

식품의약품안전처 공고 제2023 - 453호

「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」을 개정함에 있어 그 취지와 개정이유 및 주요내용을 국민에게 널리 알려 의견을 수렴하고자 「행정 절차법」 제46조에 따라 다음과 같이 행정예고 합니다.

2023년 9 월 8 일

식품의약품안전처장

의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 일부개정고시(안) 행정예고

1. 개정이유

식품의약품안전처가 가입한 의약품실사상호협력기구(PIC/S)의 의약품 제조 및 품질관리 관련 규정 개정사항을 국내 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정에 반영하여 국제조화 함으로써 우수한 품질의 의약품 공급과 제약산업의 수출경쟁력을 강화하고, 「의약품 등의 안전에 관한 규칙(총리령 제1848호)」 개정(2022.12.29.)에 따라 GMP 적합판정 대상 완제의약품 세부제형, 절차 및 방법 등 규칙에서 위임된 사항과 그 시행에 필요한 세부사항을 정하려는 것임.

2. 주요내용

가. GMP 적합판정 대상 완제의약품 세부제형 규정(안 제3조의2 신설)

GMP 적합판정(변경적합판정 포함)을 받아야 하는 완제의약품 세부제형을 공정특성(무균 또는 비무균 또는 생물), 물질특성, 제형특

성을 함께 고려하여 정하도록 함

나. GMP 적합판정의 절차 및 방법 세부사항 마련(안 제3조의3 신설)

GMP 적합판정(변경적합판정 포함) 시 실태조사, 보완과 관련된 절차 및 방법의 세부사항을 정함

다. 무균의약품 제조 및 품질관리 기준 세부사항 개정(안 별표 1)

무균의약품 품질보증 체계 선진화를 위하여 품질위험관리를 통한 오염관리전략 수립, 최신 무균제조 설비와 기술에 대한 관리기준 마련 등 의약품실사상호협력기구의 무균의약품 제조 및 품질관리 관련 규정 개정사항을 국내 규정에 맞게 반영함

라. 생물유래의약품 제조 및 품질관리 기준 세부사항 정비(안 별표 2)

첨단바이오의약품 제조 및 품질관리 기준 세부사항 마련에 따라, 첨단바이오의약품 관련 조항 삭제 등

마. 첨단바이오의약품 제조 및 품질관리 세부사항 마련(안 별표 2의2)

기존 생물유래의약품 기준과 분리하여 첨단바이오의약품 특성을 고려한 기준 별도 마련 등 의약품실사상호협력기구의 의약품 제조 및 품질관리 관련 규정 개정사항을 국내 규정에 맞게 반영함

3. 의견제출

「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」 일부개정고시(안)에 대하여 의견이 있는 단체 또는 개인은 2023년 11월 7일까지 다음 사항을 기재한 의견서를 식품의약품안전처장(주소: (우) 28159, 충청북도 청주시 흥덕

구 오송읍 오송생명2로 187 식품의약품안전처, 참조: 의약품품질과, 팩스: 043-719-2750, 전자우편: gmptalk@korea.kr)에게 제출하여 주시기 바랍니다.

가. 예고사항에 대한 의견(찬, 반 여부와 그 사유)

나. 성명(단체인 경우 단체명과 그 대표자 성명), 주소 및 전화번호

다. 기타 참고사항

4. 그 밖의 사항

개정안에 대한 자세한 사항은 식품의약품안전처 의약품품질과(전화 (043) 719 - 2790)로 문의하여 주시기 바랍니다.

의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 일부개정고시안

의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 일부를 다음과 같이 개정한다.

제1조 중 “「약사법」 제31조, 제34조, 제38조제1항 및”을 “「약사법」 제31조, 제34조, 제38조제1항, 제38조의2 및”으로 하고, “제48조의2제2항”을 “제48조의2 및 제48조의3”으로 하며, “적합판정서의 유효기간에 대한 세부사항 및”을 “적합판정서의 유효기간에 대한 세부사항, 적합판정 대상 완제의약품 세부제형, 적합판정 또는 변경적합판정의 절차나 방법에 필요한 세부사항 및”으로 한다.

제3조의2를 다음과 같이 신설한다.

제3조의2(적합판정 대상 완제의약품의 세부제형) ① 규칙 제48조의2제1항제1호에서 “식품의약품안전처장이 정하여 고시하는 세부 제형”은 공정특성, 물질특성, 제형특성을 기준으로 구분한 최소 단위의 것을 말한다.(예: 비무균-일반제제-내용고형제)

② 제1항에 따른 세부 제형의 기준은 다음 각 호와 같다.

1. 공정특성은 다음 각 목과 같다.

가. 무균(「의약품 등의 제조업 및 수입자의 시설기준령 시행규칙」

제2조제1항제1호에 따른 무균제제를 말한다.)

나. 비무균

다. 생물(규칙 별표 3에 따른 생물학적제제등을 말한다.)

2. 제1호 가목 및 나목에 해당하는 물질특성은 다음 각 목과 같다.

가. 일반제제

나. 페니실린제제

다. 세팔로스포린제제

라. 카바페넴제제

마. 모노박탐제제

바. 성호르몬제제

사. 세포독성항암제제

3. 제1호 다목에 해당하는 물질특성은 다음 각 목과 같다.

가. 백신

나. 혈장분획제제

다. 독소

라. 항독소

마. 유전자재조합의약품

바. 세포배양의약품

사. 세포치료제

아. 유전자치료제

자. 그 밖의 제제

4. 제형특성은 다음 각 목과 같다.

가. 내용고형제

- 나. 주사제
- 다. 점안제
- 라. 내용액제
- 마. 외용액제
- 바. 연고제
- 사. 첩부제
- 아. 가스제
- 자. 그 밖의 고형제
- 차. 그 밖의 액제

제3조의3을 다음과 같이 신설한다.

제3조의3(적합판정 또는 변경적합판정 절차 및 방법 등) ① 지방식품의약품안전청장은 규칙 제48조의2제4항 또는 제48조의3제3항에 따른 실태조사를 실시하려는 경우 확정된 실태조사 일정을 신청인에게 통보하여야 한다. 다만, 신청인에게 실태조사 일정을 통보한 날부터 실태조사 시작일까지의 기간은 민원 처리기간에 산입하지 아니한다.

② 적합판정 또는 변경적합판정 평가결과 보완사항이 있는 경우 신청인에게 보완절차, 보완기한 등 민원처리에 관한 법률에서 정한 바에 따라 보완을 요구하고, 신청인이 제출한 보완요구 관련 자료를 검토한 후 적합 여부를 평가한다.

별표 1 및 별표 2 전부를 각각 별지와 같이 개정한다.

별표 2의2를 별지와 같이 신설한다.

부 칙

제1조(시행일) 이 고시는 고시한 날부터 시행한다. 다만, 별표 2 및 별표 2의2의 개정규정은 고시 후 1년이 경과한 날부터 시행하며, 별표 1의 개정 규정은 다음 각 호의 구분에 따른 날부터 시행한다.

1. 무균 완제의약품 : 별표 1(제8.10호자목 및 제8.13호다목 제외)의 개정 규정은 고시 후 2년이 경과한 날, 별표 1 제8.10호자목 및 제8.13호다목의 개정규정은 고시 후 3년이 경과한 날
2. 무균 원료의약품 : 고시 후 3년이 경과한 날

제2조(적합판정 대상 완제의약품 세부제형에 대한 적용례) 제3조의2 개정 규정은 이 고시 시행일 이후 지방식품의약품안전청장에게 적합판정을 신청하는 것부터 적용한다.

제3조(적합판정 대상 완제의약품 세부제형에 대한 경과조치) ① 이 고시 시행 당시 종전의 규정에 따라 적합판정을 신청한 경우에는 종전의 규정에 따른다.

② 이 고시 시행일 당시 종전의 규정에 따라 적합판정을 받은 경우에는 제3조의2 개정규정에 따라 적합판정을 받은 것으로 보며, 적합판정의 유효기간은 종전 적합판정 유효기간의 남은 기간으로 한다.

[별표 1]

무균의약품 제조

1. 범위

무균의약품의 제조는 다양한 무균 제품 유형(원료의약품, 첨가제, 1차 포장자재 및 완제의약품 제형), 포장단위(일회용부터 다회용), 공정(고도로 자동화된 시스템부터 수동 공정) 및 기술(예: 생명공학, 전통적인 저분자 제조 시스템 및 폐쇄형 시스템)을 포괄한다.

이 별표는 완제품에서 미생물, 미립자, 엔도톡신 및 발열성물질로 오염되지 않음을 보증하기 위해, 품질위험관리 원칙을 적용하는 모든 무균의약품 제조에 사용되는 시설, 장비, 시스템 및 절차의 설계와 관리에 사용되어야 하는 일반적인 지침을 제공한다. 품질위험관리는 이 별표 전체에 적용되므로 통상적으로 특정 조항에서 언급되지는 않는다. 이 별표에서 명시한 특정 한도, 빈도, 범위는 환자들의 안전에 영향을 미친 것이 확인된 과거 규제사례를 기반으로 정해진 것이므로 최소한의 요건으로 이행해야 한다.

이 별표의 목적은 무균의약품 제조에 대한 지침을 제공하는 것이다. 그러나 오염관리전략, 설비 설계, 청정작업실 분류, 적격성평가, 밸리데이션, 모니터링 및 작업원의 갱의 등 일부 원칙 및 구체적인 사항들은 무균을 목적으로 하지는 않으나 미생물, 미립자, 엔도톡신 및 발열성물질의 오염을 관리하고 최소화하는 것이 중요하다고 여겨지는 다른 품목(예: 비무균 액제, 크림제, 연고제 및 생물학적 중간체)의 제조를 위해 사용될 수 있다. 제조업자가 이 별표를 비무균 제품에 적용하기로 선택한 경우, 제조업자는 어떤 원칙이 적용되었는지 명확하게 문서화하고 해당 원칙들을 준수하고 있음을 입증하여야 한다.

2. 원칙

가. 무균의약품 제조에는 미생물, 미립자, 엔도톡신 및 발열성물질로 오염될 위험을 최소화하기 위하여 특별한 요건이 적용된다. 다음 주요 사항을 고려해야 한다.

- 1) 시설, 설비 및 공정은 적절하게 설계, 적격성 평가 및 필요한 경우 검증되어야 하며, 해당되는 경우 제조 및 품질관리기준의 관련 항목에 따라 지속적인 검증(ongoing verification)이 이루어져야 한다. 의약품을 미생물, 미립

자, 엔도톡신 및 발열성물질의 잠재적인 외부 오염원(작업원, 물품 및 주변 환경 등)으로부터 더욱 보호하고, 환경 및 제품의 오염가능성을 신속히 감지하기 위해, 적절한 기술(예: 랍스(RABS), 아이슬레이터, 로봇시스템, 신속 감지방법 또는 대체 방법, 연속적인 모니터링 시스템)을 사용하는 것을 고려하여야 한다.

- 2) 작업원은 제조, 포장 및 운송 과정 동안 무균의약품의 보호와 관련된 원칙에 초점을 두고 적절한 자격과 경험, 훈련 및 행동요건을 갖추어야 한다.
- 3) 무균의약품 제조를 위한 공정과 모니터링 시스템은 공정, 엔지니어링 및 미생물에 대해 적절한 지식을 갖춘 작업원이 설계, 시운전, 적격성평가, 모니터링 및 정기적인 검토를 수행하여야 한다.
- 4) 바이오버든과 엔도톡신 및 발열성물질 수준이 사용하기에 적합함을 보증하기 위해 원료 및 포장자재를 적절하게 관리하고 시험하여야 한다.

나. 공정, 설비, 시설 및 제조 활동은 잠재적 품질 위험을 확인, 과학적으로 평가, 관리하는 예방적인 수단을 제시하는 품질위험관리 원칙에 따라 관리되어야 한다. 다른 접근방식을 사용하는 경우 적절한 근거, 위험 평가 및 완화방안에 의해 뒷받침되어야 하며 이 별표의 목적에 부합하여야 한다. 품질위험관리의 우선 순위는 첫째로 시설, 설비 및 공정의 적절한 설계이며, 그 다음으로 잘 설계된 절차를 이행하는 것이고, 최종적으로 해당 설계와 절차서가 올바르게 이행되고 지속적으로 기대에 부합한다는 것을 증명하는 요소로 모니터링 시스템을 적용해야 한다. 모니터링이나 시험만으로는 무균성을 보장할 수 없다.

다. 오염관리전략을 시설 전반에 이행하여 모든 중요한 관리 지점을 규정하고 오염과 관련된 위험요소 관리에 활용되는 모든 관리사항(설계, 절차적, 기술적 및 조직적 관리사항)과 의약품 품질 및 안전성에 대한 위험관리를 위한 모니터링 방안의 효과성을 평가해야 한다. 오염관리전략과 연관된 전략은 오염방지에 대한 강력한 보증(방법)이 확립되어야 한다. 오염관리전략은 적극적으로 검토되고 적절히 개정되어야 하며 제조 및 관리 방법을 지속적으로 개선하여야 한다. 정기적인 관리를 통해 그 효과를 검토해야 한다. 기존 관리 시스템이 존재하고 적절히 관리되는 경우에는 교체가 필요하지 않을 수 있다. 그러나 해당 관리 시스템은 오염관리전략을 참조해야 하며 시스템

간의 관련 상호 작용을 이해해야 한다.

라. 미생물, 미립자, 엔도톡신 및 발열성물질로 인한 오염 가능성을 최소화하기 위한 오염 관리 및 조치에는 일련의 상호 관련된 행위와 조치가 포함된다. 이는 보통 개별적으로 평가, 관리 및 모니터링 하지만, 종합적인 효과도 같이 고려해야 한다.

마. 오염관리전략의 개발은 세부적인 기술과 공정 지식을 필요로 한다. 잠재적인 오염원은 미생물 및 세포 잔해물(예: 발열성물질, 엔도톡신)과 입자(예: 유리, 기타 육안으로 보이는 입자 및 육안으로 보이지 않는 입자)에서 발생한다. 오염관리전략 내에서 고려해야 할 요소는 다음을 포함해야 한다(다만 이에 국한되지는 않는다).

- 1) 관련 문서를 포함한 공장과 공정의 설계
- 2) 시설 및 설비
- 3) 작업원
- 4) 제조지원시설
- 5) 원료 관리 - 공정 중 관리 포함
- 6) 제품 용기 및 마개
- 7) 공급자 승인 - 주요 원자재 제조업자, 원자재 및 일회용 시스템(Single Use System)의 멸균 및 중요 서비스 공급자 등
- 8) 위탁한 서비스 및 계약 당사자 간 중요 정보 가용성 및 이전에 대한 관리 (예: 계약 멸균 서비스)
- 9) 공정 위험 관리
- 10) 공정 밸리데이션

11) 멸균공정 밸리데이션

12) 예방적 유지관리 - 추가 오염 위험이 없음을 보장하는 기준에 따른 설비, 제조지원설비 및 시설 유지(계획 및 계획되지 않은 유지보수)

13) 세척 및 소독

14) 모니터링 시스템 - 환경오염을 감지하는데 최적화된 과학적으로 타당한 대체 방법 도입의 실행 가능성 평가 포함

15) 예방 메커니즘 - 경향 분석, 세부 조사, 근본 원인 파악, 시정 및 예방조치 및 종합적인 조사 도구 필요성

16) 상기 정보를 토대로 한 지속적인 개선

바. 오염관리전략은 지속적이고 정기적인 검토를 통해 모든 오염관리 측면을 고려하여 의약품품질시스템 하에서 적절하게 업데이트 되어야 한다. 기존 시스템의 변경 사항은 시행 전후로 오염관리전략에 미치는 모든 영향에 대해 평가되어야 한다.

사. 제조업자는 해당 시설에서 제조된 의약품의 무균성을 보장하는데 필요한 모든 절차 및 예방조치를 취해야 한다. 최종공정이나 완제품 시험에만 의존하여 제품의 무균성이나 기타 품질측면을 판단해서는 안 된다.

3. 의약품품질시스템

가. 무균의약품 제조는 제조된 의약품의 품질을 보장하기 위한 별도의 관리 및 조치를 필요로 하는 복잡한 작업이다. 따라서 제조업자의 의약품품질시스템은 무균의약품 제조에 대한 별도의 요건을 전반적으로 다루어야 하며, 모든 활동이 효과적으로 관리되어 무균의약품에 대한 미생물, 미립자, 엔도톡신 및 발열성물질 오염 위험이 최소화됨을 보장하여야 한다. 무균의약품 제조에 대한 의약품품질시스템은 이 고시 [별표 17]에 기술된 의약품품질시스템 요건에 더하여 다음을 보증하여야 한다.

1) 미생물 오염을 최소화하고 제조된 무균의약품의 품질을 보증하도록 의약

품 전주기의 모든 분야에 효과적인 위험관리시스템이 적용된다.

- 2) 제조업자는 제조된 의약품, 의약품 품질에 영향을 주는 사용된 설비, 엔지니어링 및 제조방법과 관련하여 충분한 지식 및 전문성을 갖춘다.
 - 3) 절차, 공정 또는 설비 오류에 대한 근본 원인 분석은 제품에 미치는 위험성을 명확하게 파악하고 이해하여 적절한 시정 및 예방조치가 이행되도록 수행되어야 한다.
 - 4) 오염 위험을 확인, 평가, 감소/제거(해당되는 경우) 및 관리하기 위해, 오염 관리전략의 개발 및 유지관리에 위험관리를 적용한다. 위험관리는 문서화되어야 하고, 위험의 감소 및 허용과 관련된 결정 근거를 포함해야 한다.
 - 5) 고위 경영진은 시설 및 의약품 전주기의 관리 상태를 효과적으로 감독해야 한다. 위험 관리 결과는 지속적인 품질 관리의 일환으로 변경관리, 중대한 문제 발생 및 정기적인 제품품질평가 검토 중에 정기적으로 검토되어야 한다.
 - 6) 무균의약품의 최종 작업, 보관 및 운송 관련 공정이 해당 무균의약품을 손상시키지 않아야 한다. 고려해야 할 사항으로 용기의 완전성, 오염 위험, 등록된 보관 조건에 따른 제품 보관 및 유지 보증에 의한 품질저하 방지가 있다.
 - 7) 품질(보증)부서책임자는 제조 및 품질 정보에 대한 적절한 접근 권한을 가지며, 무균의약품 제조 및 중요 품질 속성에 대한 충분한 지식과 경험을 가진다. 이는 품질(보증)부서책임자가 무균의약품이 허가된 규격 및 승인된 공정에 따라 제조되었으며 필요한 품질을 갖추었음을 결정할 수 있도록 하기 위한 것이다.
- 나. 무균시험 부적합, 환경모니터링 일탈 또는 확립된 절차로부터의 일탈 등 모든 부적합 사항은 제조단위 출하 전에 적절하게 조사해야 한다. 해당 조사에서 공정 및 제품 품질에 대한 잠재적 영향과 함께 다른 공정 또는 다른 제조단위가 잠재적으로 영향을 받는지 여부를 파악해야 한다. 제품 또는 제조단위를 조사대상에 포함하거나 제외하는 이유는 명확하게 타당성이 있어야 하고 기록되어야 한다.

4. 시설

가. 무균의약품 제조는 적절한 청정실에서 수행되어야 하며, 이 청정실은 작업원의 경우 에어락 역할을 하는 갱의실을 통해 이동해야 하며 장비와 원자재는 에어락을 통해 이동해야 한다. 청정실 및 갱의실은 적절한 청정도 기준에 따라 유지되고 적절한 효율성을 가진 필터를 통과한 공기가 공급되어야 한다. 관리 및 모니터링은 과학적으로 타당성이 있어야 하며, 청정실, 에어락, 이송 해치의 환경 조건 상태를 효과적으로 평가해야 한다.

나. 원자재 준비 및 의약품 조제, 충전 등 여러 작업은 혼입 및 오염을 방지하기 위해 청정실이나 시설 내에서 적절한 기술적 및 운영적 분리 조치들을 갖추어 수행해야 한다.

다. 랍스(RABS) 또는 아이솔레이터는 필요한 조건을 보장하고 중요 구역에서 사람의 직접적인 개입으로 인한 미생물 오염을 최소화하는데 유용하다. 오염관리전략은 해당 시스템 사용에 대한 사항을 포함해야 한다. 랍스(RABS) 또는 아이솔레이터 사용을 대체하는 방안들은 타당성이 있어야 한다.

라. 무균의약품 제조의 경우 청정실은 4개의 청정등급(구역)으로 나뉜다.

1) A등급: 고위험 작업을 위한 중요 구역(예: 무균조작라인, 충전구역, 스톱퍼 바울(stopper bowl), 개방형 일차 포장 또는 퍼스트 에어(first air)로 보호되는 무균연결조작을 위한 작업). 일반적으로 이러한 조건은 랍스(RABS) 또는 아이솔레이터 내 단일방향 공기흐름 작업대와 같은 국소적 기류 보호를 통해 제공된다. 단일방향 공기흐름의 유지 관리는 A등급 구역 전반에서 입증되고 검증되어야 한다. A등급 구역으로 작업자가 직접 개입(예: 배리어(barrier) 및 글러브 포트(glove port) 기술의 보호 없이)하는 것은 시설, 설비, 공정 및 절차 상의 설계를 통해 최소화해야 한다.

2) B등급: 무균 조제 및 충전을 위한, A등급의 주변 청정실(아이솔레이터가 아닌 경우). 차압은 지속적으로 모니터링해야 한다. 아이솔레이터 기술을 사용하는 경우 B등급보다 낮은 등급의 청정실을 고려할 수 있다(제4.1호 다목 참조).

3) C등급 및 D등급: 무균 충전된 무균의약품 제조에 있어 중요도가 낮은 작업단계를 수행하는데 사용되는 청정실이거나, 아이솔레이터의 배경이다. 이 등급의 청정실은 최종 멸균 의약품의 조제 및 충전을 위해 사용될 수도 있다(최종 멸균 작업에 대한 자세한 사항은 제8호 참조).

마. 청정실과 중요 구역 내에 노출된 모든 표면은 미립자 또는 미생물의 방출이나 축적을 최소화하기 위해 매끈하고 불침투성이며 파손된 부분이 없어야 한다.

바. 먼지가 쌓이는 것을 막고 청소를 용이하게 하기 위해 청소하기 힘든 구석진 부분이 없도록 돌출 부분, 선반, 벽장 및 설비를 최소화하여야 한다. 문도 청소하기 어려운 부분이 없도록 설계하여야 한다. 이러한 이유로 미닫이 문은 바람직하지 않을 수 있다.

사. 작업실의 건축 자재 및 해당 작업실 내에서 사용되는 물품을 포함하여 청정실에서 사용되는 재료는 미립자 생성을 최소화하고 세정제, 소독제 및 살포자제를 반복적으로 사용할 수 있도록 선택해야 한다.

아. 천장은 그 위 공간으로부터 오염을 방지하도록 설계 및 밀폐되어야 한다.

자. A등급 및 B등급 구역에 싱크대와 배수시설을 설치해서는 안 된다. 기타 청정실 내 기계 또는 싱크대와 배수시설 사이에는 에어브레이크(air break)를 설치해야 한다. 낮은 등급의 청정실 내 바닥 배수시설에는 역류 방지를 위해 트랩 또는 용수밀봉(water seal)을 설치하고 정기적으로 세척, 소독 및 유지관리 하여야 한다.

차. 청정실과 중요구역 내부 및 외부로 장비와 물질을 이송하는 것은 가장 큰 잠재적 오염원 중 하나이다. 청정실 또는 중요구역의 청정등급을 저해할 수 있는 모든 활동은 평가되어야 하고 해당 활동을 실행할 수 밖에 없는 경우 적절한 관리를 수행하여야 한다.

카. 물질, 장비 및 구성 물품을 A등급 또는 B등급 구역으로 이송하는 경우 단일방향 공정을 통해 수행하여야 한다. 가능한 경우, 물품은 멸균되어야 하며 벽에 봉인된 양단 구조의 멸균기(예: 양쪽 끝에 문이 달린 구조의 오토클레이브, 발열성물질 제거용 오븐 또는 터널)를 통해 A등급 또는 B등급 구역

으로 이송하여야 한다. 물품의 이송 시 멸균 처리가 불가능한 경우 오염원이 유입되지 않도록 하는 절차를 검증하고 해당 절차를 이행하여야 한다(예: 효과적인 이송 소독 공정, 아이솔레이터를 위한 신속이송시스템(RTP) 또는 가스나 액체 물질을 위한 박테리아제거필터 사용 등). A등급 또는 B등급 구역의 물품(예: 원자재, 폐기물, 환경 검체 등)을 반출하는 것은 별도의 단일방향 공정을 통해 수행하여야 한다. 만약 이러한 단일방향 공정이 가능하지 않은 경우, 절차에 따른 시간 차이를 통해 물품의 이동(물품의 반입 및 반출)을 분리하는 것을 고려하여야 하며, 유입된 물품의 잠재적 오염 가능성을 방지하기 위한 관리사항이 적용되어야 한다.

