횰약품이 대학, 병원, 또는 기업 등 어느 환경에서 개발되었는지에 상관없이 보장되어야 한다.

제조업자는 자사에서 제조한 첨단바이오의약품의 품질에 대한 책임이 있다. 위험기반 접근방식은 제조업자가 GMP를 준수하기 위하여 조직적, 기술적, 구조적 방법(또는 조치)을 설계할 수 있도록 하며, 제품과 제조공정의 특정 위험에 따른 품질을 보장할 수 있도록 설계한다. 위험기반 접근방식이 유연성을 부여하는 반면, 제조업자가 제품과 제조공정의 특정 위험을 다루기 위해 필요한 위험관리 및 최소화(통제/완화) 방법을 마련할 책임이 있음을 의미한다.

첨단바이오의약품에 관련된 품질 위험은 생물학적 특성, 세포/조직의 기원, 벡터의 생물학적 특성(예, 복제 능력 또는 역전사) 및 이식 유전자, 발현된 단백질의 수준 및 특성(유전자치료제의 경우), 다른 비세포 성분의 특성(원자재, 매트릭스(matrix)), 그리고 제조공정과 매우 밀접하게 연관되어 있다.

각각의 경우에 있어서 가장 적합한 위험관리 및 최소화(통제/완화) 방법을 확인할 경우, 첨단바이오의약품 제조업자는 제품의 품질, 안전성 및 유효성 프로파일에 대한 잠재적 영향의 분석뿐만 아니라 사람의 건강 또는 환경과 관련된 다른 위험들을 포함하여 모든 가용한 정보를 기반으로 제품 또는 제조공정에 관련된 모든 잠재적 위험을 고려하여야 한다. 위험에 영향을 줄 수 있는 새로운 정보가 나왔을 때, 위험관리 방법(즉, 적용되고 있는 위험관리 및 위험 최소화 방법 전체)이 여전히 적절한지 평가를 수행하여야 한다.

위험의 평가와 통제/완화 방법의 효과성은 현재의 과학적 지식과 축적된 경험을 바탕으로 하여야 한다. 궁극적으로 이러한 평가는 환자의 안위와 연계되어 있다.

위험기반 접근방식의 활동과 문서화는 위험의 수준에 따라 비례하여야 한다. 공식적인 위험관리절차를 사용하는 것(알려져 있는 방법 또는 표준작업절차서(SOP) 등 내부적 절차의 사용)이 항상 적절한 것도 항상 필요한 것도 아니다. 비공식적인 위험관리 절차의 사용(경험적인 방법 또는 내부적인 절차의 사용)이 적절한 것으로 고려될 수 있다.

위험기반 접근방식의 적용이 준수사항을 용이하게 할 수 있지만, 관련 규제사항을 준수하고 제품 및 제조 공정의 위험을 적절하게 관리할 수 있다는 것을 입증하여야 할 제조

업자의 의무를 배제하지는 않는다. 이와 마찬가지로 식품의약품안전처와의 적절한 의사소통도 배제하지 않는다.

위험기반 접근방법의 적용은 품목허가 조건과 일치하여야 한다. 품목허가신청 (또는 변경 허가 신청) 시 제조공정과 공정관리의 설명을 제출할 때, 제품 및 제조공정의 구체적인 특성을 고려하여 위험기반 접근방법을 제시할 수 있다. 따라서 원자재와 출발물질의 관리, 제조설비와 장비, 시험과 허용기준, 공정 밸리데이션, 출하승인 기준, 또는 안정성 데이터를 포함하는 제조공정과 관련된 특정한 한계에 대한 관리정책은 품목허가의 한 부분으로 일치하여야 한다.

품목허가서에 특별히 언급되지 않은 사항에 대하여, 위험기반 접근법이 적용될 때 시행된 접근법에 대한 사유를 문서화하고 적용된 조치의 전체가 제품의 품질을 충분히 보장하는지를 증명하는 것은 제조업자의 의무이다. 이와 관련하여, 가이드라인에 설명된 요구 사항에 대한 대안적 접근법은 동일한 목표를 충족시킬 수 있을 때만 허용된다는 것을 상기하여야 한다.

## 2.3 위험기반 접근방법 적용의 예

이 부분은 위험기반 접근방법의 가능성과 한계를 보여주는 불완전한 예들을 포함하고 있다.

### 2.3.1 원자재와 관련한 위험기반 접근방법

원자재의 품질을 보장하기 위한 정책에서 위험기반 접근방법의 적용은 7.2절에 설명되어 있다.

위험기반 접근방법의 적용은 제조업체는 제조공정에서 원자재에 대한 역할과, 특히 제품의 최종 품질과 제조공정의 주요 원자재의 속성에 대한 완벽한 이해를 필요로 한다.

추가적으로, 원자재의 고유한 특성(예, 성장인자 對 기본배지, 사이토카인을 포함한

배양배지 對 사이토카인이 없는 기본 배지, 동물유래 원자재 對 자가 조직의 플라즈마 등) 또는 제조 공정(원자재가 출발물질과 접촉할 경우 발생하는 높은 위험)에서 원자재 사용으로 인한 위험을 고려하는 것이 중요하다.

결국 관리정책(예, 공급회사의 자격, 적합한 기능상의 테스트 성과 등)이 위험을 제거하거나 적정수준으로 최소화(완화)하기에 충분한지 평가할 필요가 있다.

### 2.3.2 시험정책과 관련된 위험기반 접근방법

몇 가지 경우, 예를 들어 기술적인 이유들 [예, 특정 복합제품의 결합성분에 대한 출하시험 수행이 불가능하거나, 시간적 제약이 있는 경우(제품이 제조 완료 후 즉시 투여될 필요가 있는 경우)] 이 존재하거나, 시험 수행 가능한 검체 혹은 제품의 양이 제한될 때, 주성분이나 완제품에 대한 출하승인 시험을 수행하는 것이 불가능함이 인정된다.

이러한 경우에는 적절한 관리정책을 설계하여야 한다. 예를 들어, 아래와 같은 선택 사항들은 각 항의 단서조건 하에 고려할 수 있다.

- 만일 이 시험의 결과들에서부터 완제품의 주요 품질 특성과의 연관성이 입증될 경우,
  - (i) 완제품 시험 대신 핵심 반제품의 시험으로 대체 가능하다.
  - (ii) 또는 배치 출하승인 시험 대신 공정관리 결과로 대체 가능하다.
- 원료/제품의 유효기간이 짧을 경우 실시간 시험
- 공정 밸리데이션의 의존도 증가. 원료의 부족이나 제품의 매우 짧은 유효기한으로 인해 정기적인 공정관리 및 배치 출하승인 시험을 제한하거나, 불가능한 경우 이 때 강화된 공정 밸리데이션을 통해 보완 가능하다 (예, 공정 밸리데이션을 위한 역가시험 또는 증식반응 측정법 등의 추가분석이 배치 출하 승인 후 수행될 수 있음).

출하승인 시험 정책이 품목허가 사항에 따라 진행되는 것이 중요하다.



관련 시험 정책으로는 아래의 항목들이 고려될 수 있다.

- 이용 가능한 검체 및 원자재가 부족한 경우, 또는 제품의 유효기한이 짧거나 의학적 수요 때문에 완제품의 출하되기 전에 최종 시험결과를 기다리기 어려운 경우, 대한민국의약품(KP)에 기술된 완제품에 대한 무균시험은 항상 가능하지는 않을 수 있다. 이런 경우에 있어서 무균성 보증과 관련된 정책을 적용하여야 한다. 예를 들어, 예비 시험 결과에 대한 대체 방법의 사용은 후속(관련) 시점에서의 배지 또는 반제품의 무균시험과 결합하여 고려할 수 있다.

밸리데이션 된 대체 미생물 신속 시험법의 사용 또한 고려할 수 있다. 예를 들어, 약전에 따른 대체 미생물 시험법을 유일하게 적용하는 것은 완제품의 특정화된 특성과 관련된 위험을 고려함이 증명된 및 특정 제품을 위한 시험방법의 적합성이 입증됨을 전제로 받아들여질 수 있다.

만약 제품의 무균시험 결과가 출하 승인 전에 얻어질 수 없다면, 의료진에게 알리는 것을 포함하여 적절한 경감 조치방안을 통해 절차화하여야 한다.

현탁액 내 세포들이 맑은 용액상태가 아닐 때, 다른 대체방안 [예, 원료로부터 기인된 입자의 관리(예, 원료용액의 여과) 및 제조공정에 사용된 장비로 인한 입자의 관리 또는 모의 검체를 통해 제조공정이 입자가 낮은 제품을 제조할 수 있는 공정이라는 것을 입증(세포 없이 진행)] 이 있다면, 미립자 측정시험은 육안 시험(예, 색도)으로 대체 가능하다.

### 3. 작업원

#### 3.1 일반 원칙

첨단바이오횰약품 제조업자는 필요한 자격과 해당 작업에 관한 적합한 경험을 갖춘 충분한 인원을 확보하여야 한다.

첨단바이오횰약품의 제조 또는 시험에 관련된 모든 작업원은 본인에게 주어진 업무 범위에 포함되는 제품에 대한 적절한 지식을 포함하여 주어진 업무와 책임을 명확하게 이해하여야 한다.

#### 3.2 교육훈련

모든 작업원은 본인에게 영향을 미치는 GMP 규정에 대해서 교육을 받아야 하고, 본인의 업무와 관련하여 최초 및 정기적으로 교육 훈련을 받아야 한다.

제품의 제조, 시험 및 추적성과 관련된 구체적인 요구사항들에 대해서 적절하고 정기적인 교육훈련을 받아야 한다.

청정구역에서 작업하는 작업원은 미생물학적 기초 교육을 포함한 무균제조에 대한 구체적인 교육훈련을 받아야 한다.

일상적인 무균제조 작업에 참여하기 전에 작업원은 성공한 공정 모의시험에 참여하였어야 한다. (9.5.2절 참조). 또한, 3.3절에 명시된 갱의 시 준수사항에 대한 교육훈련도 받아야 한다. A/B 등급 구역에서 작업하는 작업원의 갱의 시 요구사항들을 준수하는지에 대한 숙련도를 최소한 매년 재평가하여야 한다.

A/B구역에서 작업하는 작업원에 대한 미생물 모니터링은 주요 작업 후와 A/B구역을 나갈 때 실시하여야 한다. A/B 구역 작업원에 대한 자격박탈 시스템(관리체계)은 모니터링 프로그램과 그 외 관련된 모든 사항을 고려하여 수립되어야 한다. 자격이 박탈된 작업원이

무균공정에 참여하기 위해서는 사전에 재교육/재적격성평가를 받아야 한다. 재교육/재적격성평가 시 성공한 공정 모의시험에 참여한 것도 포함하는 것이 바람직하다.

아울러, 전염성 질병이 생물학적 원료 및 출발물질로부터 작업원에게로 감염 및 그 반대의 경우에도 이를 방지하기 위하여 적절한 교육을 받아야 한다. 유전자변형생물체(GMO)를 취급하는 작업원은 교차 오염 위험과 잠재적 환경 영향을 방지하기 위해 추가 교육훈련이 필요하다.

청소 및 유지보수를 하는 작업원은 업무수행과 관련된 교육훈련과 특히 제품, 환경 및 건강상의 위험을 방지하기 위한 조치에 대하여 교육훈련을 받아야 한다.

교육훈련은 자체적으로 실시할 수 있다. 교육훈련의 효과성은 정기적으로 평가하여야 하며, 교육훈련에 관한 기록은 보관하여야 한다.

### 3.3 위생

높은 수준의 개인 위생 및 청결은 필수적이며, 위생 관리 체계가 수립되어야 한다.

제조 및 보관구역에서 음식 및 음료 섭취, 껌 씹는 행위 또는 흡연뿐만 아니라 음식물 또는 개인약품의 보관은 금지되어야 한다.

노출된 제품뿐만 아니라 제품과 접촉하는 장비부품에 대해서 작업원의 손으로 직접 접촉하는 것을 피해야 한다.

제조구역에 출입하는 모든 작업원은 관련된 제조활동에 적합한 청결한 작업복장을 착용하여야 하며, 작업복장을 적절한 시기마다 교체 착용해야 한다. 필요한 경우 수행할 작업에 적합한 추가적인 보호복장(예, 머리, 얼굴, 손 및/또는 팔 덮개 등)을 착용하여야 한다.

작업복장과 그 품질은 공정과 작업구역의 청정등급에 적절하여야 하며, 오염 위험으로부터 작업원과 제품을 보호할 수 있도록 착용하여야 한다.

청정구역에서 요구되는 작업복장의 착용 형태는 다음과 같다.

- D등급 : 머리카락 및 (해당 시) 수염, 콧수염을 가려야 한다. 일반 보호 복장과 적절한 신발 또는 덧신을 착용하여야 한다. 청정구역 외부에서 오염 물질이 유입되지 않도록 적절한 조치를 취하여야 한다.
- C등급 : 머리카락 및 (해당 시) 수염, 콧수염을 가려야 한다. 적당한 신발이나 덧신, 옷깃이 목 위로 올라오고 손목 부위에서 묶을 수 있는 원피스나 투피스형 복장을 착용하여야 한다. 작업복장은 섬유질이나 미립자를 방출해서는 안 된다.
- A/B등급 : 멸균 모자는 머리카락 및 (해당 시) 수염, 콧수염을 완전히 가려야 하며, 작업복장의 옷깃 안으로 넣어야 한다. 얼굴에는 박리된 피부와 입자가 떨어지지 않도록 멸균된 마스크와 멸균된 보호안경<sup>1)</sup>을 착용하여야 한다. 적절하게 멸균된 분말이 발생하지 않는 고무 또는 비닐(합성고무) 장갑과 멸균 또는 소독된 신발(덧신)을 착용한다. 바지 하단은 신발(덧신) 안에 넣고 소매는 장갑 속으로 넣는다. 작업복장은 섬유질이나 미립자를 방출하지 않아야 하며, 몸에서 떨어지는 미립자가 유포되지 않아야 한다.

외부 복장을 B와 C등급 작업실로 이어지는 갱의실에 반입해서는 안 된다. A/B등급 구역의 모든 작업원은 청정구역에 입실할 때 마다 청정(멸균된) 보호복장(마스크 및 보호안경 포함)을 제공받아야 한다. 다른 제조단계/다른 배치를 위해 청정구역에서 퇴실하고 재 입실하는 경우에 대한 필요성은 작업의 위험도에 의해 결정되어야 한다. 작업 중 장갑은 주기적으로 소독하여야 한다. 청정구역에서 입실 및 퇴실할 때 작업복장의 완전성에 대하여 육안 검사를 하여야 한다.

청정구역 작업복장은 나중에 떨어질 수 있는 추가 오염 물질이 생기지 않도록 세척하고 적절하게 취급하여야 한다. 봉쇄된 구역에서 작업할 때, 해당 봉쇄구역을 벗어나기 전에 보호복장을 제거하여야 한다.

---

1) 보호안경 사용으로 인해 작업원의 작업수행 능력이 저하되는 경우는 필요하지 않다(예: 현미경 관찰).

청정구역에서 손목시계 및 장신구 착용, 화장을 할 수 없다.

교차오염 위험을 최소화할 필요가 있는 곳에서는 모든 인원의 이동을 제한하여야 한다. 일반적으로, 작업원(또는 다른 사람)은 살아있는 미생물, GMO, 독소나 동물에 노출되는 구역에서 다른 제품, 비활성화 제품 또는 다른 생물체를 취급하는 구역으로 바로 이동하지 않아야 한다. 이러한 이동이 불가피한 경우에는 적절한 통제 조치(위험을 고려하여)를 적용하여야 한다. 작업원이 청정작업실에서 다른 청정작업실(높은 등급에서 낮은 등급 또는 낮은 등급에서 높은 등급)로 이동할 경우에는 적절한 소독 조치를 취하여야 한다. 또한 관련 청정도 등급별로 필요한 작업복장의 착용 요건을 준수하여야 한다.

청정구역에서의 활동(특히 무균작업을 수행하는 경우)은 최소화하여야 한다. 과도한 활동으로 인해 미립자와 미생물이 지나치게 방출되는 것을 방지하여야 한다.

청정구역에는 최소 인원만 있어야 한다. 검사 및 관리는 청정구역으로부터 가능한 멀리 떨어진 곳에서 실시하여야 한다.

첨단바이오횰약품의 품질에 영향을 줄 수 있는 작업원에 대한 건강 상태가 확인되어야 하고, 제품의 품질에 악영향을 미칠 수 있는 감염질환에 걸렸거나 피부에 아물지 않은 상처가 있는 작업원은 첨단바이오횰약품 제조와 관련된 작업에서 제외시켜야 한다.

작업원의 건강관리는 작업의 위험도와 연계하여 실시하여야 한다. 필요시에 제품의 특정 위험을 고려하여 제조, 유지관리, 시험, 내부관리 및 동물실험에 참여하는 작업원은 예방접종을 받아야 한다. 제품 및 제품의 제조에 사용된 원자재의 알려진 위험에 따라 작업원을 보호하기 위한 별도의 다른 조치가 필요할 수도 있다.

## 4. 시설

### 4.1 일반 원칙

시설은 수행될 작업에 적합하여야 한다. 특히 외부요인으로 인한 오염, 교차오염, 오류 발생 위험, 제품의 품질에 악영향을 끼치는 요소 등을 최소화 하도록 설계되어야 한다.

아래와 같은 일반적인 원칙을 실행하는 것이 중요하다.

- (i) 시설은 청결하게 유지되어야 한다. (적절한 소독을 실시)
- (ii) 시설을 주의하여 유지 관리해야 하며, 수리 및 유지보수 작업으로 인해 제품의 품질에 위해가 없음을 보증하여야 한다.
- (iii) 조명, 온도, 습도, 환기 등이 작업을 수행하기에 적절하여야 하며 첨단바이오 의약품 또는 장비의 기능에 부정적인 영향을 끼치지 않아야 한다.
- (iv) 적절한 방법으로 주요 환경 인자를 모니터링 하여야 한다.
- (v) 시설 내로 곤충 또는 기타 동물의 진입을 최대한 방지하도록 설계 및 설치되어야 한다.
- (vi) 승인되지 않은 사람의 출입을 제한하기 위한 절차가 마련되어야 한다. 제조, 보관, 품질관리 구역에서 작업을 하지 않는 작업원이 해당 구역을 통해 이동하는 일이 없어야 한다. 만약 출입이 불가피할 경우, 적절한 관리 절차에 따라야 한다.
- (vii) 살충제, 제초제 같은 독성제품은 첨단바이오의약품을 제조하는 시설에서 제조하여서는 안 된다.
- (viii) 전염성 바이러스 벡터(예, 항암 바이러스(oncolytic viruses))를 포함한 제조 작업은 격리된 구역에서 수행하여야 한다.

첨단바이오의약품 제조를 위한 시설은 적격성평가가 이루어져야 한다. (10.1절 참조)

## 4.2 다품목 제조 시설

다품목 제조 시설(Multi-product facility)에서 첨단바이오의약품 제조가 가능하나, 혼합 및 교차 오염과 같은 위험을 최소화하는 조치가 마련되어야 한다. 자세한 사항은 9.4절을 참조한다.

첨단바이오의약품 이외의 의약품을 제조하는 제조소인 경우, 위험평가를 기반으로 첨단바이오의약품의 제조는 시설의 전용 구역에서 하여야 할 수도 있다.

운영 및/또는 기술적인 방법으로 첨단바이오의약품 제조 시 존재하는 위험이 관리가 되지 않을 경우 분리된 제조 구역을 이용하여야 한다. 별도의 분리된 제조 구역이 없을 경우, 동일한 제조 구역에서 다음 제조가 실시되기 전에 효과가 검증된 청소 및 오염제거 절차가 실시되어야 한다. (시간상 분리)

다른 출발물질 또는 다른 완제품에 관련된 제조 활동은 공간 또는 시간상으로 분리되어야 한다.