타. 에어락은 물리적 분리를 제공하고 다른 구역의 미생물 및 미립자 오염을 최소화하도록 설계 및 사용되어야 하며, 원자재 및 작업원이 다른 청정등급 사이를 이동하기 위해 설치되어야 한다. 가능한 작업원의 이동에 사용되는 에어락은 원자재의 이동에 사용되는 것과 분리되어야 한다. 이 방법의 적용이 어려운 경우, 절차에 따른 시간 차이를 통해 작업원과 원자재의 이동 분리를 고려하여야 한다. 에어락은 해당 청정실의 등급이 유지됨을 보증할 수 있도록 효과적으로 여과된 공기로 씻어 내려야 한다. 에어락의 최종 단계는 “비 작업 시” 상태에서, 이어지는 청정실과 동일한 청정등급(미생물, 총 미립자)이어야 한다. B등급 구역 출입을 위한 별도의 입구용 및 출구용 갱의실을 사용하는 것이 바람직하다. 이 방법의 적용이 어려운 경우, 절차에 따른 시간 차이를 통해 출입 활동을 분리하는 것을 고려해야 한다. 오염관리 전략에 따라 오염가능성이 높은 것으로 나타나는 경우 생산 구역 출입을 위한 갱의실을 서로 분리하여 사용해야 한다. 에어락은 다음과 같이 설계되어야 한다.

1) 작업원 에어락: 작업원 입구 구역은 청정도를 점차 높이는 방식을 사용하여 한다(D등급 구역에서 C등급 구역을 거쳐 B등급 구역으로). 일반적으로 수세시설은 갱의실의 첫 단계에서만 설치되고 B등급 구역으로 바로 연결되는 갱의실에는 설치되지 않아야 한다.

2) 물품 에어락: 물품 및 장비 이동에 사용한다.

가) 승인된 목록에 포함되고 이송공정 밸리데이션 중에 평가된 물품 및 장비만 에어락 또는 이송 해치를 통해 A등급 또는 B등급 구역으로 이송해야 한다. A등급 구역에서 사용하기 위한 장비 및 물품이 B등급 구역

을 통과할 때 보호되어야 한다. 허가되지 않은 물품의 이송은 예외사항으로 사전 승인이 되어야 한다. 제조업자의 오염관리전략에 따라 적절한 위험평가 및 위험 경감 조치가 적용되고 기록되어야 하며, 품질보증부서에 의해 승인된 특정 소독 및 모니터링 프로그램을 포함하여야 한다.

나) 이송 해치는 여과된(active filtered) 공기 공급을 통해 효과적인 씻어내림(flushing)과 같은 방법으로 더 높은 등급의 환경을 보호하도록 설계되어야 한다.

다) 더 낮은 청정등급 또는 분류되지 않는 구역에서 높은 등급의 청정등급 구역으로 물품 또는 장비가 이동하는 경우 오염관리전략에 따라 위험도에 맞게 세척 및 소독하여야 한다.

파. 이송 해치 및 에어락(물품 및 작업원용)의 경우 입구용과 출구용 문이 동시에 열려서는 안 된다. A등급과 B등급 구역으로 연결되는 에어락의 경우 인터락 시스템을 사용해야 한다. C등급과 D등급 청정실로 연결되는 에어락의 경우, 최소한 시각 경고 시스템 및 필요한 경우 음성 경고 시스템을 운영해야 한다. 구역을 분리된 상태로 유지하여야 할 경우 인터락 문이 열리고 닫히는 시간 사이에 시간 간격을 설정하여야 한다.

하. 청정실에는 모든 작업 조건 하에서 상대적으로 낮은 청정 등급의 주변 환경에 대하여 양압 및 필요한 경우 기류를 유지 할 수 있도록 여과된 공기가 공급되고 해당 구역으로 효과적으로 흘러나와야 한다. 서로 다른 청정등급의 인접한 작업실은 최소 10 파스칼(참고치) 이상의 차압을 유지하여야 한다. 중요 구역을 보호하기 위해 특별한 주의를 기울여야 한다. 급기 및 차압 관련 권고사항은 특정 물질(예: 병원성, 고독성, 방사능, 생바이러스 또는 세균성 물질)을 억제하기 위해 필요한 경우 수정될 수 있다. 수정 사항에는 위해 물질이 주변 지역을 오염시키는 것을 방지하는 양압 또는 음압 에어락이 포함될 수 있다. 일부 작업의 경우, 시설(예: 청정실 및 공기조화장치(HVAC))에 대한 오염제거작업 및 청정구역에서 배출되는 공기의 처리가 필요할 수 있다. 공기가 중요구역으로 흐르도록 봉쇄(containment)하여야 하는 경우 해당 공기는 청정등급이 같거나 더 높은 구역으로부터 공급되어야 한다.

거. 작업자 또는 장비를 거쳐서 공기가 이동하는 등 낮은 등급의 구역에서 높

은 등급의 구역으로 공기가 유입되지 않아야 하며, 청정실 및 청정지역 내의 공기흐름 패턴은 시각적으로 입증하여야 한다. 단일방향공기흐름이 요구되는 경우, 적합성 여부를 결정하기 위해 시각화 연구를 수행해야 한다(제4호라목 및 제4.1호나목 참조). 충전되고 밀봉된 제품을 작은 출구 지점을 통해 더 낮은 등급의 인접한 청정실로 이송하는 경우, 공기흐름 시각화 연구를 통해 낮은 등급 청정실에서 B등급 구역으로 공기가 유입되지 않는다는 것을 입증하여야 한다. 공기의 흐름이 청정구역 또는 중요구역에 오염 위험이 있는 것처럼 보이는 경우 설계 개선 등 시정조치를 이행하여야 한다. 공기흐름 패턴 시험은 “비 작업 시” 및 “작업 시”(예: 작업자 개입 모의작업)에 모두 실시되어야 한다. 공기흐름 패턴에 대한 녹화 기록을 보관하여야 한다. 시설의 환경 모니터링 프로그램을 확립할 때 공기흐름 시각화 연구 결과를 문서화하고 고려하여야 한다.

너. 청정실 및 필요한 경우 아이슬레이터와 주변 구역 사이에 차압계가 설치되어야 한다. 오염관리전략에서 차압에 대한 설정값 및 중요도를 고려하여야 한다. 중요하다고 확인된 차압은 연속적으로 모니터하고 기록하여야 한다. 공기 공급의 문제 또는 차압 감소(중요하다고 확인된 차압이 설정 한계 이하로 감소하는 경우)를 즉시 작업자에게 경고할 수 있는 경고 시스템이 마련되어 있어야 한다. 평가 없이 경고 신호를 무시하지 않아야 하며 경고 신호를 받았을 때 취해야 하는 조치들이 서술된 절차서가 있어야 한다. 경보 지연이 설정되는 경우 이에 대해 오염관리전략에서 평가되고 타당성이 입증되어야 한다. 기타 차압은 정기적으로 모니터하고 기록하여야 한다.

더. A등급 및 B등급 구역 외부에서 생산 활동을 관찰할 수 있는 시설(예: 입실 없이 관찰과 감독이 가능하도록 해당 구역 및 공정의 전체를 보여주는 창문 또는 원격 카메라)을 설계하여야 한다. 이 요건은 새로운 시설을 설계하거나 기존 시설을 정비할 경우 고려되어야 한다.

4.1 배리어 기술

가. 서로 다른 기술인 아이슬레이터나 랍스(RABS)와 관련된 공정은 A등급 환경을 주변 청정실의 환경과 분리하여 보호할 수 있도록 설계되어야 한다. 공정 중 물품의 반입이나 반출로 인한 위험을 최소화하여야 하며, 오염을 강력히 방지하고 각 기술에 적합한 고성능 이송 기술이나 검증된 시스템을 통해 지원되어야 한다.

나. 사용되는 기술과 공정의 설계는 작업 중 노출된 제품을 보호하기 위해 중요 구역에서 적절한 조건이 유지됨을 보장하여야 한다.

1) 아이솔레이터

가) 개방형 아이솔레이터의 설계는 중요 구역의 퍼스트에어 보호와 공정 중 노출된 제품에서 흘러나가는 단일방향의 공기흐름으로 A등급 조건을 보장하여야 한다.

나) 폐쇄형 아이솔레이터의 설계는 공정 중 노출된 제품에 대한 적절한 보호로 A등급 조건을 보장하여야 한다. 간단한 작업을 수행하는 폐쇄형 아이솔레이터에서는 공기흐름이 완전히 단일방향이 아닐 수 있다. 그러나 어떠한 난기류가 흐르더라도 노출된 제품의 오염 위험을 높이지 않아야 한다. 공정라인이 폐쇄형 아이솔레이터에 포함되는 경우, 중요 구역의 퍼스트에어 보호와 공정 중 노출된 제품을 휩쓸고 지나가는 단일방향의 공기흐름으로 A등급 조건이 보장되어야 한다.

다) 음압 아이솔레이터는 제품의 봉쇄가 반드시 필요한 경우에만 사용하고 (예: 방사선의약품) 중요 구역이 오염되지 않도록 보장하기 위해 특화된 위험관리 방안을 적용하여야 한다.

2) 랍스(RABS)

랍스(RABS)의 설계는 단일방향 공기흐름과 중요 구역의 퍼스트에어 보호를 통해 A등급 조건을 보장하여야 한다. 중요 구역에서 주변 환경으로의 양압 기류가 유지되어야 한다.

다. 아이솔레이터 또는 랍스(RABS)의 주변 환경은 오염 전달 위험이 최소화 되도록 보장하여야 한다.

1) 아이솔레이터

가) 개방형 아이솔레이터의 주변 환경은 일반적으로 최소한 C등급에 해당하여야 한다. 폐쇄형 아이솔레이터의 주변 환경은 최소한 D등급에 해

당하여야 한다. 주변 환경의 등급 분류에 대한 결정은 위험 평가에 기반하여야 하며 오염관리전략에서 그 타당성을 입증해야 한다.

나) 아이솔레이터의 오염관리전략에 대한 위험 평가 수행 시 고려해야 할 주요 사항은 다음을 포함한다(단 이에 국한되지 않음). 생물 오염제거(bio-decontamination) 프로그램, 자동화의 범위, 중요 공정 포인트의 ‘퍼스트 에어’ 보호를 저해할 가능성이 있는 글러브 조작의 영향, 배리어 및 글러브 완전성의 잠재적 손실이 미칠 영향, 사용된 이송 메커니즘 및 아이솔레이터의 최종 생물 오염제거 전에 문을 열어야 할 수 있는 설치나 유지보수 등의 활동. 추가적인 공정 위험이 파악되는 경우, 오염관리전략에서 적절하게 타당성이 입증되지 않는 한 더 높은 등급의 주변 환경을 고려해야 한다.

다) 공기 유입이 없다는 것을 증명하려면 개방형 아이솔레이터의 인터페이스에서 공기흐름 패턴 시험이 수행되어야 한다.

2) 랍스(RABS)

무균공정에 사용되는 랍스의 주변 환경은 최소한 B등급이어야 한다. 또한 공기흐름 패턴 시험을 수행하여 문을 여는 경우(해당하는 경우) 등 간섭이 진행되는 동안 공기 유입이 없음을 증명해야 한다.

라. 글러브 시스템(랍스(RABS) 및 아이솔레이터 모두)에 사용되는 재질은 적절한 기계적 및 화학적 내성이 있음을 증명하여야 한다. 오염관리전략에 글러브 교체 주기를 명시하여야 한다.

1) 아이솔레이터

가) 아이솔레이터의 경우 작업 및 중요도에 적합하다고 입증된 방법을 사용하여 글러브 시스템의 누출시험을 수행해야 한다. 시험은 정해진 간격으로 수행해야 한다. 일반적으로 글러브 완전성 시험은 최소한 각 제조단위 또는 캠페인 생산의 시작과 종료 시 수행되어야 한다. 검증된 캠페인 생산 기간에 따라 추가적인 글러브 완전성 시험이 필요할 수 있다. 글러브 완전성 모니터링은 각 사용 및 시스템 완전성에 영향을 미칠 수 있는 차후의 모든 조작과 관련된 육안검사를 포함하여야

한다. 단일 제조 단위 또는 소규모 제조단위의 수동 무균공정 작업의 경우, 각 제조 세션의 시작 및 종료와 같은 다른 기준에 따라 완전성 검증의 빈도를 정할 수 있다.

나) 아이솔레이터 시스템의 완전성 시험 및 누출 시험은 정해진 간격으로 수행해야 한다.

2) 랍스(RABS)

랍스(RABS)의 경우, A등급 구역에서 사용되는 글러브는 설치 전에 멸균처리되고 각 캠페인 생산에 앞서 멸균처리 되거나 검증된 방법을 통해 효과적으로 생물 오염이 제거되어야 한다. 작업 중 주변 환경에 노출되는 경우, 각 노출 후 승인된 방법을 사용하여 소독을 완료해야 한다. 글러브는 매 사용 시 마다 육안검사를 하여야 하고, 완전성 시험은 주기적으로 수행하여야 한다.

마. 오염제거 방법(세척 및 생물 오염제거, 해당되는 경우 생물학적 물질의 불활성화)을 적절하게 정의하고 관리해야 한다. 생물학적 오염제거 전에 세척 공정이 필수적인데, 이는 남아있는 잔류물이 오염제거 공정의 효과성을 저해할 수 있기 때문이다. 또한 사용된 세척제와 생물 오염제거제가 랍스(RABS)나 아이솔레이터 내에서 생산된 제품에 부정적인 영향을 미치지 않는다는 사실을 입증할 증거가 있어야 한다.

1) 아이솔레이터

내부의 생물 오염제거 공정은 정해진 주기 변수 내에서 자동화되고, 벨리데이션되고, 관리되어야 한다. 또한 적절한 형태(예: 가스 또는 기화된 형태)의 살포자제를 포함해야 한다. 글러브는 살포자제와 접촉할 수 있도록 손가락이 적절하게 펼쳐지고 분리되어야 한다. 사용된 방법(세척 및 살포자 생물오염제거)은 아이솔레이터 내부 표면 및 중요 구역에 살아있는 미생물이 없도록 만들어야 한다.

2) 랍스(RABS)

살포자 소독은 완전하게 내부 표면의 모든 구역과 무균공정에 적절한 환

경을 보장하도록 검증되고 입증된 방법으로 살포자제를 정기적으로 사용하는 소독 방법이 포함되어야 한다.

4.2 청정실 및 청정공기장치 적격성평가

가. 무균의약품 제조에 사용되는 청정실과 단일방향공기흐름장치(UDAF), 랍스(RABS), 아이솔레이터와 같은 청정공기장치는 요구되는 환경 특성에 따라 적격성평가가 되어야 한다. 각 제조 작업 시에는 취급되는 제품이나 물품의 오염 가능성을 최소화하도록 작업 시에 적절한 환경의 청정도가 요구된다. “비 작업 시” 상태와 “작업 시” 상태에 적합한 청정도가 유지되어야 한다.

나. 청정실과 청정공기장치는 이 고시 [별표 13]의 요건에 따른 방법을 사용하여 적격성평가를 수행해야 한다. 청정실 적격성평가(등급분류 등)는 작업 중 환경 모니터링과 명확히 구분되어야 한다.

다. 청정실과 청정공기장치 적격성평가는 분류된 청정실 또는 청정공기장치가 사용 목적에 적합한 수준인지 평가하는 전반적인 절차이다. 이 고시 [별표 13]의 적격성평가 요구사항의 일부로서 청정실 및 청정공기장치에 대한 적격성평가는 다음을 포함해야 한다(설계 및 설치 작업과 관련이 있는 경우).

- 1) 설치된 필터시스템 누출 및 완전성 시험
- 2) 공기흐름시험 - 풍량 및 풍속
- 3) 공기차압시험
- 4) 공기흐름방향 측정 및 시각화
- 5) 미생물 부유 및 표면오염
- 6) 온도측정시험
- 7) 상대습도시험
- 8) 회복시험

9) 밀폐시설 누출시험

라. 청정실 및 청정공기장치의 적격성평가 관련 참조 문헌은 ISO 14644 표준 기준 연속 간행물에서 확인할 수 있다.

마. 청정실 등급 분류는 청정실 적격성평가의 일환으로 총 입자 농도를 측정하여 청정실 또는 청정공기장치 규격 대비 공기 청정도 수준을 평가하는 방법이다. 등급 분류 작업은 공정 또는 제품 품질에 영향을 미치지 않도록 일정을 정하고 수행해야 한다. 예를 들어, 초기 분류는 모의작업 시 수행하고 재분류는 모의작업 또는 무균공정모의시험(APS) 작업 시 수행되어야 한다.

바. 청정실 등급 분류의 경우, $0.5\mu\text{m}$ 및 $5\mu\text{m}$ 이상의 총 입자를 측정해야 한다. 이 측정은 제4.2호사목에 따라 “비 작업 시” 상태와 모의작업 상태에서 모두 수행되어야 한다.

사. 청정등급 분류 시 허용되는 총 입자 농도 한계기준

등급	m ³ 당 최대 허용 총 입자 수 (입자의 크기는 표에 명시된 각 입자의 크기와 같거나 더 크다)			
	비 작업 시		작업 시	
	$0.5\mu\text{m}$	$5\mu\text{m}$	$0.5\mu\text{m}$	$5\mu\text{m}$
A	3,520	필요한 경우 (Not specified) ^{주1)}	3,520	필요한 경우 (Not specified) ^{주1)}
B	3,520	필요한 경우 (Not specified) ^{주1)}	352,000	2,930
C	352,000	2,930	3,520,000	29,300
D	3,520,000	29,300	근거에 따라 설정 (Not predetermined) ^{주2)}	근거에 따라 설정 (Not predetermined) ^{주2)}

주1) $5\mu\text{m}$ 입자를 포함한 등급 분류는 오염관리전략 또는 과거 경향에 나타나는 경우 고려될 수 있다.

주2) D등급 분류에 대한 “작업 시” 총 입자 농도 한계기준은 미리 정하지 않았다. 제조자는 필요한 경우 위험평가 및 일상적인 데이터를 근거로 해당 기준을 설정해야 한다.

아. 청정실 등급 분류의 경우 ISO 14644 Part 1 에서 최소 검체채취 지점의 개수 및 해당 위치를 확인할 수 있다. 무균공정 구역(A등급 구역)과 주변

환경(B등급 구역)의 경우, 추가 검체 위치를 고려하고 충전 지점과 용기마개 공급 보관통 등 모든 중요 공정 구역을 평가해야 한다. 중요한 공정 위치는 문서화된 위험 평가와 해당 구역에서 수행되는 절차 및 작업에 대한 지식에 의해 결정되어야 한다.

자. 청정실 등급 분류는 “비 작업 시” 상태와 “작업 시” 상태에서 수행되어야 한다.

- 1) “비 작업 시” 상태는 공기조화장치(HVAC) 등 모든 제조지원설비 설치가 완료되어 작동하고 있으며, 정해진 바와 같이 주요 제조 설비가 설치되었으나 작업이 진행되지 않으며, 해당 청정실에 작업원이 존재하지 않는 상태를 말한다.
- 2) “작업 시” 상태는 청정실의 설치가 완료되었으며, 제조업자가 정한 작업 모드로 공기조화장치(HVAC)가 완전히 작동하고 모든 설비가 설치되고 작동하며, 정상 작업을 수행하거나 모의작업 시 최대의 작업 인원이 존재하는 상태를 말한다.
- 3) “비 작업 시” 상태에 대한 제4.2호사목에 제시된 총 입자 농도 한계기준은 작업 후 정돈 및 청소를 완료한 “정리” 기간 후에 달성되어야 한다. “정리” 기간(참고치는 20분 미만)은 작업실의 적격성평가 중 결정되어야 하며, 작업 중 중단되는 경우 적격한 정돈 상태를 복원하기 위한 절차를 문서화하고 따라야 한다.

차. 단일방향공기흐름 시스템에서 공급되는 공기의 속도는 공기 속도 측정 지점을 포함하여 적격성평가 계획서에 타당한 근거를 명확히 기재해야 한다. 적합한 단일방향 공기 움직임이 작업 위치(예: 고위험 작업이 발생하는 경우와 제품이나 구성품이 노출된 경우)에서 제품과 노출된 구성품을 보호할 수 있도록 공기 속도를 설계, 측정 및 유지해야 한다. 오염관리전략에서 과학적으로 타당성을 입증하지 않는 한, 단일방향공기흐름 시스템은 작업 위치에서 0.36 ~ 0.54 m/s (참고치) 범위 내의 균질한 공기 속도를 제공해야 한다. 공기흐름 시각화 연구는 공기 속도 측정과 연관되어야 한다.

카. 청정실의 미생물 농도 오염 수준은 청정실 적격성평가의 일환으로 설정되어야 한다. 검체 채취 위치의 개수는 문서화된 위험 평가와 청정실 등급 분

류, 공기 시각화연구 및 해당 구역에서 수행되는 공정 및 작업에 대한 지식에서 얻은 결과를 기반으로 해야 한다. 각 등급별 적격성평가 시 미생물 오염 최대 한계기준은 타목과 같다. 적격성평가는 “비 작업 시” 상태와 “작업 시” 상태 모두를 포함해야 한다.

타. 적격성 평가 시 허용되는 최대 미생물 오염 한계기준

등급	부유균 CFU/m ³	낙하균 (지름 90mm) CFU/4hours ^{주1)}	표면균 (지름 55mm) CFU/plate
A	균 생장 없음(No growth)		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

주1) 낙하균은 작업 기간 동안 노출시켜야 하며 최대 4시간 후 필요에 따라 교체해야 한다. 노출 시간은 회복시험을 기반으로 설정하고 사용된 배지가 완전히 건조되지 않도록 해야 한다.

참조1) 상기 표의 특정 등급별 명시된 모든 방법은 해당 특정 등급 구역의 적격성 평가 시 사용되어야 한다. 표에 작성된 방법 중 하나를 사용하지 않거나 대체 방법을 사용하는 경우, 선택한 접근방법에 대하여 적절하게 타당성을 입증해야 한다.

참조2) 문서 전반에 CFU를 사용한 한계기준이 적용된다. CFU가 아닌 방식으로 결과가 나타나는 다른 또는 새로운 기술을 사용한 경우, 제조업체는 적용한 한계기준을 과학적으로 입증하고 가능한 경우 CFU와 연관지어야 한다.

참조3) 작업원 개의 적격성 평가의 경우 제9.4호자목의 표면균과 글러브 프린트에 대한 한계기준을 적용해야 한다.

참조4) 검체 채취 방법은 제조 작업에 오염 위험을 초래해서는 안 된다.

파. 청정실과 청정공기장치의 재적격성평가는 정해진 절차에 따라 정기적으로 수행해야 한다. 청정실 구역의 재적격성평가 요건은 다음과 같다.

- 1) 청정실 분류(총 입자 농도)
- 2) 최종 필터의 완전성 시험
- 3) 공기흐름량 측정
- 4) 작업실 간 차압 확인

5) 공기속도시험(참고: B, C, D 등급의 경우 오염관리전략의 일부로 문서화된 위험 평가에 따라 공기속도시험을 수행해야 한다. 단, 단일방향공기흐름이 공급되는 충전 구역(예: 충전 공정으로 최종 멸균이 적용되는 제품이나 A등급 및 랍스(RABS) 주변 지역의 경우)에서는 수행하여야 한다. 비단일방향공기흐름이 있는 등급의 경우, 회복 시험의 측정으로 속도 시험을 대체해야 한다.)

하. A등급 및 B등급 구역의 경우 재적격성평가 간 최대 기간 간격은 6개월이다. C등급 및 D등급 구역의 경우 재적격성평가 간 최대 기간 간격은 12개월이다. 적합하지 않은 설비 또는 시설 상태를 바로잡기 위한 시정조치 완료 후, 혹은 설비, 시설 또는 공정을 적절하게 변경한 후에 최소한의 상기 시험으로 구성된 적절한 재적격성 평가가 수행되어야 한다. 변경의 중요성은 변경관리 절차를 통해 결정되어야 한다. 고려되어야 할 변경의 예는 다음과 같으며, 이에 국한되지 않는다.

- 1) 설치 작업에 영향을 미치는 공기 이동의 방해
- 2) 청정실 설계 변경 또는 공기조화장치(HVAC)의 작업 설정 매개변수 변경
- 3) 특별 유지관리 활동으로 설치 작업에 영향을 미치는 경우(예: 최종필터 변경 등)

4.3 소독

가. 청정실의 소독은 특히 중요하다. 문서화된 절차에 따라 철저히 세척 및 소독되어야 한다. 소독을 효과적으로 하려면 표면 오염을 제거하기 위한 사전 세척이 수행되어야 한다. 세척 프로그램은 소독 잔류물을 효과적으로 제거해야 한다. 두 종류 이상의 소독제를 사용하여 그에 대한 다양한 작용기전이 있는 경우 혼합 사용이 세균 및 곰팡이에 효과적이라는 점을 입증해야 한다. 소독은 정기적인 살포자제 사용을 포함해야 한다. 소독 프로그램의 효과성을 평가하고 미생물군집의 유형(예: 현재 사용 중인 소독 체계에 내성이 있는 미생물)에서의 변화를 확인하기 위해 정기적인 모니터링을 수행해야 한다.

나. 소독 절차는 검증되어야 한다. 밸리테이션 연구에서는 소독제의 사용 방식

과 표면 재료의 종류나 타당한 경우 대표성이 있는 재료에서의 소독제의 적합성과 효과성을 입증하고 조제된 용액의 유효기한에 대한 근거를 뒷받침해야 한다.