### 4.2.1 공간상 분리

서로 다른 2개의 첨단바이오의약품/배치를 동시에 같은 장소에서 제조할 수는 없다. 다만, 다음과 같이 폐쇄 및 봉쇄 시스템을 활동을 분리하는 데 사용할 수 있다.

(a) 1개 이상의 아이솔레이터(또는 다른 폐쇄 시스템)를 같은 공간에서 같은 시간에 사용하는 것은 가능하나, 아이솔레이터로부터 배출되는 공기의 분리배출을 포함하여 교차 오염 혹은 원료의 혼동 등을 방지하기 위한 적절한 절차가 마련되어 있어야 하며, 아이솔레이터의 상태를 정기적으로 점검할 필요가 있다.

동일 작업실 내에서 각기 다른 바이러스 벡터를 취급하기 위해 두 대의 아이솔레이터를 사용할 경우 해당 작업실 및 설비의 공기는 100% 배기되어야 한다 (즉, 공기의 재순환이 없어야 한다). 기타의 경우, 공기 여과는 허용이 될 수도 있다. 또한 바이러스 벡터를 동시에 제조하는 경우 폐쇄, 분리 및 단일방향의 폐기물 처리가 필요하다.

(b) 동일한 작업실에서 2대 이상의 생물안전작업대(BSC)를 사용하는 것은 각 작업을 효과적으로 분리할 수 있는 기술적이고 조직적인 절차가 있는 경우에 한하여 가능하다 (예를 들면, 원료 및 작업원의 동선을 명확히 설정, 동일 작업실에서 장비 사용 시 동선이 교차되지 않도록 설정 등). 동시에 2개 이상의 BSC를 사용하는 것은 추가적인 위험을 가져올 수 있기 때문에 정해진 절차가 제품의 품질 저하 및 혼입을 방지하는데 효과적임을 입증하여야 한다.

(c) 서로 다른 배치/제품에 사용되는 배양기가 있는 청정작업실에서 제조 작업을 진행하는 것은 배양기에서 발생하는 공기가 분리 배출되는 경우에 한하여 허용된다. 혼입을 방지하도록 각별히 주의하여야 한다.

(d) 동일한 배양기 내에서 서로 다른 배치의 배양/보관은 물리적으로 분리되어 있는 경우에만 허용된다 (예, 폐쇄된 용기에 별개의 세포 배양 등). 상기 방법과 같이 동시에 배양/보관이 이루어질 경우, 제조업자는 그 잠재적 위험을 사전에 확인하고, 원료가 혼입되는 것을 방지하기 위한 적절한 조치를 취하여야 한다.

그러나, 복제 가능한 벡터/제품의 배치, 또는 다른 원료/제품을 사용한 감염성 원료/제품의 배치는 동시에 배양/보관할 수 없다.

(e) 혼입 방지를 위한 적절한 절차가 시행되고 있는 경우, 동일한 작업실의 분리된 생물안전작업대(BSC)에서 비 바이러스성 벡터를 동시에 제조하는 것이 허용될 수도 있다.



## 4.2.2 시간상 분리

전체 제조시설 또는 독립적인 제조 구역을 특정 제품의 연속 전용 제조구역으로 사용할 수 있으나 사용 전 유효성이 입증된 세척 방법으로 세척하여야 한다. (10.2절 참조)

## 4.3 제조구역

### 4.3.1 설계 및 건설

제조시설은 작업절차에 따른 논리적인 작업 순서와 연계되고, 요구되는 청정도 수준에 충족하도록 설계되어야 한다. 마찬가지로 작업 환경과 장비 및 원료에 대한 공간 배치는 다른 제품 또는 각 제품의 원료간의 혼동위험을 최소화하고, 교차오염을 피하며, 제조 또는 관리 단계를 누락하거나 잘못 적용할 위험을 최소화 하는데 적합하도록 설계하여야 한다.

제조시설의 배치는 원료 및 장비의 공정 단계에 따라 멸균한 것과 멸균하지 않고 사용한 것이 분리되도록 하여야 한다. 이것이 불가능한 경우, 비멸균 및 사용된 원료/장비의 취급은 적시에 분리하고, 적절한 세척방법을 적용하여야 한다.

제조구역은 취급하는 제품, 수행되는 작업, 외부환경에 대해서 적절한 공기조화장치(온도, 필요한 경우 습도 유지, 공기여과를 포함한)를 사용하여 효과적으로 환기되어야 한다.

공기조화기는 제조소 내 서로 다른 작업구역 사이에서의 교차오염 위험을 방지할 수 있도록 설계, 건설 및 유지관리 되어야 하고, 공기조화장치는 구역에 따라 특정할 수도 있다. 제품의 특정 위험에 따라 전배기 시스템의 사용이 고려되어야 한다.

청정구역에서 노출된 모든 표면은 미생물 또는 미립자의 방출 또는 축적을 최소화 하고 세척제 및 소독제를 반복적으로 사용할 수 있도록 매끈하고 불침투성 이어야 하며 파손된 부분이 없어야 한다.

먼지가 쌓이는 것을 막고, 청소를 쉽게 하기 위해 청소하기 어려운 후미진 부분이 없도록

하고, 돌출된 부분, 선반, 벽장 및 설비를 최소화하여야 한다. 문도 청소가 어려운 후미진 부분이 없도록 설계하여야 하며 이러한 이유로 미닫이문은 바람직하지 않을 수 있다.

보조천장(중천장)은 그 위 공간에서 오염물질이 떨어지는 것을 방지하기 위해 밀폐되어야 한다.

배관, 덕트 및 기타 제조 지원 설비는 후미진 부분, 밀폐되지 않은 틈, 청소하기 어려운 표면이 없도록 설치하여야 한다.

청정/봉쇄 구역은 양쪽 문이 동시에 열리는 것을 방지하기 위하여 인터락이 설치된 에어락을 사용하거나 적절한 절차에 따라 접근되어야 한다. 에어락의 마지막 단계는 에어락을 통해 들어가는 구역의 비작업 시 청정등급과 동일한 등급이어야 한다.

갱의실은 에어락 방식으로 설계되어야 하고, 갱의 단계에 따라 물리적으로 분리하여 사용하여야 하며, 작업복장의 미생물 및 미립자 오염을 최소화하여야 한다. 갱의실은 여과된 공기로 효과적으로 씻어내야 한다. 청정구역에 들어갈 때와 나올 때 별도의 갱의실을 사용하는 것이 바람직할 때도 있다. 일반적으로 수세 시설은 첫 갱의 단계에 해당하는 갱의실에만 설치하여야 한다.

### 4.3.2 무균적 환경

시설은 목적하는 공정작업에 적합하여야 하고, 무균적 환경을 보장하기 위해 적절히 관리되어야 한다. 무균환경 보장을 위한 방법은 제품의 모든 특정 위험 및 제조 공정을 고려하여 적절하게 구현되어야 한다. 완제품을 최종단계에서 멸균하지 않는 경우에는 특별한 주의가 필요하다.

#### 청정구역

주요 청정구역은 제품이 환경에 노출되는 구역이며, 무균적 조건을 보장하도록 설계되어야 한다. 중요한 청정구역의 인접 지역 공기 또한 적절히 관리되어야 한다 (배경 청정구역). 청정구역은 적절한 성능을 가진 필터에 의해 여과된 공기가 공급되어야 한다.

청정등급은 제품과 제조공정에 따른 특정 위험도, 특히 공정이 개방식 또는 폐쇄식 시스템 하에서 수행되는지를 고려하여 결정하여야 한다. (9.5.1절 참조)

청정작업실 및 청정공기장치는 ISO 14644-1에 따라 분류한다. 적격성평가의 경우, 부유입자는 0.5  $\mu\text{m}$  크기와 같거나 더 큰 것을 측정한다. 측정은 비작업 시와 작업 시로 구분하여 수행하여야 한다. 각 등급에 따른 부유입자 최대 허용 농도는 다음 표와 같다.

[표 2] 등급에 따른 부유입자 최대 허용 미립자 농도

등급	m <sup>3</sup> 당 최대 허용 미립자 수 (0.5 $\mu\text{m}$ 크기와 같거나 큰 최대 허용 미립자 농도, 개/m <sup>3</sup> )		
	비작업 시 (m <sup>3</sup> 당)	작업 시 (m <sup>3</sup> 당)	ISO 분류 등급 (비 작업 시/작업 시)
A	3,520	3,520	5/5
B	3,520	352,000	5/7
C	352,000	3,520,000	7/8
D	3,520,000	정의되지 않음	8

청정작업실의 적격성평가 시 작업 중 청정작업실에 대한 미생물 모니터링이 이루어져야 한다. 각 등급에 따른 미생물 오염에 대한 권장 한계기준은 다음 표와 같다.

[표 3] 청정도 등급에 따른 미생물 오염에 대한 권장 한계기준

등급	부유균 cfu/m <sup>3</sup>	낙하균 (지름 90mm) cfu/4hours <sup>1)</sup>	표면균 (지름 55mm) cfu/plate
A <sup>2)</sup>	<1	<1	<1
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

주1) 낙하균은 4시간 미만으로 노출시킬 수 있다. 낙하균이 4시간 미만으로 노출되는 경우 표의 한도를 그대로 사용해야 한다. 낙하균 측정 플레이트는 주요 작업 지속시간동안 노출시켜야 하고, 4시간 이후마다 교체해야 한다.

주2) A등급의 경우 예상 결과는 0 cfu로 검출되어야 하고, 1 cfu 또는 그 이상의 경우는 조사를 수행해야 한다.

청정구역에서는 입자 발생 가능성이 있는 용기와 원자재의 사용을 최소화하여야 한다. 세척제/소독제의 잔류물 제거를 포함한 청정구역에 대한 적절한 세척/소독은 필수적이다. 훈증은 청정구역 내 접근이 어려운 곳의 미생물 오염을 감소시키는 방법으로 효과적일 수 있다. 소독제 사용 대상에 대한 유효성을 확인하여야 한다. 내성 균주로 변이를 피하고, 광범위한 생물학적 오염원을 제거할 수 있도록 두 가지 이상의 소독제 사용을 권장한다. A등급 및 B등급 구역에서 사용되는 소독제 및 세척제는 멸균되어야 한다.

### 4.3.3 환경 모니터링

환경 모니터링 프로그램은 오염관리를 평가하고 제품의 순도에 대한 특정 위험요인을 확인할 수 있는 중요한 도구이다. 환경 모니터링 프로그램에는 부유입자/부유균, 낙하균, 표면균의 오염, 차압, 공정상 적절한 관리가 필요한 경우에 온도, 상대 습도와 같은 내용이 포함되어야 하며, 결과를 경향 분석하여야 한다.

모니터링의 위치는 반드시 위험요소(예, 오염의 위험이 가장 높은 곳을 선택)와 시설 적격성평가 시 얻은 결과를 반영하여 결정하여야 한다.

검체 채취 횟수, 검체량, 모니터링 빈도, 경고 수준 등은 제조소의 위험요소 및 전반적인 관리방법을 고려하여 적절하게 설정하여야 한다. 검체 채취 방법은 제조 작업 중 오염이 발생하지 않도록 하여야 한다.

#### 부유입자 모니터링

부유입자 모니터링 시스템은 잠재적인 오염의 위험을 평가할 자료를 얻기 위해, 그리고 청정작업실의 무균적 환경을 보장하기 위해 수립되어야 한다. 환경 모니터링은 아이슬레이터와 생물안전작업대(BSC)에도 마찬가지로 수행되어야 한다.

부유입자의 환경관리 수준과 모니터링 시스템의 선정은, 제품 및 제조공정상의 특정 위험(예, 살아있는 생물체)에 대해서도 적합하여야 한다. 모니터링 빈도, 검체 채취량

또는 기간, 경고 수준은 위험을 고려하여 각 경우별로 설정하여야 한다. 청정작업실의 적격성평가 시 사용되었던 검체 채취량과 같을 필요는 없다.

적절한 경고 수준이 정해져야 한다. 공정에 영향을 주는 잠재적인 변화를 확인할 수 있도록 B등급부터 D등급의 경고수준은 조치수준보다 낮아야 하며, 그 구역의 실제상황에 근거하여 설정하여야 한다.

모니터링 시스템을 통해 경고 수준을 초과하였을 때 신속하게 그 내용을 확인(예, 알람 설정) 할 수 있어야 한다. 만약 조치수준을 초과하였을 때, 적절한 시정조치를 취하여야 하며 이러한 사항은 문서화되어야 한다.

권장 조치수준은 다음과 같다.

[표 4] 청정도 등급에 따른 부유입자 모니터링 권장 조치수준

등급	최대 허용 미립자 수 $\geq 0.5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		최대 허용 미립자 수 $\geq 5.0 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	작업 시	비작업 시	작업 시	비작업 시
A	3,520	3,520	20 <sup>1)</sup>	20 <sup>1)</sup>
B	352,000	3,520	2,900	29
C	3,520,000	352,000	29,000	2,900
D	위험 평가에 기반하여 한계 설정	3,520,000	위험 평가에 기반하여 한계 설정	29,000

주1) 모니터링 장비의 제한으로 인해 20 값이 유지되어야 한다. 해당 값 이하의 결과가 빈번할 경우 조사를 수행하여야 한다.

A등급에서 주요 공정의 부유입자 모니터링은 정당한 사유가 있는 경우를 제외하고, (예, 공정의 오염물질로 인해 입자계수기에 손상을 줄 수 있는 위험이 존재할 때, 예, 살아있는 병원성 생물체 등) 제조장비 조립을 포함한 전체 기간 동안 실시하여야 한다. 제조장비 설치작업을 하는 동안에도 모니터링을 실시하여야 한다 (즉, 제품을 위험에 노출하기 전에). 모니터링은 모의 작업 동안에도 수행하여야 한다.

B등급 구역의 경우, 주요 공정의 작업이 진행되는 동안 부유입자 모니터링은 실시하여야 하나 공정 전체기간 동안 실시할 필요는 없다. B등급 구역의 모니터링은 오염수준의

변화를 확인할 수 있도록 적절한 빈도와 적절한 검체 채취 규모로 실시하여야 한다.

C등급과 D등급에 대한 모니터링 전략은 실시하는 작업의 위험도와 특성에 따라 설정하여야 한다.

진행 중인 주요 공정이 없는 경우(즉, 비작업 시), 적절한 주기로 검체 채취가 이루어져야 한다. 적절히 검증되지 않은 경우에는 비작업 기간 동안에도 HVAC 시스템이 중단되지 않아야 하며, 중단 시 재적격성평가를 수행하여야 할 수도 있다. 의도하지 않은 중단이 발생한 경우, 영향을 받은 구역에서 수행되는 작업을 고려하여 요구할 수 있는 조치를 결정하기 위해 위험평가를 수행하여야 한다 (예, 추가적인 모니터링).

A와 B 등급 구역에서의 5.0 $\mu$ m 크기 이상의 부유입자 농도 모니터링은 적격성평가 목적으로는 필요하지 않지만, 관리 기준 초과를 조기에 확인할 수 있는 중요한 진단 도구이기 때문에 정기 모니터링 목적으로는 필요하다. 부유입자 크기 5.0 $\mu$ m 이상은 가끔 거짓으로 측정될 수도 있지만, 연속적이거나 정기적으로 낮은 수준의 수치가 나올 때는 오염 가능성의 지표이므로 조사가 이루어져야 한다. 이러한 것들의 발생은, HVAC 조기 고장이나 충전 장비 고장의 지표가 될 수 있고, 기계 설치 및 상시 작동 중 잘 지켜지지 않는 것들에 대한 진단이 될 수도 있다.

### 미생물 모니터링

청정작업실에서 특정 미생물(예, 효모, 곰팡이 등)의 존재를 확인할 수 있는 시험을 적절하게 수행하여야 한다. 부유균 모니터링은 아이솔레이터 및 생물안전작업대(BSC)에서도 마찬가지로 수행하여야 한다.

무균적 조작을 수행하는 곳에서, 모니터링은 낙하균, 부유균 및 표면균과 같은 일반적으로 사용되는 방법으로 수행하여야 한다 (예, 직접 채취(Swab 법), 접촉 플레이트). 시설에 대한 밸리데이션 후에는 신속 미생물 모니터링 방법들을 고려하여야 하고 적용할 수 있다.

제품이 환경에 노출되는 주요 작업이 수행되는 동안에 연속적 모니터링이 요구된다. 작업 표면과 작업자는 주요 작업 후에 모니터링 하여야 한다. 위험도에 따라 제조공정

작업지역 주변에 대해서도 추가적인 미생물 모니터링이 필요할 수 있다.

청정구역에 적용되는 미생물 모니터링의 권장 최고한도는 다음과 같다.

[표 5] 청정도 등급에 따른 미생물 모니터링 권장 최고한도

등급	부유균 cfu/m <sup>3</sup>	낙하균 (지름 90mm) cfu/4hours <sup>1)</sup>	표면균 (지름 55mm) cfu/plate	글로브 프린트 다섯 손가락 cfu/glove
A <sup>2)</sup>	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

주1) 낙하균은 4시간 미만으로 노출시킬 수 있다. 낙하균이 4시간 미만으로 노출되는 경우 표의 한도를 그대로 사용해야 한다. 낙하균 측정 플레이트는 주요 작업 지속시간동안 노출시켜야 하고, 4시간 이후마다 교체해야 한다.

주2) A등급의 경우 예상 결과는 0 cfu로 검출되어야 하고, 1 cfu 또는 그 이상의 경우는 조사를 수행해야 한다.

적절한 경고 및 조치 수준이 설정되어야 한다. 공정에 영향을 줄 수 있는 잠재적 변화를 확인하기 위해, B등급부터 D등급까지의 경고수준은 조치수준보다 낮아야 하며, 이는 그 구역의 실제 청정도에 근거하여야 한다. 만약에 조치수준을 초과하였을 때, 적절한 시정조치를 취하여야 하며 이들을 문서화 하여야 한다.

만약 미생물이 A등급 구역에서 검출되면, 해당 미생물에 대해 중 수준까지 동정을 실시하고 제품의 품질에 미치는 영향과 계획된 작업을 위한 시설의 적합성을 평가 하여야 한다.

### 차압

오염방지를 위해 필수적인 부분 중 하나가 작업 구역의 적절한 분리이다. 공기 품질을 유지하기 위해서는 청정도가 높은 지역에서 낮은 지역으로 기류를 유지하는 것이 중요하다. 청정도가 높은 작업실은 인접해 있는 청정도가 낮은 작업실보다 높은 압력을 갖는 것이 기본이다. 이러한 차압 단계를 명확하게 정하여야 하고, 적절한 방법으로 지속적인 모니터링(예, 알람 설정 등) 되어야 한다. 인접해 있는 다른 등급의 작업실과는 10~15 Pa(참조값)의 차압을 유지하여야 한다.

그러나, 특정 구역에서 봉쇄를 이유로 음압이 요구될 수 있다 (예, 복제 가능한 벡터 또는 병원성 세균을 사용하는 경우). 이러한 경우, 음압 구역은 적절한 청정등급의 양압 청정구역으로 둘러싸여 있어야 한다.

#### 4.3.4 배수구

배수구는 적당한 크기여야 하고, 트랩을 설치하여야 한다. 배수시스템은 유출물을 효과적인 중화 및 오염 제거를 통해 교차오염의 위험을 최소화 할 수 있도록 설계 되어야 한다. 가능한 개방 관로는 피해야 하지만, 만약 필요하다면 청소 및 소독을 쉽게 할 수 있도록 얇게 설치하여야 한다. 제조업자는 감염성(BioHazard) 폐기물과 관련한 위험을 상기하고, 관련 규정을 따라야 한다.

청정도 A와 B 등급 구역에는 싱크대나 배수구를 설치하지 않아야 한다.

#### 4.4 보관구역

보관구역은 출발물질, 원자재, 포장자재, 반제품, 원액 및 완제품, 격리된 제품, 출하승인 제품, 부적합품, 반품 또는 회수품 등 다양한 종류의 원자재 및 제품을 정돈 하여 보관할 수 있는 충분한 면적을 갖추어야 한다.

보관구역은 깨끗하고 건조하여야 하며 정해진 온도기준에 적합하도록 유지관리 되어야 한다. 특별한 보관조건(예, 온도, 습도 등)이 요구되는 경우에는 보관조건을 명시하고 모니터링을 실시하여야 한다.

격리된 별도의 구역에서 격리상태로 보관하는 경우, 이러한 구역은 명확하게 표시하고, 허가받은 작업자만 출입할 수 있게 한다. 물리적인 격리를 대체하는 모든 시스템은 동등한 보안성을 제공하여야 한다.

반품 및 회수된 원료/완제품은 전산화를 통한 관리가 이루어지지 않을 경우 격리된



별도의 보관 구역에 보관하여야 한다. 부적합 원료/완제품은 제한된 구역(시건 장치가 된 구역)에 보관하여야 한다.

고반응성 원료/완제품은 안전 및 보안이 확보된 구역에 보관하여야 한다.

## 4.5 품질관리 구역

품질관리 시험실은 수행하는 작업에 적합하게 설계되어야 한다. 시험 중에 혼입과 교차오염을 방지할 수 있도록 충분한 공간이 확보되어야 한다. 시험 검체와 기록물을 보관할 수 있는 적절한 공간이 있어야 한다.

품질관리 시험실은 일반적으로 제조 구역과 분리되어야 한다. 하지만 제품 품질에 영향을 주지 않는다면, 공정 중 관리(IPCs)는 제조구역에서 수행할 수 있다. 자세한 내용은 12.1절에 설명되어 있다.

## 4.6 기타 구역

휴식 및 휴게실은 제조, 보관 및 QC 구역과 분리되어야 한다. 화장실과 샤워실은 제조, 보관 및 QC 구역과 직접적으로 연결되지 않아야 한다.

실험용 동물이 있는 시설은 공조시설 및 출입구가 제조, 보관, QC 구역과는 분리되어야 한다. 작업원과 물품의 이동에 대하여 적절히 제한되어야 한다.

## 5. 장비

### 5.1 일반 원칙

제조 또는 품질관리에 사용되는 장비는 용도에 적합하여야 하고 제품 품질에 어떠한 위해도 주지 않아야 한다. 제품과 접촉하는 제조장비의 부품은 제품 품질에 영향을 주는 원하지 않는 반응성, 부가성, 흡착성 또는 흡수성을 가지고 있지 않아야 한다. 또한, 세포/조직에 접촉되는 장비의 부품은 멸균되어야 한다.

주요 장비(예, 반응기, 보관 용기)와 영구적으로 설치된 공정라인은 혼합을 방지하기 위해 적절하게 식별되어야 한다.

장비 구성품의 완전성은 제품 및 계획된 제조공정의 특정 위험도와 연계하여 적절하게 입증되어야 한다 (예, 동결과 해동 과정에서 구조적인 완전성 확인).

장비의 위치 및 설치는 오작동 또는 오염에 대한 위험을 최소화되는데 적절하여야 한다. 무균조건에서 실시되어야 하는 연결 작업이 밸리데이션 된 무균 시스템(또는 멸균의 시스템, 예, 무균튜브 접합기, 멸균 septum을 이용한 무균적 연결)의 방법으로 작업이 수행되지 않거나, 연결 작업 직후 SIP(steam-in-place)로 멸균되지 않는다면, 청정도 B등급을 배경으로 하는 A등급에서 수행되어야 한다.

저울과 측정 장비는 무게 측정 시 정확도를 확보하기 위해 적절한 범위 및 정밀도를 가져야 한다.

장비에 적합한 적격성평가는 10.1절의 원칙에 따라 적합하게 수행하여야 한다.

결함이 있는 장비는 가능하다면 제조 및 품질관리 구역 밖으로 이동시키거나 최소한 고장(결함)임을 표시하는 라벨을 명확하게 부착하여야 한다.

## 5.2 유지보수, 청소, 수리

장비는 적절하게 유지관리가 되어야 한다.

- (i) 장비는 적절한 성능을 보장하기 위해 정해진 주기로 적합하게 교정, 점검 또는 확인되어야 한다. 컴퓨터 시스템인 경우, 점검 항목에는 데이터의 완전성을 보장하기 위한 시스템 능력 평가가 포함되어야 한다. 그러한 점검에 따른 적절한 기록을 보관하여야 한다.
- (ii) 공기 배기필터는 적절하게 적격성평가 및 유지되어야 하며, 적절한 주기로 (필터의 중요도에 따라 정해진) 교체되어야 된다. 적격성평가는 제조업자 또는 필터의 제조자/공급자에 의해 수행될 수 있다. 교체할 경우, 필터에 대한 완전성 시험을 수행하여야 한다.

장비의 적절한 세척 및 보관은 제품의 오염 위험을 피하기 위해 필수적이다. 가능하다면, 일회용 세척용품을 사용하여야 한다. 제품과 접촉하는 다회용 장비에 적용되는 세척/오염제거 절차는 10.2절에 설명된 대로 밸리데이션 되어야 한다.

수리와 유지보수 작업은 제품 품질에 어떠한 위험도 주지 않아야 한다. 가능한 유지보수 및 수리 작업은 청정지역 밖에서 수행하여야 한다. 수리 혹은 세척 작업을 청정지역 내에서 수행할 경우, 제조는 해당 지역이 적절하게 청소되고 정해진 환경상태가 재확립되었다는 것이 입증되기 전까지는 재시작하지 않아야 한다.

교차오염 위험의 최소화가 요구되는 곳에서는, 장비의 이동을 제한하여야 한다. 일반적으로, 장비는 고위험 지역에서 다른 지역으로, 또는 고위험 지역들 사이에서 이동시키지 말아야 한다 (예, 감염된 기증자로부터 채취된 세포 또는 항암 바이러스의 취급에 사용되는 장비). 이런 일이 발생할 경우, 교차오염의 위험을 피하기 위해 적절한 방법으로 조치하는 것이 필요하다. 아울러, 이동된 장비의 적격성평가 상황은 재고되어야 한다.

## 6. 문서화

### 6.1 일반 원칙

우수한 문서화는 품질시스템의 필수적인 부분이며 GMP의 핵심요소이다. 사용되는 문서화시스템의 주요 목표는 의약품 품질에 직·간접적으로 영향을 주는 모든 활동을 규정, 관리, 모니터링 및 기록하도록 하는 것이다. 기록(문서)은 추적성을 보장하기 위해 보관하여야 한다.

품질보증시스템과 관련한 문서는 크게(기술적 요구사항, 표준작업절차서(SOP) 또는 계약서가 적절하게 포함된) 기준규격(서)/지침(서)과 기록/보고서의 두 형태로 구분된다.

문서에는 종이문서, 전자문서, 사진 매체 또는 동영상 기록과 같은 다양한 형태가 있을 수 있다.

데이터를 보관하는 형태와 상관없이, 데이터 무결성을 보장하기 위해서 다음 사항을 포함한 적절한 관리가 이루어져야 한다.

- (i) 데이터의 우발적인 손실 또는 손상을 방지하기 위한 조치(예, 이중저장 또는 백업, 다른 보관 시스템으로의 전송)의 적용.
- (ii) 데이터의 위변조 또는 무단조작(무권한자에 의한 조작)을 방지하기 위한 조치를 취하여야 한다. 권한을 가진 사람만 컴퓨터화시스템(computerised system)에 접근할 수 있도록 물리적 및/또는 로그인 기능을 활용한 논리적인 관리가 이루어져야 한다. 시스템으로의 무단 침입을 방지하는 적절한 방법으로는 열쇠 사용, 출입증, 비밀번호가 포함된 개인코드, 생체인식, 또는 컴퓨터 장비와 데이터 저장 공간에 대한 접근 제한 등이 있다. 보안관리의 범위는 컴퓨터화 시스템의 중요도에 따라 결정된다.
- (iii) 보존기간 동안에 문서의 정확성, 완전성, 가용성 및 가독성을 보장하기 위한 조치 적용.

문서의 내용은 모호하지 않아야 한다.

다른 권한이 있는 책임자의 관리 하에 서로 다른 제조소에서 다른 제조공정이 수행되는 경우, 각각의 제조소 별로 제조활동과 관련된 정보를 별도로 유지/보관이 가능하다.

## 6.2 기준규격 및 작업지시서

원자재 및 완제품의 기준규격 및 제조 지시서는 품목허가 내용과 제품의 일관성(개발 단계에서부터 적절한) 및 요구되는 품질수준에 적합함을 보장하기 위한 것이다. 그러므로 기준규격과 지침(지시)을 적절하게 문서화하고 충분히 명확하고 상세하게 작성하는 것이 중요하다.

기준규격 및 지침(지시)을 포함하는 문서(변경사항 포함)는 권한이 있는 사람이 서명과 날짜를 기재하여 승인을 하여야 하며, 시행일이 정해져야 한다. 현행 버전의 문서만 사용하도록 조치를 취하여야 한다.

기준규격과 작업지시서는 개발 과정 및 의약품 시판 후에도 주기적으로 재평가되어야 하며, 필요에 따라 개정하여야 한다. 각각의 개정본에는 최신 데이터, 통용되는 현재의 기술 및 의약품 품목허가 조건이 반영되어야 한다. 또한 이전 문서에 대한 추적이 가능하여야 한다.

변경에 대한 근거를 기록하여야 하며, 제품의 품질, 안전성 또는 유효성에 미치는 변경 결과에 대해 조사와 문서화가 이루어져야 한다. 품목허가서에 기재된 제조 요구조건의 변경은 식품의약품안전처에 고지하여야 한다 (품목허가 변경절차).

최소한 다음 사항들이 문서화되어야 한다.

### (i) 다음 사항을 포함하는 원자재의 기준규격

- 내부적으로 부여한 명칭, 오류의 위험을 방지하기 위해 요구되는 기타 정보

(예, 자체코드의 사용)들을 포함하는 원자재에 대한 설명을 기술하여야 한다. 추가적으로 생물 유래 원자재의 경우, 종에 대한 확인 및 원자재의 기원이 되는 해부학적 환경 등에 대해 기술하여야 한다.

- 주요 원자재(예, 혈청, 성장인자, 트립신과 같은 효소, 사이토카인)의 경우, 사용 목적에 적합함을 보증하기 위한 품질 요구사항 및 허용기준(7.2절 참조). 공급자와 합의된 품질 요구사항들을 가지고 있어야 한다.
- 적절할 경우, 검체 채취 및 시험에 대한 작업지시서 (7.2, 12.2, 12.3절 참조)
- 보관조건 및 최대 보관기간
- 운송조건 및 운송 시 주의사항

(ii) 다음 사항들을 포함한 출발물질의 기준규격

- 오류의 위험을 방지하기 위해 요구되는 관련 정보(예, 자체코드 사용)를 포함한 출발물질에 대한 설명. 사람유래 출발물질의 경우에 공급자의 식별, 세포/조직/바이러스의 기원이 되는 해부학적 환경(또는 적절한 경우 세포주, 마스터 세포은행, seed lot에 대한 식별)에 대한 설명이 되어야 한다.
- 사용목적의 적합성을 보장하기 위한 품질 조건, 또한 허용기준. (7.3절 참조). 공급자와 합의된 계약 및 품질 조건들을 가지고 있어야 한다.
- 필요 시 검체 채취 및 시험에 대한 작업지시서 (7.2, 12.2, 12.3절 참조)
- 보관조건 및 최대 보관기간
- 운송조건 및 운송 시 주의사항

(iii) 적용 가능한 경우, 반제품 및 원액에 대한 출하기준 및 최대 보관기간을 포함하는 기준규격

(iv) 출하기준에 적합한 1차 포장재에 대한 기준규격

- (v) 적용 가능한 경우, 제조공정에 사용되거나 품질에 중대한 영향을 미칠 수 있는 기타 원자재(예, 첨단바이오횰약품과 결합된 의료기기, 생물학적 활성이 내재되어 세포에 영향을 주는 단클론항체가 코팅된 배양용기 및 비드와 같은 원자재 및 소모품)의 기준규격
- (vi) 배치의 정의. 다른 출발물질로 제조된 제품은 별도의 배치로 간주하여야 한다.
- (vii) 제조지시서(사용되는 기본 장비에 대한 설명 포함) 및 공정 중 관리(IPCs)
- (viii) 특히 다음의 내용을 포함하는 완제품의 기준규격
  - 제품의 명칭 및 식별코드
  - 의약품 형태에 대한 설명
  - 검체 채취 및 시험에 대한 작업지시서 (12.2, 12.3절 참조)
  - 허용기준을 포함한 정량적 및 정성적 요구조건
  - 보관, 운송조건 및 주의사항. 해당하는 경우, 제품의 품질보장을 위해 초저온 상태에서 보관할 때 요구되는 사항에 대한 각별한 주의가 필요하다 (예, 냉동 및 해동 시 온도 변화 속도).
  - 유효기한
- (ix) 적용 가능한 경우에 출발물질, 반제품 또는 완제품의 시험결과가 제품 출하승인 전에 나올 수 없는 경우, 취할 수 있는 관리지침 (11.2.2절 참조)
- (x) 각 제품에 대한 포장 작업지시서. 제품의 추적성을 보장하기 위해 특별한 주의를 기울여야 한다. 허가된 첨단바이오횰약품의 경우에 조직은행/혈액원 등으로부터 받은 기증자 식별코드가 외부 포장에 포함되어야 하고, 외부포장이 없을 경우 직접 포장에 포함되어야 한다.

## 6.3 기록 및 보고서

관련 기준규격과 작업지시서를 준수하였다는 것은 기록을 통해 증명할 수 있다. 기록은 각 작업이 수행되는 시점에서 작성되거나 완료되어야 한다. 모든 기록에 대한 변경은 권한이 있는 사람이 서명 및 날짜를 기재하고 승인을 하여야 한다.

문서화의 수준은 제품 및 개발단계에 따라 달라질 수 있다. 기록은 배치의 전체 이력을 추적할 수 있어야 한다. 또한 기록/보고서는 특정 배치의 승인 및 출하에 대한 적합성을 평가하기 위한 근거가 되어야 한다. 최소한 다음 사항들을 문서화하여야 한다.

(i) 원자재, 출발물질, 원액, 반제품 및 1차 포장재의 개별 배송에 대한 수취기록.

수취기록에는 다음 사항들이 포함되어야 한다.

- 배송 기록과 용기에 기재된 재료명칭과, 해당하는 경우 자체적으로 부여한 명칭 또는 자체 부여코드
- 공급업체 명칭과 제조업체 명칭
- 공급업체의 배치 또는 참고 번호
- 인수한 총 수량
- 수취한 일자
- 수취한 후 부여된 고유 수취 번호
- 관련 기타사항

(ii) 제조되는 각 배치에 대한 공정기록이 유지되어야 하며 여기에는 다음 정보를 포함하여야 한다.

- 제품명과 배치번호
- 제조시작 일자 및 시간, 주요 중간단계의 일자 및 시간, 제조완료 일자 및 시간



- 각 출발물질의 양과 배치번호
- 주요 원자재의 양과 배치번호
- 해당하는 경우, 제조공정에 사용되고 품질에 중대한 영향을 끼치는 기타 원자재의 양 및 배치번호 (예, 첨단바이오의약품과 결합된 의료기기, 생물학적 활성이 내재되어 세포에 영향을 주는 단클론항체가 코팅된 배양용기 및 비드와 같은 원자재 및 소모품 등)
- 제조 작업 전 제조라인(작업장) 청소에 대한 확인
- 각각의 주요 단계를 수행한 작업자의 식별(예, 이니셜 또는 다른 적절한 방법)과, 가능하다면 그 작업을 확인하는 확인자에 대한 식별
- 공정관리에 대한 기록
- 사용된 청정작업실 및 주요 장비의 식별
- 제조 단계별 관련된 생산 수율
- 제조지시서의 기준으로부터 벗어난 모든 일탈에 대한 승인 서명을 포함하는 상세한 내용이 포함된 특별한 문제점에 관한 기록

(iii) 출하 시험의 결과

(iv) 환경 모니터링 기록

(v) 품목허가 후 12.4절에 따른 시판 후 안정성 프로그램 계획

(vi) 자체감사(실사)의 결과를 기록하여야 한다. 보고서에는 감사(실사)기간 동안 발견된 모든 지적사항 및 해당하는 경우 시정조치에 대한 제안도 포함하여야 한다. 이후 시정조치에 대한 내용도 기록하여야 한다.

모든 일탈은 기록하고 조사하여야 한다. 그리고 적절한 시정조치가 취해져야 한다.

## 6.4 기타 문서

제품의 품질을 보호하기 위한 관점에서 제조업자가 적용할 정책 및 절차가 적절하게 문서화되어야 하며, 여기에는 다음 사항들을 포함하여야 한다.

- (i) 시설 및 장비의 적격성평가
- (ii) 제조공정에 대한 밸리데이션
- (iii) 관련 시험분석방법에 대한 밸리데이션
- (iv) 장비의 유지보수 및 교정
- (v) 세척절차
- (vi) 환경 모니터링
- (vii) 일탈 및 부적합 사항에 대한 조사
- (vii) 품질 불만 처리 및 제품 회수에 대한 처리 절차

주요 제조공정 및 시험에 사용된 장비에 대한 사용기록을 보관하여야 한다.

위에서 언급된 관리지침과 절차에 대한 문서화는 제품의 일관성을 보증하기 위하여 제품 개발 단계에 따라 조정되어야 한다.

품목허가 된 제품의 제조와 관련된 모든 제조소에 대한 제조소총람을 작성하여야 한다. 제조소총람에는 시설, 해당 제조소에서 수행되는 작업들 및 적용되는 품질시스템에 대하여 개괄적인 설명을 기재하여야 한다.

## 6.5 문서의 보존

6.6절과는 상관없이, 배치 문서(즉, 배치공정기록 문서, 출하시험 결과 및 제품과 관련된 일탈에 대한 모든 자료)는 제품의 유효기한의 경과 후 1년 또는 배치 성적서 발행 후 최소 5년 기간 중 더 긴 기간으로 보존한다.

배치 문서에 포함된 일부 자료를 별도의 문서로 나누어 보관할 수 있고, 그 자료는 쉽게 이용할 수 있어야 하며, 해당 배치와 정확하게 연계되어야 한다.

품목허가와 관련된 내용의 근거인 원본자료를 포함한 중요한 문서(예, 밸리데이션 또는 안정성시험에 관련된 문서)는 허가가 유지되는 동안 보존되어야 한다. 다만 어떤 문서(예, 밸리데이션 또는 안정성시험 보고서를 뒷받침하는 기초 자료)는 새로운 자료에 의하여 완전히 대체가 되는 경우 폐기할 수 있다. 이 경우에는 정당성이 문서화되어야 하고 배치 문서의 보존에 대한 요구사항이 고려되어야 한다.

## 6.6 자료의 추적성

첨단바이오의약품에 포함된 세포와 조직에 대하여 공여, 제조 및 의약품이 환자까지 운송되는 운송단계까지를 포함하는 양방향 추적이 가능한 시스템을 구축하여야 한다. 이러한 시스템은 전산화 또는 수기작성 방식으로 가능하며, 임상시험용의약품 배치를 제조하기 시작할 때부터 확립되어야 한다.

추적관리 정보는 세포 또는 조직과 접촉하는 모든 원자재 및 부자재를 포함하여야 한다.

제조업자는 아래 기술된 자료는 품목허가자가 더 오랜 기간 동안 보존을 요구하지 않는 이상, 최소한 제품의 유효기한 경과 후 30년간 보존하여야 한다.