다. A등급 및 B등급 구역에서 사용되는 소독제 및 세정제는 사용 전 멸균되어야 한다. C등급 및 D등급에서 사용되는 소독제 또한 오염관리전략에서 결정된 경우 멸균이 필요할 수 있다. 소독제 및 세정제가 무균의약품 제조업체에 의해 희석 및 조제되는 경우 이는 오염을 방지하는 방식으로 수행되어야 하며 미생물오염에 대해 모니터링 되어야 한다. 희석제는 미리 세척(및 해당되는 경우 멸균)된 용기에 보관하고 정해진 기간 동안만 보관해야 한다. 소독제와 세정제가 기성품으로 공급되는 경우 적절한 공급업체 적격성 평가가 성공적으로 완료되면 시험성적서나 적합성 결과가 인정될 수 있다.

라. 청정실과 관련 표면의 훈증 또는 증기 소독(예: 과산화수소증기)을 사용하는 경우 훈증제 및 분산 시스템의 효과를 이해하고 검증해야 한다.

5. 설비

가. 설비 설계에 대한 문서화된 상세 기술서를 구비해야 한다(해당되는 경우 공정 및 기기 도면 포함). 이는 최초 적격성평가의 일부이며, 최신 상태를 유지해야 한다.

나. 설비 모니터링 요건은 개발 초기 단계에 “사용자 요구 규격서”에 명시하고 적격성평가 시 확인해야 한다. 공정 및 설비의 경보가 발생한 사례를 인지하고 경향을 분석해야 한다. 경보발생에 대한 평가 주기는 그 중요도에 따라 결정해야 한다.(중대 경보는 즉시 검토한다.)

다. 설비, 부품 및 기타 시설은 실행가능한 범위에서 가동, 유지보수 및 수리를 청정실 밖에서 수행할 수 있도록 설계하고 설치해야 한다. 만약 청정실 내에서 유지보수를 해야 하나, 청정도 또는 무균에 요구되는 기준을 유지할 수 없는 경우에는, 특정 작업원으로 제한된 작업장 출입 허가, 명확히 규정된 업무 계획서 및 유지보수 절차서 마련 등의 예방조치를 고려해야 한다. 추가적인 세척, 소독 및 환경 모니터링도 고려해야 한다. 설비 멸균이 필요한 경우, 가능한 완전히 재조립한 후에 실시해야 한다.

라. 다음 사항을 위해 세척 절차를 검증해야 한다.

- 1) 사용된 소독제의 효과에 부정적인 영향을 미칠 수 있는 모든 잔류물이나 잔해 제거
- 2) 공정 중 및 소독 전에 제품에 대한 화학물질, 미생물 및 미립자 오염 최소화

마. 무균공정의 경우, 직접적 또는 간접적으로 접촉하는 부품은 멸균해야 한다. 직접적으로 접촉하는 부품은 충전 바늘 또는 펌프와 같은 부품을 의미한다. 간접적으로 접촉하는 부품은 제품과 접촉하지는 않지만 다른 멸균된 표면과 접촉할 수 있는 장비의 부품을 의미하며, 이 부분의 무균성은 전체 제품 무균성에 매우 중요하다(예: 스토퍼바울 및 가이드 등 멸균된 물품, 멸균된 자재 등).

바. 멸균기, 공조 시스템(공기 여과기 등), 용수 시스템 등 모든 설비는 적격성 평가, 모니터링, 계획된 유지보수가 필요하다. 유지보수가 완료되면 승인받은 후 사용해야 한다.

사. 제품의 무균성에 중요한 설비에 대해 계획에 없는 유지보수를 수행해야 할 경우, 제품 무균성에 대한 잠재적 영향 평가를 수행하고 기록해야 한다.

아. 컨베이어벨트는 벨트 자체가 연속해서 멸균되는 경우(예: 멸균터널)가 아니면 A 또는 B등급 구역과 이보다 낮은 공기청정도 작업 구역 사이를 관통해서는 안 된다.

자. 미립자 계수장치(검체채취 튜빙 포함)에 대한 적격성평가를 해야 한다. 튜브 지름 및 구부러진 부분의 반경은 제조업체의 권장 규격을 고려해야 한다. 튜브의 길이는 정당성이 있는 경우가 아니면 일반적으로 1m를 넘지 않아야 하며, 구부러진 부분의 개수는 최소화 해야 한다. 등급 분류 시에는 검체 튜빙의 길이가 짧은 휴대용 미립자 계수 장치를 사용한다. 단일방향공기 흐름 시스템에서는 등속성 검체채취 헤드가 사용되어야 한다. 검체가 대표성을 가지도록 적절한 방향을 정하고 중요 지점에 가능한 한 근접하게 위치해야 한다.

6. 지원설비

가. 지원설비와 관련된 제품 품질에 대한 위험도에 따라 지원설비 시스템에 적용되는 관리 속성과 정도를 달리해야 한다. 오염관리전략의 일환으로 문서화된 위험평가를 통해 해당 영향을 파악해야 한다.

나. 일반적으로 고위험 지원설비는 다음과 같다.

- 1) 제품과 직접적으로 접촉하는 것(예: 세척 용수, 멸균용 가스 및 증기 등)
- 2) 궁극적으로 제품의 일부가 될 접촉 물질
- 3) 제품과 접촉하는 표면
- 4) 그 외 제품에 직접적으로 영향을 미치는 것

다. 지원설비는 해당 지원설비 시스템 기능이 의도한 대로 잘 수행될 수 있도록 설계, 설치, 적격성평가, 작동, 유지보수 및 모니터링 되어야 한다.

라. 고위험 지원설비의 중요매개변수 및 중요품질특성에 대해 정기적인 경향분석을 실시하여 적절한 시스템 성능을 유지하도록 해야 한다.

마. 시스템 전주기에 걸쳐 지원설비 시스템 설치에 관한 기록을 유지해야 한다. 현재 도면과 계통도, 건축물 자재 목록 및 시스템 규격도 해당 기록에 포함되어야 한다. 일반적으로 중요한 정보는 다음과 같은 요소를 포함한다.

- 1) 배관 흐름 방향, 경사, 직경 및 길이
- 2) 탱크와 용기 세부사항
- 3) 밸브, 필터, 배수시설, 검체 채취 및 사용 지점

바. 배관, 덕트(duct)와 기타 지원설비는 청정실에 두지 않아야 한다. 불가피한 경우, 후미진 부분, 밀폐되지 않은 개구부, 세척하기 어려운 표면이 없도록 설치하여야 한다. 배관은 외부 표면의 세척과 소독이 가능하도록 설치하여

야 한다.

6.1 제조용수 시스템

가. 제조용수의 처리 장치 및 분배 시스템은 미생물 오염을 방지하고 적절한 품질의 신뢰할 수 있는 제조용수원을 확보할 수 있도록 설계, 구축, 설치, 시운전(commissioned), 적격성 평가, 모니터링 및 유지보수되어야 한다. 미생물 오염 및 증식, 미립자, 엔도톡신, 발열성물질이 발생할 위험을 최소화하기 위한 조치를 취해야 한다(예: 완벽한 배수를 제공하고 데드레그(dead leg)를 방지하기 위한 배관 경사(sloping of piping)). 시스템에 필터가 포함된 경우 필터의 모니터링과 유지관리에 특별히 주의해야 한다.

나. 제조용수 시스템은 계절 변화의 영향을 고려하여 적절한 물리, 화학 및 미생물 관리 수준을 유지하도록 적격성평가를 하고 검증해야 한다.

다. 제조용수의 흐름은 미생물 흡착과 이에 따른 바이오필름 형성 위험을 최소화하도록 제조용수 분배 시스템 배관 내에서 난류로 유지되어야 한다. 유속은 적격성평가를 수행하는 동안 설정하고 정기적으로 모니터링해야 한다.

라. 주사용수는 적격성평가 중 설정된 규격을 충족하는 제조용수로부터 생산되며, 미생물 성장 위험성을 최소화하는 방식(예: 70℃ 이상의 온도로 연속 순환)으로 저장 및 분배 되어야 한다. 주사용수는 증류 또는 증류와 대등한 정제 방법으로 생산해야 한다. 이러한 공정에는 전기탈이온(EDI), 초미세여과 또는 나노여과와 같은 적절한 기술과 결합된 역삼투압이 포함될 수 있다.

마. 주사용수 저장 탱크에 소수성 벤트필터가 장착된 경우, 필터가 오염의 원인이 되어서는 안되며, 설치 전과 사용 후에 필터 완전성 시험을 실시해야 한다. 필터에 응결이 형성되지 않도록 하는 관리 조치가 있어야 한다(예: 가열).

바. 바이오필름 형성 위험성을 최소화하기 위해, 미리 정해진 일정에 따라 제조용수 시스템의 멸균이나 소독 또는 재생산을 실시해야 하고 추가적으로 기준일탈이 발생한 경우에도 실시해야 한다. 용수 시스템을 화학약품으로 소독 시 검증된 행굼 절차를 따라야 하며, 소독 및 재생산 후 제조용수를 시험해야 한다. 제조용수시스템 사용을 재개하기 전에 이화학시험 결과가 승인되어야 한다. 또한, 해당 시스템에서 생산한 제조용수를 사용하여 제조

된 제조단위의 출하 승인 전에, 미생물 및 엔도톡신 시험 결과가 정해진 기준에 적합한지 검증되고 승인되어야 한다.

사. 제조용수시스템에 대한 지속적인 화학적 및 미생물 모니터링을 정기적으로 시행하여 제조용수가 정해진 기준의 기대요건을 충족할 수 있도록 해야 한다. 경고 수준은 초기 적격성평가 데이터를 기반으로 해야 하며, 이후 재적격성평가, 일상적인 모니터링 및 조사 중에 얻은 데이터에 기초하여 정기적으로 재평가해야 한다. 시스템 성능의 부정적인 경향을 파악할 수 있도록 지속적인 모니터링 데이터를 검토하여야 한다. 검체채취 프로그램은 오염관리전략 요건을 반영하고, 제조용수의 검체는 정기적으로 정해진 주기에 따라 모든 배출구와 사용점에서 채취해야 한다. 검체채취 계획은 적격성평가 데이터를 기반으로 해야 하며 잠재적인 최악의 검체채취 지점을 고려해야 한다. 또한 제조공정에 사용되는 용수는 매일 하나 이상의 검체가 포함되도록 해야 한다.

아. 경고수준 이탈은 문서화하고 검토해야 하며, 이탈이 단일(고립된) 사례인지 또는 결과가 부정적인 경향 또는 시스템 악화를 의미하는지 확인하는 조사를 포함해야 한다. 개연성 있는 근본 원인과 용수의 사용으로 인해 제품품질 및 제조공정에 미치는 잠재적인 영향을 파악하기 위해 각 조치 한계기준 이탈을 조사해야 한다.

자. 주사용수 시스템은 총유기탄소(TOC) 및 전도도 등에 대한 연속적 모니터링시스템을 포함해야 하며, 이는 개별 검체 채취보다 전반적인 시스템 운영을 더 잘 확인할 수 있는 지표가 된다. 위험성평가를 통해 센서의 위치를 정해야 한다.

6.2 직접 멸균제로 사용되는 증기

가. 청정증기 생성기용 급수(feed water)는 적절히 정제해야 한다. 청정증기 생성기는 생산된 증기의 품질이 설정된 화학 및 엔도톡신 수치를 충족할 수 있도록 설계, 검증 및 작동되어야 한다.

나. 직접 멸균제로 사용되는 증기는 적합한 품질이어야 하며 제품 또는 설비 오염을 유발할 수 있는 첨가제를 포함해서는 안 된다. 자재 또는 제품과 접촉하는 표면(예: 침투성 내구재 오토클레이브 적재물(porous hard-goods

autoclave loads))의 직접적인 멸균에 사용되는 청정증기를 공급하는 생성기의 경우, 증기 응축수는 관련 공정서에 수재된 주사용수의 최신 기준을 충족해야 한다(증기 응축수의 경우 미생물 시험은 필수가 아님). 정기적인 청정증기 분석이 가능하도록 적절한 검체채취 일정을 확립해야 한다. 멸균에 사용되는 청정증기의 다른 품질 측면을 검증된 매개변수와 대비하여 정기적으로 평가해야 한다. 별도의 타당한 사유가 없는 한 이러한 매개변수는 불응축 가스, 건조도(건조 분획) 및 과열도(superheat) 등을 포함해야 한다.

6.3 가스 및 진공 시스템

가. 제품 및 1차 용기의 표면과 직접적으로 접촉하는 가스는 적절한 화학적·미립자·미생물 품질을 갖추어야 한다. 유분과 수분 등 모든 관련 매개변수는 가스의 사용 및 유형, 가스 발생 시스템 설계를 고려하여 설정하고, 해당하는 경우 관련 공정서 항목 또는 제품 품질 요건을 준수해야 한다.

나. 무균공정에서 사용되는 가스는 최종 사용점에서 멸균등급필터(최대 0.22 μm 의 공극 크기)를 통해 여과되어야 한다. 해당 필터가 제조단위 마다 사용되는 경우(예: 무균충전된 제품의 충전(overlay)에 사용된 가스의 여과) 또는 조제탱크 벤트필터로서 사용되는 경우 해당 필터의 완전성을 시험하고 그 결과는 제조단위 출하 과정의 부분으로 검토되어야 한다. 최종 멸균등급필터 뒤에 위치한 모든 이송배관 또는 튜빙은 멸균해야 한다. 가스가 공정 중 사용된 경우, 사용 지점에서 해당 가스에 대한 미생물 모니터링을 정기적으로 시행해야 한다.

다. 진공 또는 압력 시스템에서 역류가 발생하여 제품에 위험을 초래할 가능성이 있는 경우, 진공 또는 압력 시스템을 중단했을 때 역류를 방지할 수 있는 메커니즘을 마련해야 한다.

6.4 가열 및 냉각 시스템과 유압 시스템

가. 유압, 가열 및 냉각 시스템과 연관된 주요 설비 요소는 가능한 한 충전실 밖에 위치해야 한다. 시스템 유체와 연관된 모든 유출 또는 교차오염 방지를 위해 적절히 관리해야 한다.

나. 제품에 위험성을 초래하는 이러한 시스템의 누출들은 감지될 수 있어야 한

다(예: 누출표시시스템).

7. 작업원

가. 제조소에는 무균의약품의 제조 및 시험과 제조공정 중 사용되는 특정 제조 기술을 적절히 수행할 수 있는 충분한 수의 적절한 인원을 배치하여야 하며, 그 작업원은 담당 업무에 관한 교육훈련을 받은 경험있는 사람이어야 한다.

나. 청정실에서는 최소한의 필수 인원만으로 작업을 수행해야 한다. 최초 적격성평가 및 무균공정모의시험 등과 같은 작업 중에 청정실 내 허용되는 최대 인원을 결정 및 문서화하고 업무에 고려함으로써 무균성이 보장되도록 해야 한다.

다. 세척, 유지보수, 모니터링을 수행하는 작업원과 청정실에 출입하는 작업원을 포함한 모든 작업원은 무균의약품의 올바른 제조와 관련한 정기적인 교육훈련, 갱의 적격성평가 및 준수사항에 대한 평가를 받아야 한다. 교육훈련은 미생물학의 기본 요소, 청정실 내 작업, 오염 관리, 무균 기술, 무균의약품의 보호(B등급 청정실에 출입 또는 A등급 청정실 내 작업에 간섭하는 작업원 대상)에 중점을 둔 위생관리, 그리고 제품이 멸균되지 않은 경우 환자의 안전성에 미칠 수 있는 영향을 포함해야 한다. 교육훈련의 수준은 작업원 역할의 중대성 및 작업구역에 따라 결정되어야 한다.

라. A등급 및 B등급 구역의 작업원은 무균 갱의 및 무균 행동 기준에 대해 교육훈련을 받아야 한다. 무균 갱의 절차에 대한 준수 여부는 평가 및 주기적으로 최소한 1년마다 실시하는 재평가를 통해 확인하여야 하며, 육안 평가 및 미생물학적 평가를 실시하여야 한다(장갑 낀 손가락, 팔, 가슴, 모자(마스크, 이마) 등과 같은 모니터링 부위 사용. 제9.4호자목 참조). 무균 작업 중이거나 작업 예정인 A등급 및 B등급 구역의 경우, 갱의 평가를 통과하고 적합 판정된 무균공정모의시험에 참여하여 적절한 자격을 갖춘 직원만이 감독 없이 출입 가능하다.

마. 적절한 자격을 갖추지 않은 작업원은 B등급 청정실 또는 작업 중인 A등급 청정실에 들어가서는 안 된다. 예외적으로 필요한 경우, 제조업체는 자격을 갖추지 않은 작업원의 B등급 및 A등급 구역 출입 절차에 대한 문서화된 절

차를 수립해야 한다. 제조업체 책임자는 자격을 갖추지 않은 작업원의 활동을 감독하고 이러한 활동이 구역 내 청정도에 미치는 영향을 평가해야 한다. 해당 작업원들의 출입은 의약품품질시스템에 따라 평가 및 기록되어야 한다.

바. 지속적인 평가, 작업원 모니터링 프로그램에서 나타난 부정적인 경향, 부적합 판정된 무균공정모의시험 참여 등을 포함한 측면에 근거하여 기존 청정실 작업원 및 감독없이 청정실에 출입하는 작업원을 실격 처리하는 시스템을 갖추어야 한다. 실격 처리된 작업원은 무균공정 활동에 참여하고자 허가받기 이전에 재훈련 및 재적격성 평가를 완료하여야 한다. B등급 청정실을 출입하거나 A등급 내 작업에 간섭하는 작업원의 경우, 해당 재적격성 평가로서 적합 판정된 무균공정모의시험 참여 여부를 추가적으로 고려해야 한다.

사. 과도한 입자 발생(shedding) 또는 미생물 오염 유입에 따른 위험 증가를 방지하기 위해 개인 위생 및 청결 기준을 높은 수준으로 설정해야 한다. 무균의약품 제조와 관련된 작업원은 비정상적인 수 또는 유형의 오염물질을 발생시킬 수 있는 모든 건강상태나 질병을 보고해야 하며 그에 따라 청정실 접근을 제한해야 한다. 부적절한 미생물 위해를 일으킬 소지가 있는 작업원과 관련한 건강상태 및 조치사항은 권한이 있는 지정된 사람이 결정하고 절차서에 명시해야 한다.

아. 현 제조공정에 사용되는 것 이외의 사람 또는 동물의 조직 물질, 미생물 배양 공정 또는 품질에 부정적인 영향을 미칠 수 있는 활동(예: 미생물 오염)에 관여한 직원은 명확히 규정된 효과적인 오염제거 및 출입 절차를 준수하지 않는 한 청정구역에 출입해서는 안 된다.

자. 손목시계, 장신구를 착용하거나 화장을 한 상태로 청정구역에 출입하거나, 휴대폰 등 기타 개인 물품, 그 외 꼭 필요하지 않은 물품을 청정구역에 반입해서는 안 된다. 청정실에서 사용할 목적으로 제조소에서 제공한 휴대폰 및 타블렛 등의 전자기기는 사용 구역의 등급에 맞게 세척 및 소독이 가능하도록 설계되었다면 반입할 수 있다. 이러한 장비의 사용 및 소독은 오염관리전략에 포함되어야 한다.

차. 청정실 갱의 및 수세 방법은 청정실 복장 오염 또는 청정구역으로의 오염

물질 유입을 최소화하기 위해 규정된 서면 절차를 따라야 한다.

카. 작업복과 그 품질은 공정 및 작업구역의 등급에 적절해야 한다. 작업복은 제품을 오염에서 보호할 수 있도록 착용해야 한다. 제품으로부터 작업자를 보호하기 위해 복장을 선택한 경우에도, 제품오염 방지에 영향을 미치지 않아야 한다. 갱의 직전 및 직후에 작업복이 청결하고 완전한지 육안으로 확인해야 한다. 또한 청정실에서 나가는 즉시 작업복의 완전성을 점검해야 한다. 멸균된 작업복과 눈 보호용구의 경우 처리가 완료되었는지, 설정된 멸균 유지 시간 내에 있는지, 사용 전에 포장이 완전한지 육안 검사하도록 특별한 주의를 기울여야 한다. 재사용이 가능한 작업복(눈 보호용구 포함)은 손상된 경우에 교체하거나 적격성평가 시 설정한 주기에 따라 교체하여야 한다. 작업복 적격성평가 시 육안검사만으로 식별할 수 없는 작업복 손상 등을 포함하여 필요한 모든 작업복 시험 요건을 고려해야 한다.

타. 작업원의 움직임으로 인한 입자발생을 방지할 수 있는 작업복을 선택해야 한다.

파. 청정등급별로 요구되는 작업복에 대한 설명은 다음과 같다.

1) B등급(A등급 내 출입 및 간접 포함): 멸균된 작업복 안에 적절한 전용 작업복을 입어야 한다. 멸균된 작업복 착용 시 적절히 멸균된 비분말형 고무 또는 플라스틱 장갑을 착용해야 한다. 멸균된 일체형모자는 머리카락 전체(얼굴 털 포함)를 가려야 하고 해당 작업복 나머지 부분과 분리되는 부분은 멸균 작업복의 목 부분 안으로 밀어 넣어야 한다. 얼굴 전체를 감싸고, 비말 및 입자가 배출되지 않도록 멸균된 안면 마스크 및 눈 보호용구(예: 고글)를 착용해야 한다. 적절하게 멸균된 신발(오버부츠 등)을 착용해야 한다. 바지 하단은 신발 안으로 밀어 넣어야 한다. 작업복 소매는 갱의 시 착용한 첫 번째 멸균 장갑 위에 착용한 두 번째 멸균 장갑 안으로 밀어 넣어야 한다. 보호용 작업복은 섬유나 입자의 발생을 최소화하고, 몸에서 떨어진 입자가 바깥으로 배출되지 않도록 차단할 수 있어야 한다. 작업복 적격성 평가 시 작업복의 입자 발생 및 차단 효율성을 평가해야 한다. 작업자가 작업복의 외부표면에 접촉 없이 갱의하고 작업복이 바닥에 닿지 않도록 작업복을 포장하고 접어야 한다.

2) C등급: 머리카락, 턱수염 및 콧수염을 가려야 한다. 목 부분이 길고 손목

부분을 조일 수 있는 일체형 또는 투피스형 바지 작업복과 적절하게 소독된 신발 또는 덧신을 착용해야 한다. 해당 복장은 섬유 및 입자 발생을 최소화해야 한다.

3) D등급: 머리카락, 턱수염 및 콧수염을 가려야 한다. 일반 보호용 작업복과 적절하게 소독된 신발 또는 덧신을 착용해야 한다. 청정구역 외부로부터 오염물질 유입을 방지하기 위해 적절한 조치를 취해야 한다.

4) C등급 및 D등급 구역에서 오염관리전략에서 규정한 오염 위험성이 있다고 간주되는 활동을 수행하는 경우 장갑과 안면 마스크 등 추가 개의 필요할 수 있다.

하. 작업복의 청결을 유지하기 위해 적절한 청정 등급의 개의실에서 청정실 작업복을 개의해야 한다. 양말을 포함한 외부 의류(개인 속옷 제외)를 B등급 및 C등급 구역으로 직접 이어지는 개의실 내에 반입해서는 안 된다. B등급 및 C등급 개의실 출입 전, 팔과 다리 전체를 덮는 일체형 또는 투피스 작업복과 발을 덮는 작업용 양말을 착용해야 한다. 작업복과 작업용 양말은 개의 구역 또는 공정에 오염 위험성이 없어야 한다.

거. A등급 또는 B등급 구역에 출입하는 모든 작업원은 출입 시마다 적절한 치수의 청결하고 멸균된 보호복(눈 보호용구 및 마스크 포함)을 착용해야 한다. 교대 근무 중 멸균 작업복을 교체 전까지 착용할 수 있는 최대 기간은 작업복 적격성평가의 일환으로 규정되어야 한다.

너. 장갑은 작업 중에 정기적으로 소독해야 한다. 작업복 및 장갑이 손상되었거나 제품을 오염시킬 위험이 있는 경우 즉시 교체해야 한다.

더. 재사용 가능한 청정구역 작업복은 생산공정과 적절히 분리된 세탁 시설에서 세탁해야 하며, 반복 세탁 중 의류가 손상되거나 섬유 또는 입자로 인해 오염되지 않도록 검증된 공정으로 해야 한다. 세탁 시설은 오염 또는 교차오염 위험이 없어야 한다. 작업복을 부적절하게 취급하면 섬유에 손상을 입혀 입자가 떨어질 위험을 높일 수 있다. 작업복을 세탁한 뒤 포장하기 전에 손상 여부와 청결도를 육안으로 검사해야 한다. 작업복 관리 절차는 작업복 적격성평가의 일부로 평가 및 결정되어야 하며 최대 세탁 횟수 및 멸균 주기를 포함해야 한다.