(i) 조직은행/혈액원으로부터 받은 기증자 식별코드

(ii) 출발물질로서 사용되는 조직/세포를 전 제조 공정 및 배치 출하시점까지 명확하게

확인하기 위하여 제조업자가 부여하는 내부식별코드(또는 다른 확인시스템). 제조업자는 반드시 내부식별코드와 공여자확인코드 간의 연계를 보장하는 체계를 확립하여야 한다.

(iii) 첨단바이오횰약품 완제품의 안전성에 중대한 영향을 줄 수 있는 출발물질로서 사용된 세포/조직과 접촉하는 주요 원자재와 부자재의 식별(확인)증명서(배치번호 포함, 예, 생물유래 원료, 스캐폴드(scaffold), 매트릭스(matrix)). 생물학적 물질의 경우에는 공급자, 종 및 기원 물질의 해부 환경 등에 대한 식별 정보가 기술되어야 한다.

(iv) 가능하다면, 제품에 함유된 모든 활성 성분에 대한 정보(배치번호 포함).

이중 세포가 첨단바이오횰약품의 출발물질로서 사용되는 경우, 기증 동물을 확인할 수 있는 정보는 30년간 보존되어야 한다.

추적성 자료는 감사(실사)가 가능한 문서로 유지되어야 한다. 추적성 자료는 배치 공정 기록이 아닌 형태로 보존할 수 있으며, 이 경우에는 쉽게 확인 가능하여야 하고 관련 의약품과 명확하게 연결되어 있어야 한다. 추적자료 보관시스템은 환자의 부작용 발생 시 신속하게 추적 자료에 접근할 수 있도록 보증하여야 한다.

제조업자와 품목허가자 간의 계약에 따라, 추적성 자료의 보존에 대한 책임을 품목허가자에게 이전할 수 있다.

## 7. 출발물질 및 원자재

### 7.1 일반 원칙

출발물질 및 원자재의 품질은 첨단바이오의약품의 제조 시 고려하여야 할 핵심 요소이다. 오염을 방지하고 출발물질 및 원자재의 변동성을 가능한 한 최소화하기 위해서 특히 주의하여야 한다. 제품과 관련된 기준규격(예, 약전 상 기준, 품목허가 기준)은 제품에 어떠한 영향을 주는지, 각 단계에 사용되는 원료와 원자재들이 가질 수 있는 미생물 오염 수준은 얼마인지 또는 멸균이 필요한지에 대하여 설명할 수 있어야 한다. 제조 공정에 도입되기 전에 관련 요구사항에 대한 적합성을 확인하여야 한다.

살아있는 조직과 세포의 채취 시 미생물에 대한 오염을 줄이기 위해 항생물질을 사용할 수도 있다. 하지만 항생물질의 사용이 무균제조공정 요건을 대체할 수 없다. 항생물질을 사용하였다면, 품목허가 상 완제품에서의 항생물질의 잔류가 특별히 인정되는 경우(예, 항생제가 완제품 부형제의 일부인 경우)를 제외하고는 가능한 빠르게 제거하여야 한다. 추가적으로, 항생제 또는 항생물질이 무균시험에 간섭 영향을 주지 않으며, 완제품에 이들이 남아있지 않음을 보장하는 것이 중요하다 (단, 품목허가에서 항생물질들의 존재가 허락된 경우는 제외).

### 7.2 원자재

원자재는 사용하고자 하는 용도에 적합한 품질이어야 한다. 특히, 배양 배지는 사용 목적에 적합한지 배지성능이 증명되어야 한다.

원자재에 대한 기준규격은 6.2절에 설명된 바에 따라 설정하여야 한다. 주요 원자재의 경우, 그 기준규격에는 사용목적과 허용기준에 적합한지를 보증할 수 있는 품질 조건이 포함되어야 한다. 품목허가 된 첨단바이오의약품의 경우, 이러한 품질 조건은 공급업체와 합의("합의된 기준규격") 하여야 한다. 특정 원자재의 중요도에 대한 평가는 특정 위험을

고려한 제조업자(또는 품목허가자)가 수행하여야 하고, 결정 사항을 반드시 문서화하여야 한다. 공급업체와 합의한 기준 규격은 제조, 시험 및 관리 측면과, 적절한 취급 및 공급과 같은 다른 측면도 포함하여야 한다. 설정된 기준규격은 품목허가 조건과 부합되어야 한다.

침단바이오횰약품 제조업자는 공급업체의 원자재가 합의된 기준규격에 적합한지 확인하여야 한다. 침단바이오횰약품 제조업자에 의한 감독 및 추가시험 수준은 개별 원자재의 위험에 비례하여야 한다. 모든 위험을 적절히 파악하고 위험을 제거하거나 허용 가능한 수준으로 완화하기 위한 조치가 있다면 공급업체 시험성적서를 신뢰할 수 있다 (예, 공급업체 자격). 의약품으로서 허가된 원자재의 경우(예, 사이토카인, 인간혈청알부민, 재조합 단백질 등)도 시험성적서를 신뢰할 수 있다. 가능한 경우라면 허가된 의약품 사용 및 식품의약품안전처장이 인정하는 공정서 등급의 원자재를 권장한다.

공급 과정에서의 생물학적 유래 원자재 오염의 위험은 바이러스학적 및 미생물학적 안전과 전염성해면상뇌증(TSE)에 특히 중점을 두고 평가하여야 한다. 전염성해면상뇌증(TSE)에 대해서는 위험 최소화 관련 최신 지침 버전에 적합하여야 한다. 마이코플라즈마 오염이 잠재적으로 존재하지만, 공급업체에서 원자재를 시험하고, 마이코플라즈마가 없음을 증명하지 않았다면, 제조업자는 해당 원자재를 사용하기 전에 0.1 $\mu$ m 필터를 사용하여 여과하여야 한다.

제조 장비 또는 제품과 직접 접촉하는 다른 재료(공정 모의시험에 사용되는 배지 및 제품과 접촉할 수 있는 윤활제 등)의 오염 위험도 고려하여야 한다.

보관 구역에 보관 중인 원자재에는 적절한 표시기재를 부착하여야 한다. 주요 원자재의 라벨에는 적어도 다음 정보들을 기재하여야 한다.

- (i) 내부적으로 부여한 제품의 명칭과 자체 식별(조회) 번호 (적용 가능한 경우)
- (ii) 인수 시에 부여된 식별(조회) 번호 또는 배치 번호

(iii) 보관 조건

(iv) 보관물의 상태 (예, 격리 중, 시험 중, 적합, 부적합)

(v) 유효기한 또는 재시험이 필요한 경우 그 일자

완전히 전산화된 보관관리 시스템을 사용할 경우에는 위의 모든 정보가 반드시 라벨에 읽을 수 있는 형태로 기재될 필요는 없다. 자동화 시스템을 사용(예, 바코드의 사용)할 수 있다.

품질관리 책임자에 의해 승인된 원자재만을 사용하여야 한다.

제조업자는 필요한 경우에, 제품 회수 요구 시 주요 원자재 추적을 보장하는 적절한 방안을 수행할 수 있어야 한다.

### 7.3 출발물질

제조업자(또는 품목허가자)는 공급업체와 합의해야 하는 출발물질에 대한 품질조건(기준규격)을 설정하여야 한다. 이러한 합의된 기준규격에는 제조, 시험 및 관리, 보관에 관한 사항과 적절한 취급 및 공급 등 다른 사항도 포함하여야 한다.

제조업자는 공급업체의 원자재가 합의된 기준규격에 적합한지 확인하여야 한다. 제조업자의 감독 및 추가시험 수준은 개별 원자재의 위험에 비례하여야 한다.

출발물질의 기준규격 외에도 제조업자(또는 품목허가자)와 공급업체(혈액 및 조직 시설 포함) 간의 계약 내용에는 공급업체가 수행한 시험 결과, 추적 가능한 자료 및 출발물질 공급 후에 이용 가능한 공여자 정보의 전달, 해당 출발물질로 제조한 의약품의 품질 또는 안전성에 영향을 미칠 수 있는 것과 같은 정보의 전달에 관련된 명확한 조항을 포함하여야 한다.

공급 과정 중 출발물질의 오염 위험은 바이러스학적 및 미생물학적 안전과 전염성 해면상뇌증(TSE)에 특히 중점을 두고 평가하여야 한다. 전염성해면상뇌증(TSE)에

대해서는 위험 최소화 관련 최신 지침 버전에 적합하여야 한다.

품질관리 책임자가 승인한 출발물질만이 사용되어야 한다.

출발물질 승인을 위한 시험결과가 나오기까지 오랜 시간이 걸리는 경우(예, 무균시험), 시험결과가 나오기 전에 출발물질을 공정에 사용할 수도 있다. 부적합 가능성이 있는 물질을 사용하는 위험과 다른 배치에 미칠 잠재적인 영향을 명확하게 평가하고 이해하여야 한다. 이러한 경우에 적절한 위험 완화조치가 시행되지 않는 한, 시험결과가 적합한 경우에만 완제품의 출하승인을 하여야 한다. (11.2.2절 참조)

보관 구역에 보관 중인 출발물질에는 적절한 표시기재가 부착되어야 한다. 출발물질의 라벨에는 적어도 다음 정보들을 기재하여야 한다.

- (i) 내부적으로 부여한 제품의 명칭과 자체 식별(조회) 번호 (적용 가능한 경우)
- (ii) 인수 시 부여된 식별(조회) 번호 또는 배치 번호
- (iii) 보관 조건
- (iv) 보관물의 상태 (예, 격리 중, 시험 중, 적합, 부적합)
- (v) 유효기한 또는 재시험이 필요한 경우 그 일자

완전히 전산화된 보관시스템을 사용할 때 위의 모든 정보가 반드시 라벨에 읽을 수 있는 형식으로 기재되어 있을 필요는 없다. 자동화 된 시스템을 사용(예, 바코드 사용) 할 수 있다.

### 출발물질의 가공

첨단바이오횰약품의 품질은 출발물질의 품질에 영향을 받는다. 사람 유래의 세포와 조직은 기증, 채취 및 시험 요구사항에 적합하여야 한다. 그 이후의 출발물질에 대한 추가적 가공/제조는 「첨단재생의료 및 첨단바이오횰약품 안전 및 지원에 관한 법률2)」에 따라 적법한 환경에서 수행되어야 한다.

---

2) 첨단재생의료 및 첨단바이오횰약품 안전 및 지원에 관한 법률[시행 2020.8.28.][법률 제16556호, 2019.8.27., 제정]



유전자치료제 제조를 위한 출발물질로 사용되는 벡터 및 노출 플라스미드의 경우, GMP 준수는 유전자 전달에 사용되는 벡터 또는 플라스미드 제조 시 사용되는 세포 은행 시스템에서부터 적용한다.

#### 이종 세포와 조직을 위한 추가 고려사항

첨단바이오횰약품 제조에서 이종 세포/조직을 사용하면 새로운 감염질환을 포함하는 잠재적 위험과 알려졌거나 알려지지 않은 병원체를 전염시킬 수 있는 추가적 위험이 있다. 따라서 기증 동물의 선택은 엄격히 관리되어야 한다. 기증 동물은 건강하여야 하고, 특정 병원균이 없는(SPF, specific pathogen free) 상태여야 한다. 또한, 건강상태 모니터링을 포함하여 SPF 조건에서 사육되어야 하고, 이 때 특별히 고안된 시설(격리시설)에서 사육되어야 한다. 첨단바이오횰약품의 제조 시 야생동물이나 도살장으로부터 유래한 이종 세포와 조직을 사용하여서는 안 된다. 유전자 변형 동물의 세포와 조직도 마찬가지로 사용하여서는 안 된다.

기증 동물의 건강에 부정적인 영향을 미치거나 격리 시설 또는 기증 동물의 SPF(specific pathogen free) 상태에 부정적인 영향을 미칠 수 있는 요소들을 확인하고 예방하기 위한 적절한 조치를 시행하여야 한다. 전염성해면상뇌증(TSE) 규정을 준수하는 것 외에도 우려되는 다른 외래성 인자(동물원성 감염증, 유래 동물의 질병)를 모니터링하고 기록하여야 한다. 해당 모니터링 프로그램을 마련할 때에는 전문가의 조언을 얻어야 한다.

동물 무리에서 발생하는 질병 사례는 계속적인 사용(제조, 출발물질 및 원료의 기원으로서, 품질관리 및 안전성 시험에 사용)을 위하여 접촉한 동물의 적합성에 중점을 두고 조사하여야 하고, 결정된 사항은 문서화하여야 한다. 동물유래의 세포/조직이 사용되거나 포함된 생물학적 원료의약품 또는 의약품들의 지속적 적합성에 대한 의사결정 과정에 제공되어야 하는 회고적인 검토에 대한 절차가 있어야 한다. 이러한 의사결정 과정에는 최종적으로 부적합한 기증을 확정하기 위해 동일한 기증 동물(가능한 경우)에서 유래한 보존된 검체를 재시험하는 것을 포함할 수 있다.

기증 동물 치료에 사용한 치료제의 투여 중단기간은 문서화하여야 하고, 정한 기간 동안 동물 사용계획에서 해당 동물을 제외하는 것을 결정하는 데에 사용하여야 한다.

## 8. 시드로트 및 세포은행 시스템

기증자와 환자 사이에 일치가 필요 없는 동종 제품은 마스터 및 제조용 시드로트/세포은행 시스템으로 관리할 것을 권장한다. 다만, 이러한 시스템이 모든 종류의 첨단바이오 의약품에 적용되는 것은 아니나, 그에 따른 안전대책 및 관리수준을 마련해야 한다.

마스터 및 제조용 세포은행 제조를 포함한 시드로트 및 세포은행을 사용하는 경우, 본 가이드라인에서 제공하는 대로 GMP 준수를 포함한 적절한 조건 하에서 구축하여야 한다. 시드로트 및 세포은행, 그것을 취급하는 작업원을 보호하기 위한 적절한 환경 관리도 포함하여야 한다. 시드로트 및 세포은행 구축 시 동일 구역에서 동시에 다른 생물이나 감염성 물질(예, 바이러스, 세포주)을 취급하지 말아야 한다.

계대수(doublings, passages)는 승인된 품목허가의 기준규격과 일치하여야 한다.

마스터 시드 또는 세포은행 이전 단계에 대해서는, 가능한 경우 초기 생성 및 유전적인 개발단계에서부터 제품의 안전에 잠재적 영향을 주는 개발 단계에서 사용한 구성 성분(예, 생물학적 유래의 물질)과 관련된 문제들에 대한 추적성을 확보할 수 있는 문서화가 이루어져야 한다.

세포은행에 대한 안전성시험 및 특성분석은 배치간의 일관성 유지와 외래성 물질의 오염을 방지하는 데 중요하다. 시드로트 및 세포은행은 오염 위험을 최소화하기 위한 방법(밀봉용기 상태로 기체 질소에 보관)이나 변성의 위험을 최소화하는 방법으로 보관하고 사용하여야 한다. 동일한 구역 또는 장비에서 다른 시드/세포의 보관을 위한 관리방법은 혼입을 방지하고, 교차 오염을 방지하기 위해 원료물질의 감염성을 고려하여야 한다.

보관용기는 밀봉하여야 하고, 명확하게 표시기재를 부착하여야 하고, 적절한 온도 조건을 유지하여야 한다. 저장 목록을 반드시 관리하여야 한다. 보관 온도는 연속적으로 모니터링 하여야 하며 그 기록을 관리하여야 한다. 중요도에 따라 경고시스템을 고려하여야 한다. 액체질소를 사용한다면, 액체질소의 양 또한 모니터링 하여야 한다.

정해진 기준으로부터의 이탈과 취해진 시정 및 예방조치를 기록하여야 한다.

세포은행, 마스터 및 바이러스 시드를 구축한 후, 격리 및 출하승인 절차를 따라야 한다. 시드와 은행의 안정성과 회수율의 증거는 문서화하고 기록은 경향평가를 할 수 있는 방법으로 유지되어야 한다.

초저온보관소에서 꺼낸 용기는 적절한 조건에서 유지관리 되었음을 문서화할 수 있는 경우에만 반환될 수 있다.

세포은행에 대한 출입은 승인된 작업원으로만 제한하여야 한다.

#### 저장 세포(Cell Stock; 단일세포계/Cell Pool)

세포 기반 제품은 일반적으로 계대수(doublings, passages)가 제한되는 저장세포에 의해 만들어진다. 마스터 및 제조용 세포은행의 2중 시스템과 달리, 저장세포로 제조 가능한 수량은 증식된 세포 수에 의해 제한되기 때문에, 전 제품 수명주기를 걸쳐 사용할 수 없다. 따라서, 세포의 정보(식별코드 등) 및 변경방법(신규 기증자의 세포 도입 포함) 등은 품목허가 시 명시되어야 하며, 이에 따른 조건에 적합하여야 한다.

전체적인 손실 위험을 최소화하기 위해 저장세포를 분할하여 다른 장소에 보관하는 것이 바람직하다. 장소에 대한 관리는 앞서 설명된 것들을 보증할 수 있어야 한다.

저장세포를 사용할 경우, 세포의 취급, 보관 및 불출과 관련된 것은 앞서 설명한 세포은행에 대한 원칙에 따라 수행하여야 한다.

## 9. 제조

### 9.1 일반 원칙

충전, 포장 및 동결보존을 포함한 모든 제조 작업은 제품의 품질 및 제조방법의 (개발 단계에서부터 유지한) 일관성의 보장과 제조 및 품목허가에서 설정된 조건을 준수하기 위하여 명확하게 설계되고 규정된 절차를 따라야 한다.

제조공정과 그 관리 전략은 정기적으로 검토하고 적절하게 개선하여야 한다. 이는 공정에 대한 가변성을 줄이고 제품 수명주기 내의 다른 단계에서도 재현성을 향상시키는 중요하고 필요한 절차이다.

새로운 제품표준서 또는 제조공정을 적용할 경우, 그 적합성을 입증하기 위한 절차를 거쳐야 한다. 변경사항으로 인한 완제품의 품질, 제조(개발단계에서부터 유지한)의 일관성과 제조에 대한 영향을 변경사항 적용 전 반드시 고려하여야 한다. 제품표준서 또는 제조방법에 대한 변경은 6.2절에 명시된 원칙에 따라 관리하여야 한다.

작업지시서 또는 절차의 이탈은 가능한 예방되어야 한다. 이탈이 발생한 경우에는 품질 관리 책임자가 적절하게 관여하여 품질, 안전성 및 유효성에 미치는 영향을 평가한 후, 담당자가 이를 기록하고 승인을 받아야 한다. 이 때, 이탈의 근본 원인을 파악하고 적절한 시정 및 예방조치를 할 수 있도록 조사를 실시하여야 한다.

### 9.2 입고 원자재 및 제품의 취급

모든 원자재 및 제품의 취급(입고 및 격리, 샘플링, 보관, 라벨링 및 포장 등)은 문서화된 절차 또는 작업지시서에 따라 수행하여야 하며 적절하게 기록하여야 한다. 이러한 원자재에 대한 관리계획은 그 위험에 따라 적절하여야 한다.

모든 입고 원자재에 대해 배송물품이 주문과 일치하는지 확인하여야 한다. 원자재 및 출발물질에 대한 특별 요구사항들은 7장에 명시되어 있다. 그 밖의 원자재에 대해서는

모든 위험이 이해되고, 위험을 제거하거나 허용수준으로 완화시킬 수 있는 적절한 방법들(예, 공급자 적격성평가)이 마련되어 있다면 제3자(예, 공급자)로부터 제공된 문서로 갈음할 수 있다. 필요한 경우, 확인검증이나 시험을 고려하여야 한다.

입고 원자재 및 완제품은 사용 또는 유통을 위해 승인되기 전까지 입고 또는 공정 후 즉시 물리적 또는 행정적으로 격리되어야 한다.

구매한 반제품과 벌크 제품은 제조에 사용하기 전 관련 규격에 적합함을 확인한 후 품질 관리 책임자에 의해 승인되어야 한다.

모든 원자재와 제품은 품질보장, 각 배치가 제조 순서에 따라 분리 및 재고가 회전될 수 있도록 적절한 환경에서 보관되어야 한다. 특히 자가 유래(autologous) 제품과 기타 전용 제품(특정 환자를 대상으로 한 제품)이 섞이는 것을 주의하여야 하며 이를 방지하기 위한 적절한 대책이 마련되어 있어야 한다.

공정이 진행되는 동안 모든 원자재, 벌크 용기, 주요장비의 부품 및 작업실에는 식별이 가능한 표식(라벨)이 부착되어 있어야 한다. 이 때, 공정 중인 제품, 원자재의 표시, 함량, 배치 번호로 식별할 수 있어야 한다. 필요 시, 식별 표식(라벨)에는 제조단계를 확인할 수 있어야 한다.

용기, 장비 또는 시설에 사용되는 표시라벨은 분명하고 모호하지 않아야 한다. 라벨에 표시된 문구 외에도 색상으로 상태(예, 격리됨, 승인됨, 부적합됨, 세척됨 등)를 표시하는 것은 유용하다. 보관 또는 공정조건(예, 초저온 보관온도, 항온수조)에 따라 사용되는 라벨의 적합성을 입증하여야 한다.

필요한 경우, 용기를 세척하여야 한다. 용기의 손상 및 원자재의 품질에 악영향을 미칠 수 있는 모든 문제에 대해서는, 조사 및 기록하고 품질관리 책임자에게 보고하여야 한다.

## 9.3 지원 설비

### 9.3.1 용수

침단바이오의약품의 제조에 사용되는 용수는 적절한 품질이어야 하며, 오염(화학적, 생물학적, 적절한 경우 엔도톡신)이 없는지 확인하기 위해 정기적 점검을 실시하여야 한다.

미생물 증식의 위험을 방지하기 위하여 용수시스템의 유지관리 시 주의를 기울여야 한다. 제조소 내에서 생산되는 주사용수의 경우, 미생물의 성장을 방지하기 위하여, 예를 들면 70°C이상의 온도에서 지속적으로 순환시키는 등 특별한 주의를 기울여야 한다.

주사용수 배관, 정제수 배관 및 해당되는 기타 용수배관은 미생물 오염에 대한 조치 수준과 취해야 할 조치가 상세하게 기재된 문서화된 절차에 따라 소독하여야 한다. 용수 시스템의 화학적 소독을 실시한 후, 효과적인 세척제 제거를 위하여 밸리테이션 된 세척 절차에 따라 소독제를 제거하여야 한다.

식품의약품안전처장이 인정하는 공정서의 규격에 따라 제조/포장하여 판매 허가된 주사용수 등을 사용하는 경우, 품질에 대한 적합성을 입증하지 않아도 된다.

### 9.3.2 의료용 가스

침단바이오의약품의 제조에 사용되는 가스는 적합한 품질이어야 한다.

가능하다면, 공정 중에 제품과 직접 접촉하는 가스는 식품의약품안전처장이 인정하는 공정서의 기준에 적합하여야 한다.

무균 작업구역으로 공급되거나 제품과 접촉하는 가스는 멸균필터를 통과하도록 하여야 한다. 주요한 가스 필터의 완전성은 과학적으로 타당한 적절한 주기로 확인되어야 한다. 두 명 이상의 환자를 대상으로 하는 제조단위의 경우 일반적으로 배치 출하승인 전에 중요한 가스 필터 시험이 수행되어야 한다. 밀봉용기에 보관된 세포를 보관하는데 사용하는 액체질소는 여과할 필요가 없다.

### 9.3.3 청정증기

청정증기 제조에 사용되는 용수는 적절한 품질이어야 한다. 멸균에 사용되는 증기는 제품 또는 장비의 오염을 유발할 수 있는 수준의 첨가물이 없고 적절한 품질이어야 한다.

## 9.4 제조 중 교차오염 방지

제조 작업을 시작하기 전에 작업 구역 및 장비는 청결하며, 해당 작업에 불필요한 출발 물질, 제품, 제품 잔여물 또는 문서는 없다는 것을 보장하는 절차가 마련되어야 한다. 원자재의 혼입은 방지되어야 하며 특히 자가 유래 원료 또는 다른 전용 원자재의 혼입을 방지하기 위해 주의를 기울여야 한다.

모든 제조단계에서 미생물 및 기타 오염물질(예, 발열성물질/엔도톡신 물질과 미립자 물질(유리 및 기타 육안으로 볼 수 있거나 없는 입자)로부터 제품 및 원자재를 보호하여야 한다. 오염의 위험(또는 품목 허가에 기재되고 허용된 미생물 오염 수준)으로부터 용액, 완충액 및 기타 첨가물을 보호하기 위한 적절한 조치가 마련되어야 한다.

교차오염의 위험은 제품의 특성(예, 출발물질의 생물학적 특성, 정제방법에 견딜 수 있는 가능성) 및 제조공정(예, 외래성 오염 미생물이 성장할 수 있는 기회를 제공할 법한 공정)과 관련하여 평가하여야 한다. 완제품의 멸균이 불가능한 경우, 환경에 노출되는 제조단계(예, 충전)에 특히 주의를 기울여야 한다.

원치 않는 에어로졸이 형성될 수 있는 모든 제조단계(예, 원심분리, 진공 하에서의 작업, 균질화, 초음파 처리)에서 교차오염을 방지하기 위한 적절한 완화 조치를 실시하여야 한다. 이러한 제조단계에서 감염성 물질을 다루는 작업 시 특별한 예방 조치를 취하여야 한다.

확인된 위험에 대해서는 적절한 교차오염 방지조치가 이루어져야 한다. 교차오염을 방지하기 위한 조치는 다음 사항을 고려하여야 한다.



(i) 시설의 분리

(ii) 유효성이 밸리데이션 된 세척 절차에 따른 전체 제조구역, 또는 독립적인(봉쇄) 제조구역에서의 캠페인 생산(시간 간격을 두고 다른 제품을 제조)

(iii) 공정 및 장비 간 원자재/제품의 이송을 위한 "폐쇄 시스템"의 사용

(iv) 특정 지역 내 잠재적인 공기오염을 제한하기 위한 에어락(Air-Lock) 및 단계별 차압 관리 활용

(v) 일회용 제품의 사용

(vi) 적절한 세척 절차. 세척 절차(기술, 소독 횟수 등)는 제품 및 제조공정의 특성에 맞게 조정되어야 한다. 위험 평가를 실시하여 필요한 세척/오염제거 절차와 실시 주기를 결정하여야 한다. 최소한 각 배치 간에는 적절한 세척/오염제거를 하여야 한다. 세척/오염제거 절차는 10.2절에 명시된 바에 따라 밸리데이션 되어야 한다.

(vii) 특정 위험 프로파일을 가진 제품의 경우 제품 유형에 대한 장비의 주요 부분 (예, 필터)의 사용과 같은 기타 적합한 기술적 조치

(viii) 오염위험이 높은 제품이 있는 구역 내에서 특정 보호복장 착용, 폐기물 관리, 오염된 행굼액 및 복장을 처리하기 위한 적절한 조치 실행, 또는 작업원의 이동을 제한하는 것과 같은 기타 적합한 조직적인 조치

교차 오염 방지 관리 계획은 다각적이어야 하고 시설, 장비 및 작업원의 수준에 따른 절차, 출발 및 원료물질의 관리, 효과적인 멸균 및 소독 절차의 실행과 적절한 모니터링 시스템을 포함하는 모든 잠재적인 위험을 다루어야 한다. 적용되는 전체적인 절차는 제조소에서 제조된 제품에 오염이 없음을 보증할 수 있어야 하고, 최종 공정이나 완제품 시험에만 전적으로 의존하여서는 안 된다.

적용된 조치의 유효성은 정해진 절차에 따라 주기적으로 검토되어야 한다. 이 평가는

필요에 따라 시정 및 예방 조치로 이어질 수 있다.

우발적인 유출물, 특히 살아있는 유기체의 유출물은 신속하고 안전하게 처리되어야 한다. 제조에 사용된 유기체와 관련 생물학적 자재 등을 고려하여 적절한 오염제거 조치를 취하여야 한다.

## 9.5 무균 제조

### 9.5.1 일반 원칙

대다수의 첨단바이오향품은 최종 단계에서 멸균할 수 없다. 이러한 경우, 제조공정이 무균적으로(즉, 미생물 오염이 방지되는 조건 아래서) 수행되어야 한다. 특히 제품이 오염 위험에 노출될 수 있는 제조공정에 대해서는 다음과 같은 조치를 취하여야 한다.

(a) 제조는 적합한 청정도 수준의 청정구역에서 수행하여야 한다. 특별히:

- 폐쇄식 시스템, 아이솔레이터 또는 양압 아이솔레이터 내에서의 제조: 해당 장비가 설치된 구역의 주변구역은 청정도 D등급이 허용된다.

아이솔레이터는 적절한 밸리데이션 수행 후 도입하여야 한다. 밸리데이션은 아이솔레이터의 중요한 기술적 요인들 - 예를 들어 아이솔레이터 내부 및 외부(배경)의 공기 품질, 아이솔레이터의 소독법, 물품 이송절차, 아이솔레이터의 완전성 등을 고려하여 수행하여야 한다.

모니터링은 일상적으로 수행하여야 하며, 아이솔레이터와 글로브/슬리브 시스템의 주기적인 누출시험을 포함하여야 한다. 아이솔레이터 내부 및 외부로의 물품 이동은 가장 큰 잠재적 오염원 중 하나이기 때문에 이에 대한 적절한 관리 절차가 있어야 한다.

폐쇄식 시스템에서 무균적 연결(예, 멸균 커넥터 사용, 필터 사용)을 사용하지 않고 원료를 첨가/제거할 경우, 그 시스템은 더 이상 폐쇄된 것으로 간주하지 않는다.

개방형 시스템에서의 제조: 일반적으로 제품이 제조환경에 노출될 때(예, 단일 방향류

아래에서 작업)에는, B등급을 배경으로 한 A등급의 청정 구역에서 무균 조작과 충전을 하여야 한다.

다음의 원칙들도 적용한다.

- 공정 중에 멸균여과를 하여야 하는 용액의 준비는 C등급의 청정구역 내에서 수행할 수 있다.
- 바이러스 백터의 제조공정을 위해서는 다음 고려사항을 적용한다.
  - o 멸균여과 전 증식 단계는 C등급을 배경으로 하는 A등급의 청정구역에서 수행할 수 있다.
  - o 멸균된 연결장치를 사용하는 폐쇄식 시스템의 경우가 아니라면, 멸균여과와 충전은 B등급을 배경으로 하는 A등급의 청정구역에서 수행하여야 한다.

교차오염의 위험을 막기 위한 적절한 조치(예, 원자재, 작업원의 동선 및 세척에 대한 적절한 관리)가 수행되는 경우만, 예를 들어 멸균된 일회용 물품을 사용한 제조공정과 폐쇄식 플라스크, 백(bag)이나 생물반응기(bioreactor)에서의 배양과 같은 기술의 사용이 C등급 환경에서 허용될 수 있다. 원자재가 이후 더 높은 등급의 청정구역으로 옮겨지는 경우에는 특히 주의를 기울여야 한다.

(b) 청정구역으로 반입된 원자재, 장비와 기타 물품은 오염을 발생시키지 않아야 한다.

이를 위해 양문형으로 벽에 밀착된 멸균기 또는 효과적인 절차(예, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Lock - H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>로 혼증이 가능한 Air-Lock, 적절한 소독 및 입고절차 등)를 사용하여야 한다.

다른 곳에서 멸균된 물품과 원자재는 밸리데이션 된 멸균공정을 거치고 여러 겹의 포장(가능하다면 거쳐 오는 청정구역의 단계와 같거나 그 이상의 수의 포장)이 되어 공급이 된다면 적합하다. 이러한 것들은 적절한 표면 소독을 한 후 에어락(Air-Lock)을 통해 반입하여야 한다. 배양배지가 즉시 사용할 수 있는 상태(즉, 이미 공급자에 의해 사전 멸균된)로 공급이 되지 않는다면 배지는 해당 제조소에서 멸균할 것을 권장한다.

물품, 원자재 또는 장비에 대한 멸균이 불가능한 경우에는 위험을 최소화하기 위해 엄격한 절차(예, 조직검사 수행 시 항생제 처리, 원자재의 제균 여과, 원자재의 적절한 소독)에 따라 관리되어야 한다. 이러한 절차의 유효성은 적절한 주기로 확인하여야 한다.

(c) 배양기와 다른 용기에 원자재나 배양액의 첨가 및 검체 채취는 오염을 방지하기 위해 통제된 조건하에서 주의 깊게 수행되어야 한다. 추가 또는 검체 채취 작업을 할 때 용기가 정확하게 연결되도록 주의하여야 한다. 생물반응기(bioreactor)에 가스, 배지, 산 또는 알칼리, 소포제 등의 일상적 추가에는 가급적 인라인 멸균필터를 사용하여야 한다.

복제능이 있는 벡터 또는 감염된 공여자 유래 원료에 대한 검체 채취, 첨가 및 이동을 위한 관리 조건들은 바이러스/감염물질의 방출을 방지하여야 한다.

## 9.5.2 무균공정 밸리데이션

무균공정 밸리데이션은 공정 모의시험을 포함하여야 한다. 무균공정의 모의시험은 제조공정이 공정 중에 오염을 예방하기에 적절한지를 시험하는 것으로, 멸균된 미생물 성장배지 또는 위약(예, 박테리아의 증식을 돕는 세포배양 배지)을 사용하여 제조공정을 수행해 보는 것이다. 결과와 결론을 기록하여야 한다. 공정 모의시험은 가능한 한 일상적인 제조공정을 따라야 하고, 제조가 수행되는 곳과 같은 위치에서 실시하여야 한다. 공정 모의시험은 개방형 공정 단계에서 작업자가 수행하는 모든 작업에 초점을 맞추어야 한다. 공정에 잠재적인 간섭 및 방해가 되는 모든 사항(예, 밤샘 작업)들을 고려하여야 한다. 적절한 모의실시 모델(예, 제조용 키트에 대한 대체도구의 사용("대체 물질"))은 타당성이 입증된다면 허용될 수 있다.

오랜 시간이 걸리는 공정단계를 위해 대체 접근방법을 개발하여 적용할 수 있다. 특정 작업(예, 원심분리, 배양)에 대한 시간을 단축한 모의공정은 위험을 고려하여 정하여야 한다. 어떤 경우에는, 각 단계 간의 전환도 평가될 때 중요한 단계를 분할하여 개별적으로

모의공정을 수행하는 것도 허용될 수 있다. 폐쇄식 시스템이 제조공정에 사용되는 경우, 공정 시뮬레이션은 폐쇄식 시스템 연결부와 관련된 단계에 초점을 맞추어야 한다.

다양한 형태의 첨단바이오향품을 제조하는 경우에 매트릭스(matrix) 또는 브래케팅 접근방식을 고려할 수 있다. 브래케팅 접근방식의 경우, 특정 설계요소의 극단적인 검체에 한해 전체 공정 모의시험을 수행한다. 이러한 접근방식은 다른 제품의 취급이 유사(동일한 장비 및 공정단계)한 경우에 적용될 수 있다. 매트릭스 접근방식의 경우, 매트릭스 접근방식에 따라 최악조건을 설정하여 유사한 공정단계를 공유하는 다른 첨단바이오향품에 대해 통합적 배치 충전시험을 수행할 수 있다. 브래케팅과 매트릭스 접근방식을 함께 사용하려면 충분히 정당하여야 한다.

충전된 용기는 배치/위약이 용기의 내부 모든 표면에 닿도록 위아래를 뒤집으면서 배양하여야 한다. 배양 기간과 온도의 설정은 그 설정의 타당성, 공정 모의시험과 선정된 배치/위약에 대해서 적절하여야 한다.

충전된 용기 전체에 대해서 오염을 확인하여야 한다. 그 결과는 제품의 전반적인 품질과 제조공정의 적합성을 고려하여 평가하여야 한다. 무균공정 밸리데이션의 목표는 모든 용기에서 균의 성장이 확인되지 않는 것이다. 어떤 균의 성장이 확인되면 반드시 조사하여야 한다. 만일 확인된 균의 성장이 잠재적으로 무균공정 시스템의 실패를 의미한다면, 성공적으로 마친 마지막 무균공정 밸리데이션 이후에 제조된 배치에 대한 잠재적인 영향을 평가하여야 하고, 적절한 시정 및 예방조치가 취해져야 한다.

초기 밸리데이션을 위한 공정 모의시험은 제조공정 별로 연속 3회의 적합한 모의 시험으로 수행되어야 한다.

공정 모의시험(1회 수행)은 무균제조를 보장하는 공정과 작업자의 능력을 검증하기 위해 주기적으로 반복되어야 한다. 검증 주기는 위험평가에 따라 결정되어야 하지만 일반적으로 6개월에 1회(각 제조공정에 대하여)보다 적어서는 안 된다.

그러나 제조 빈도가 낮은 경우에는(즉, 만일 두 배치의 제조 간격이 6개월 이상인 경우), 제조 시작 전에 공정 모의시험의 결과가 제공된다면, 공정 모의시험은 다음 배치의 제조

직전에 수행할 수 있다. 그럼에도 불구하고 장기간(1년 이상) 작업이 없는 경우에는, 제조를 다시 시작하기 전 밸리데이션을 3회 수행하여야 한다.

공정 모의시험의 주기 선정 시에 제조업자는 무균적 환경에서의 작업원 훈련과 업무 능력을 위한 무균공정 모의시험에 대해서도 고려하여야 한다. (3.2절 참조)

공정 모의시험은 공정에 중요한 변화(예, HVAC 시스템, 장비 등의 변경)가 있을 때에도 수행되어야 한다. 이러한 경우에는 3회 수행이 필요하다.

### 9.5.3 멸균

특히 출발물질(예, 화학적 복합체) 과 원자재 및 부형제의 멸균이 필요한 경우에는, 멸균공정(예, 가열, 방사선조사, 여과 또는 화학적 불활성화)이 출발물질/원자재, 부형제의 활성은 보존하면서 오염을 제거하는 데는 효과적이라는 것이 보장되어야 한다.

멸균공정은 밸리데이션 되어야 한다. 특히, 채택된 멸균방법이 식품의약품안전처장이 인정하는 공정서에 부합하지 않는 경우에는 주의를 기울여야 한다. 멸균방법에 대한 추가적 지침은 「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」 [별표 1] ‘무균의약품 제조’에서 찾을 수 있다.

최종용기에서 멸균할 수 없는 용액이나 액체는 0.22 $\mu$ m(혹은 더 작은) 공경의 필터나 최소한 동일한 수준의 미생물 포집 특성을 보이는 멸균필터를 통해 멸균된 용기로 이송되어야 한다.

필터는 제품에 부정적인 영향(예, 구성성분을 제거하거나 제품에 물질을 방출하는 것)을 주지 않아야 한다. 멸균필터의 완전성은 필터가 공정에 의해 손상 될 것으로 의심되는 경우에는 사용 전에 검증되어야 하고, 사용 후에 즉시 온라인 시험(On-line Test)을 통해 적절한 방법(예, 버블포인트, 확산율, 침수성 또는 압력유지 시험)으로 확인되어야 한다. 만일 필터 완전성이 시험될 수 없다면(예, 작은 배치사이즈), 위험평가를 기반으로 한 대체가능한 접근방법이 적용될 수 있다. 한 번 사용한 동일한 필터를 다른 배치에

사용하여서는 안 된다. 또한, 온라인(On-Line) 상태로 밸리데이션 된 경우를 제외하고는 동일한 필터를 작업 당일에 한 번 이상 사용하여서는 안 된다.