러. 특히 무균공정을 수행 중인 경우 청정구역 내 중요하지 않은 생산공정 관련 작업을 최소화해야 한다. 작업원은 격렬한 활동으로 인해 입자 및 유기체가 과도하게 발생되지 않도록 통제되고 체계적인 방식으로 천천히 움직여야 한다. 무균 작업을 수행하는 작업원은 청정도가 낮은 공기가 중요 구역으로 유입될 수 있는 공기흐름 변화가 발생하지 않도록 하기 위해 항상 무균작업 기술(aseptic techniques)을 준수하여야 한다. 중요 구역에 인접하여 이동하는 것은 제한되어야 하며 단일방향(퍼스트에어) 공기흐름을 방해하지 않아야 한다. 공기흐름 시각화 연구 검토를 교육훈련 프로그램의 일부로 고려해야 한다.

8. 제조 및 구체적인 기술

8.1 최종멸균제품

가. 제품이 적절하게 멸균되도록 미립자, 미생물, 엔도톡신 및 발열성물질로 인한 오염 위험을 줄이기 위해, 구성품 및 원료의 준비 작업은 최소한 D 등급의 청정실에서 수행해야 한다. 제품의 미생물 오염 위험이 높거나 비정상적으로 존재하는 경우(예: 제품이 미생물 성장을 촉진시키는 경우, 제품이 충전될 때까지 오랜 기간 보관되어야 하는 경우 또는 제품이 대부분 밀폐 용기 내에서 처리되지 않는 경우)에는 준비 작업을 최소한 C등급 환경에서 수행해야 한다. 연고제, 크림제, 현탁제, 유제의 준비 작업은 최종 멸균 전 최소한 C등급 환경에서 시행되어야 한다.

나. 1차 포장 용기 및 구성품은 미립자, 엔도톡신, 발열성물질 및 바이오버든 오염을 적절히 관리하도록 검증된 절차를 통해 세척해야 한다.

다. 최종멸균제품의 충전작업은 최소한 C등급 환경에서 수행해야 한다.

라. 충전 작업이 느리거나, 용기 입구가 넓거나, 밀봉되기까지 몇 초 이상 동안 어쩔 수 없이 노출되는 경우 등 오염관리전략에 따라 제품에 비정상적인 오염 위험성이 있는 것으로 확인되는 경우, 제품 충전은 A등급 구역에서 수행해야 하며, 주변 환경은 최소한 C등급이어야 한다.

마. 최종 제품 용기에서 충전하기 전에 바이오버든 수준 및 미립자 수를 줄이

도록 가능한 경우 벌크 용액 공정에 미생물 제거 필터를 사용하는 여과 단계를 포함하고 조제 및 충전 간의 최대 허용 시간이 설정되어야 한다.

바. 청정등급별 작업의 예

등급	최종멸균제품 작업의 예
A	제품 충전(특히 위험한 경우)
C	용액 조제(특히 위험한 경우), 제품 충전
D	후속 충전 작업을 위한 용액 조제 및 원자재 준비

8.2 무균작업준비 및 무균공정

가. 무균공정은 명확히 규정되어야 한다. 무균공정과 연관된 위험과 모든 관련 요구사항은 확인, 평가, 적합하게 관리되어야 한다. 이러한 관리(방안)에 대한 허용기준, 모니터링 요건 및 유효성 검토 내용을 해당 제조소의 오염관리전략에 명시해야 한다. 이러한 위험의 관리 방법 및 절차를 기술하고 이행해야 한다. 허용된 잔류 위험을 공식적으로 문서화해야 한다.

나. 각 제조소의 오염관리전략에 따라 무균 환경 준비작업 및 모든 공정 단계 중예(벌크제품 멸균 전후 단계 등), 그리고 제품을 최종 용기에 밀봉하기 전까지 미립자, 미생물, 엔도톡신 및 발열성물질 오염을 최소화하기 위한 예방책을 시행해야 한다. 청정실 내에서 미립자 및 섬유를 유발하기 쉬운 물질을 최소화해야 한다.

다. A등급 환경에 대한 중요 간섭의 필요성을 줄이고 오염 위험성을 최소화하기 위해 가능한 경우 랍스(RABS), 아이솔레이터 또는 기타 시스템과 같은 설비의 사용을 고려해야 한다. 사람에 의한 직접적인 중요 간섭을 제거하기 위해 로봇 및 공정 자동화도 고려할 수 있다(예: 건열 터널, 자동화된 동결 건조기 적재, 증기멸균장치(SIP)).

라. 청정등급별 작업의 예

등급	무균작업준비 및 무균공정 작업의 예
A	<ul style="list-style-type: none"> - 충전 설비의 무균 조립 - 최종 멸균등급필터 이후 무균 상태(멸균된 제품 접촉 표면이 노출된)에서 조작된 연결부. 이 연결부는 가능할 때마다 증기멸균(Steam-in-place) 하여야 함. - 무균 조제 및 무균 혼합 - 무균 벌크제품과 무균 용기 및 마개의 보급 - 멸균기에서 보호장치가 없는(예: 포장되지 않은) 물품의 제거 및 냉각 - 무균충전라인에 포장되지 않은 상태의 멸균된 1차 포장 구성품의 준비 및 운반 - 무균 충전, 앰플이나 바이알 마개와 같은 용기 밀봉, 마개가 없거나 부분적으로 마개가 닫힌 바이알의 이송 - 동결건조기에 적재
B	<ul style="list-style-type: none"> - A등급에 대한 주변 환경 지원(아이솔레이터 안에 있지 않은 경우) - 구성품, 설비, 보조 물품을 A등급으로 이동시키기 위해 주변 환경으로부터 보호하면서 운반 또는 준비
C	<ul style="list-style-type: none"> - 검체 채취, 분배 등 여과된 용액 조제
D	<ul style="list-style-type: none"> - 설비 세척 - 세척 후 구성품, 설비, 부속품 처리 - 멸균 전 세척한 구성품, 설비, 부속품을 해파필터로 여과된 공기흐름의 보호 아래에서 조립 - 무균연결장치를 사용하여 밀폐 및 멸균된 일회용시스템(SUS) 조립

마. 최종 제형이 여과될 수 없는 무균제품의 경우 다음 사항을 고려해야 한다.

- 1) 모든 제품 및 구성품에 접촉하는 설비는 사용 전에 멸균해야 한다.
- 2) 모든 원료약품 또는 중간체를 멸균하여 무균적으로 투입해야 한다.
- 3) 벌크 용액 또는 중간체는 멸균해야 한다.

바. 직접적 또는 간접적으로 제품과 접촉하는 설비, 구성품 및 부속품에 대해 멸균 후 포장 해체, 조립 및 준비는 무균공정으로 처리하여야 하며, 주변 환경이 B등급인 A등급에서 수행되어야 한다. 멸균 제품의 충전 라인 조립 및 충전은 무균공정으로 처리하여야 하며, 주변 환경이 B등급인 A등급에서 수행되어야 한다. 아이솔레이터를 사용하는 경우 주변 환경은 제4.1호다목을 따라야 한다.

사. 연고제, 크림제, 현탁제, 유제 등 무균의약품의 조제 및 충전은 해당 제품

및 구성품이 환경에 노출된 이후에 해당 제품이 여과되지 않거나(별균등급 필터를 통해) 최종 멸균되지 않은 경우 주변 환경이 B등급인 A등급 구역에서 이행되어야 한다. 아이솔레이터 또는 랍스(RABS)를 사용하는 경우 주변 환경은 제4.1호다목을 따라야 한다.

아. 무균연결은 이후에 멸균장치로 멸균하거나 인근 환경으로부터의 오염 가능성을 최소화시키는 무균연결장치를 사용하지 않는 한 주변 환경이 B등급 배경인 A등급 구역에서 시행되어야 한다. 무균연결장치는 오염 위험을 완화하도록 설계되어야 한다. 아이솔레이터를 사용하는 경우, 주변 환경은 제4.1호다목을 따라야 한다. 무균 연결을 적절히 평가하고 그에 대한 유효성을 입증해야 한다. 무균연결장치 관련 요건은 제8.14호다목 및 제8.14호라목을 참조한다.

자. 무균 조작(비무균연결장치 포함)은 미리 조립되고 멸균된 설비와 같은 엔지니어링 설계 솔루션을 활용하여 최소화해야 한다. 가능한 경우 제품과 접촉하는 배관 및 설비는 미리 조립하고 자동멸균장치로 멸균해야 한다.

차. 생산 중에 발생할 수 있는 허용되고 적절한 간섭(내재적 간섭 및 시정 간섭 모두)에 대해 승인 목록이 있어야 한다(제9.5호다목 참조). 간섭은 환경, 공정, 제품의 오염 위험을 효과적으로 최소화할 수 있도록 신중하게 설계되어야 한다. 공기흐름 및 중요 표면과 제품에 대한 모든 영향을 고려하여 간섭을 설계해야 한다. 가능한 엔지니어링 솔루션을 사용하여 간섭 중 작업원의 등장을 최소화해야 한다. 조작 시 멸균 도구의 적절한 사용을 포함하여 무균 기술 표준을 항상 준수해야 한다. 내재적 간섭과 시정 간섭 유형과 수행 방법을 목록화한 절차는 최신 상태를 유지해야 하며, 위험 관리 및 공정 모의작업을 통해 먼저 평가되어야 한다. 검증되지 않은 간섭은 해당 간섭과 관련된 위험을 충분히 고려하고 품질부서의 승인이 있을 경우에 예외적인 상황에서만 사용해야 한다. 시행된 간섭에 대한 세부 사항은 제조업체의 의약품품질시스템에 따라 위험성 평가를 수행하고, 기록하며, 전면적인 조사를 수행해야 한다. 모든 검증되지 않은 간섭은 품질부서에서 철저히 평가하여 제조단위 판정 시 고려해야 한다.

카. 간섭과 작업 정지는 제조기록서에 기록해야 한다. 각각의 작업 정지나 간섭은 관련된 시간, 해당하는 기간과 참여한 작업원에 대한 정보를 포함하여 충분히 문서화하여야 한다(제9.5호다목 참조).

타. 다음 각 항목과 같은 무균 작업준비 및 무균공정의 단계별 시간은 최소화 시켜야 하며, 정하여 검증된 최대 허용 시간 이내로 제한해야 한다.

- 1) 설비, 구성품 및 세척 용기에 대한 건조와 멸균 사이의 유지 시간
- 2) 멸균된 설비, 구성품 및 용기에 대한 사용 전 유지시간, 충전 또는 조립하는 동안 유지 시간
- 3) 랩스(RABS) 또는 아이솔레이터와 같이 오염이 제거된 환경에 대한 사용 전 유지 시간
- 4) 제품의 작업준비 시작부터 무균 충전공정을 완료하여 멸균 또는 미생물 제거 필터를 통한 여과(적용 가능한 경우)까지 걸리는 시간. 제품의 조성 및 규정된 보관 방법을 고려하여 각 제품에 대한 최대 허용 시간을 설정해야 한다.
- 5) 멸균된 제품에 대한 충전 전까지 유지 시간
- 6) 무균 공정 시간
- 7) 충전 시간

파. 청정실에서의 작업원 행동을 포함하여 공정 작업이 올바르게 수행되고 있음을 확인하고 부적절한 작업이 감지되면 이를 관리할 수 있도록, 무균 공정에 특화된 전문 지식을 보유한 작업원이 무균작업(무균공정모의시험 포함)을 정기적으로 관찰해야 한다.

8.3 무균 제품의 최종 공정

가. 개방된 1차 포장 용기는 마개가 완전히 삽입될 때까지 제4.1호다목에서 설명한 바와 같이 적절한 주변 환경을 가진 A등급 조건 하에서 보관되어야 한다. 부분적으로 마개가 삽입된 바이알 또는 프리필드 시린지는 제8.13호바목을 따른다.

나. 적절히 검증된 방법으로 최종 용기를 밀봉해야 한다. BFS, FFS, 소용량 및 대용량 수액백(SVP & LVP), 유리 또는 플라스틱 앰플 등 용융작업(fusion)으로 밀봉하는 최종 용기의 경우 밀봉의 완전성에 영향을 미치는 중요 파라미터와 변수에 대해 평가, 설정, 효과적인 관리 및 공정 중 모니터링을 실시해야 한다. 유리 앰플, BFS 용기, 소용량 용기(100 ml 이하)의 경우 100% 완전성 시험을 거쳐야 한다. 용융작업으로 밀봉하는 대용량 용기(100 ml 초과)의 경우 과학적으로 정당화되고 기존 절차의 일관성과 높은 수준의 공정 관리를 보여주는 데이터에 근거할 경우 검체 채취를 축소할 수 있다. 육안검사는 적합한 완전성 시험 방법으로 고려될 수 없음을 유념해야 한다.

다. 용융작업이 아닌 다른 시스템을 사용하는 제품의 검체를 채취하고 검증된 방법을 통해 완전성을 확인해야 한다. 사용 중인 용기 및 밀폐 시스템에 대한 지식과 경험을 기반으로 시험 주기를 설정해야 한다. 과학적으로 타당한 검체 채취 계획을 사용해야 한다. 공급업체 관리, 포장자재 규격 및 공정 지식 등의 정보를 기반으로 검체 크기를 정해야 한다.

라. 진공상태에서 밀봉된 용기는 출하 전 적절하게 미리 선정된 기간 이후와 제품의 유효기간 동안 진공 유지상태에 대한 시험을 거쳐야 한다.

마. 용기 마개 완전성 밸리데이션 시 용기의 완전성에 부정적인 영향을 미칠 수 있는 운송 또는 선적 요건(예: 감압 또는 극한 기온)을 고려해야 한다.

바. 바이알 캡을 씌우는 작업(crimping)에 사용된 설비가 다량의 입자를 발생시키는 경우 적절한 공기 배출 장치를 구비하고 물리적으로 분리된 작업대에 해당 설비를 설치하는 등 입자로 인한 오염을 막기 위한 조치를 취해야 한다.

사. 무균 충전된 제품의 바이알 캡핑(capping)은 멸균된 캡을 사용하여 무균 공정으로 수행하거나, 무균 공정 구역 밖에서 청정공정으로 수행할 수 있다. 후자의 방식이 채택된 경우 무균 공정 구역을 벗어나는 지점까지 A등급 조건으로 바이알을 보호하여야 하며 이후 캡이 씌워지기 전까지 A등급 공기를 공급하여 타전된 바이알을 보호해야 한다. A등급 공기의 공급을 지원하는 주변 환경은 최소한 D등급 요건을 충족해야 한다. 캡핑이 수동으로 수행되는 경우에는, 적절히 설계된 아이솔레이터나 주변 환경이 B등급인 A등급 구역과 같은, A등급 조건에서 수행되어야 한다.

아. A등급 공기의 공급을 통해 보호되는 청정공정으로 무균 충전된 제품의 마개에 대한 캡핑을 수행하는 경우, 마개가 누락되거나 위치에서 벗어난 바이알은 캡핑 전에 부적합으로 처리해야 한다. 마개 높이를 감지하기 위해 적절히 검증되고 자동화된 방법을 마련해야 한다. 캡핑 작업 구역에서 작업원 간섭이 필요한 경우, 바이알과의 직접적인 접촉을 방지하고 오염을 최소화하기 위해 적절한 기술적 방법 및 조직적 방법을 사용해야 한다. 랍스(RABS) 및 아이슬레이터는 필요한 조건을 보장하는데 도움이 될 수 있다.

자. 모든 주사제의 충전된 용기들은 외부적 요인으로 인한 오염 또는 기타 결함에 대해 개별적으로 검사되어야 한다. 결함 분류와 중요도는 적격성평가 시 결정되어야 하며 위험성과 종래의 이력에 대한 지식을 기반으로 결함 분류 및 중요도를 결정해야 한다. 고려해야 할 요인들은 환자에 미칠 수 있는 결함의 잠재적 영향과 투여 경로를 포함하지만 그에 국한되지는 않는다. 여러 결함 유형을 분류하고 제조단위 성능을 분석해야 한다. 공정 시 확인되는 일반적인 결함 수와 비교하여(정기 및 경향 데이터 기반) 비정상적인 수준의 결함이 있는 제조단위의 경우 조사를 실시해야 한다. 모든 등급의 결함을 포착하는 결함 라이브러리를 구축하고 유지관리해야 한다. 결함 라이브러리는 생산 및 품질보증 관련 작업원의 교육에 사용해야 한다. 적합 용기에 대한 추후 검체 채취 및 검사 시 중요 결함이 확인되지 않아야 한다. 추후 확인되는 모든 중요 결함은 기존의 검사 절차의 실패를 의미하므로 그에 대한 조사를 실시해야 한다.

차. 수동검사를 하는 경우 적합하게 관리된 조명 및 배경 조건 하에서 실시해야 한다. 검사 속도는 적절히 통제되고 검증되어야 한다. 검사를 수행하는 작업원은 최소 1년에 한번 육안검사 적격성평가(교정용 렌즈를 일반적으로 착용하는 경우 착용하고 평가 진행)를 받아야 한다. 제조업체의 결함 라이브러리 세트에서 채취한 적절한 검체를 사용하고 최악의 시나리오(예: 검사 시간, 컨베이어 시스템으로 제품이 작업원에게 이송되는 경우 라인 속도, 용기 크기 또는 피로감)를 고려하여 적격성평가를 시행하고 시력 검사 또한 평가 대상으로 고려해야 한다. 작업원에 대한 방해요소를 최소화시키고 검사 시 적절한 기간 동안 자주 휴식을 취할 수 있도록 해야 한다.

카. 자동화된 검사 방식을 사용하는 경우 해당 공정은 결함(제품의 품질, 안전성에 영향을 미칠 수 있는 결함)을 감지하기 위해 검증되어야 하고 수동 검사

방법과 동일하거나 더 효과적이어야 한다. 설비 성능은 가동 전 및 제조단위 전체에서 정기적인 간격으로 대표 결함을 사용하여 검증되어야 한다.

다. 검사 결과를 기록하고 결함 유형 및 개수에 대한 경향을 파악해야 한다. 통계 원칙을 기반으로 다양한 결함 유형에 대한 부적합 수준에 대한 경향도 파악해야 한다. 이상 경향이 확인될 경우 조사의 일부로 시판되고 있는 제품에 미치는 영향을 평가해야 한다.

8.4 평균

가. 가능한 경우 완제품은 검증되어 관리되는 평균공정을 사용하여 최종 평균해야 한다. 이는 검증되어 관리되는 평균여과공정이나 무균공정 보다 무균성을 더 크게 보장하기 때문이다. 제품을 최종 평균할 수 없는 경우 무균성 보증을 더 향상시키기 위해 무균공정과 함께 무균공정 이후 최종 열처리를 고려해야 한다.

나. 평균에 사용되는 설비의 선정, 설계 및 설치 위치와, 평균주기(프로그램)은 평균 공정의 반복성과 신뢰성을 입증하는 과학적 원리 및 데이터를 기반으로 한다. 모든 매개변수를 정의해야 하고, 중요한 경우 이러한 매개변수를 관리하고, 모니터링하며, 기록해야 한다.

다. 모든 평균공정은 검증해야 한다. 밸리데이션 연구는 의약품 조성, 보관 조건, 평균 대상 제품 또는 물질 조제부터 평균 전까지의 최대 시간을 고려해야 한다. 평균공정을 채택하기 전에 제품 및 설비에 대한 적합성과 각 적재 유형의 모든 부분에서 목표로 한 평균상태를 일관적으로 달성할 수 있는지 물리적 측정방법 및 적절한 경우 생물학적 지표를 사용하여 검증해야 한다. 효과적인 평균을 위해 제품 전체와 설비 및 자재 표면에는 필요한 처리를 해야 하고 평균 공정은 해당 처리작업이 달성되었는지 보증할 수 있도록 설계해야 한다.

라. 채택된 제품 평균방법이 현재 유효한 공정서에 기술되어 있지 않은 경우 또는 단순한 수성 용액이 아닌 제품에 해당 평균 방법이 사용된 경우에는 특별한 주의를 기울여야 한다. 가능하면 가열 평균방법을 선택한다.

마. 모든 평균공정에 대해 검증된 적재 패턴을 구축하고, 적재패턴은 주기적으

로 재검증해야 한다. 전반적인 적재 밸리데이션 전략의 일부로 최대 및 최소 적재량도 고려해야 한다.

바. 멸균공정의 타당성은 위험성을 기반으로 미리 정한 주기마다 검토 및 입증해야 한다. 가열 멸균주기는 최악의 경우로 간주되는 적재 패턴에 대해 최소한 1년에 한번 씩 주기적으로 재검증 되어야 한다. 기타 적재 패턴은 오염관리전략에서 타당한 주기로 검증되어야 한다.

사. 일상적인 운영 매개변수를 설정하고 모든 멸균 공정에 적용해야 한다(예: 물리적 매개변수 및 적재 패턴).

아. 검증된 매개변수에 적합하지 않은 멸균 주기를 감지하기 위한 메커니즘을 구축해야 한다. 실패한 멸균공정 또는 검증된 공정에서 벗어난 멸균(예: 가열주기가 더 길거나 짧은 경우)공정은 조사해야 한다.

자. 적절한 곳에 적합한 생물학적 지표를 위치해 놓는 것은 멸균공정 밸리데이션 지원을 위한 부가적인 방법으로 고려할 수 있다. 제조사의 지침에 따라 생물학적 지표를 보관하고 사용해야 한다. 멸균공정 밸리데이션 지원이나 멸균공정(예: 에틸렌 옥사이드) 모니터링에 생물학적 지표를 사용하는 경우 각 멸균 주기에 대해 양성 대조군으로 검사해야 한다. 생물학적 지표를 사용하는 경우 이로 인해 제조공정이나 다른 검사 과정에서 미생물 오염이 발생하지 않도록 엄격한 주의를 기울여야 한다. 다른 중요 매개변수 및 공정 설계 요소를 무시하고 생물학적지표 결과만 별개로 사용해서는 안 된다.

차. 생물학적 지표의 신뢰성은 중요하다. 공급자는 적절한 자격을 갖춰야 하며 생물학적 지표의 품질을 저하시키지 않도록 운송조건 및 보관조건이 관리되어야 한다. 생물학적 지표의 새로운 제조단위 또는 로트를 사용하기 전에 해당 제조단위의 지표 생물 개체군, 순도 및 특성을 확인해야 한다. 다른 주요 변수(예: D값, Z값 등)에 대해서는 일반적으로 자격을 갖춘 공급자가 제공한 제조단위 성적서로 갈음할 수 있다.

카. 제품, 장비, 구성품에 대해 멸균되지 않은 것과 멸균된 것을 구분할 수 있는 명확한 방법이 있어야 한다. 제품, 기타 장비 또는 구성품을 운반하는 바구니나 트레이 같은 운반 장비는 제품명, 제조번호, 멸균 여부를 명확하게 표시하거나 전자시스템으로 추적할 수 있어야 한다. 제조단위(또는 나누어

진 작은 제조단위(sub lot), 구성품, 장비)가 멸균공정을 거쳤는지 여부를 나타내기 위해 적절한 경우 오토클레이브 테이프 또는 방사선 조사 표시기와 같은 지표를 사용할 수 있다. 그러나 해당 지표는 멸균공정을 거쳤는지 여부를 나타낼 뿐 제품이 무균인지 여부나 요구되는 무균성 보증 수준에 도달했는지 여부를 표시하지는 않는다.

타. 각 멸균 작업마다 멸균 기록을 사용할 수 있어야 한다. 각 멸균주기에는 고유 식별코드가 있어야 한다. 제조단위 출하 절차의 일부로서 그 적합성을 검토 및 승인해야 한다.

파. 요구되는 경우, 특정 물질에 적합하게 검증된 방법으로 물질, 장비 및 구성품을 멸균해야 한다. 재오염을 방지하기 위해 멸균 이후 적합한 보호가 이루어져야 한다. 멸균된 물품을 멸균한 즉시 사용하지 않는 경우 해당 물품은 적절하게 밀봉 포장을 하여 보관해야 하며 최대 유지시간을 설정해야 한다. 작업원이 A등급으로 물품을 이송하는 동안 멸균된 포장팩의 완전성과 구성이 보장되어 지속적으로 제품의 무균성이 유지되는 경우(예: 낮은 등급에서 높은 등급으로 제품을 이송할 때 마다 제거할 수 있는 여러 겹의 멸균 포장 커버를 사용) 등의 타당성이 입증된 경우, 여러 겹의 멸균 포장재로 포장된 물품은 청정실에 보관하지 않아도 된다. 멸균된 물품을 밀봉 포장을 하여 보관하려는 경우 해당 포장 공정은 멸균 전에 수행해야 한다.

하. 물질, 장비, 구성품 및 부속품을 밀봉포장을 하여 멸균한 후 A등급 구역으로 이송하려는 경우 적절하고 검증된 방법(예: 에어락 또는 이송 해치)을 사용해야 하며 밀봉포장 외부에 대한 소독을 실시해야 한다. 신속이송시스템(RTP)을 사용하는 것도 고려해야 한다. 이러한 방법들이 A등급 및 B등급 구역의 오염 위험을 효과적으로 관리할 수 있음을 입증해야 하며, 해당 소독 절차는 A등급 및 B등급 구역으로 이송하는 물품의 포장에 대한 오염을 허용 가능한 수준으로 낮출 수 있음을 입증해야 한다.