## 9.6 기타 작업 원칙

품목허가에 명시된 주요 품질변수는 적절한 주기로 모니터링 되어야 한다. 기술적으로 가능하다면, 주요공정 변수는 지속적으로 모니터링 하는 것이 요구된다. (예, 생물반응기 (bioreactor)를 사용한 배양에서의 공정변수(가스, pH 등) 모니터링) 모든 일탈은 기록되고 조사되어야 하며, 취한 조치사항 역시 문서화 하여야 한다.

필요한 모든 환경관리(4.3.3절 참조)를 수행하고 기록하여야 한다.

크로마토그래피 장비가 캠페인 생산 및 다품목 제조 환경에서 사용될 때, 레진 (Resin), 매트릭스(matrix), 하우징 및 관련 장비에 적합한(위험에 맞게) 관리계획을 수립 및 수행하여야 한다. 다른 공정 단계에서 동일한 레진을 재사용하는 것은 바람직하지 않다. 이러한 재사용은 크로마토그래피 컬럼의 허용기준, 작동조건, 재생방법, 수명, 살균 또는 멸균 방법에 대해서 적절히 수행한 밸리데이션을 통해 자료로써 입증되어야 한다.

첨단바이오횰약품 제조에 이온 방사선조사가 사용된 경우에는, 추가적 관리를 위해 「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」 [별표 10] '전리방사선의 의약품 제조 사용'을 참조하여야 한다.

## 9.7 포장

1차 포장 재료가 제품의 특성 및 보관조건(예, 초저온 보관)을 고려하여 적합함을 보증하여야 한다. 품목허가에 명시된 기준에 적합하여야 한다.

1차 포장 재료의 적합성을 증명하기 위해서는 제품개발 단계에서부터 문서화가 되어

있어야 한다. 또한, 품목허가 된 제품을 제조하기 위해서는 1차 포장재 공급자에 대한 선정, 자격 부여, 승인 및 관리에 대해서도 문서화 되어야 한다.

제품의 보관, 취급 및 운송 중에 품질을 유지할 수 있도록 적절하게 포장되어야 한다. 제품의 품질과 완전성을 보증하기 위해 용기의 밀봉에 특별히 주의하여야 한다. 밀봉 절차는 밸리데이션 되어야 하며, 유효성이 적절한 주기로 검증되어야 한다. 밸리데이션 수행 시 재료가 부족한 경우를 대체 물질로 수행할 수도 있다.

전자식 코드 리더기, 라벨 계수장치 또는 유사한 장치가 올바르게 작동하는지 확인하여야 한다. 라벨은 운송 및 보관조건(예, 초저온)에서 적합하여야 한다.

라벨 부착작업에 앞서 작업 구역 및 장비는 깨끗하여야 하고, 해당 작업에 필요하지 않은 제품, 재료 또는 문서가 없어야 한다. 제품이 섞이거나 오염 발생 여지를 방지하기 위하여 예방 조치를 취하여야 한다.

## 9.8 완제품

일반적으로 완제품은 품목허가 승인 조건에 따라 제조업자가 정한 조건 하에서 출하 승인될 때까지 격리 보관하여야 한다. 일반적으로 첨단바이오회약품의 유효기한이 짧기 때문에 물리적 또는 관리상의 격리가 항상 가능한 것은 아니다. 모든 품질관리 시험을 완료하기 전에 제품을 출하하는 것에 대해서는 11.2.2절에 설명되어 있다.

충전이 완료된 주사제는 외부 오염이나 기타 결함이 있는지 개별적으로 검사하여야 한다. 육안으로 검사할 경우 적절한 조명 및 배경 조건에서 검사를 수행하여야 한다.

발견된 결함은 모두 기록하고 조사하여야 한다. 14.1절에 규정된 요구사항을 이 단계에서 결함이 발견된 경우에도 적용할 수 있다.

완제품은 제품의 품질을 보존하고 혼입을 방지하기 위한 적절한 조건으로 보관하여야 한다. 자가 유래 제품과 다른 맞춤형 의약품(즉, 특정 환자를 대상으로 한 제품)의 혼입을 방지하기 위해 적절한 조치를 취하고 특별한 주의를 기울여야 한다.



## 9.9 부적합, 회수 및 반품된 원자재

부적합한 원자재는 명확하게 표시되어야 하며 별도로 분리된 제한구역(예, 시건 장치가 된)에 보관하여야 한다. 출발물질과 원자재는 공급자에게 반환하거나 제조 환경에서 제거하여야 한다. 관련된 모든 조치에 대하여 인가된 담당자에 의해 기록 및 승인되어야 한다.

부적합 제품의 재가공은 예외적이어야만 한다. 부적합 제품의 재가공은 품목허가서에 명시된 재가공 조건에 부합한 경우에만 사전 확립된 절차에 따라서 재가공 공정을 수행할 수 있다.

또한, 재가공 된 원료의 사용은 최종 제품의 품질에 영향을 미치지 않고 기준에 충족하는 경우에만 가능하다. 재가공 되었거나 재가공 된 제품이 포함된 완제품에 대한 추가시험의 필요성은 권한을 가진 책임자에 의해 평가되어야 한다. 재가공에 관한 기록은 보존되어야 한다. 이러한 제품을 출하하기 전에 권한을 가진 책임자에 의해 승인을 받아야 한다.

제조업자의 관리 범위를 벗어난 후에 반품된 제품은 품질관리 책임자에 의해 정확한 평가를 받은 후 품질 기준에 부적합일 경우, 사용이 불가능하도록 표시하여 분리하여 보관하여야 한다.

## 10. 적격성평가와 밸리데이션

### 10.1 시설 및 장비의 적격성평가

#### 10.1.1 일반 원칙

제조에 사용되는 시설 및 장비에 대한 적격성평가를 실시하여야 한다. 적격성 평가를 통해 시설 및 장비가 의도하는 작업에 적합함을 증명하여야 한다.

적격성평가의 범위와 기간은 문서화된 위험 평가를 근거로 결정하여야 한다. 시설 및 장비의 적격성평가에 대한 계획 수립 시 다음 사항들을 고려하여야 한다.

- (a) 청정구역은 ISO 14644-1에 따라 적격성평가가 이루어져야 하며, ISO 14644-2에 따라 적절한 주기로 재적격성평가가 수행되어야 한다. 정기적인 청정도 시험(ISO 14644-1에 따른)은 매년 수행되어야 한다. 다만, 모니터링 계획에서 설정한 모니터링 시스템의 범위와 허용 기준(또는 수준)이 지속적으로 적합하다는 자료에 근거하여 청정도 등급 분류시험의 빈도는 조정될 수 있다.
- (b) 컴퓨터화시스템(computerised system)을 사용하는 경우 제품의 품질에 미치는 영향에 대한 밸리데이션을 진행하여야 한다. 주요 공정에 사용되는 컴퓨터화 시스템의 경우 시스템 고장 시에 연속성을 유지할 수 있도록 하여야 한다. (예, 수동 또는 대체 시스템)

기 적합성평가가 수행된 시설에서 새로운 유형의 제품을 제조하기 전에 제조업자는 새로운 제조공정/제품의 특정 위험과 특성을 반영한 재적격성평가의 필요성이 있는지를 반드시 평가하여야 한다. 예를 들어, 노출공정에 대해 적격성이 검증된 시설과 폐쇄식 시스템인 경우, 시설의 적격성평가가 최악조건(새로운 제조공정/제품의 특성을 포함하는)을 포함하고 있다면 그것을 인정할 수 있고 재적격성평가는 필요하지 않다. 이와는 대조적으로 간단한 제조공정에 대해서 적격성평가 된 시설에 더 복잡한 공정이 도입 될 시에는, 예를 들어, 노출공정에 대한 적격성평가가 기 수행된 시설에 폐쇄식 시스템이 추가

도입되는 경우, 재적격성평가를 수행하여야 한다. 마찬가지로, 시설의 배치에서 중대한 변화가 있을 경우, 재적격성평가 필요 여부를 평가하여야 한다.

시설 및 장비는 수행하고자 하는 작업에 적합하다는 것을 확인하기 위해 적절한 주기로 재평가되어야 한다.

### 10.1.2 적격성평가 수행 단계

#### 사용자 요구 규격의 설정

제조업자 또는 품목허가자는 시설 및 장비에 대한 규격을 정하여야 한다. 사용자 요구 규격은 제품의 중요품질특성과 제조공정과 관련하여 확인된 위험에 관한 사항을 적절하게 포함하고 있음이 보증되어야 한다. (예, 다품목 제조 시설에서의 교차오염 방지 방법). 제품과 접촉하는 장비의 부품의 소재에 대한 적합성에 관련된 사항도 사용자 요구 규격의 일부로서 포함되어야 한다.

#### 설계 적격성평가(Design qualification, DQ)

사용자 요구 규격의 GMP 적합성이 증명되고 문서화되어야 한다.

#### 사용자 요구 규격에 대한 적합성 증명

제조업자 또는 품목허가자는 시설/장비가 사용자 요구 규격에 적합하고 GMP 요구사항과 일치하는지 확인하여야 한다. 일반적으로 여기에는 다음 단계들이 포함된다:

(a) 설치 적격성평가(Installation Qualification, IQ): 최소한 다음 사항이 증명되어야 한다.

(i) 부품, 장비, 배관작업 및 기타 설치내용이 사용자 요구 규격에 적합하게 설치되어 있다.

(ii) 작동 및 유지보수 지침서가 적절하게 제공되었다.

(iii) 장비들은 적절하게 교정되어 있고, 설치된 알람(적용된 경우) 기능이 작동된다.

(b) 운전 적격성평가(Operational Qualification, OQ): 시설 및 장비가 설계된 대로 작동

하는지에 대한 적합성(최악의 조건 포함)이 평가되어야 한다.

(c) 성능 적격성평가(Performance Qualification, PQ): 수행하고자 하는 제조공정의 요구 사항(최악조건을 포함)에 따라 지속적으로 작동하기에 시설 및 장비가 적합한지 평가하여야 한다. 대체 물질 또는 모의 제품을 사용하여 평가를 실시할 수 있다.

확인된 일탈은 다음 단계로 넘어가지기 전에 해결하여야 한다. 그러나 어떤 경우에는 IQ, OQ 및 PQ를 동시에 진행하는 것이 필요할 수도 있다. 또한 PQ와 동시에 공정 밸리데이션을 수행할 수도 있다.

장비의 기능이 이동(수송) 및 설치의 영향을 받지 않는 경우, 제조업자의 제조소에서 IQ/OQ의 관련 내용을 반복할 필요 없이, 서류 검토와 일부 시험은 공급업체의 제조소에서 수행 될 수 있다 (예, 제조소 승인 시험을 통해).

마찬가지로, 여러 개의 동일한 장비를 밸리데이션 할 때 제조업자가 위험 평가를 기반으로 하여 적합한 평가계획을 수립할 수 있다.

### 문서화

결과와 도출된 결론을 요약한 보고서를 작성하여야 한다. 적격성평가를 제3자(예, 공급업체, 설치업체)가 실시하여 보고서로 제공할 경우, 제조업자 또는 품목허가자는 제공된 문서가 충분한지 또는 장비의 적합성을 확인하기 위해 제조소에서 추가시험을 수행하는 것이 필요한지 평가하여야 한다 (예, 장비 제조업자가 설정한 사용 목적과 실제 제조공정 간의 차이가 있을 경우 등).

시설/장비의 적격성평가가 제3자에게 위탁 수행될 경우에는 13장에 적시된 원칙도 적용된다.

## 10.2 세척 밸리데이션

모든 제품과 접촉하는 장비의 부품과 재사용하는 도구에 대한 세척절차는 밸리데이션 되어야 한다.

세척 밸리데이션은 오염물, 이전 제품의 잔류물과 세척제에 대한 세척절차가 미리 설정된 허용기준 아래로 효과적이고 재현성 있게 제거됨을 보여주는 문서화된 증거이다. 세척 밸리데이션을 수행하는 방법은 여러 가지일 수 있다. 세척 밸리데이션의 목적은 세척 절차가 기 설정된 허용기준을 지속적으로 만족시킴을 증명하는 것이다. 또한 세척 밸리데이션을 통해 미생물과 엔도톡신 오염의 위험을 충분하게 평가하여야 한다.

세척 밸리데이션 계획 시 다음 고려사항들을 반영한다.

- 세척절차의 효과에 영향을 주는 요소들(예, 작업원, 행균 시간, 세척장비 및 사용된 세척제의 양)을 확인하여야 한다. 다양한 고려 요인들이 있을 경우, 세척 밸리데이션 수행 시 최악조건 설정을 기본적으로 사용하여야 한다.
- 세척 공정에 대해서 오염 및 청결상태 유지시간을 정하기 위하여 제조 후 세척 작업 간 및 세척 후 사용 전까지의 각 시간 간격을 고려하여야 한다.
- 해당 침단바이오의약품의 특성상 출발물질이 충분하지 않을 경우, 해당 출발물질과 동등한 성질의 대체물질을 사용할 수 있다.

상관된 침단바이오의약품의 세척절차는 개별적으로 밸리데이션 할 필요는 없다 (예, 제조 공정은 동일하고 출발물질이 다른 경우, 출발물질은 동일하고 제조공정의 일부가 다른 경우-배치 크기 관련(배양 용기 등), 배지 조성 등). 해당 관련 제품들의 최악조건을 고려한 단일 밸리데이션으로 수행할 수 있다.

세척 밸리데이션의 문서에는 다음 사항을 포함하여 설명되어야 한다.

- (i) 각 장비에 대한 세부 세척절차: 적절하게 정의된 경우(예, 동일한 모델이지만 용량이 다른 경우) 그룹화 접근법<sup>3)</sup>을 사용할 수 있다. 유사한 유형의 장비가 함께 그룹화

되어있는 경우, 세척 밸리데이션을 위해 선택된 특정 장비는 그 타당성이 있어야 한다. 장비의 선택은 최악조건(예, 가장 큰 용량의 용기)을 대표할 수 있어야 한다.

(ii) 검체 채취 절차: 검체 채취는 제조 장비에 따라 직접 채취(Swab 법 등), 헹굼 또는 다른 방법으로 수행될 수 있다. 검체 채취 시 사용 자재나 그 방법이 결과에 영향을 주지 않아야 한다. 검체를 직접 채취(Swab 법 등) 하는 경우 최악조건으로 확인된 곳에서 채취하여야 한다. 제품과 접촉한 장비의 모든 재질에 대하여 세척 여부를 확인하기 위해, 사용된 모든 검체 채취 방법에 대한 회수율을 확인하여야 한다.

(iii) 사용될 밸리데이션된 분석 방법

(iv) 특정 한도 설정을 위한 과학적 근거를 포함한 허용 기준

세척절차는 위험평가에 근거하여 적절한 횟수로 실시되어야 하며 세척방법이 밸리데이션 되었다는 것을 증명할 수 있는 허용기준에 적합하여야 한다. (통상적으로 최소한 연속 3배치) 만약 제조공정에서 일회용품만 사용한다면 세척 밸리데이션은 실시 범위가 축소되거나, 실시할 필요가 없을 수도 있다.

청결도에 대한 육안확인이 세척 밸리데이션 허용기준의 중요한 부분이다. 그러나 이 기준만을 단독으로 사용하는 것은 일반적으로 적합하지 않다. 또한, 잔류물이 허용 기준에 적합할 때까지 세척과 재시험을 반복하는 것은 적합한 평가 절차가 아니다.

## 10.3 공정 밸리데이션

공정 밸리데이션은 제조공정이 특정 변수 내에서 일관된 결과를 도출할 수 있다는 문서화된 증거이다. 첨단바이오의약품은 출발물질의 특성 때문에 완제품의 변동성이 있음이 인정되지만, 첨단바이오의약품의 공정 밸리데이션 목표는 완제품 특성이 주어진 범위(품목허가 조건에 적합한) 내에 있음을 증명하는 것이다.

---

3) 이 그룹화 접근법 설계는 극단적인 밸리데이션으로도 중간 수준의 밸리데이션을 대변할 수 있다.

공정 밸리데이션의 계획은 문서(밸리데이션 계획서)로써 기록되어야 한다. 계획서에는 주요 공정변수(CPPs, Critical Process Parameters), 주요 품질특성(CQAs, Critical Quality Attributes) 및 개발 데이터 또는 문서화된 공정 지식을 기반으로 설정된 허용기준이 정의되고 적절하게 정당화 되어야 한다. 보유하고 있는 접근법은 정당화되어야 한다. 필요하다면, 계획서에서 밸리데이션 활동 동안 조사 및 모니터링 되어야 하는 다른(중요하지 않은) 특성 및 변수들은 정의되어야 하고, 그것들을 포함한 이유가 있어야 한다.

계획서에 다음 사항들 또한 특정되어 있어야 한다.

- (i) 사용될 장비/설비(측정/감시/기록 장비 포함) 목록 및 교정 상태
- (ii) 분석방법 목록과 필요한 경우, 밸리데이션 방법
- (iii) 공정관리항목(IPCs, 허용기준 포함), 그리고 각 공정관리항목이 채택된 이유 명시
- (iv) 필요한 경우, 수행될 추가적인 시험항목 및 허용기준
- (v) 검체 채취 계획 및 그 근거
- (vi) 결과 기록 방법 및 결과 평가 방법
- (vii) 완제품의 기준규격 (품목허가에 따른)

일반적으로, 공정 밸리데이션은 일상적인 조건 하에서 제조된 연속 3배치로 이루어진다. 배치 수의 변경은 표준 제조방법 적용 여부, 이전에 유사 제품 및 공정이 해당 제조소에서 적용되었는지 여부, 출발물질의 변동성(자가유래 對 동종유래), 임상적 적응증(희귀질환: 소수 배치만 제조될 경우)을 고려하여 정당화 될 수 있다.

첨단바이오횰약품의 대부분은 일반적으로 세포/조직의 제한된 가용성 때문에 현실적 접근방식의 개발이 요구된다. 따라서, 공정 밸리데이션에 대한 접근법은 이용 가능한 조직/세포의 양을 고려하여야 하며, 제조된 각 배치에서 공정의 최대 경험을 얻는데 초점을 맞추어야 한다. 또한, 가능하다면 축소된 공정 밸리데이션은 제조의 일관성을 입증하기 위하여 추가적인 공정 중 시험(IPCs)을 통해 보완하여야 한다.

## 대체 물질을 사용한 밸리데이션

대체 물질의 사용은 출발물질이 부족할 때(예, 자가 유래 침단바이오의약품, 기증자 맞춤 동종제품, 마스터 세포은행에서 세포 배양이 없는 동종제품) 허용될 수 있다. 대체 물질의 대표성은 예를 들어, 기증자 나이, 건강한 기증자의 원료 사용, 해부학적 기원 (예, 대퇴골 對 장골 대장) 또는 다른 여러 가지 특성(예, 대표적인 세포 유형의 사용 또는 예상된 제품 규격보다 많은 계대 배양을 거친 세포의 사용)등을 포함하여 평가하여야 한다.

가능하다면, 제조공정의 주요 측면에 대한 실제 출발물질의 검체를 사용하는 것으로 대체물질의 사용을 보완하는 것을 고려하여야 한다. 예를 들어, 유전적 질병을 치료하기 위해 자가 유래 세포를 조작한 침단바이오의약품의 경우, 공정 밸리데이션은 조건에 의해 영향을 받는 자가 유래 세포를 사용하는 공정들 중에서 유전자 조작에 초점을 맞추어 그와 관련된 일부 공정으로 제한하여 실시할 수 있다. 다른 방법으로는 대리 가능한 대체 세포를 이용하여 밸리데이션 할 수도 있다.

## 동시적 밸리데이션 접근법

출발물질의 제한된 사용 또는 환자에게 위험편익비가 높은 경우, 동시적 밸리데이션이 허용될 수 있다. 동시적 밸리데이션을 수행하기 위한 결정은 타당성이 있어야 하며, 계획서에 정의되어야 한다. 배치 제조에서 얻은 자료의 정기적 검토는 그 후 제조공정이 품목 허가에서 정해진 기준규격에 적합함을 보장할 수 있음을 확인하는데 사용하여야 한다.

동시적 밸리데이션 접근법이 채택된 경우, 배치가 정한 기준을 충족한다는 결론을 뒷받침할 만한 충분한 자료가 있어야 한다. 결과 및 결론은 공식적으로 문서화되어야 하며 배치 승인 전에 권한이 있는 책임자의 승인이 필요하다.

## 밀접하게 관련된 제품들에 대한 밸리데이션 전략

밀접하게 관련된 여러 제품에 동일한 제조 플랫폼이 사용되는 경우(예, 바이러스 벡터가 동일한 제조공정에 따라 제조되는 유전자가 조작된 세포), 각 새로운 제품의 밸리데이션 작업의 범위는 정당화되고 문서화된 공정에 대한 위험평가에 근거하여야 한다. 여기에서



공정의 각 중요한 단계에 대하여 기존의 공정 밸리데이션을 포함하여, 공정에 대한 이해 범위를 고려하여야 한다. 따라서 기존과 다른 제조공정 단계의 경우 해당 공정단계에 대해서만 밸리데이션을 수행할 수 있다.

#### 10.4 시험방법 밸리데이션

시험방법 밸리데이션은 시험 목적에 대한 시험방법의 적합성을 보증하기 위한 것이다. 식품의약품안전처장이 인정하는 공정서에 기재되어 있거나, 법적인 규정에 수재된 시험 방법은 일반적으로 밸리데이션 된 것으로 간주된다. 이러한 경우 해당 시험법이 사용하고자 하는 목적에 적합한지 검증하여야 한다.

모든 시험방법은 품목허가 신청 전에 밸리데이션 되어야 한다.

#### 10.5 운송조건 밸리데이션

운송조건은 첨단바이오횰약품의 품질에 중대한 영향을 줄 수 있다. 운송조건은 문서로 규정되어 있어야 한다.

규정된 운송조건(예, 온도, 용기의 형태 등)의 적합성을 입증하여야 한다.

# 11. 배치 출하승인

## 11.1 일반 원칙

첨단바이오횰약품의 배치는 권한이 있는 책임자의 승인 후에만 상업용, 시장 공급용으로 출하되어야 한다. 출하승인 전까지, 배치는 제조소에 보관하거나 또는 승인된 장소로 분리된 상태로 운송되어야 한다. 승인되지 않은 배치가 출하될 수 없도록 안전조치를 취하여야 한다. 이 안전조치는 물리적(분리 및 라벨 사용) 또는 전산적(컴퓨터 시스템 사용)이 될 수 있다. 승인되지 않은 배치가 다른 장소로 이동될 경우, 출하 방지를 위한 안전 조치는 지속적으로 유지되어야 한다.

## 11.2 배치 출하

### 11.2.1 배치 출하승인 절차

배치 출하승인 절차는 다음 단계를 포함한다.

- (a) 다음을 포함하여, 적용 가능한 요구사항에 따라 수행된 배치시험 및 제조공정 확인
  - (i) 품목허가에 따라 수행된 관리 및 시험을 포함하는 모든 제조공정 단계
  - (ii) 품목허가 승인 조건에 적합한 원자재, 출발물질(첨단바이오횰약품의 구성품인 매트릭스(matrix) 혹은 의료기기를 포함)과 포장자재 규격
  - (iii) 자가 유래 제품(혹은 기증자 맞춤 제품)의 경우, 출발물질의 기원과 수여자 사이에 일치함이 입증되어야 한다. (세포/조직의 기원에 대한 정보는 확인되어야 한다.)
  - (iv) 완제품의 제조공정에 사용된 부형제는 적합한 품질이어야 하고 적절한 조건 하에 제조되어야 한다.
  - (v) 첨단바이오횰복합체제의 경우, 사용된 의료기기는 국내의 규정에 적합하여야 하고,

일반적인 안전 및 작동 요구사항에 적합하며 첨단바이오융복합제품의 사용에 적절하여야 한다.

(vi) 해당하는 경우, 배치 제조에 사용된 모든 원료들의 TSE 상태, 미생물 및 바이러스 안전성은 품목허가 승인 조건에 적합하여야 한다.

(vii) 공정 중 시험(IPCs) 및 공정 확인에 요구되는 모든 사항(환경 모니터링 포함)은 수행되어야 하며 적절한 기록을 보존하여야 한다.

(viii) 완제품의 품질시험 데이터 및 결과는 관련 기준규격에 적합하여야 한다.

(ix) 실시간 안정성시험 데이터는 지속적으로 제품의 품질을 보증하여야 한다.

(x) 제품 제조 또는 시험에 대한 모든 일탈의 영향이 평가되었고, 모든 추가적 점검 및 시험이 완료되었다.

(xi) 승인 중인 배치와 관련된 모든 조사는 완료되었고, 배치 승인을 뒷받침한다.

(xii) 자체실사 프로그램이 적용되고 있다.

(xiii) 보관 및 운송에 대하여 적절하게 관리되어야 한다.

(xiv) 해당되는 경우, 라벨 및 포장에 품목허가 및 규정을 충족한다.

(b) 권한이 있는 책임자에 의한 완제품 배치의 승인. 권한이 있는 책임자는 GMP를 포함한 품목허가 및 다른 모든 적절한 규정의 요구사항에 따라 각각의 배치가 제조되고 확인되었다는 것을 승인하여야 한다.

배치에 대한 승인 및 그 기록물은 최신상태로 유지되어야 한다. 배치에 대한 승인 및 기록물의 폐기는 배치의 유효기간 경과 후 1년 또는 배치가 최종 승인된 후 5년까지 증진 기간 초과 이후에 가능하다.

### 11.2.2 품질관리 시험 결과 확인 전 배치의 출하

짧은 유효기한으로 인해 일부 첨단바이오횰약품은 품질관리 시험이 모두 완료되기 전에 출하를 해야 할 수도 있다. 이러한 경우, 아래 예시처럼 다양한 단계에서 배치 승인 및 출하에 관한 절차를 준비할 수 있다.

- 배치 공정기록, 환경 모니터링 결과 및 투여를 위한 권한이 있는 책임자의 최초 승인의 검토를 위한 가용한 시험분석 결과에 대한 지정 작업원의 평가
- 최종 승인을 위한 권한이 있는 책임자의 최종 시험결과와 다른 가용한 정보에 대한 평가

지정 작업원에게 특정 업무를 위임하는 것과 배치 승인 및 출하절차에 관한 내용은 문서로 규정하여야 한다.

제품 출하 후에 기준규격을 벗어난 시험결과가 나왔을 때 조치 방안(의료기관 통보 등)이 관련 절차에 기술되어 있어야 한다.

첨단바이오횰약품의 경우에는 제품의 OOS(out of specification)가 항상 제조공정에서의 결함으로 인한 것은 아니라는 것은 인정된다 (예, 환자의 병리적 특유한 인자). 모든 제품의 OOS는 조사되어야 하고, 제조공정에서의 결함이 확인된 경우에는 재발 방지를 위해 적절한 시정 및 예방 조치를 문서화하여야 한다. 일탈이 재발했을 경우, 제조공정 변경의 필요성을 평가하여야 한다.

### 11.2.3 분산된 제조의 경우에 배치 출하절차

제조공정은 제품의 안전성 및 유효성뿐만 아니라 제품의 품질에 매우 중요하다. 그러므로 제조공정과 적용된 관리 방법이 품목허가와 일치하고 GMP를 준수하고 있음을 보증하는 것은 매우 중요하다. 이러한 관점에서 배치 승인 및 배치 출하 절차와 관련된 권한이 있는 책임자의 역할은 필수적이다.

첨단바이오횰약품의 제조가 환자와 가까운 장소에서 이루어질 필요가 있는 경우도

있다 (예, 유효기한이 짧은 첨단바이오의약품, 출발물질/완제품을 동결하는 대신 신선한 세포를 사용하는 경우). 그러한 경우, 첨단바이오의약품의 제조는 국내 전역에 있는 환자에게 원활히 제공될 수 있도록 여러 장소에서 이루어지도록 하는 방식도 고려할 수 있다 ("분산제조").

여러 시설에서의 제조는 제품 가변성에 대한 위험을 증가시키기 때문에 분산된 시스템 하에서 제조된 첨단바이오의약품의 경우에는 배치 승인과 출하 절차가 특히 중요해진다. 특히, 배치 승인과 출하 절차를 통해 모든 장소에서 승인된 각 배치가 GMP 준수를 포함하여 품목허가 승인 및 다른 관련된 규정의 요구사항에 따라 제조되고 확인되었다는 것을 반드시 증명하여야 한다. 이를 증명하기 위하여 다음 사항들이 고려되어야 한다.

(a) 제조소 본점은 국내에 설립되어야 하고, 확인되어야 한다. 제조소 본점은 분산된 제조소들을 관리할 책임이 있다. 이를 위해 제조소 본점은 최소한 다음 업무를 관장한다.

(i) 배치의 승인과 출하 절차를 포함한 주어진 업무에 대하여 적절하게 검증되고 훈련을 받았음을 증명

(ii) 표준작업절차서(SOP)에 기술된 배치의 승인과 출하 절차 준수 여부를 확인하는 실사의 실시

품목허가자가 제조업자의 역할도 책임지는 경우에는 제조소 본점이 될 수 있다.

(b) 권한이 있는 책임자의 책임을 포함하여, 제조소 본점과 분산된 제조소 간 각각의 책임 설정에 대한 계약서/기술약정서를 문서화 하여야 한다.

(c) 배치 승인과 출하 절차의 각 단계들이 표준작업절차서(SOP)에 기술되어야 한다. 관련된 각 제조소/수행자의 책임이 명확히 설명되어야 한다. 관련된 작업원의 책임에서 누락 혹은 설명되지 않는 중복 부분이 없어야 한다. 또한, 품목허가신청 자료에 적절하게 그 절차가 설명되어야 한다.

(d) 국내에서 제조소 본점의 권한이 있는 책임자는 배치 승인에 대한 최종적 책임을 져야

한다. 그렇지만, 제조소 본점의 권한이 있는 책임자가 분산된 제조소에서 자격을 갖추고 훈련된 작업원에 의해 전달된 데이터/정보에 의존하는 것은 가능하다.

- (e) 분산된 제조소에서 일탈이 발생되면, 적절하게 권한이 있는 책임자의 관여 하에 책임자가 문서로 승인(이에 따른 품질, 안전성 및 유효성에 영향을 평가한 후)하여야 한다. 일탈은 근본 원인을 찾기 위해 조사되어야 하고 적절하게 시정 및 예방 조치를 이행하여야 한다. 모든 품질결함, 일탈 혹은 부적합 사항을 즉시 제조소 본점에 보고하여야 한다.

### 11.3 계획되지 않은 일탈의 처리

완제품이 기준규격에 적합하다면, 다음과 같은 정보가 제공되는 경우에 한해서 권한이 있는 책임자는 제조공정 또는 시험분석법과 관련된 예상치 못한 일탈이 발생한 배치를 적합/승인할 수 있다.

- (i) 일탈이 제품의 품질, 안정성, 유효성에 부정적 영향이 없다는 결론을 뒷받침할 수 있는 일탈에 대한 심도 깊은 영향평가가 이루어진 경우
- (ii) 해당되는 경우, 영향을 받는 배치 및 배치들에 대한 시판 후 안전성 프로그램에 포함할지 여부를 검토한 경우

## 12. 품질관리

### 12.1 일반 원칙

품질관리(QC)는 필수적 시험 및 제품과 관련된 시험을 수행하고, 원자재 또는 제품의 품질이 적합하다고 판정하기 전까지 제조에 사용되거나 판매나 공급용으로 출하되지 않도록 보증하여야 한다. 품질관리는 시험실 작업에 국한되지 않고 제품의 품질에 영향을 줄 수 있는 모든 사항을 포함해야 한다.

품질관리 책임자는 품질관리가 수행되는 시설 및 장비가 적합하며 적합한 조건으로 잘 관리되고 있고, 그의 책임 하에 작업원들이 충분한 훈련을 받고 있음을 보증하여야 한다. 공정 중 시험은 제품에 위험을 주지 않는다는 전제 하에 제조구역에서 수행될 수 있다.

품질관리 책임자는 모든 품질관리 절차를 감독한다. 특히, 다음 업무들에 대한 책임을 가진다.

- (i) 기준규격, 검체 채취 지시서, 시험법 및 기타 품질관리 절차의 승인
- (ii) 위탁시험 조건의 승인
- (iii) 원자재, 출발물질, 첨단바이오융복합제제에 사용된 의료기기, 포장재, 반제품, 벌크 및 완제품(승인 또는 부적합 제품 포함)의 관리. 자가 유래 제품이나 공여자 맞춤 동종유래 제품의 경우, 출발물질의 기원과 수여자가 적합함이 검증되어야 한다 (세포/조직의 기원 정보를 확인하여야 함).
- (iv) 원자재와 제품의 참조 검체 또는 보관 검체 관리에 대한 적절한 감독
- (v) 모든 필수적인 시험의 수행 및 이와 관련된 기록들이 평가되었음을 보증
- (vi) 제품의 안정성이 모니터링 되고 있음을 보증
- (vii) 제품의 품질과 관련된 조사의 참여

상기 활동과 관련된 적절한 기록들이 보관되어야 한다. (iii)에서부터 (vi)까지의 열거된 활동들과 연관된 문서화된 절차가 있어야 한다.

품질관리 작업원은 검체 채취 및 조사를 위해 적절하게 제조구역에 접근할 수 있어야 한다. 또한 품질관리 평가에 필요한 모든 문서(예, 절차서의 내용 혹은 제조공정 및 시험 관련 기록물들)에 접근할 수 있어야 한다.

## 12.2 검체 채취

### 12.2.1 일반 원칙

검체는 채취된 해당 원자재 또는 제품의 배치를 대표하여야 한다. 검체가 어떤 벌크 용기에서 채취되었는지 확인하여야 한다. 멸균된 원자재의 검체 또는 공정 작업 중에 채취된 검체의 경우에는 다른 적절한 방법을 통해 검체를 확인하여야 한다.

검체 채취는 채취량, 관찰해야 할 주의사항, 보관조건 등을 포함한 검체 채취 방법이 기술된 문서화된 절차에 따라 수행하여야 한다. 용기에는 최소한 내용물 정보, 배치번호와 검체 채취일이 표기되어있는 라벨을 붙여야 한다. 용기가 너무 작은 경우, 해당 정보를 확인할 수 있도록 바코드나 다른 방법을 활용하는 것을 고려하여야 한다.

### 12.2.2 검체의 보관

검체들은 일반적으로 해당 배치의 유효기한 동안 필요한 분석목적의 참조검체와, 최종 포장 완료된 완제품 배치에 대한 식별 목적의 보관검체로 나누어 보관한다. 참조검체와 보관검체는 어떤 경우에는 같을 수 있다 (즉 최종포장이 완료된 경우).

일반적 원칙으로, 참조검체는 품목허가에 기재된 배치 크기를 반영하여 전 항목 품질 분석시험을 최소 2회 이상 실시할 수 있는 충분한 크기여야 한다. 그러나 원자재의 부족 또는 제한된 생산량 (예, 자가 유래 제품, 공여자 맞춤형 동종 유래 제품, 희귀질환을



위한 제품) 으로 인해 가능하지 않을 수 있다.

보관검체는 1차 포장 완료 상태 또는 시판용 제품의 1차 포장 자재와 동일 재질의 포장된 상태로 보관하여야 한다.

검체는 일반적으로 품목 허가에 기재된 보관 조건에서 보관되어야 한다. 그러나 제품/원자재의 유효기한이 짧을 경우, 안정성을 최대화 할 수 있는 보관조건을 신중히 고려하여야 한다. (아래 참조)

검체 채취 계획은 문서화하여야 한다. 검체 채취 계획은 제품의 특정 특성을 반영하여야 한다. 검체 채취 정책을 설계할 경우, 제조업자는 위험, 존재할 수 있는 실질적 제한 사항 및 가능한 완화조치 방법(공정 중 시험에 대한 의존도 확대)을 고려하여야 한다. 제조업자의 검체 채취 정책은 적절하게 정의되어야 한다.

검체 채취 전략과 관련하여 특히 다음 고려사항들을 적용하여야 한다.

- 원자재 검체: 주요 원자재(예, 사이토카인, 성장인자, 효소, 혈청)의 참조검체는 해당 원자재에 대한 수행 가능한 품질 문제 조사에서 중요하다. 특정 원자재가 중요도 평가는 특정 위험 및 가능한 완화 조치 방법(예, 품질관리 강화)을 고려하여 제조업자가 실시하여야 한다. 그 결정 사항은 문서화하여야 한다. 주요 원자재의 검체는 해당 원자재의 유효기한 동안 보관되어야 한다.
- 출발물질에 대한 검체는 일반적으로 배치 출하 후 2년까지 보관하여야 한다. 그러나, 출발물질의 부족으로 인해 검체의 보관이 어려울 수도 있다는 점이 인정된다. 이러한 본질적 한계로 인해 자가 유래 첨단바이오의약품과 특정 동종유래 첨단바이오의약품(공여자 맞춤형)의 경우 출발물질로 사용된 세포/조직에 대한 참조검체를 보관하지 못할 수도 있다. 출발물질의 희소성이 우려되는 경우에, 타당성이 입증되고 적절한 완화조치가 수행된다면 위험 기반 접근방식의 검체 채취 정책을 적용할 수 있다.
- 유효성분과 반제품에 대한 검체는 일반적으로 제품출하 후 2년까지 보관하여야 한다.

그러나 첨단바이오의약품의 경우 출발물질, 유효성분, 반제품 및 완제품의 검체 채취가 어려운 점은 인정된다. 출발물질의 희소성에 따른 고려사항은 필요한 경우 유효성분 및 반제품 검체의 보관 가능성에 따라 적용한다.

- 1차 포장재에 대한 검체: 1차 포장재의 검체는 일반적으로 완제품의 유효기간 동안 보관되어야 한다. 포장재 재질의 위험성 또는 기타 고려사항(예, 강화된 품질관리, 1차 포장재가 의료기기로 인증됨)을 고려한 등의 특정 경우에는, 1차 포장재 검체의 보관은 필요하지 않을 수 있다. 이 때, 1차 포장재의 검체를 보관하지 않겠다는 결정은 충분한 정당성이 있어야 하고, 관련 사항들을 문서화하여야 한다.
- 최종 포장에 완료된 검체(보관검체)는 유효기한 만료 후 최소한 1년까지 보관하여야 한다. 그러나 자가 유래 또는 공여자 맞춤형 동종 유래 첨단바이오의약품의 경우 환자의 조직/세포로 구성되어 제조된 제품이 환자에게 투여되어야 하므로 보관검체는 기대되지 않는다. 보관검체를 보관할 수 없는 경우, 완제품의 라벨 사진 또는 사본을 제조기록서에 포함시키는 것이 허용된다.

출발물질, 유효성분 및 반제품의 검체 보관기간은 제품의 안정성과 제품의 유효기한에 따라 설정되어야 하므로 더 짧은 보관기간으로 설정될 수도 있다. 제품의 유효기한이 짧은 경우, 제조업자는 검체의 유효기한을 연장시키는 조건(예, 냉동보존)에서 검체를 보관하는 것이 의도된 목적을 대변하는지를 고려하여야 한다. 예를 들어 신선한 세포의 냉동보존은 특성분석 목적을 위한 검체로서는 부적절하지만 무균시험 또는 바이러스 안전성 시험에 적합할 수 있다 (검체의 양은 의도된 목적에 따라 감소될 수 있음). 검체의 냉동보존이 의도된 목적에 부적합하다고 판단되면, 제조업자는 다른 접근방법(예, 분화된 세포와 같은 반제품을 검체로 사용)을 고려하여야 한다.