거. 물질, 장비, 구성품 및 부속품이 밀봉포장이나 밀봉용기에 담겨 멸균되는 경우, 이러한 포장 시스템은 입자, 미생물, 엔도톡신/발열성물질 또는 화학적 오염 위험을 최소화하고 선택한 멸균 방법에 적합한지 적격성평가를 거쳐야 한다. 포장 시스템을 밀봉하는 공정은 검증되어야 한다. 검증 시 멸균 보호용 포장 시스템의 완전성과 멸균 전 최대 유지 시간 및 멸균된 물품의 최대 사용기한을 고려해야 한다. 사용 전에 각 멸균된 물품에 대한 멸균

보호용 포장 시스템의 완전성을 확인해야 한다.

나. 제품에 직접적 또는 간접적으로 접촉하는 부분이 아니며 무균 공정에 필요하지만 멸균 작업을 수행할 수 없는 물질, 장비, 구성품 및 부속품에 대해서는, 효과적이고 검증된 소독 및 이송 절차를 마련해야 한다. 해당 물품에 소독을 한 경우 다시 오염되지 않도록 보호되어야 한다. 이러한 물품 및 잠재적인 오염 경로에 상당하는 기타 물품은 환경모니터링 프로그램에 포함되어야 한다.

8.5 가열 멸균

가. 각 가열 멸균주기는 적합한 정확도와 정밀도를 지닌 설비를 사용하여 전자 시스템 또는 인쇄본으로 기록해야 한다. 해당 시스템에는 멸균주기가 검증된 매개변수 요건을 준수하는지와 멸균 주기가 중단되거나 실패했는지를 감지하기 위해 제어 및 모니터링 장치에 안전장치(safeguard) 및 중복설계(redundancy) 또는 이 중 하나가 있어야 한다(예: 독립된 제어 및 모니터링 시스템에 연결된 다중 또는 이중 탐침 사용).

나. 일상적인 멸균주기 조건(상업 생산 조건)을 올바르게 기록하고 대표하기 위해, 제어 및 기록 또는 각각에 사용하는 온도계 탐침의 위치는 밸리데이션 동안 결정하고 시스템의 설계를 기반으로 선정해야 한다. 밸리데이션 연구는 시스템 제어와 기록용 탐침의 위치에 대한 적절성을 입증할 수 있도록 설계해야 하며, 밸리데이션 동안 동일한 위치에 별도의 모니터링용 온도계 탐침을 두어 시스템제어와 기록용 탐침의 기능과 위치를 검증해야 한다.

다. 적재물품 전체가 요구하는 온도에 도달한 이후에 멸균시간 측정을 시작해야 한다. 적재물 내의 참조 탐침으로 멸균 주기가 조절되는 경우에는 멸균주기 시작 전에 정해진 온도 범위 내에서 적재 탐침 온도가 조절되도록 특히 주의를 기울여야 한다.

라. 가열 멸균주기의 고온 단계 이후에는 냉각기간 동안에 멸균된 적재물이 오염되지 않도록 주의해야 한다. 제품 또는 멸균된 원자재와 접촉하는 모든 냉각용 액체 또는 가스는 멸균되어야 한다.

마. 매개변수기반 출하가 승인된 경우에는 제품 전주기 밸리데이션과 제조공정

의 정기적인 모니터링에 대한 확실한 시스템을 구축해야 한다. 이 시스템은 정기적으로 검토되어야 한다. 매개변수기반 출하와 관련된 추가 사항은 이 고시 [별표 14]에 기재되어 있다.

8.6 습열 멸균

가. 습열 멸균은 증기(직접 또는 간접 접촉)를 사용할 수도 있지만, 다른 멸균 주기 설계로 인해 손상될 수 있는 용기(예: BFS 용기, 플라스틱백 등). 사용 가능한 과열된 용수시스템(캐스케이드 또는 침지 주기)과 같은 다른 시스템도 포함한다.

나. 밀봉용기에 담긴 제품을 제외한 멸균처리 대상 물품은 건조시키고, 공기 제거와 증기 침투가 가능하고 멸균공정 이후 재오염을 방지할 수 있는 보호 포장 시스템으로 포장해야 한다. 모든 적재 물품은 멸균기에서 제거한 직후 건조시켜야 한다. 적재물품의 건조 상태는 멸균공정 허용기준의 일부로서 육안검사를 통해 확인해야 한다.

다. 다공성 멸균주기(내구재)의 경우 공정을 모니터링하기 위해 시간, 압력, 온도를 사용하고 이를 기록해야 한다. 오토클레이브에서 꺼낸 후 멸균된 각 물품의 손상 여부, 포장재의 완전성 및 습기 여부를 검사해야 한다. 목적에 부합하지 않은 모든 물품은 제조 구역에서 제거하고 조사를 수행해야 한다.

라. 사전 진공 멸균주기를 실시할 수 있는 오토클레이브의 경우 전체 멸균 기간 동안 챔버 배수구의 온도를 기록해야 한다. 적절한 경우 적재 탐침을 사용할 수 있으나 제어 시스템은 적재 밸리데이션과 관련된 상태를 유지해야 한다. 증기멸균장치 시스템의 경우 전체 멸균 기간 동안 적절한 응축수 배수 위치에서 온도를 기록해야 한다.

마. 다공성 멸균주기의 검증은 평형 시간, 노출 시간, 압력 및 온도의 연관성, 노출 중 최소 및 최대 온도 범위에 대한 계산을 포함해야 한다. 유체 멸균 주기의 검증은 온도, 시간 및 F_0 또는 이 중 하나를 포함해야 한다. 주요 공정 변수는 명시된 한계기준(적절한 허용치 등)이 있어야 하며, 멸균 검증 및 일상적인 멸균주기 허용 기준의 일부로 확인되어야 한다.

바. 멸균주기 중 진공 단계가 있거나 시스템이 멸균 후에 멸균기 주변 환경보

다 낮은 압력으로 다시 돌아가는 경우, 멸균기에 대한 누출시험을 주기적으로 실시(일반적으로 매주)해야 한다.

사. 멸균 공정이 공기 제거(예: 다공성 오토클레이브 적재물, 동결건조기 챔버)를 포함하는 경우 멸균 전과 멸균하는 동안 공기 제거를 적절히 보증해야 한다. 오토클레이브의 경우 공기 제거 시험 사이클(일반적으로 매일 시행됨)이 포함되거나 공기 감지 시스템 사용이 포함되어야 한다. 멸균 처리 대상 적재물은 효과적인 공기 제거를 지원하도록 설계되고 응축수 축적을 방지하도록 자유 배수 방식이어야 한다.

아. BFS 또는 FFS 기술로 만든 용기 등 최종 멸균되는 비강체(non-rigid) 용기의 찌그러짐과 손상은 적절한 멸균주기에 대한 설계 및 관리를 통해 예방해야 한다(예: 올바른 압력, 가열 및 냉각 속도, 적재 패턴 설정).

자. 멸균을 위해 증기멸균장치 시스템을 사용하는 경우(예: 고정형 배관, 용기, 동결건조기 챔버용), 시스템의 모든 부분이 요구되는 처리 과정을 거치도록 해당 시스템을 적절히 설계 및 검증해야 한다. 모든 구역이 효과적으로 재현성 있게 멸균되는 것을 보장하도록 일상적 사용 중에 적절한 위치에서 해당 시스템의 온도, 압력, 시간을 모니터링 해야 한다. 최초 및 정기 밸리데이션 중에 이러한 위치가 가열 속도가 가장 느린 위치를 대표하는지와 서로 관련되어 있는지를 입증해야 한다. 증기멸균장치로 시스템을 멸균한 경우 완전성을 유지해야 하며, 필요한 경우 양압 상태를 유지하거나 사용 전에 멸균 환기 필터가 장착되어 있어야 한다.

차. 과열된 용수가 열전달 매체로 사용되는 유체 적재 주기에서 가열된 용수는 필요한 모든 접촉 지점에 일관되게 도달해야 한다. 최초 적격성평가 연구는 전체 적재물의 온도 맵핑을 포함해야 한다. 노즐이(용수가 나오는 곳) 차단되지 않고 배수장치에 잔여물이 남지 않도록 설비를 정기적으로 검사해야 한다.

카. 과열된 용수 오토클레이브에서 유체 적재물의 멸균 밸리데이션은 전체 적재물의 온도 맵핑과 열 침투 및 재현성 연구를 포함해야 한다. 적재물의 모든 부분은 균일하게 가열되어야 하고 지정된 시간 동안 원하는 온도에 도달해야 한다. 정기적인 온도 모니터링 탐침은 적격성평가 중에 확인된 최악의 위치와 연관되어야 한다.

8.7 건열 멸균

가. 건열 멸균은 공기 또는 기체의 고온을 활용하여 제품이나 물품을 멸균한다. 건열 멸균은 특히 엔도톡신 및 발열성물질과 같은 제거하기 어려운 열에 강한 오염물질의 제거에 사용되며, 무균 충전을 위한 자재 준비 시에 자주 사용된다. 제품, 자재 또는 설비가 노출되는 시간-온도 조합은 확립된 한계 기준 내에서 정기적으로 작동할 때 적절하고 재현 가능한 수준의 치사율 및 엔도톡신/발열성물질 제거(또는 비활성화) 또는 이 중 하나를 유발해야 한다. 건열 멸균 공정은 멸균기 또는 연속 터널 공정에서 작동할 수 있다 (예: 유리 용기의 멸균 및 발열성물질 제거용).

나. 터널을 통해 적절한 차압과 공기흐름을 유지하여 공기흐름이 A등급 무균 구역의 완전성 및 성능을 보호하도록 멸균 터널 및 발열성물질 제거 터널을 구성해야 한다. 공기 차압 프로파일을 평가해야 한다. 모든 공기흐름 변화의 영향을 평가하여 가열 프로파일 유지를 보장해야 한다. 터널로 공급되는 모든 공기는 적어도 HEPA필터를 거쳐야 하고 필터 완전성을 증명하도록 정기적(최소한 반년마다) 시험을 시행해야 한다. 멸균된 자재와 접촉하는 터널의 모든 부분은 적절히 멸균 또는 소독해야 한다. 밸리데이션이나 일상적인 공정 중에 고려해야 할 중요 공정 매개변수는 다음을 포함하지만 이에 국한되지 않는다.

- 1) 멸균 구역 내 벨트 속도 또는 머무르는 시간(dwell time)
- 2) 온도-최소 및 최대 온도
- 3) 원자재 및 물품의 열 침투
- 4) 열 분포 및 균일성
- 5) 공기 차압 프로파일에 의해 결정되는 공기흐름 - 열 분포 및 침투 연구와 관계됨

다. 구성품 또는 제품이 접촉하는 장비 및 물품의 발열성물질 제거 공정의 일부로 열 공정이 사용된 경우 해당 공정이 적합한 F_h 값을 제공하고 엔도톡

신 농도에서 최소 3 log 감소를 초래한다는 사실을 입증하기 위해 밸리데이션 연구를 수행해야 한다. 상기 연구를 통해 이 사실을 입증할 경우, 멸균 여부를 확인하기 위한 추가 조건은 없다.

라. 엔도톡신을 첨가한 용기는 밸리데이션 중에 사용해야 하고 완전히 밀봉된 상태로 주의 깊게 관리해야 한다. 용기는 일반적으로 가공된 재료를 대표해야 한다(포장 자재의 구성, 다공성, 치수, 이론상 부피와 관련하여). 엔도톡신 정량화 및 회수 효율성도 입증되어야 한다.

마. 일반적으로 건열 오븐은 1차 포장자재, 출발물질 또는 활성물질을 멸균하거나 발열성물질을 제거하는 데 활용되지만 다른 공정에도 사용될 수 있다. 포장의 완전성이 유지되지 않는 한 건열 멸균기 내부는 전체 멸균공정 중과 멸균 후 유지공정 중에 더 낮은 등급의 청정구역과 관련된 양압으로 유지되어야 한다. 건열 멸균기로 유입되는 모든 공기는 HEPA필터를 거쳐야 한다. 적격성 평가 및 일상적 공정 또는 각각에서 고려해야 할 중요 공정 변수는 다음을 포함하지만 이에 국한되지 않는다.

- 1) 온도
- 2) 노출 기간(시간)
- 3) 챔버 압력(과압력이 유지되는 경우)
- 4) 공기 속도
- 5) 건열 멸균기 내 공기 품질
- 6) 원자재 및 물품의 열 침투(스팟 가열이 느낌)
- 7) 열 분포 및 균일성
- 8) 최소 및 최대 적재물을 포함하여, 멸균처리 대상이거나 발열성물질 제거 대상인 물품의 적재 패턴 및 구성

8.8 방사선 멸균

가. 방사선 멸균은 열에 민감한 원자재 및 제품의 멸균에 주로 사용된다. 자외선 조사는 허용가능한 멸균 방법이 아니다. 전리방사선 멸균에 관한 구체적인 사항은 이 고시 [별표 10]을 따른다.

나. 밸리데이션 절차는 제품 및 포장재의 밀도 차이에 따른 영향을 고려해야 한다.

8.9 에틸렌 옥사이드(EO) 멸균

가. 이 방법은 다른 멸균방법을 사용할 수 없는 경우에만 사용한다. 공정 밸리데이션을 수행할 때, 에틸렌 옥사이드(EO) 멸균이 제품에 해로운 영향을 전혀 미치지 않는다는 것과 가스 제거를 위해 허용된 조건 및 시간 내에 해당 제품이나 물품 별로 정해진 허용 한계기준 이내로 에틸렌 옥사이드(EO) 잔류 gas와 반응 산물을 제거할 수 있다는 것을 증명하여야 한다.

나. gas와 미생물 세포 간 직접 접촉은 필수적이다. 결정이나 건조 단백질과 같은 물질에 둘러싸인 생물체가 없도록 주의해야 한다. 포장물질의 특성, 다공성, 양이 이 공정에 중대한 영향을 미칠 수 있다.

다. gas에 노출시키기 전에 물품을 에틸렌 옥사이드(EO) 멸균공정에 필요한 습도 및 온도에 일치시켜야 한다. 멸균을 위한 적재에 증기가 사용되는 경우 적절한 품질을 갖추어야 한다. 이에 필요한 시간은 멸균 처리 이전까지의 시간을 최소화하는 요구와 균형을 맞추어야 한다.

라. 각 멸균주기는 밸리데이션 시행 중에 최악의 위치로 확인된 지정 위치에서 적재물 전체에 걸쳐 분배된 적절한 수의 시험 장치를 사용하고, 적합한 생물학적 지표로 모니터링해야 한다.

마. 멸균공정 밸리데이션 및 정기적인 모니터링의 일부로 고려할 수 있는 중요 공정 변수는 다음을 포함하지만 이에 국한되지 않는다.

- 1) 에틸렌 옥사이드(EO) 가스 농도
- 2) 압력

3) 사용한 에틸렌 옥사이드(EO) 가스의 양

4) 상대적 습도

5) 온도

6) 노출 시간

바. 멸균 이후, 에틸렌 옥사이드(EO) 가스 및 반응산물 또는 각각을 포장된 제품에서 정해진 수준으로 제거할 수 있도록 적재물에 공기가 통하게 해야 한다. 환기는 멸균기 챔버나 분리된 환기 챔버 또는 환기실 안에서 발생할 수 있다. 전반적인 에틸렌 옥사이드(EO) 멸균공정 밸리데이션의 일부로 환기 단계를 검증해야 한다.

8.10 최종 용기에 담긴 상태에서 멸균할 수 없는 의약품의 여과

가. 최종 용기에서 멸균이 불가능한 제품의 경우 용액이나 액제는 멸균한 멸균등급필터(공극 크기는 최대 $0.22\mu\text{m}$ 이며 멸균 여과액을 얻기 위해 적절한 밸리데이션을 거침)로 여과하여 미리 멸균된 용기에 무균 충전을 해야 한다. 사용할 필터의 선택 시 해당 필터가 제품과 호환되는지와 의약품 허가사항에 명시된 것과 같은 지 확인해야 한다.(제8.15호마목 참조).

나. 최종 멸균 필터 사용 전에 액제의 바이오버든을 적은 양으로 관리하기 위해 제조 공정 중에 다수의 지점에서 적합한 바이오버든 감소 프리필터 및 멸균등급필터 또는 각각을 사용할 수 있다. 다른 멸균공정에 비해 멸균여과공정은 잠재적인 추가 위험이 있으므로, 가능한 충전지점과 가까운 지점에서 멸균된 멸균등급필터로 추가 여과를 하는 것을 전반적인 오염관리전략의 일부로 고려해야 한다.

다. 프리필터를 포함하여 여과 시스템의 구성품 선택과 여과시스템의 구성품 간 연결 및 배치는 타당성이 입증되고 문서화되어야 하며, 제품의 중요품질속성(CQA)에 근거해야 한다. 여과시스템은 섬유 및 미립자 발생이 최대한 적어야 하고, 허용할 수 없는 수준의 불순물을 발생시키지 않아야 하며, 제품의 품질 및 효능을 변경하는 특성을 지니지 않아야 한다. 이와 유사하게

필터의 특성은 유체에 적합해야 하고 충전 대상 제품으로 인해 부정적인 영향을 받지 않아야 한다. 제품 성분의 흡착 및 필터 자체 물질의 추출/침출을 평가해야 한다(제8.15호마목 참조).

라. 여과 시스템은 다음을 위해 설계해야 한다.

- 1) 밸리데이션을 거친 공정 매개변수 내에서 작업 허용
- 2) 여과액의 무균성 유지
- 3) 최종 멸균등급필터와 제품의 최종 충전 사이에 필요한 무균연결장치 개수 최소화
- 4) 필요한 경우 세척 절차 이행
- 5) 필요한 경우 설비 내에서의 멸균 등 멸균 절차 이행
- 6) 필요한 경우 여과 전후에, 가급적이면 폐쇄형 시스템 내에서(in-place) $0.22\mu\text{m}$ 최종 멸균등급필터에 대한 완전성 시험을 허용한다. 폐쇄형 시스템 내에서 완전성 시험 방법은 제품의 품질에 부정적인 영향을 미치지 않도록 선택해야 한다.

마. 액제의 무균여과는 관련 공정서 요건에 따라 검증해야 한다. 밸리데이션은 제품의 여러 함량이나 다양한 제품 규격에 따라 그룹화할 수 있지만 최악 조건 하에서 이행해야 한다. 그룹화에 대한 근거는 타당성이 입증되어야 하고 문서화해야 한다.

바. 가능한 경우 필터 밸리데이션 중에 여과해야 할 제품을 멸균등급필터 박테리아 제거 시험에 사용해야 한다. 박테리아 제거 시험에 사용하기에 여과할 제품이 적합하지 않은 경우 다른 적합한 대체 제품에 대하여 타당성을 입증하고 시험에 사용해야 한다. 박테리아 제거 시험에 사용된 챌린지 유기체에 대해서도 타당성이 입증되어야 한다.

사. 밸리데이션 중 고려 및 설정해야 하는 여과 매개변수는 다음을 포함하되 이에 국한되지 않는다.

1) 필터 완전성 시험에 사용되는 습윤성 유체: 필터 제조업체의 권고사항 및 여과대상 유체를 기반으로 해야 한다. 적절한 완전성 시험 값의 규격을 설정해야 한다. 제품 외에 유체로 시스템을 세척하거나 현장(in-situ)에서 완전성 시험을 하는 경우 제품 품질에 유해한 영향을 미치지 않도록 적절한 조치를 취한다.

2) 여과공정 조건은 다음을 포함한다.

가) 유체 사전 여과의 유지 시간 및 바이오버든에 미치는 영향

나) 필요한 경우 유체로 필터 조절

다) 필터가 유체와 접촉한 최대 여과 시간 및 총 시간

라) 최대 작업 압력

마) 유속

바) 최대 여과 양

사) 온도

아) 알려진 양의 벌크 용액을 여과하는 데 걸리는 시간과 필터 전체에 사용하는 차압

아. 검증된 여과 매개변수 유지를 보장하기 위해 정기적인 공정관리를 이행해야 한다. 중요 공정 매개변수의 결과(알려진 용량의 벌크 용액을 여과하는 데 걸리는 최소 시간과 필터 차압을 포함하되 이에 국한되지 않음)를 제조 단위 기록에 포함해야 한다. 제조 과정 중 중요 매개변수와 유의한 차이가 있는 경우 문서화하고 조사해야 한다.

자. 멸균된 필터 조립의 완전성은 사용 전에 완전성 시험(필터 사용 전 멸균 후 완전성 시험 또는 PUPSIT)을 통해 입증되어야 하며, 이는 필터 사용 전에 여과를 준비하면서 발생할 수 있는 완전성 침해 및 손실을 확인하기

위험이다. 유체 멸균에 사용하는 멸균등급필터는 필터 하우징에서 필터를 제거하기 전에 사용 후 비파괴 완전성 시험을 거쳐야 한다. 완전성 시험 공정은 검증되어야 하고 시험 결과는 밸리데이션 중 설정된 필터의 미생물 제거 능력과 연관되어야 한다. 사용한 시험의 예시로는 버블포인트(bubble point), 확산 흐름(diffusive flow), 물 침투 또는 압력 유지 시험이 있다. 공정 제약 요인(예: 매우 적은 양의 용액 여과)으로 인해 PUPSIT이 항상 가능하지 않을 수 있다. 이러한 경우 비완전성 여과시스템의 위험성을 완화하기 위해 철저한 위험 평가를 수행하고 적절한 관리로 적합성을 달성한다는 전제 하에 다른 대체 방법을 이행할 수 있다. 이러한 위험 평가에서 고려해야 할 사항은 다음을 포함하지만 이에 국한되지 않는다.

1) 필터 손상 가능성을 최소화하도록 필터 멸균공정에 대한 심층 지식 및 관리

2) 다음을 포함하기 위해 공급체인에 대한 심층 지식 및 관리

가) 계약 멸균 시설

나) 명시된 운송 메커니즘

다) 멸균된 필터 포장(운송 및 보관 중에 필터 손상 방지를 위함)

3) 다음에 대한 심층 공정 지식

가) 미립자 부담 등 특정 제품 유형, 필터 완전성 값에 대한 영향의 위험성 여부(예: 완전성 시험 값이 변경되어 사용 후 필터 완전성 시험 중에 비완전성 필터를 감지하지 못할 가능성)

나) 최종 멸균등급필터 사용 전 사전 여과 및 처리 단계(이 단계는 멸균여과 전에 미립자 부담을 제거하고 제품을 정화함)

차. 중요한 멸균 가스 및 공기에 대한 벤트 필터(제품의 무균성과 직접 연관된)의 완전성은 필터 어셈블리 또는 하우징 안에 남은 필터를 사용 후에 시험하여 확인해야 한다.

카. 중요하지 않은 공기 또는 가스에 대한 벤트 필터의 완전성은 적절한 간격으로 확인 및 기록해야 한다. 가스 필터가 장시간 제자리에 설치되어 있는 경우, 필터를 설치할 때와 교체 전에 완전성 시험을 실시해야 한다. 사용 최대 기간을 명시하고 위험성을 기반으로 모니터링해야 한다(예: 해당하는 경우 허용되는 최대 사용 횟수, 열처리 주기 및 멸균 주기 고려).

타. 가스 여과의 경우, 필터 또는 필터 장비가 의도하지 않게 습해지거나 젖는 것을 방지해야 한다.

파. 특정한 유체의 무균성을 달성하도록 여러 필터가 구성된 시스템으로서 멸균 여과 공정을 검증하는 경우 여과시스템은 단일 멸균 장치로 고려되며 시스템 내 모든 필터는 사용 후에 완전성 검사를 만족스러운 수준으로 통과해야 한다.

하. 다중 여과 시스템(2차 멸균등급필터가 백업 장치로 존재하지만 무균 공정에 하나의 필터만 필요한 것으로 검증된 경우)에서는 1차 멸균등급필터의 사용 후 완전성 시험을 시행해야 하며, 필터의 완전성이 통합된 것으로 입증된 경우 2차(백업) 필터에 대한 사용 후 완전성 시험은 필요하지 않다. 그러나 1차 필터에 대한 사용 후 완전성 시험을 통과하지 못한 경우, 그 이유에 대한 조사 및 위험평가와 함께 2차(다중) 필터에 대한 사용 후 완전성 시험을 수행해야 한다.

거. 최종 멸균 여과 직전에 벌크 제품에서 바이오버든 검체를 채취해야 한다. 다중 여과 설정(설치)을 사용하는 경우, 첫 번째 필터 앞에 설정해야 한다. 검체 채취 시스템은 오염원이 유입되지 않도록 설계해야 한다.

너. 하나의 제조단위에 대한 처리 과정이 끝나면 멸균등급필터를 폐기해야 하며, 사용에 대한 밸리데이션을 실시하지 않은 경우 작업일 기준 1일을 초과하여 동일한 필터를 지속적으로 사용하여서는 안 된다.

더. 제품의 캠페인 생산이 오염관리전략에서 적절하게 타당성을 입증하고 검증된 경우 필터 사용자는 다음을 수행해야 한다.

- 1) 특정한 유체의 멸균 여과 공정에 대한 필터 사용기간과 연관된 위험성을 평가하고 문서화한다.

- 2) 특정한 멸균 여과 공정 및 유체에 대한 필터 사용기간이 최종 멸균등급 필터의 성능이나 여과액 품질을 침해하지 않는다는 것을 입증하도록 무균공정모의시험을 포함한 효과적인 밸리데이션 및 적격성평가를 실시하고 문서화한다.
- 3) 검증된 최대 필터 사용기간을 문서화하고 해당 기간을 초과할 경우 필터를 사용하지 않도록 관리한다. 이에 대한 기록서를 유지보관해야 한다.
- 4) 유체 또는 세정제 잔류물로 오염되거나 다른 방식으로 결함이 생긴 필터는 사용하지 않고 제거하도록 관리한다.