## 12.3 시험

시험은 각 배치가 기준규격에 적합함을 보증하는데 중요하다. 공정 중 시험은 제품의 주요 품질 조건들을 관리하기 위해 적절한 제조단계에서 이루어져야 한다.

주요 원자재, 출발물질, 유효성분/반제품/완제품 및 안정성에 대한 시험은 해당 품목허가에 따라 수행되어야 한다.

시험법은 밸리데이션 되어야 하며, 적격성 평가 및 일상적인 시험을 위한 표준물질이 확립되어야 한다. (가능한 경우)

수행된 시험과 관련된 다음 기록을 보관하여야 한다.

- (i) 원자재 또는 제품의 명칭, 적용 가능한 경우 제형
- (ii) 배치번호, 해당되는 경우 제조업자 또는 공급자
- (iii) 기준 규격 및 시험 절차와 관련된 참고자료
- (iv) 관찰 및 계산을 포함한 결과, 시험 인증 관련 모든 참고자료
- (v) 시험 일자
- (vi) 시험 수행자의 이름 (또는 다른 적합한 식별 시스템)
- (vii) 해당되는 경우, 시험 및 계산을 확인한 사람의 이름 (또는 다른 적합한 식별 시스템)
- (viii) 승인 또는 부적합(또는 다른 상태 판단)의 명확한 서술, 책임자의 서명, 서명일자
- (xi) 사용된 장비의 참고자료

품질관리 시험에 사용된 원자재, 시약, 배양배지, 표준물질은 적합한 품질이어야 하며 지시서에 따라 사용되어야 한다. 필요한 경우, 입고 또는 사용 전에 확인 검증 또는 시험을 고려하여야 한다.

## 시험법의 기술이전

시험실 A(이전하는 시험실)로부터 다른 시험실 B(이전받는 시험실)로 시험법 기술 이전 시, 관련 모든 사항을 구체적으로 계획서에 기술하여야 한다.

시험법 기술 이전 계획서에는 여러 내용들 중에서도 다음 사항을 반드시 포함하여야 한다.

- (i) 기술이전 대상 시험법과 기술이전이 진행 중인 관련 시험법들에 대한 식별 및 확인
- (ii) 추가 교육 요구사항의 확인
- (iii) 시험에 사용되는 검체 및 표준품의 확인
- (iv) 시험 대상들에 대한 특별한 운송 및 보관조건의 확인
- (v) 기술이전 적합판정 기준

계획서에서 벗어난 이탈은 기술이전 절차가 종료되기 전에 조사되어야 한다. 기술 이전 보고서는 시험법 간 동등성 결과를 문서화하여야 하고, 필요한 경우 시험법에 대한 재 밸리데이션이 필요한 부분을 명시하여야 한다.

## **12.4 시판 후 안정성시험**

품목허가 후, 적절한 보관조건(품목허가에 기재된) 하에서 제품의 유효기한 동안 기준 규격을 유지하는지 검증하기 위한 프로그램(이하, '시판 후 안정성시험 프로그램')을 시행하여야 한다. 시판 후 안정성 시험의 방법은 품목허가 신청서에서 제출된 안정성 자료를 얻기 위해 수행하였던 접근법과 다를 수 있다 (예, 시험 빈도 차이). 그러한 경우 타당성을 입증하여야 한다.

시판 후 안정성시험은 일반적으로 완제품으로 수행되어야 한다 (즉, 제조업자에 의해 출하된 것). 반제품을 장기간 보관하는 경우, 이보다 더 긴 기간 동안 보관된 원자재로

제조된 배치들을 안정성 시험에 포함하는 것을 고려하여야 한다. 재구성된 제품의 안정성 시험은 제품 개발단계에서 수행하여야 하며, 시판 후 안정성 시험에서의 모니터링은 필요하지 않다. 자가 유래 제품(또는 공여자 맞춤형 제품)의 경우에 전량이 환자에게 투여될 필요가 있는 배치에서는 대체 물질(즉, 건강한 지원자로부터 유래한 물질)을 사용할 수 있다.

배치의 수 및 시험주기는 경향분석을 할 수 있도록 적절히 정해져야 한다. 특정 연도에 제조된 제품이 없거나 별도의 타당한 시험 주기가 설정되지 않았다면, 안정성 시험은 일반적으로 매년 최소 1배치의 제품으로 수행하여야 한다. 기존 일탈 및 중대한 비정형 경향들에 대한 조사와 출시된 배치에 미칠 수 있는 영향에 대한 평가를 실시하여야 하고, 적절하게 식품의약품안전처에 보고하여야 한다.

## 13. 외부 위탁 활동

### 13.1 일반 원칙

제3자에게 위탁하는 행위(컨설팅 업무를 포함하여) 각 당사자 간의 책임을 명시한 문서화된 계약서로 관리하여야 한다. 필요한 경우, 품질에 결함 발생 시 각자의 역할 및 책임이 계약상에 분명히 명시되어야 하고, 해당사항이 있을 경우에는 추적에 관한 각 당사자의 의무 또한 마찬가지이다.

### 13.2 계약 위탁자의 의무

외부 위탁 이전에, 제조업체 또는 품목허가자(위탁자)는 품목허가 사항 준수 및 GMP 이행을 포함한 관련 다른 규정에 따라 위탁 활동이 수행될 수 있는지를 계약자(수탁자)의 적합성 평가를 통해 확인하여야 한다.

예외적으로, 위탁 업무가 고도의 전문화된 시험일 경우(예, 핵형시험)에, 수탁자가 위탁 업무와 관련된 적절한 품질표준(예, ISO)을 준수하고 위탁 업무에 대한 GMP 인증을 받지 못하는 타당한 이유가 있는 경우에만 허용된다.

위탁자는 제품/제조공정의 자세한 정보뿐만 아니라 계약된 작업을 정확히 수행하기 위해 필요한 자료 등을 수탁자에게 제공하여야 한다.

위탁자는 위탁한 업무와 관련된 기록 및 결과를 검토하고 평가하여야 한다.

### 13.3 수탁자의 의무

수탁자는 위탁된 업무를 적합하게 수행하기 위해 모든 필요한 사항(예, 충분한 시설, 장비, 숙련된 작업원 등)들을 갖추어야 한다. 또한, 교차오염 방지 및 추적 가능성 유지에 특별한 주의를 기울여야 한다.

수탁자는 위탁자의 사전 승인 없이 공정, 시설, 장비, 시험방법, 기준규격 또는 위탁 업무와 관련된 기타 사항 등에 대한 변경을 적용하여서는 안 된다.

참조검체 뿐만 아니라 위탁 업무에 관련된 모든 기록은 위탁자에게 전달하여야 하며, 그러지 못할 경우에는 대안으로 위탁자가 해당 기록에 접근할 수 있도록 하여야 한다.

위탁자의 승인 없이 제 3자와 위탁 업무에 대한 도급계약을 할 수 없다.

수탁자는 위탁된 업무에 대하여 위탁자 및 식품의약품안전처에 의한 감사/실사를 허용하여야 한다.

## 14. 품질 결함 및 제품 회수

### 14.1 품질 결함

구두 또는 서면으로 접수된 모든 품질 관련 불만사항을 기록하고 철저히 조사할 수 있는 시스템을 갖추어야 한다. 불만사항 및 품질결함 조사를 관리하는 책임자는 특별히 정의되지 않은 한 판매 및 영업 부서와 독립적이어야 한다. 만약 문제가 되는 배치의 보증에 관계된 권한이 있는 책임자가 조사에 참여하지 않는 경우, 적시에 권한이 있는 책임자에게 이를 알려야 한다.

불만사항 접수 시 취하여야 할 조치를 기술한 운영 절차를 개발하여야 하며, 특히 품질 결함의 잠재적인 근본원인에 대한 파악, 품질결함으로 야기되는 위험의 평가, 적절한 시정 및 예방 조치, 환자에게서 의약품 회수할 수 있는 리콜 조치의 영향 평가, 그리고 내부 및 외부 의사소통에 관한 사항을 포함하여야 한다. 근본원인을 확인할 수 없는 경우 가장 가능성이 높은 원인을 파악하여야 한다.

채취 후 제품품질에 영향을 미치는 공여자(사람 또는 동물)의 추가적인 건강 정보가 확인 되는 경우에는, 이와 관련된 위험 분석과 시정 또는 예방 조치의 필요성이 요구된다.

어떤 배치에서 품질결함이 발견되거나 의심되는 경우, 다른 배치(또는 해당되는 경우, 다른 제품)도 그 영향을 받았는지 결정하기 위한 점검의 필요성을 고려하여야 한다.

품질결함 조사 시에는 이전의 품질결함 보고서와 특정한 또는 반복되는 문제의 어떠한 징후와 관련된 정보들에 대한 검토를 하여야 한다.

조사 시 최우선 순위는 환자의 안전을 보장하기 위해 적절한 위험관리 방안이 실시됨을 보장하는 것이다. 조사와 관련된 모든 결정과 조치는 문서화하여야 한다. 시행된 시정 또는 예방 조치의 효과는 모니터링 되어야 한다.

품질결함 관련 기록은 보존하여야 하고, 반복적인 문제의 존재 가능성을 평가하는데 사용 하여야 한다. 제품 회수 또는 공급의 비정상적인 제한이 초래될 수 있는 첨단바이오



의약품의 품질결함이 확인된 경우(제조 결함, 품질 저하, 위조의 감지, 품목허가 또는 기준규격의 부적합, 다른 심각한 품질 문제 등), 식품의약품안전처에 적시에 통보하여야 한다. 11.3절에 기술된 계획되지 않은 일탈은 식품의약품안전처에 고지할 필요는 없다.

품목허가자가 아닌 업체에 의해 첨단바이오의약품이 제조되는 경우에 평가, 의사결정, 정보의 공유 및 위험 감소 조치의 이행과 관련하여 제조업자, 품목허가자 및 기타 관련 제 3자간의 역할과 책임을 문서화하여야 한다.

## 14.2 제품 회수 및 기타 위험감소 활동

품질결함을 해결하기 위한 조치는 위험에 비례해야 하며, 최우선순위는 환자를 보호하는 것이어야 한다. 가능한 취할 조치는 식품의약품안전처와 미리 상의하여야 한다.

제품 회수는 어떻게 개시되는지, 회수 사례는 누구에게(식품의약품안전처 포함) 알려야 하는지, 회수된 제품을 어떻게 처리하여야 하는지 등을 포함하여 제품 회수와 관련된 문서화된 절차를 확립하여야 한다. 이 절차에 따라 공급된 수량과 회수된 수량 사이의 정산과 회수가 종료될 때까지 진행상황을 예측하여야 한다. 회수된 제품은 명확하게 식별되고 분리되어야 한다.

회수 작업은 언제든지 신속하게 진행할 수 있어야 한다. 특별한 경우에, 공중보건을 보호하기 위하여 품질결함의 근본원인이나 품질결함의 범주를 완전히 확인하기 전에 제품을 회수하여야 할 수도 있다.

품목허가 된 제품에 대한 회수절차가 적절한지 평가하기 위한 모의 회수작업 실시 여부에 대하여 고려하여야 한다. 그러나 특정한 경우에는 모의 회수작업이 적절하지 않을 수 있음이 인정된다 (예, 자가 유래 첨단바이오의약품, 동종 첨단바이오의약품의 공여자 맞춤형 제품, 제품 제조 후 환자 투여까지의 시간이 매우 짧은 첨단바이오의약품 등).

공중 보건을 보호하기 위해 긴급한 조치가 요구되지 않은 한, 회수작업 시작 전에 식품의약품안전처에 통보하여야 한다.

제품이 환자에게 이미 투여되어 회수할 수 없는 경우를 대비한 조치계획을 수립하여야 한다.

회수조치 이외에도, 의료 전문가에게 적절한 정보를 전달하는 것과 같은 품질 결함으로 인해 발생하는 위험을 관리하기 위해 다른 위험 감소 조치들을 고려하여야 한다.

## 15. GMO를 함유하거나 GMO로 구성된 첨단바이오의약품에 대한 환경관리 방안

GMO(Genetically Modified Organism)를 포함하거나 GMO로 구성된 첨단바이오의약품을 다루는 것은 환경에 위험을 초래할 수 있으며, 이와 관련하여 추가적인 조치의 실행이 요구될 수도 있다. 첫 단계로, 첨단바이오의약품 자체의 위험뿐만 아니라 허용된 세포 숙주 내에서의 증폭 위험도 고려하여 위해평가가 수행되어야 한다. 위해평가는 환경에 대해 무시할 수 있는 수준, 낮음, 보통, 또는 높은 위험으로 분류되어야 한다.

시설의 설계, 조직적 및 기술적인 조치, 잔류물 처리 등과 같은 GMO의 위험 관리와 관련된 조치 등을 포함하고, 취급되는 제품의 위험에 따라 봉쇄 방안이 확립되어야 한다.

복제가 제한된 바이러스 벡터를 사용하는 경우, 복제 가능한 재조합 벡터의 형성을 유도할 수 있는 야생형 바이러스의 도입을 방지하기 위한 조치를 마련하여야 한다. 바이러스성 벡터의 취급은 격리된 구역과 생물안전작업대(BSC) 또는 아이솔레이터 내에서 이루어져야 한다.

작업자나 원자재가 GMO가 있는 구역에서 GMO가 없는 구역으로 이동하거나 다른 GMO가 있는 구역으로 이동할 경우, 적절한 오염제거 조치를 시행하여야 한다. 가능한 경우 모든 이동의 흐름을 단일 방향으로 고려하여야 한다.

또한 외부환경으로 발생하는 우발적인 누출에 대비한 조치를 다루는 비상계획(위험 수준에 맞게 조정)을 수립하여야 한다. 이 계획에는 봉쇄, 작업자 보호, 청소, 오염제거, 폐기물 관리에 대한 조치/절차뿐만 아니라 식품의약품안전처에 통보 및 적절한 경우 응급 서비스 요청에 관한 절차도 포함하여야 한다.

허가된 첨단바이오의약품의 경우에 위해평가, 봉쇄조치 및 비상계획은 위험성 관리계획의 일부여야 한다.

## 16. 첨단바이오횰약품의 자동화 생산

### 16.1 일반 원칙

자동화 생산시스템(이하 “자동화 장비”)의 산출물이 첨단바이오횰약품의 정의에 부합하다면, 허가된 첨단바이오횰약품의 경우 GMP 요구사항(본 가이드라인에 제시된)을 적용한다.

### 16.2 자동화 장비

첨단바이오횰약품 제조업자의 의무사항은 다음과 같다.

- 장비의 적격성평가: 10.1절에 서술된 공정 적격성평가를 적용한다. 사용자요구 기준 규격은 자동화 장비로 하고자 하는 작업에 적합성을 증명하기 위하여 명확하고, 모호하지 않고 충분히 자세하게 기술되어야 한다.

바꾸어 말하면, 자동화 장비 제조업자로부터 받은 정보의 수준은 제조업자가 자동화 장비의 기능을 완전하게 이해하고 제품의 품질, 안전성, 유효성에 대한 중요한 단계를 확인하는 데 충분하여야 한다. 제조업자는 필요한 경우에 추가 시험 및 작업 절차를 개발하여야 한다 (예, 자동화 장비의 제조업자에 의하여 제공된 정보에 차이가 있거나 제공된 작업 안내서에서의 일탈이 있는 경우).

자동화 장비는 새로운 작업 모드가 완전하게 밸리데이션 되지 않은 경우에, 그 장비 제조업자/공급업자의 권고하는 용도 이외로는 사용되지 않아야 한다.

- 표준작업절차서(SOP)가 개발되어야 한다. SOP는 작업자가 제조공정과 그 관련 위험을 이해하고 있음을 보장하기에 충분히 명확하고 상세하여야 한다. SOP는 모든 일탈을 신속하게 발견할 수 있고 적절한 조치가 취해짐을 보증할 수 있어야 한다.
- 적절한 유지보수 : 최적의 사용조건을 보장하고 의도치 않은 일탈/오작동을 방지

하도록 자동화 장비를 유지보수 하는 것이 매우 중요하다.

그러므로, 자동화 장비의 성능을 보장하기 위하여 요구되는 주기적인 관리/교정 프로그램은 장비 제조업자에 의하여 기술되어야 한다. 다음으로, 첨단바이오의약품 제조업자는 유지보수 프로그램이 수행될 수 있도록 보장하여야 한다. 적절한 경우, 자동화 장비 제조업자와 첨단바이오의약품 제조업자 간의 책임 분장은 적절하게 문서로 기술되어야 한다.

- 무균적 공정: 자동화 장비는 무균적 공정이 보장되는 조건 하에서만 사용되어야 한다. (예, 세척공정 밸리데이션, 의약품과 접촉하는 다용도 자재의 멸균, 차압 유지시험 또는 누출시험으로의 장비 기밀성에 대한 적절한 확인 등)
- 배치와 추적성 관련 기록이 보관되어야 한다.

### 16.3 작업원

제조에 관여된 작업원은 적절하게 훈련되고 공정 관련 위험(제품의 유효성에 대한 위험을 포함)에 대하여 충분히 이해하고 있어야 한다.

### 16.4 시설

9.5.1절에서 설명한 바와 같이, 폐쇄식 시스템이 사용되는 작업실은 최소한 D등급이어야 한다. 장비로의 원자재 입출 이송은 중요한 단계이며, 제품을 오염 위험으로부터 보호하기 위해 밸리데이션 된 절차가 적용되어야 한다.

또한, 9.5.1절에서 예외적으로 폐쇄식 시스템이 CNC 환경(Controlled but Non-Classified environment)에 설치될 수도 있는 조건을 설명하고 있다.

### 16.5 제조 및 공정 밸리데이션

제조공정이 시작되고 완료되는 시점의 정의가 정해져야 하고 서로 다른 작업 시점에

관련된 모든 작업원의 역할과 책임이 분명하게 설정되어야 한다.

연속적인 폐쇄식 공정인 경우, 공정 중 시험(IPC)의 수행이 제한될 수 있다. 이러한 경우에 기술적으로 가능하다면, 주요 공정변수(CPPs, Critical Process Parameters) 및 (품목 허가에 기재된) 제품 품질에 영향을 주는 기타 변수에 대하여 연속적인 모니터링을 수행하여야 한다. 연속적인 모니터링이 기술적으로 불가능하다면, 변수의 중요도와 위험에 따라 적절한 주기별로 모니터링 실시가 요구된다. 공정 변수의 자료는 배치 기록의 일부로서 기록 및 보관하여야 한다.

배지모의충전에 의한 무균공정 밸리데이션 또한 수행하여야 한다. 연 2회 주기로 수행하는 것이 권장되나 위험을 고려하여 조정될 수 있다. (9.5.2절 참조)

## 16.6 권한이 있는 책임자와 배치 승인

권한이 있는 책임자의 배치 승인은 자동화 장비를 이용하여 제조된 첨단바이오회약품을 포함한 모든 의약품의 기본 의무사항이다.

## 17. 참고문헌

- 1) EMA EudraLex Volume 4, Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products, EMA, 2017
- 2) 「약사법」 (법률 제15891호)
- 3) 「첨단재생의료 및 첨단바이오회약품 안전 및 지원에 관한 법률」 (법률 제16556호)
- 4) 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 (총리령 제1544호)
- 5) 「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」 (식품의약품안전처고시 제2015-35호)
- 6) 「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」 [별표 1] '무균의약품 제조'
- 7) 「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」 [별표 2] '생물유래의약품의 원료 및 완제의약품 제조'
- 8) 「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」 [별표 10] '전리방사선의 의약품 제조 사용'