8.11 성형/충전/밀봉(FFS) 기술

가. 최종멸균제품에 사용하는 FFS 기계는 제8.1호다목 및 라목의 환경적 요건을 준수해야 한다. 무균제조공정에 사용하는 FFS 기계는 제8.2호라목의 환경적 요건을 준수해야 한다.

나. 자재 조립, 공급 및 처리 과정을 적절히 관리하여 FFS 공정에 사용되는 포장 필름의 오염을 최소화해야 한다. 포장 필름의 중요성으로 인해 공급되는 필름이 명시된 규격을 충족하고 원자재 두께 및 강도, 미생물 및 미립자 오염, 완전성 및 아트워크(artwork) 등 사항을 포함하여 적절한 품질을 갖추도록 절차를 이행해야 한다. 검체 채취 빈도, 바이오버튼, 해당하는 경우 포장 필름 및 관련 자재의 엔도톡신 및 발열성물질 수치를 의약품품질시스템 내에서 규정 및 관리해야 하며 오염관리전략에서 고려해야 한다.

다. 설치, 충전, 밀봉 및 절단 공정 등 설비 작업을 이해하고 평가하는 데 특별히 주의하여 중요 공정 매개변수를 적절히 이해, 검증, 관리 및 모니터링해야 한다.

라. 용기 팽창이나 제품의 충전(overlay) 등에 사용되는 모든 제품 접촉 가스는 가급적 사용점에 가깝도록 적절히 여과되어야 한다. 제6.3호가목 및 제6.3호나목에 제시된 바와 같이 사용된 가스의 품질과 가스 여과 시스템의 효율성을 주기적으로 확인해야 한다.

마. FFS 적격성평가 중 확인된 관리대책은 오염관리전략과 일치해야 한다. 고려해야 할 측면은 다음을 포함하되 이에 국한되지 않는다.

- 1) 중요 구역의 경계선 설정
- 2) 환경 관리 및 모니터링(기계와 기계가 위치한 환경 모두에서)
- 3) 작업원 개의 요건
- 4) 제품 충전 라인 및 여과 시스템(관련된 경우)의 완전성 시험
- 5) 제조단위 또는 충전 캠페인 기간
- 6) 필름 오염 제거 또는 멸균에 필요한 모든 요건을 포함하는 포장 필름의 관리
- 7) 설비의 자동세척장치 및 자동멸균장치(필요한 경우)
- 8) 기계 작업, 설정 및 알람 관리(관련된 경우)

바. FFS에 대한 중요 공정 매개변수는 설비 적격성평가 중 결정되어야 하며 다음을 포함하되 이에 국한되지 않는다.

- 1) 검증된 매개변수에 따른 균일한 포장 치수 및 절단 설정
- 2) 검증된 성형 온도(사전 가열 및 냉각 포함), 적절한 성형 시간 및 압력의 설정, 유지관리 및 모니터링
- 3) 검증된 밀봉 온도, 밀봉 전반의 밀봉 온도 균일성, 밀봉 시간 및 압력의 설정, 유지관리 및 모니터링
- 4) 환경 및 제품 온도
- 5) 포장 밀봉 강도 및 균일성에 대한 제조단위별 시험

6) 올바른 충전 용량, 속도 및 균일성 설정

7) 장치의 완전성을 손상하지 않기 위한 추가적인 프린트(제조단위 코딩), 엠보싱(embossing) 또는 디보싱(debossing) 설정

8) 충전 용기에 대한 완전성 시험 방법 및 매개변수(제8.3호다목 참조)

사. 생산 중 FFS 중요 공정 매개변수 및 설비 작업의 확인, 모니터링 및 기록에 적절한 절차를 적용해야 한다.

아. 작업 절차는 성형 및 밀봉 문제를 감지하고 시정하는 방법을 포함해야 한다. 부적합 처리된 장치 또는 밀봉 문제를 기록 및 조사해야 한다.

자. 위험에 기반한 적절한 유지관리 절차를 확립해야 하며, 이 절차에는 장치 밀봉의 효과성에 있어 중요한 장비 유지관리 및 검사 계획이 포함되어야 한다. 제품 품질에 잠재적인 우려 사항이 있을 것으로 파악된 모든 문제를 기록하고 조사해야 한다.

8.12 블로우/충전/밀봉(BFS) 기술

가. 최종 멸균 제품의 제조에 사용되는 BFS 장비는 최소한 D등급의 환경에 설치해야 한다. 충전 지점은 제8.1호다목 및 라목의 환경 요건을 준수해야 한다.

나. 무균 공정에 사용되는 BFS 기술

1) 무균 충전용 셔틀식 장비의 경우 패리슨이 해당 환경에 개방되어 있고, 따라서 패리슨(parison) 압출, 블로우 몰딩 및 밀봉이 진행되는 구역은 중요 구역에서 A등급 조건을 충족해야 한다. 충전작업 환경은 비 작업 시와 작업 시에 생물성 입자 및 총 입자 한계 기준에 대한 A등급 조건을 충족하도록 설계 및 유지관리해야 한다.

2) 무균 충전에 사용되는 로터리 타입 장비의 경우 패리슨은 형성된 후 일반적으로 폐쇄되며, 패리슨 내의 충전 환경은 비 작업 시 및 작업 시에 생물성 입자 및 총 입자 한계 기준에 대한 A등급 조건을 충족하도록 설계 및

유지관리해야 한다.

- 3) 장비는 A등급 및 B등급 작업복을 사용하는 경우 최소한 C등급 환경에 설치해야 한다. C등급 구역에서 A/B등급 작업복을 입은 작업원에 대한 미생물 모니터링은 위험 관리 원칙에 따라 수행되어야 하며 해당 작업원이 수행하는 활동을 고려하여 한계 기준과 모니터링 빈도를 적용해야 한다.

다. 작업 중 고분자 압출 및 절단 시 생성되는 입자와 BFS 설비의 중요 충전 구역 크기가 제한된 점으로 인해 BFS 설비에 대한 작업 중 총 입자 모니터링은 기대되지 않는다. 그러나 충전 공정 환경의 중요 구역이 작업 시 A등급 조건을 충족함을 장비의 설계가 보장한다는 점을 증명할 수 있는 데이터가 이용 가능해야 한다.

라. BFS 공정의 실행 가능한 환경 모니터링은 위험 기반으로 진행해야 하며 이 별표 제9호에 따라 설계해야 한다. 설비 조립 등 중요 공정의 전체 기간 동안 작업 중 실행 가능한 모니터링을 수행해야 한다. 로터리 타입의 BFS 설비의 경우, 중요 충전 구역에 대한 모니터링이 가능하지 않을 수 있다는 점을 인지한다.

마. 환경 관리 및 모니터링 프로그램 이행 시 BFS 공정으로 형성되는 이송 부품 및 복잡한 공기흐름 통로와 공정에 따른 고열 출력 효과를 고려해야 한다(예: 공기흐름 시각화 연구 및 필요한 경우 이에 상응하는 연구를 통해). 환경 모니터링 프로그램은 또한 에어 필터 구성, 에어 필터 완전성, 냉각 시스템 완전성(제6.4호가목 참조), 설비 설계 및 적격성 평가 등의 요인을 고려해야 한다.

바. 몰딩(moulding)한 용기의 압출, 성형 또는 밀봉 중 용기의 중요 표면과 접촉한 공기 또는 기타 가스에 대해 적절한 여과를 이행해야 한다. 이 별표 제6.3호가목 및 나목에 제시된 바와 같이 사용된 가스의 품질과 가스 여과 시스템의 효율성을 주기적으로 검증해야 한다.

사. 미립자 및 고분자 과립의 미생물 오염은 고분자 과립 보관, 검체 채취, 분배 시스템의 적절한 설계, 관리 및 유지를 통해 방지해야 한다.

아. 몰드된 용기에 대한 적절한 무균성을 보장하도록 압출 시스템의 능력을 이

해하고 밸리데이션 해야 한다. 검체 채취 빈도, 바이오버튼, 해당하는 경우 정제되지 않은 고분자의 엔도톡신 및 발열성물질 수치를 의약품품질시스템 내에서 정의 및 관리해야 하며 오염관리전략에서 고려해야 한다.

자. 충전 또는 압출, 성형 및 밀봉의 중단을 요구하는 간섭과 필요에 따라 기계의 재멸균을 요구하는 간섭에 대해 충전 절차서에 명확히 규정하여 기술해야 하며, 적절한 경우 무균공정모의시험에 포함해야 한다(제9.5호다목, 제9.5호라목, 제9.5호마목 참조).

차. BFS 적격성평가 중 확인된 관리대책은 제조소의 오염관리전략과 일치해야 한다. 고려해야 할 측면은 다음을 포함하되 이에 국한되지 않는다.

- 1) 중요 구역의 경계선 설정
- 2) 환경 관리 및 모니터링(기계와 기계가 위치한 환경 모두에서)
- 3) 작업원 갱의 요건
- 4) 제품 충전 라인 및 여과 시스템의 완전성 시험(관련된 경우)
- 5) 제조단위 또는 충전 캠페인 기간
- 6) 분배 시스템 및 중요 압출 온도를 포함한 고분자 파이프의 관리
- 7) 설비의 자동세척장치 및 자동멸균장치(필요한 경우)
- 8) 기계 운전, 설정 및 알람 관리(관련된 경우)

카. BFS에 대한 중요 공정 매개변수는 장비 적격성평가 중 결정되어야 하며 다음을 포함하되 이에 국한되지 않는다.

- 1) 제품 파이프라인 및 충전 바늘(맨드릴)의 자동세척장치 및 자동멸균장치
- 2) 패리슨 두께에 대한 온도, 속도 및 압출기 스로트(throat) 설정 등 압출 매개변수의 설정, 유지관리 및 모니터링

- 3) 제품 안전성에 필요한 경우 냉각물을 포함하여 몰드 온도 설정, 유지관리 및 모니터링
- 4) 몰딩 장치에 추가되는 보조 자재(예: 병 뚜껑)의 준비 및 멸균
- 5) 중요 압출, 이송 및 충전 구역의 환경 관리, 세척, 멸균 및 모니터링
- 6) 용기의 중요 지점에서 포장 벽 두께의 제조단위별 시험
- 7) 올바른 충전 용량, 속도 및 균일성 설정
- 8) 장치 완전성 및 품질이 손상되지 않음을 보장하는 모든 추가 프린팅(제조단위 코딩), 엠보싱 또는 디보싱 설정
- 9) 모든 충전된 용기에 대한 100% 완전성 시험 방법 및 매개변수(제8.3호다목 참조)
- 10) 충전된 장치 주변의 필요없는 플라스틱을 제거하는 데 사용되는 절단기 또는 펀치 설정(플래시 제거)

타. 생산 중 BFS 중요 공정 매개변수 및 설비 작업에 대한 확인, 모니터링 및 기록 시에 적절한 절차를 적용해야 한다.

파. 작업 절차는 블로우, 성형 및 밀봉 문제를 감지하고 시정하는 방법을 포함해야 한다. 부적합 처리된 용기 또는 밀봉 문제를 기록 및 조사해야 한다.

하. BFS 공정이 몰딩된 용기에 구성품을 추가하는 경우(예: LVP 병에 뚜껑 추가), 이러한 구성품은 청정하고 관리된 절차를 통해 적절하게 오염제거 후 공정에 투입되어야 한다.

- 1) 무균공정의 경우, 중요 표면의 멸균성을 보장하기 위해 구성품의 추가는 사전 멸균된 구성품을 사용하며 A등급 조건에서 수행해야 한다.
- 2) 최종멸균제품의 경우, 최종멸균공정 밸리데이션을 통해 멸균 중 벗지 않은

구역에 포함하여 구성품과 몰딩된 용기 사이에 존재하는 모든 중요한 제품 경로의 멸균성을 확인해야 한다.

3) 시험 절차는 구성품과 몰딩된 용기의 효과적인 밀봉을 보장하도록 설정되어 검증되어야 한다.

거. 위험에 기반한 적절한 유지관리 절차를 확립해야 하며, 이 절차에는 용기의 밀봉 및 완전성의 효율성에 중요한 물품의 유지관리 및 검사 계획이 포함되어야 한다.

너. 용기 성형 시 사용되는 몰드는 중요 설비로 고려되며, 몰드에 변경 사항이 있는 경우 완제품 용기 완전성을 평가하고 평가 후 필요한 경우 밸리데이션을 통해 입증해야 한다. 제품 품질에 잠재적인 우려 사항이 있을 것으로 파악된 모든 문제를 문서화하고 조사해야 한다.

8.13 동결건조

가. 동결건조는 중요 공정단계이며, 제품이나 원자재의 무균성에 영향을 미칠 수 있는 모든 활동은 멸균된 제품의 무균 작업이 확장된 것으로 간주해야 한다. 제품 충전을 시작으로 동결건조 공정이 완료하기 전까지 미생물 및 미립자 오염을 방지하여 제품 또는 원자재의 무균성을 유지하도록 동결건조 설비 및 공정을 설계해야 한다. 모든 관리 조치는 제조소의 오염관리전략에 따라 결정되어야 한다.

나. 동결건조기 및 관련 장비(예: 트레이, 바이알 지지 고리)의 멸균에 대해 밸리데이션을 실시하고, 무균공정모의시험 중에 멸균 주기 간 유지 시간을 적절히 검증해야 한다(제9.5호나목 참조). 시스템 설계에 따라 동결건조기를 정기적으로 멸균해야 한다. 유지관리 및 세척 이후에 다시 멸균을 시행해야 한다. 멸균된 동결건조기와 관련 설비는 멸균 후에 오염으로부터 보호해야 한다.

다. 동결건조기, 관련 제품 이송, 적재 및 하역 영역은 가능한 작업자 간섭을 최소화하도록 설계되어야 한다. 동결건조기 멸균 빈도는 설계 및 사용 중 시스템 오염과 관련된 위험에 따라 결정하여야 한다. 배리어 기술 분리 없이 수동으로 적재 또는 하역하는 동결건조기는 각 적재작업 전에 매번 멸균

하여야 한다. 자동 시스템에 의해 적재 및 하역되거나 폐쇄형 배리어 시스템에 의해 보호되는 동결건조기의 경우 멸균 작업 빈도에 대한 타당성을 입증하고 오염관리전략의 일부로 문서화해야 한다.

라. 동결건조기 시스템의 완전성은 멸균 후와 동결건조 중에 유지되어야 한다. 동결건조기 완전성 유지를 위해 사용하는 필터는 시스템 사용 전 매번 멸균해야 하며, 제조단위 출하의 일부로 완전성 시험 결과를 포함해야 한다. 챔버의 진공 및 누출 완전성 검사 빈도를 문서화하고 동결건조기로의 최대 허용 공기 누출량을 매 주기 시작 시마다 명시하고 확인해야 한다.

마. 동결건조기 트레이가 변형 또는 손상되지 않았음을 보장하도록 정기적으로 확인해야 한다.

바. 적재(및 하역, 이는 동결건조된 물질이 여전히 밀봉되지 않고 노출되는 경우) 설계를 위한 고려사항은 다음을 포함하되 이에 국한되지 않는다.

- 1) 동결건조기 내 적재 패턴을 명시하고 문서화해야 한다.
- 2) 항상 A등급 조건 하에서 작업원의 직접 간섭을 최소화하기 위해 설계된 방식으로 부분적으로 밀봉된 용기를 동결건조기로 이송해야 한다. 부분적으로 밀봉된 용기 이송에 사용하는 시스템의 청정도를 유지하도록 컨베이어 시스템 또는 이동식 운송 시스템(예: 청정 공기 이송 카트, 이동식 단일방향공기흐름 작업대) 등의 기술을 활용해야 한다. 혹은 밸리데이션이 입증된 경우 A등급에서 밀폐되고 B등급 구역에서 재개봉되지 않은 트레이는 마개가 부분 삽입된 바이알(예: 적절히 밀폐된 박스)을 보호하는 데 사용될 수 있다.
- 3) 운송 장치와 적재 구역의 환기가 공기흐름 패턴에 부정적인 영향을 미쳐서는 안 된다.
- 4) 밀봉되지 않은 용기(부분적으로 밀봉된 바이알 등)는 A등급 조건 하에서 유지관리되어야 하며, 일반적으로 물리적 배리어 기술이나 다른 적절한 조치를 통해 작업원과 분리해야 한다.
- 5) 동결건조기 챔버 개방 전에 마개가 완전히 삽입되지 않은 경우 동결건조

기에서 제거한 제품은 이후 처리작업 중에 A등급 조건을 유지해야 한다.

- 6) 동결건조기에 적재 및 하역 시 사용되는 기구(예: 트레이, 백, 설치장비, 핀셋)는 멸균해야 한다.

8.14 폐쇄형 시스템

가. 폐쇄형 시스템 사용 시 인접한 환경에서 유입된 미생물, 미립자, 화학적 오염의 위험성을 줄일 수 있다. 폐쇄형 시스템은 항상 수동적 조작의 필요성과 관련 위험을 줄이도록 설계되어야 한다.

나. 무균 작업에 사용되는 폐쇄형 시스템의 모든 제품 접촉 표면에 대한 무균성을 보장하는 것이 중요하다. 무균 작업에 사용되는 폐쇄형 시스템을 설계하고 선택할 경우 무균성의 유지를 보장해야 한다. 최종 멸균등급필터 사용 이후 멸균된 제품 통로에 멸균 설비(예: 튜빙, 배관)를 무균적으로 연결하도록 설계해야 한다(예: 무균연결장치).

다. 무균 연결장치에 사용된 자재의 완전성을 보장하도록 적절한 조치를 이행해야 한다. 완전성을 달성하는 방법을 확정하고 이를 오염관리전략에 포함해야 한다. 제품 무균성 침해 위험이 있는 경우 적절한 시스템의 완전성 시험을 고려해야 한다. 공급자 평가에는 시스템의 무균성 손상을 유발할 수 있는 잠재적 고장모드와 관련된 데이터 수집 분석을 포함해야 한다.

라. 폐쇄형 시스템이 위치하는 주변 환경은 시스템 설계 및 수행한 공정에 근거해야 한다. 무균공정 및 폐쇄형 시스템의 완전성이 손상될 위험이 있는 경우, 폐쇄형 시스템은 A등급에 위치해야 한다. 해당 시스템이 모든 용법(예: 압력 시험 및 모니터링 또는 각각)에서 완전성을 유지한다면 더 낮은 등급의 구역에 위치할 수 있다. 청정구역 간 이동은 철저히 평가되어야 한다(제4호차목 참조). 폐쇄형 시스템을 개방할 경우(예: 벌크 제조 라인 유지관리를 위해) 원자재에 적절하게 등급 분류된 구역(예: 최종멸균공정의 경우 C등급, 무균 공정의 경우 A등급)에서 공정을 수행하거나 추가 세척 및 소독(무균 공정의 경우 멸균)을 실시해야 한다.

8.15 일회용 시스템(SUS)

가. 일회용 시스템은 재사용 설비 대체품으로 사용되는 무균의약품의 제조 시에 활용하는 기술이다. 이 시스템은 개별 구성 요소 혹은 백, 필터, 튜빙, 연결장치, 밸브, 보관용 병, 센서 등과 같이 여러 자재들로 구성될 수 있다. 일회용 시스템은 수동개입의 복잡성과 조작의 필요성을 줄이도록 설계되어야 한다.

나. 일회용 시스템과 연관된 특정 위험성은 오염관리전략의 일부로 평가되어야 한다. 이러한 위험성은 다음을 포함하되 이에 국한되지 않는다.

- 1) 제품과 제품이 접촉하는 표면 사이에 상호작용(흡착 또는 침출물 및 추출물)
- 2) 고정형 재사용 시스템과 비교한 시스템의 취약성
- 3) 수동 작업(시스템 검사 및 처리 포함) 및 제작된 연결장치 수와 복잡성 증가
- 4) 조립의 복잡성
- 5) 멸균 등급 필터에 대한 사용 전 사용 후 완전성 시험 수행(제8.10호자목 참조)
- 6) 구멍 및 누출의 위험
- 7) 외부 포장 개봉 시점에 시스템을 침해할 가능성
- 8) 미립자 오염의 위험성

다. 일회용 시스템에 대한 멸균 공정은 검증되어야 하며 시스템 성능에 부정적인 영향을 미치지 않음을 증명해야 한다.

라. 멸균 등 일회용 시스템을 선택 및 사용하는 경우 해당 시스템 공급자의 평가가 중요하다. 무균 일회용 시스템의 경우, 공급자 적격성평가의 일환으로 무균성을 확인해야 하며 각 장치 수령 시 멸균 증거를 확인해야 한다.

마. 제품 접촉 표면과 제품의 흡착 및 반응성은 공정 조건에서 평가되어야 한다.

바. 특히 시스템이 고분자 기반 물질로 형성된 경우 일회용 시스템의 추출 및 침출 프로파일과 제품 품질에 미치는 영향을 평가해야 한다. 추출물 프로파일 데이터의 적용 가능성을 평가하도록 각 자재에 대한 평가를 시행해야 한다. 가공 물질을 흡수할 수 있는 물질 또는 물질 접촉 시간이 장시간인 물질을 포함하여 침출물로 인해 위험이 높은 것으로 고려되는 자재의 경우, 안전성 문제 등을 포함하여 침출물 프로파일 연구 평가를 고려해야 한다. 모의 시험을 거친 처리 조건을 적용하는 경우 실제 처리 조건을 정확하게 반영하고 과학적 근거를 기반으로 해야 한다.

사. 일회용 시스템은 의도된 작업 조건 하에서 공정처리를 통해 완전성을 유지하도록 설계되어야 한다. 정기적인 공정이나 운송 중에 일회용 자재가 더 극한적인 조건(예: 냉동 및 해동 공정)에 노출될 수 있는 경우 해당 자재의 구조적 완전성에 주의를 기울여야 한다. 또한 상기 조건 하에서 무균연결장치(열로 밀봉된 장치 및 기계적으로 밀봉된 장치 모두)의 완전성이 유지됨을 입증해야 한다.

아. 제품 및 공정의 위험성 또는 중요도에 해당하는 일회용 시스템에 대한 허용 기준을 확립하고 이행해야 한다. 일회용 시스템의 각 부품이 승인된 규격에 따라 제조, 공급, 발송되었는지를 수령 즉시 확인해야 한다. 또한 사용 전에 외부 포장에 대한 육안 검사(예: 상자(carton) 외형, 제품 파우치), 라벨 프린트, 첨부 문서 검토(예: 적합 증명서 및 멸균 증명서)를 실시하고 문서화해야 한다.

자. 조립, 연결 등 일회용 시스템의 중요 수동 처리 작업은 무균공정모의시험 중에 적절히 관리되고 확인되어야 한다.

9. 환경 및 공정 모니터링

9.1 일반사항

가. 제조소의 환경 및 공정 모니터링 프로그램은 전반적인 오염관리전략(CCS)의 일부분으로 관리되어야 하고, 미생물 및 미립자 오염의 위험을 최소화하

도록 설계된 관리 절차를 모니터링하기 위해 사용된다. 모니터링 시스템의 개별 요소(생물성 입자 및 비생물성 입자, 무균공정모의시험)별 신뢰성은 제한적이다. 따라서 개별 요소만으로 (제조 환경의) 무균성 지표를 판단하지 않도록 유의해야 한다. 개별 요소들을 종합적으로 고려할 때, 해당 결과는 모니터링 중인 시스템의 설계, 밸리데이션, 운용의 신뢰성을 확인하는 데 도움이 된다.

나. 일반적으로 환경 및 공정 모니터링 프로그램은 다음 요소로 구성된다.

- 1) 환경 모니터링 - 총 입자
- 2) 환경 및 작업원 모니터링 - 생물성 입자
- 3) 온도, 상대적 습도 및 기타 특성
- 4) 무균공정모의시험(무균 조건에서 제조된 제품만 해당)

다. 모니터링 시스템에서 얻은 정보는 일상적인 제조단위 출하를 위해 사용되어야 하며, 주기적인 공정 검토 또는 조사 시 평가를 위해 사용되어야 한다. 이는 최종 멸균 및 무균 공정 모두에 적용되나, 그 영향의 중요성은 제품 및 공정 유형에 따라 다를 수 있다.

9.2 환경 및 공정 모니터링

가. 환경 모니터링 프로그램을 확립하고 문서화해야 한다. 환경 모니터링의 목적은 다음과 같다.

- 1) 청정실 및 청정공기장치가 설계 및 규제 요건에 따라 적절한 공기 청정도를 지속적으로 제공한다는 것을 보장한다.
- 2) 제품 품질 위험에 대한 조사 및 평가가 필요한 환경모니터링 한계기준의 이탈을 효과적으로 감지한다.

나. 검체 채취 위치, 모니터링 빈도, 모니터링 방법 및 배양 조건(예: 시간, 온도, 호기성 조건 및 혐기성 조건 또는 각각의 조건) 등에 대한 종합적인 환

경 모니터링 프로그램을 확립하기 위해 위험 평가를 수행해야 한다. 이러한 위험 평가는 공정 투입물 및 최종 제품, 시설, 설비, 특정 공정 및 단계의 중요도, 관련 작업, 정기 모니터링 자료, 적격성평가 중에 확보한 모니터링 자료, 환경에서 확인된 일반 미생물군집에 대한 지식을 기반으로 실시해야 한다. 위험 평가는 중요 모니터링 위치, 즉 공정 중 미생물의 존재가 제품 품질에 영향을 미칠 수 있는 위치(예: A등급, 무균공정 구역 및 A등급과 바로 인접한 B등급 구역)에 대한 확인을 포함해야 한다. 공기 시각화 연구와 같은 다른 정보도 고려할 수 있다. 이러한 위험 평가를 정기적으로 검토하여 제조소 환경 모니터링 프로그램의 효과성을 확인해야 한다. 제조소에 대한 경향 분석 및 오염관리전략의 전반적인 맥락에서 모니터링 프로그램을 고려해야 한다.

다. 청정실, 청정공기장치, 작업원에 대한 정기적인 모니터링은 설비 설치 등 공정의 모든 중요 단계에 걸쳐 작업 중에 실시해야 한다.

라. 온도 및 상대습도와 같은 다른 특성들은 제품, 공정, 작업원 요건에 부합하고 규정된 청정도 기준(예: A 또는 B등급)의 유지관리를 뒷받침하는 범위 내에서 관리되어야 한다.

마. A등급 모니터링 시에는 중요 작업 중에 무균공정 조건이 유지되는지를 입증해야 한다. 모니터링은 무균 장비 표면, 용기, 마개, 제품이 가장 높은 오염 위험에 노출되는 위치에서 실시한다. 모니터링 위치 선정과 검체 채취 장치의 방향 및 배치에 대한 타당성이 입증되어야 하고 중요 구역에서 신뢰성 있는 데이터 확보에 적절해야 한다.

바. 검체 채취 방법은 제조공정에 대한 오염 위험을 초래하지 않아야 한다.

사. 생물성 입자 및 총 입자 모니터링의 결과에 대한 적절한 경고 수준 및 조치 한계를 설정해야 한다. 총 입자에 대한 최대 조치 한계는 제9.3호나목에, 생물성 입자에 대한 최대 조치 한계는 제9.4호자목에서 제시하고 있다. 그러나 데이터 경향 분석, 공정 특성을 고려하거나 오염관리전략 내의 결정에 따라 더욱 엄격한 조치 한계가 적용될 수 있다. 총 입자 및 생물성 입자에 대한 경고 수준은 청정실 적격성 평가 결과를 기반으로 확립하고, 지속적인 경향 데이터를 기반으로 주기적으로 검토해야 한다.

아. A등급(총 입자만 해당), B등급, C등급, D등급의 경고 수준은 이상 경향(예: 환경 관리 저해가 나타나는 여러 사건 또는 개별 사건)이 감지 및 조치될 수 있도록 설정되어야 한다.

자. 모니터링 절차는 경향 분석의 접근 방식을 규정해야 한다. 경향 분석은 다음을 포함하되 이에 국한되지 않는다.

- 1) 조치 한계 또는 경고 수준의 이탈 횟수 증가
- 2) 연속적인 경고 수준 이탈
- 3) 주기적이지만 비연속적으로 발생하는 조치 한계 이탈이며 공통 요인이 있는 경우(예: 계획된 예방적 유지관리 이후에 항상 발생하는 개별 이탈)
- 4) 미생물군집의 변화 및 특정 미생물에 대한 수와 우세종의 변화. 관리가 되지 않고 청정도 저하 시 나타낼 수 있는 미생물 또는 포자 형성 미생물 및 곰팡이 등 관리가 어려울 수 있는 유기체에 특히 주의해야 한다.

차. 효과적인 경향분석을 위해 C등급 및 D등급 청정실의 공정 중 모니터링은 적격성평가 중에 수집된 데이터와 정기 데이터를 기반으로 수행한다. 주의 수준 및 조치 한계의 요건은 시행하는 작업의 특성에 따라 달라진다. 조치 한계는 제9.3호나목 및 제9.4호자목에서 제시하는 기준보다 더 엄격할 수 있다.

카. 조치 한계를 초과한 경우 작업 절차의 근본 원인 조사, 제품(모니터링과 결과보고 사이에 제조된 제조단위를 포함하여)에 미치는 잠재적 영향 평가, 시정 및 예방 조치 요건을 규정해야 한다. 경고 수준을 초과한 경우 더 이상 환경을 저해하지 않도록 조사 및 필요한 경우 시정조치에 대한 고려사항을 포함하여 작업 절차의 평가 및 후속조치를 규정해야 한다.

9.3 환경 모니터링 - 총 입자

가. 총 입자 모니터링 프로그램은 오염 위험성 평가를 위한 데이터를 확보하고 검증된 상태의 무균 작업 환경을 유지관리하기 위해 확립되어야 한다.

나. 환경 모니터링 시 허용가능한 총 부유입자 농도 한계기준

등급	m ³ 당 최대 허용 총 입자 수 (입자의 크기는 표에 명시된 각 입자의 크기와 같거나 더 크다)			
	비 작업 시		작업 시	
	0.5 μ m	5 μ m	0.5 μ m	5 μ m
A	3,520	29	3,520	29
B	3,520	29	352,000	2,930
C	352,000	2,930	3,520,000	29,300
D	3,520,000	29,300	근거에 따라 설정 (Not predetermined) ^{주1)}	근거에 따라 설정 (Not predetermined) ^{주1)}

주1) D등급에 대한 “작업 시” 한계 기준은 미리 정하지 않았다. 제조자는 필요한 경우 위험평가 및 일상적인 데이터를 토대로 해당 기준을 설정해야 한다.

참조1) “비 작업 시” 상태에 대해 표에 제공된 총 입자 한계기준은 작업원이 없는 상태에서 적격성 평가 동안 정해진 단기 “세척” 기간(참고치는 20분 미만) 이후에 달성되어야 한다(제4.2호자목 참조).

참조2) A등급 내에서 특히 5 μ m 이상인 매크로 입자 수는 전기적 노이즈, 미광(stray light), 우발적 손상(coincidence loss) 등으로 인해 종종 잘못 측정될 수 있다. 그러나 연속적이거나 주기적으로 해당 입자가 낮은 수준으로 나타나면 이는 잠재적 오염의 징후일 수 있으므로 조사를 실시한다. 이러한 현상들은 작업실 공기 공급 여과시스템의 초기 이상, 장비의 고장, 기계 준비 및 일상적인 작업 동안 불안정한 실행의 징후일 수 있다.

다. A등급에서는 설비 조립을 포함한 중요 공정의 전체 공정 시간 동안 입자 모니터링을 이행해야 한다.

라. A등급 구역은 적합한 검체 유속(최소 분당 28리터)으로 연속적으로 모니터링(0.5 μ m 이상 및 5 μ m 이상의 입자에 대해)하여 모든 간섭, 일시적 사건과 시스템 저하를 포착한다. 해당 시스템은 잠재적 이탈을 확인하고 시의적절하게 대응할 수 있도록 주기적으로 각 개별 검체 결과를 경고 수준 및 조치 한계와 비교한다. 경고 수준을 초과하는 경우 알람이 작동해야 한다. 추가적인 미생물 모니터링 고려 등 알람에 대한 대응 조치를 작업 절차서에 명시해야 한다.

마. 샘플링 빈도는 줄이더라도 B등급 구역에 유사한 시스템을 사용할 것을 권고한다. B등급 구역에서는 적합한 검체 크기를 가지고 모니터링을 빈번히 수행하여 프로그램이 모든 오염 수준의 증가와 시스템 저하 수준을 포착하도록 한다. 경고 수준을 초과하는 경우 알람이 울려야 한다.

바. 모니터링 시스템 선택 시 생물학적, 화학적 또는 방사선 위해 요소를 유발할 수 있는 제조 작업에 사용되는 물질(예: 살아있는 유기체, 파우더 제품 또는 방사성 의약품)로 인한 위험성을 고려해야 한다.

사. 공정으로 인해 오염물질이 발생되고 미립자 계수기가 잠재적으로 손상되거나 위해 요소(예: 살아있는 유기체, 파우더 제품 및 방사선 위해)가 유발되는 경우 사용 빈도 및 전략은 위험에 노출되기 전후로 환경 분류를 보장해야 한다. 공정의 포괄적 모니터링을 확실히 하기 위해 생물성 입자 모니터링 빈도를 증가시키는 것을 고려해야 한다. 뿐만 아니라 모니터링은 모의작업 공정 진행 중에도 실시한다. 이러한 작업은 적절한 간격을 두고 시행해야 한다. 이 접근방식은 오염관리전략에 명시해야 한다.

아. 자동화 시스템을 이용한 모니터링 검체 크기는 일반적으로 그 시스템의 샘플링 속도와 관계가 있다. 일반적 검체량은 청정실과 청정공기장치의 공식적 분류 시에 사용했던 검체량과 동일할 필요는 없다. 모니터링 검체량에 대한 타당성이 입증되어야 한다.

9.4 환경 및 작업원 모니터링- 생물성 입자

가. 무균작업이 실시되는 곳에서는 장갑, 작업복, 표면에 대한 검체 채취(예: 스왑, 표면균), 낙하균, 부유균(volumetric air sampling) 등과 같은 방법을 혼합 사용하여 미생물 모니터링을 자주 실시한다. 사용한 검체 채취 방법은 오염관리전략에서 타당성이 입증되어야 하고 해당 방법이 A 등급과 B 등급의 공기흐름 패턴에 부정적인 영향을 미치지 않다는 것을 입증해야 한다. 청정실 및 설비 표면은 작업이 끝난 후에 점검해야 한다.

나. 청정실 내부 관리에 영향을 미칠 수 있는 잠재적인 오염 사례를 감지하기 위해 일상적인 생산 작업을 수행하고 있지 않는 청정실(예: 소독 이후, 제조 시작 전, 제조단위 생산 완료 시, 셧다운 기간 이후) 및 사용한 적이 없는 관련 작업실에서도 생물성 입자 모니터링을 수행해야 한다. 사건이 발생한 경우 검체 채취 위치를 추가하여 시정 조치(예: 청소 및 소독)의 효과성을 입증하는데 사용될 수 있다.

다. A등급 구역의 연속적인 공기 중의 생물성 입자 모니터링(예: 부유균 또는

낙하균)은 장비(무균적 설치)의 조립 및 중요 작업 등 중요 공정의 전체 기간 동안 진행해야 한다. B등급 청정실도 무균공정에 미치는 위험성을 기반으로 유사한 접근방법을 고려해야 한다. 모니터링 작업은 모든 간섭, 일시적 사건, 시스템 저하를 포착해야 하며, 모니터링 작업의 간섭으로 유발되는 모든 위험을 피할 수 있는 방법으로 수행해야 한다.

라. 작업원 모니터링의 위치, 종류 및 빈도는 수행하는 작업과 중요 구역에 대한 근접성을 기반으로 위험성 평가를 하여 정한다. 공정 중에 주기적으로 작업원에 대한 검체 채취를 통해 모니터링 한다. 작업원에 대한 검체 채취는 공정을 방해하지 않는 방식으로 실시해야 한다. 특별히 중요 간섭(최소한 장갑, 그러나 해당하는 공정에 따라 갱의 구역 모니터링이 필요할 수 있음)에 참여한 이후 및 B 등급 청정실에서 나갈 때마다 작업원(장갑과 작업복)을 모니터링 해야 한다. 중요 간섭 후 장갑 모니터링을 수행하는 경우, 작업을 계속하기 전에 바깥쪽 장갑은 교체한다. 중요 간섭 후 작업복 모니터링을 수행하는 경우, 청정실에서 추가 작업을 진행하기 전에 작업복을 교체한다.

마. A등급과 B등급 구역에서 작업원에 대한 미생물 모니터링을 실시한다. 공정이 수작업으로 진행되는 경우(예: 무균 혼합 또는 충전), 오염관리전략에서 위험 증가에 대해 타당성을 입증하고 작업복 미생물 모니터링을 강화해야 한다.

바. 제조부서 작업원이 모니터링을 일상적으로 수행하는 경우, 품질부서가 주기적으로 감독을 수행한다(제8.2호과목도 함께 참조).

사. 제조업체는 미생물 오염 문제를 신속하게 감지하고 제품에 대한 위험성을 줄이기 위해 신속 측정법과 같은 적절한 대체 모니터링 시스템 채택을 고려할 수 있다. 이러한 신속하고 자동화된 미생물 모니터링 방법은 이미 확립된 방법에 대한 동등성 또는 우월성을 입증한 뒤에 채택할 수 있다.

아. 검체 채취 방법과 사용하는 장비를 완전히 이해해야 하고, 올바른 작업 및 수집된 결과 해석을 위한 절차서를 마련해야 한다. 선정한 검체 채취 방법의 회수 효율성을 뒷받침하는 데이터가 있어야 한다.

자. 생물성입자 오염에 대한 조치 한계기준

등급	부유균 CFU/m ³	낙하균 (지름 90mm) CFU/4hours ^{주1)}	표면균 (지름 55mm) CFU/plate ^{주2)}	글러브 프린트 다섯 손가락 CFU/glove
A	균 성장 없음(No growth) ^{주3)}			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

주1) A등급 및 B등급 구역에서는 작업 시간(장비 설치 포함)동안 낙하균을 측정해야 하며 최대 4시간 후 필요에 따라 교체해야 한다.(노출 시간은 회복 시험 등 밸리데이션을 기반으로 하고, 사용한 배지의 적합성에 부정적인 영향을 미쳐서는 안됨). C 등급 및 D 등급 구역의 경우, 노출 시간(최대 4시간) 및 노출 빈도는 품질위험관리에 기반해야 한다. 각 낙하균은 4시간 미만 동안 노출시킬 수 있다.

주2) 표면균 기준은 A 등급과 B 등급 구역 내 장비, 작업실과 무균복 표면에 적용된다. 일반적으로 주기적인 작업복 모니터링은 구역의 용도에 따라 C등급과 D등급 구역에서는 요구되지 않을 수 있다.

주3) A등급에서 미생물 성장이 있을 경우 조사를 수행해야 한다.

참조1) 상기 표에 명시된 모니터링 방법의 유형은 예시이며, 제품에 오염 가능성이 있는 경우 전체 중요 공정(예: 무균 라인 설치, 무균 공정, 충전 및 동결건조기 적재)에 걸쳐 정보를 적절한 의도로 제공하는 경우 다른 방법을 사용할 수 있다.

참조2) 문서 전반에 CFU를 사용한 기준이 적용된다. CFU가 아닌 방식으로 결과가 나타나는 새로운 기술을 사용한 경우, 제조업체는 적용한 기준을 과학적으로 입증하고 가능한 경우 CFU와 연관지어야 한다.

차. A등급과 B등급 구역에서 검출되는 미생물은 ‘종(species)’ 수준까지 확인해야 하고 이러한 미생물이 제품 품질에 미치는 잠재적인 영향(영향을 받은 각 제조단위마다)과 전반적인 관리 상태를 평가해야 한다. C등급 및 D등급 구역에서 검출된 미생물에 대한 확인도 고려해야 한다(예: 조치 한계 및 경고 수준을 초과하는 경우 또는 관리가 되지 않음을 보여주는 미생물의 검출 이후, 청정도 저하를 나타내거나 관리가 어려운 포자 형성 미생물 및 곰팡이의 경우와 해당 구역의 전형적인 생물균에 대한 최신의 이해도를 유지하기에 충분한 빈도로 수행).

9.5 무균공정모의시험(배지충전시험)

가. 무균공정 관리의 효과성에 대한 정기적인 입증 방법은 제품 대신 멸균영양 배지 및 대체물질 또는 이 중 하나를 사용하는 무균공정모의시험을 포함해야 한다. 무균공정모의시험을 무균공정 또는 무균공정의 양상을 검증하는 주요 수단으로 간주해서는 안 된다. 무균공정의 효과성은 공정 설계, 품질

시스템 및 공정 관리 준수, 교육 및 모니터링 데이터 평가를 통해 판단한다. 무균공정 중 제품의 무균성에 위험을 가하는 상황을 평가할 수 있는 물리적 제품 특징을 재현할 수 있는 배지 또는 대체물질의 성능에 근거하여 적절한 영양배지 및 대체 물질 또는 이 중 하나를 선택해야 한다. 공정단계가 유입된 미생물의 생존에 간접적인 영향을 미칠 수 있는 경우(예: 무균 제조된 반고형제제, 분말제품, 고형 물질, 미소구체, 리포솜 제제 및 기타 제형 중 제품이 냉각/가열/동결건조 된 경우) 최대한 기존 작업을 대신할 수 있는 대체 절차를 마련해야 한다. 완충제 등 대체 물질이 무균공정모의시험 일부에 사용된 경우 해당 물질은 잠재적 오염물질의 성장을 저해해서는 안 된다.

나. 무균공정모의시험은 일상적인 무균 제조공정을 최대한 가깝게 모방해야 하고 특히 다음을 포함한 모든 중요 제조 단계를 포함해야 한다.

- 1) 무균공정모의시험은 공정에 사용된 물질들의 멸균 및 오염제거 단계 이후부터 용기 밀봉까지 진행된 모든 무균공정을 평가해야 한다.
- 2) 여과가 안되는 제제는 추가적으로 진행되는 모든 무균공정 단계를 평가해야 한다.
- 3) 비활성 환경(inert atmosphere)에서 무균 제조를 시행하는 경우 혐기성 모의시험이 계획되지 않은 한 공정모의시험에서 비활성 가스를 공기로 대체해야 한다.
- 4) 무균 분말제품 투입이 요구되는 공정은 평가 중인 공정에서 사용된 것과 동일한 용기에 허용 가능한 대체물질을 담아 사용한다.
- 5) 개별단위작업(예: 무균 분말제품의 건조, 혼합, 분쇄, 소분과 관련된 공정)에 대한 개별 모의시험은 지양해야 한다. 개별적인 모의시험 시 문서화된 정당한 근거가 뒷받침해야 하며, 각 모의시험을 합한 결과가 전체 공정을 포함할 수 있음을 보장해야 한다.
- 6) 동결건조 제품에 대한 공정모의시험 절차는 최악의 작업 변수를 나타내는 명시되고 문서화되었으며 타당성이 입증된 조건 하에서 충전, 이송, 적재, 챔버 내 대표적 대기 시간, 하역, 밀봉 등 전체 무균공정 단계를 포함해야

한다.

- 7) 동결건조 공정모의시험은 오염물질의 생존 또는 회수에 영향을 미칠 수 있는 경우를 제외하고, 공정의 모든 측면을 모의시험해야 한다. 예를 들어 공정액의 가열이나 실제 동결은 수행하지 않아야 한다. 무균공정모의시험 설계 시 고려해야 할 요인은 가능한 경우 다음을 포함한다.

가) 진공 해제를 위해 질소 또는 기타 가스 대신 공기 사용

나) 동결건조기의 멸균과 사용 사이의 최대 간격 구현

다) 여과 및 동결건조 간 최대 시간 구현

라) 최악의 상황에 대한 양적 측면(예: 많은 수의 트레이 적재, 챔버가 환경에 노출된 경우 최대 적재 시간 구현)

다. 무균공정모의시험은 일반 생산 과정 뿐만 아니라 최악의 상황에서 발생하는 것으로 알려진 다양한 무균 조작 및 간섭을 고려해야 하며 다음 사항도 고려해야 한다.

- 1) 일상적인 공정을 대표하는 내재적 간섭과 시정 간섭 행위는 일상적 무균 공정 중 발생하는 것과 유사한 방식과 빈도로 수행되어야 한다.
- 2) 무균공정모의시험 간섭행위의 포함 여부와 빈도는 제품 무균성에 대해 평가된 위험을 기반으로 해야 한다.

라. 무균공정모의시험은 불필요한 오염 위험에 노출되는 작업을 정당화하기 위해 사용되어서는 안된다.

마. 무균공정모의시험 계획 수립 시 다음 사항을 고려해야 한다.

- 1) 용기 크기, 라인 속도 등 관련 변수를 포함하는 최악 조건의 확인 및 해당 조건들이 공정에 미치는 영향. 평가를 통한 결과는 선정된 변수에 대한 타당성을 입증해야 한다.

- 2) 밸리데이션에 사용되는 용기/마개 조합의 대표적인 크기 결정. 공정 동등성이 과학적으로 입증된 여러 다른 제품에 대해 동일한 용기/마개로 구성하는 밸리데이션에 대해 브래के팅(bracketing)이나 매트릭스(matrix) 방법을 고려할 수 있다.
- 3) 무균공정 중에 노출된 무균 제품 및 장비의 최대 허용 시간
- 4) 용기 당 충전량은 무균제품을 직접적으로 오염시킬 수 있는 모든 설비 및 자재 표면과 배지가 접촉한다는 것을 입증할 수 있는 정도여야 한다. 이 충전량은 잠재적 미생물 성장을 뒷받침하고 검사 중에 탁도를 감지할 수 있도록 충분한 헤드스페이스를 제공해야 한다.
- 5) 혐기성 모의시험이 계획되지 않은 한 일상의 무균제조공정에 사용되는 비활성 가스를 공기로 대체하는 요건. 이러한 경우 간헐적인 혐기성 모의시험을 전반적인 밸리데이션 전략에 포함하는 것을 고려해야 한다(제9.5호나목3) 참조).
- 6) 선정된 영양배지는 관련 공정서에 명시된 대표 미생물의 지정된 그룹과 해당 지역에서 분리된 적절한 대표 미생물들이 성장할 수 있어야 한다.
- 7) 미생물 오염 검출 방법을 과학적으로 입증하여 오염을 신뢰성 있게 검출할 수 있다는 것을 보장해야 한다.
- 8) 무균제품 제조에 대한 적절한 조건을 제공하기 위해 공정모의시험은 공정, 간섭을 이행하는 작업원, 작업 교대, 공정 진행의 환경 능력을 시험할 수 있도록 충분한 시간 동안 수행해야 한다.
- 9) 제조업체가 다른 교대조나 연장된 교대조를 운영하는 경우, 무균공정모의시험은 제품 무균성에 위험을 초래하는 것으로 평가되는 교대조 관련 특정 요인(예: 작업원이 청정실에 머물 수 있는 최대 시간 등)을 확인하도록 설계되어야 한다.
- 10) 공정이 지체(예: 근무 교대, 분주용기 재충전, 추가 장비 사용)되어 일반적인 무균 제조 중단(interruption)에 대한 모의시험

11) 일상적인 생산 시 요구되는 정도와 전체 공정모의시험 기간에 걸쳐 환경 모니터링을 시행하였는지 입증

12) 배리어 기술 사용 또는 무균 활성물질의 제조와 같은 캠페인 생산이 발생하는 경우, 캠페인 시작 및 종료와 연관된 위험을 모의하고 캠페인 생산이 위험을 야기하지 않음을 입증할 수 있도록 공정모의시험을 설계하여 수행해야 한다.

13) “생산 종료 시 또는 캠페인 무균공정모의시험” 수행은 추가 보증 및 조사 목적으로 사용할 수 있다. 그러나 이러한 사용은 오염관리전략에서 정당화되어야지 일상적인 무균공정모의시험으로 대체되어서는 안된다. 만약 이 방법이 사용되는 경우, 어떠한 잔류 제품도 잠재적인 미생물 오염 회수에 부정적인 영향을 미치지 않는다는 것을 입증해야 한다.

바. 무균 활성물질의 경우 제조단위 크기는 일상적인 공정을 대표할 수 있을 정도로, 간접 작업의 최악조건을 모의하고 멸균 제품이 접촉할 수 있는 모든 표면을 확인할 수 있을 만큼 커야 한다. 또한 모의시험에 사용된 모든 물질(대체 물질 또는 증식 배지)은 미생물 평가 대상이어야 한다. 모의시험 물질은 공정에 대한 평가를 만족시키기 위해 충분해야 하며 미생물 회수를 방해해서는 안 된다.

사. 무균공정모의시험은 초기 밸리데이션의 일부로 실시해야 하며, 무균 공정에서 발생할 수 있는 모든 교대조를 포함하는 모의시험을 연속 3회 실시할 때 만족스러운 결과가 나와야 한다. 제품의 무균성을 보장하는 데 영향을 미치는 것으로 평가되는 공정 행위, 시설, 서비스 또는 설비에 중대한 변경이 있는 후에도 실시해야 한다(예: 공기조화장치 시스템, 장비의 변경, 공정, 교대 수 및 작업원 수의 변화, 주요 설비의 일시적인 생산 활동 중지(shut down)). 일반적으로 무균공정모의시험(주기적인 재밸리데이션)은 각 무균공정, 각 충전라인, 각 근무조에 대해 연 2회(약 6개월마다 한번) 수행해야 한다. 각 작업원은 최소 연간 1회 이상 성공적인 무균공정모의시험에 참여해야 한다. 일시적인 생산 활동 중지(shut down) 전의 최종 제조단위 생산 이후나, 오랜 기간의 생산 활동 정지 및 라인 해체나 재배치 전에는 무균공정 모의시험을 실시할 것을 고려해야 한다.

아. 수작업(예: 무균 배합 또는 충전)을 수행할 경우, 각 용기, 용기 마개 및 설

비 트레이인 유형에 대해 각 작업자가 최소 3번 연속으로 성공적인 무균공정 모의시험에 참여하여 초기 밸리데이션을 실시하고, 6개월에 한 번 개별 작업자마다 무균공정모의시험을 실시하여 재밸리데이션 해야 한다. 무균공정 모의시험 제조단위 크기는 일상적인 무균 제조공정에 사용되는 제조단위 크기를 모방해야 한다.

자. 무균공정모의시험을 위해 사용된 용기 개수는 무균 제조공정을 대표하는 모든 활동에 대해 유효한 평가를 할 수 있을 만큼 충분하여야 한다. 배지충전 용기 개수는 오염관리전략에서 타당성을 입증하고 명시되어야 한다. 일반적으로 최소 5,000 ~ 10,000개의 용기가 충전된다. 소규모 제조단위(예: 충전용기 5,000개 미만)의 경우, 무균공정모의시험용 용기 개수는 최소한 실제 생산 제조단위 규모와 동일하여야 한다.

차. 충전된 무균공정모의시험 단위용기는 용기의 모든 내부 표면에 배지가 접촉되는 것을 보장하도록 배양하기 전에 교반하거나, 흔들거나 뒤집어야 (inverted) 한다. 외관상 불량인 용기나 비파괴 공정 중 관리 검사를 거친 용기를 포함하여 무균공정모의시험의 모든 대상 용기에 대해 배양 및 평가되어야 한다. 공정모의작업 동안 용기가 폐기되고 배양되지 않은 경우, 이는 일상적인 충전 중에 폐기된 단위와 유사해야 하며, 제조 표준작업절차서에 동일한 상황(즉, 간접 유형, 라인 위치, 명시된 폐기 용기 수)이 명시되어 있어야 한다. 어떠한 경우에도 생산 진행 중에 제거되는 것보다 더 많은 용기가 배지 충전의 간접 행위 중에 제거되어서는 안 된다. 예시로 셋업(set-up) 공정 후 또는 특정 유형의 간접 행위 후에 진행되는 일상적인 생산 중에 폐기해야 하는 것들이 포함될 수 있다. 공정을 완전히 이해하고 무균 셋업(set-up) 또는 필수적인 라인 정리 중 오염 위험을 평가하기 위해 이러한 용기는 일반적으로 별도로 배양되며 무균공정모의시험의 허용 기준에 반드시 포함되지는 않는다.

카. 공정 중에 제품 접촉 표면과 접촉하였으나 폐기되었던 물질이 있는 경우 (예: 제품 세정), 폐기 공정이 제품의 무균성에 영향을 미치지 않는다고 명확히 입증되지 않는 한 폐기된 물질도 무균공정모의시험의 일부로 영양배지를 통해 모의작업을 실시하고 배양해야 한다.

타. 충전된 무균공정모의시험 단위용기는 미생물 성장을 육안으로 확인하기 위해 투명한 용기 안에서 배양해야 한다. 제품 용기가 불투명한 경우(예: 갈색

유리, 불투명 플라스틱), 오염을 확인하기 위해 동일한 규격의 투명한 용기로 대체할 수 있다. 동일한 규격의 투명한 용기로 대체 불가능한 경우 미생물 성장을 확인할 수 있도록 적합한 방법을 개발하고 검증해야 한다. 오염된 단위에서 분리된 미생물은 가능성 있는 오염 원인을 파악하기 위해 타당한 경우 종(species) 수준으로 식별해야 한다.

과. 충전된 무균공정모의시험 단위용기는 잠재적인 오염으로부터 가능한 최선의 복구를 위해 불필요한 지연 없이 배양해야 한다. 미생물 오염 검출을 위해 적절한 민감도 수준을 제공하도록 배양 조건 및 기간 선정을 과학적으로 입증하고 검증해야 한다.

하. 배양 완료 시

- 1) 충전된 무균공정모의시험 단위용기는 미생물 오염 검출에 대해 적절히 훈련받고 자격을 갖춘 작업원이 검사해야 한다. 모든 미생물 오염 식별을 용이하게 하는 조건에서 검사를 수행해야 한다.
- 2) 이러한 충전된 무균공정모의시험 용기의 검체는 적절한 범위의 참조 미생물과 적합하게 대표되는 해당 구역에서 분리된 미생물을 활용하여 양성대조시험을 수행해야 한다.

거. 기준은 제로 성장(zero growth)으로 한다. 오염된 단위는 공정모의시험 실패로 결과 처리되어야 하며, 다음의 조치를 취하도록 한다.

- 1) 가장 가능성 있는 근본원인을 파악하기 위한 조사
- 2) 적절한 시정 조치 결정 및 실행
- 3) 공정이 관리 상태로 돌아간 것을 입증하기 위해 연속적으로 성공적인 충분한 횟수의 배치 충전(일반적으로 최소 3회)을 수행해야 한다.
- 4) 성공적인 마지막 무균공정모의시험 이후 진행된 무균 생산과 관련된 모든 적절한 기록서의 신속한 검토.

가) 검토 결과는 성공적인 마지막 무균공정모의시험 이후 제조된 제조단위

에서의 잠재적인 무균 훼손에 대한 위험평가를 포함해야 한다.

나) 그 외 모든 시판되지 않은 제조단위도 조사 대상에 포함해야 한다. 해당 제조단위 출하와 관련한 결정을 내릴 경우 조사 결과를 고려해야 한다.

5) 공정모의시험 실패 이후 라인에서 제조된 모든 제품은 공정모의시험 실패에 대한 성공적인 해결책이 마련될 때까지 격리해야 한다.

6) 근본 원인 조사에서 시험 실패가 작업원의 활동과 관련된 것으로 나타나는 경우, 다시 훈련을 받고 자격을 갖추기 전까지 작업원의 활동을 제한하는 조치를 취해야 한다.

7) 성공적인 재밸리데이션 완료 후에만 생산을 재개해야 한다.

너. 모든 무균공정모의시험 운영은 완전히 문서화하고 처리된 단위(예: 충전된, 배양된, 배양되지 않은 단위)의 조정을 포함해야 한다. 충전되고 배양되지 않은 단위의 정당성이 문서에 포함되어야 한다. 각 간섭 시작과 종료 및 관련된 작업원을 포함하여 무균공정모의시험 중에 진행된 모든 간섭은 기록되어야 한다. 모든 미생물 모니터링 데이터와 그 외 시험 데이터는 무균공정모의시험 제조기록서에 기록되어야 한다.

더. 진행 중인 무균공정모의시험은 문서화된 절차서에서 시판용 제조단위와 동일하게 취급되도록 요구한 상황에서만 중단해야 한다. 이런 경우 조사 행위가 문서화되어야 한다.

러. 다음의 경우 무균공정에 대한 초기 밸리데이션을 다시 실시해야 한다.

1) 특정 무균공정이 오랜 기간동안 진행되지 않은 경우

2) 무균공정에 잠재적인 영향을 미칠 수 있는 공정, 장비, 절차, 환경이 변경되거나 새로운 제품 용기 또는 용기와 마개 조합이 추가된 경우

10. 품질관리

가. 제조공정 설계와 환경 모니터링 체제, 무균제품의 안전성과 미생물학적으로

로 연관된 사례에 대한 영향 평가 조사를 뒷받침하기 위해 미생물학, 무균 보증, 공정 지식에 대한 적절한 교육을 받고 경험이 있는 작업원이 있어야 한다.

나. 모니터링 또는 오염관리전략에 따라 필요한 경우, 원자재, 자재, 완제품의 규격서에는 미생물, 입자 및 엔도톡신/발열성물질 기준에 대한 요건을 포함해야 한다.

다. 무균충전제품과 최종멸균제품의 각 제조단위에 대해 바이오버든 분석을 해야 하고 최종 제조단위 검토 시 그 분석 결과를 고려해야 한다. 최종 멸균 등급필터 여과 또는 최종멸균 공정 직전의 바이오버든에 대한 기준이 설정되어야 하며 이는 사용하는 멸균방법의 효율성과 관련이 있다. 최악조건 시나리오(예: 유지 시간 종료 시점)를 대표하도록 검체를 채취해야 한다. 최종 멸균제품에 대한 오버킬(overkill) 멸균 매개변수가 설정되어 있는 경우 바이오버든을 적합하게 계획된 주기로 모니터링해야 한다.

라. 매개변수 출하가 승인된 제품의 경우, 멸균주기 시작 전에 충전된 제품에 대한 멸균 전 바이오버든 모니터링 프로그램을 개발해야 하며 각 제조단위에 대해 바이오버든 분석을 수행해야 한다. 멸균 전에 충전된 장치의 검체 채취 위치는 최악조건을 기반으로 하고 해당 제조단위를 대표해야 한다. 바이오버든 시험 중에 확인된 유기체를 식별하고 해당 유기체가 멸균 공정의 효과성에 미치는 영향을 파악해야 한다. 적절한 경우 엔도톡신/발열성물질 수치를 모니터링해야 한다.

마. 완제품에 적용되는 무균시험은 무균성이 보장되는 일련의 중요 관리 조치 중 마지막 단계로 간주해야 한다. 무균시험은 제품 설계, 공정 또는 밸리데이션 매개변수를 충족하지 않는 제품의 무균성을 보장하는 데 사용될 수 없다. 무균시험은 관련 제품에 대해 밸리데이션되어야 한다.

바. 무균시험은 무균 조건 하에서 시행되어야 한다. 무균시험을 위해 채취된 검체는 전체 제조단위를 대표해야 하나, 특히 다음의 경우와 같이 오염 위험성이 가장 높은 것으로 고려되는 제조단위 일부에서 채취한 검체를 포함해야 한다.(참조: 일부 제조공정을 완료하기 위해 하나의 제조단위를 여러 작은 제조단위(sub lot)로 나누어 수행한 경우(예: 최종멸균제품) 나누어진 각 제조단위(sub lot)에 대해 무균시험을 실시해야 한다. 또한 기타 완제품

시험 항목에 대해서 별도의 시험을 실시할 것을 고려해야 한다.)

- 1) 무균 충전된 제품의 경우, 검체는 제조단위 처음과 끝에 충전된 용기를 포함해야 한다. 추가 검체(예: 중요 간섭 이후 채취된 검체)는 위험도에 기반하여 고려해야 한다.
- 2) 최종 용기에서 가열멸균한 제품의 경우 채취한 검체는 최악조건의 위치(예: 개별 멸균작업 시 적재 위치 중 온도가 가장 낮거나 가열 속도가 가장 느릴 수 있는 곳)를 대표해야 한다.
- 3) 동결건조한 제품의 경우 여러 동결건조 적재물에서 검체를 채취해야 한다.

사. 일부 제품의 경우 사용기한이 무균시험을 완료하기에 너무 짧기 때문에 출하 전에 무균시험 결과를 얻는 것이 불가능할 수도 있다. 이 경우, 확인된 위험을 완화하기 위해 요구되는 공정 설계, 추가 모니터링 또는 대체 시험법에 대한 추가 고려사항을 평가하고 문서화해야 한다.

아. 시험 전 무균 검체의 외부 표면 오염제거에 사용되는 공정(예: 기화된 과산화수소, 자외선)은 시험방법의 민감도 또는 검체의 신뢰성에 부정적인 영향을 미쳐서는 안 된다.

자. 제품 시험에 사용되는 배지는 사용 전에 관련 공정서에 따른 품질관리 시험을 해야 한다. 환경 모니터링 및 무균공정모의시험에 사용되는 배지는 과학적으로 입증되고 지정된 대조 미생물군을 사용하여, 적절히 대표되는 제조소 검출균을 포함하여 사용 전 성장촉진시험을 해야 한다. 배지 품질관리 시험은 일반적으로 최종 사용자에 의해 수행되어야 한다. 위탁 시험 또는 배지 공급업체 시험에 대한 신뢰성은 그 타당성이 입증되어야 하며 이 경우 운송 또는 수송 조건이 철저하게 고려되어야 한다.

차. 등급이 분류된 구역에 대한 환경 모니터링 자료 및 경향 자료는 제품 제조단위 인증/출하의 일부로 검토되어야 한다. 환경 모니터링 자료가 경향을 벗어나거나 설정된 기준을 초과할 경우에 이행할 조치를 기술한 문서화된 절차가 있어야 한다. 사용기한이 짧은 제품의 경우 제조 당시의 환경 자료가 유효한 상태가 아닐 수 있다. 이 경우, 가장 최근의 가용 자료를 검토해

야 한다. 해당 제품의 제조업체는 ~~신속/대체~~ 신속한 대체 방법의 사용을 고려해야 한다.

카. 신속하고 자동화된 미생물 시험법을 일반 제조공정 목적으로 사용하는 경우 해당 방법은 관련 제품 또는 공정에 대해 밸리데이션되어야 한다.

11. 용어

가. “갱의 적격성평가(Gowning qualification)”란 작업자 개인이 작업복을 정해진 기준에 맞게 착용할 수 있는 능력을 최초 또는 주기적으로 확립하는 프로그램을 말한다.

나. “경고 수준(Alert level)”이란 정상 작업 조건과 검증된 상태에서부터 벗어날 수 있는 추이에 대해 조기 경고를 주기 위해 설정된 조치(예: 미생물 또는 부유 입자 수치)로, 시정 조치를 반드시 이행해야 하는 근거가 되지는 않지만 잠재적인 문제를 해결하기 위해 적절한 정밀조사 및 후속조치를 실시하여야 한다. 경고 수준은 정기 데이터와 적격성평가 경향 자료를 기반으로 설정하며 정기적으로 검토되어야 한다. 경고 수준은 이상 경향, 설정 기준을 초과한 개별 이탈 및 반복 사례 등 여러 매개변수에 근거할 수 있다.

다. “난기류(Turbulent airflow)”란 단일방향이 아닌 공기흐름을 말한다. 청정실 내 난류 공기는 적절하게 청정실을 씻어내리고 적합한 공기 품질의 유지관리를 보장해야 한다.

라. “내재적 간섭(Inherent interventions)”이란 무균공정에서 설치(셋업), 일상적인 작업 및 필요한 경우 모니터링에 필연적으로 수반되는 간섭(예: 무균조립, 용기 보충, 환경 검체채취)을 말한다. 내재적 간섭은 무균공정을 수행하기 위해서 절차서 또는 작업 지시서에 따라 이루어져야 한다.

마. “단일방향 공기흐름(Unidirectional airflow)”이란 중요 공정 또는 시험 구역으로부터 입자를 지속적으로 제거하도록, 확실하고 균일한 방식으로 충분한 속도로 한 방향으로 이동하는 공기 흐름을 말한다.

바. “단일방향 공기흐름장치(Unidirectional Airflow Unit, UDAF)”란 여과된 단일방향 공기흐름이 제공되는 캐비닛(이전에는 공기흐름장치(Laminar

Airflow Unit 또는 LAF)라고 함)을 말한다.

사. “데드레그(Dead leg)”란 배관 내부 직경의 3배를 초과하는 순환되지 않는 (유체가 정체될 수 있는) 배관의 길이를 말한다.

아. “동결건조(Lyophilization)”란 주로 제품 또는 원료 안정성을 확보하기 위해 수용성 및 비수용성 시스템에서 승화 방식으로 용매를 제거하도록 설계된 물리 화학적 건조 공정을 말한다. 동결건조(Lyophilization)는 “freeze-drying”과 동의어이다.

자. “등속성 검체채취 헤드(Isokinetic sampling head)”란 검체채취 시 공기흐름 방해를 최소화하도록 설계된 검체채취 헤드를 말한다. 해당 구역에서 노즐이 없을 경우 지나가는 것과 동일한 속도의 입자가 노즐로 들어갈 수 있다. (즉, 검체 탐지장치 입구(sample probe inlet)로 유입되는 평균 공기흐름 속도가 해당 위치의 평균 공기흐름 속도와 거의 동일하게 나타나는(오차범위 $\pm 20\%$) 검체채취 조건을 가진다.)

차. “랩스(Restricted Access Barrier System, RABS)”란 설정된 공기 품질 조건(무균 공정의 경우 A등급)을 충족하는 밀폐형이지만 완전히 밀봉되지 않은 환경을 제공하며, 단단한 벽과 그 벽에 완전히 결합된 장갑을 사용하여 그 내부를 주변 청정실 환경과 분리하는 시스템을 말한다. 랩스(RABS)의 내부 표면은 살포자제로 소독 및 오염제거를 한다. 작업원은 조작 수행 또는 랩스(RABS) 내부로 물품을 이송하기 위해 장갑, 하프수트, 신속이송시스템(RTP) 및 기타 통합된 이송포트를 사용한다. 설계에 따라 문은 거의 열리지 않고 사전에 엄격하게 결정된 조건에서만 열린다.

카. “멸균등급필터(Sterilizing grade filter)”란 적절한 검증을 거쳐, 유체 또는 가스에서 정해진 미생물 챌린지를 제거해 무균상태의 여과액을 생산하는 것이 증명된 필터를 말한다. 일반적으로 이러한 필터는 $0.22\mu\text{m}$ 이하의 공극 크기를 가진다.

타. “무균공정모의시험(Aseptic Process Simulation, APS)”이란 제품 무균성을 보장하는 공정 능력을 검증하기 위한 전체 무균 제조 공정의 모의시험을 말한다. 일상적인 제조와 관련된 모든 무균조작 작업을 포함한다(예: 필요한 경우 장비 조립, 조제, 충전, 동결건조 및 밀봉).

파. “무균공정 후 말단 열처리(Post-aseptic processing terminal heat treatment)”란 무균보증수준(SAL)이 10^{-6} 이하라는 사실이 입증되었지만, 증기멸균 요건(예: $F_0 \geq 8$ 분)은 충족되지 않은 무균공정 이후 수행하는 말단 습열처리를 말한다. 이는 여과를 통해 제거할 수 없는 바이러스를 파괴하는데 매우 유익할 수 있다.

하. “무균성(Asepsis)”이란 무균 작업구역에서 노출된 무균 제품의 미생물 오염을 방지하는 방법으로 활동을 수행하여야 달성되는 관리상태를 의미한다.

거. “무균연결장치(Intrinsic Sterile Connection device)”란 연결 공정 중에 오염 위험성을 줄이는 장치로, 이는 기계적으로 밀봉하거나 녹여서(fusion) 밀봉할 수 있다.

너. “무균제품(Sterile Product)”이란 무균조건에 노출된 하나 또는 그 이상의 요소와 최종적으로 완성된 무균 원료의약품 또는 완제의약품을 말한다. 여기에는 완제품의 용기, 마개 및 구성품이 포함된다. 혹은 최종 멸균 공정을 거쳐 멸균된 제품을 말한다.

녀. “무균작업준비/무균공정(Aseptic preparation/processing)”이란 미생물, 엔도톡신/발열성물질 및 입자 오염을 방지하기 위해 급기, 물품, 작업원을 규제하는 통제된 환경에서 무균의약품, 용기 또는 장비를 취급하는 작업을 말한다.

더. “바이오버든(Bioburden)”이란 작업원, 제조 환경(공기 및 표면), 설비, 제품 포장, 원료(용수 포함), 공정 중 물질 또는 완제품 등 특정 물품과 관련된 총 미생물 수를 말한다.

러. “박테리아 제거 성능 시험(Bacterial retention testing)”이란 필터가 기체 또는 액체에서 박테리아를 제거할 수 있음을 검증하기 위하여 실시하는 시험을 말한다. 이 시험은 일반적으로 표준 균주(예: *Brevundimonas diminuta*)를 최소 10^7 CFU/cm²의 농도로 사용하여 실시한다.

머. “발열성물질(Pyrogen)”이란 환자에게 주사 시 발열 증상을 유발하는 물질을 말한다.

버. “발열성물질 제거(Depyrogenation)”란 발열성물질(예: 엔도톡신)을 지정된 최소량으로 제거하거나 불활화하도록 설계된 공정을 말한다.

서. “배리어(Barrier)”란 주변 환경에서 무균 작업 공간(일반적으로 A등급)을 분리함으로써 해당 공간을 보호할 수 있도록 하는 물리적인 장벽을 말한다. 배리어 시스템은 랍스(RABS) 또는 아이솔레이터로 알려진 배리어 기술을 부분적 또는 전체적으로 빈번하게 사용한다.

어. “등급 분류 구역(Classified area)”이란 여러 개의 청정실이 있는 구역(청정실 정의 참조)을 말한다.

저. “블로우/충전/밀봉(Blow/Fill/Seal, BFS)”이란 연속적이고 통합적이며 자동화된 작업으로, 열가소성입자로 용기를 만들고 제품을 충전한 후 밀봉하는 기술을 말한다. BFS 기계의 가장 흔한 두 가지 유형은 셔틀 타입(패리슨 절단부가 있는)과 로터리 타입(폐쇄형 패리슨)이다.

처. “사용정지(Decommission)”란 공정, 설비 또는 청정실을 다시 사용하지 않기 위해 닫은 것을 말한다.

커. “살포자제(Sporicidal agent)”란 특정 접촉 시간 동안 충분한 농도로 사용할 때 박테리아 및 곰팡이 포자를 파괴하는 제제를 말한다. 모든 영양(vegetative) 미생물을 사멸하는 데에 사용된다.

터. “생물 오염제거(Bio-decontamination)”란 살포자 화학 제제를 사용하여 생존가능한 바이오버든을 제거하는 공정을 말한다.

퍼. “생물학적 지표(Biological Indicator, BI)”란 물리적 또는 화학적 방법으로 실시하는 멸균공정 또는 소독 주기의 유효성을 확인하기 위해 적합한 배지(예: 용액, 용기 또는 마개)에 접종하여 멸균기 또는 적재물 또는 작업실 위치에 두는 미생물 개체군을 말한다. BI로 사용되는 미생물은 해당 공정에 대한 저항력에 근거하여 선정되고 검증되어야 한다. 입고되는 로트의 D 값, 미생물 수, 순도는 생물학적 지표의 품질을 규정한다.

허. “성형/충전/밀봉(Form/Fill/Seal, FFS)”이란 일반적으로 최종 멸균 제품에

사용되는 자동화된 충전 공정을 말한다. 연속된 포장필름 평판 롤에서 일차 용기를 성형하는 동시에, 성형된 용기에 제품을 충전하고 충전된 용기를 밀봉하는 공정이 연속적으로 수행된다. FFS 공정은 단일 웹 시스템(한 개의 평평한 필름 롤이 공간(cavity) 성형을 위해 자체적으로 감겨진 경우), 또는 이중 웹 시스템(두 개의 열가소성 필름 롤이 공간(cavity) 성형을 위해 함께 제공되는 경우)을 사용할 수 있으며, 진공 몰드 또는 가압 가스를 함께 사용하기도 한다. 성형된 공간(cavity)은 충전, 밀봉 후에 절단되어 여러 부분으로 나뉜다. 필름은 일반적으로 고분자 재료, 고분자 코팅 호일 또는 기타 적합한 재료로 구성된다.

고. “세척(Cleaning)”이란 제품 잔류물, 소독제 잔류물 등의 오염을 제거하기 위한 절차를 말한다.

노. “소독(Disinfection)”이란 미생물의 구조 또는 대사에 대하여 비가역적으로 작용하는 제품으로 미생물의 수를 명시된 목적에 적절하다고 여겨지는 수준으로 줄이는 과정을 말한다.

도. “수동무균공정(Manual aseptic processing)”이란 작업원이 개방된 용기에 무균제품을 수동으로 혼합, 충전, 배치 또는 밀봉하는 무균공정을 말한다.

로. “시정간섭(Corrective intervention)”이란 무균공정 중에 공정을 시정하거나 조정하기 위해 시행하는 간섭을 말한다. 이러한 간섭은 일상적인 무균공정에서는 정해진 빈도로 발생하지 않을 수 있다. 예시로는 끼인 자재 처리, 누수 차단, 센서 조정, 설비 구성품 교체 등이 있다.

모. “신속이송시스템(Rapid Transfer System/Port, RTP)”이란 물품을 랍스(RABS) 또는 아이솔레이터로 이송하기 위해 사용하는 시스템으로, 중요 구역에 대한 위험성을 최소화시킨다. 예시로서 알파/베타 포트가 있는 신속이송 용기가 있다.

보. “아이솔레이터(Isolator)”란 내부 작업 구역이 외부환경(예: 주변 청정실 공기 및 작업원)으로부터 저해받지 않고 지속적으로 격리되도록 하는 A등급 조건을 충족하며, 반복적인 내부 생물 오염제거의 대상이 될 수 있는 밀폐장치를 말한다. 아이솔레이터는 크게 두 종류로 나눌 수 있다.

1) 폐쇄형 아이솔레이터 시스템은 주변 환경으로 개구부를 사용하는 대신 보조 장비에 무균적으로 연결하여 물질을 이송시킴으로써 아이솔레이터 내부가 외부 오염에 노출되지 않도록 한다. 폐쇄형 시스템은 작업 전반에서 밀봉된 상태를 유지한다.

2) 개방형 아이솔레이터 시스템은 작업 중 하나 이상의 개구부를 통해 물품이 연속적으로 또는 반연속적으로 유입 되거나 반출되도록 설계된다. 개구부는 외부 오염원이 아이솔레이터 내로 유입되지 않도록 설계(예: 연속적인 과압력 사용)되어야 한다.

소. “에어락(Airlock)”이란 근접한 작업실(일반적으로 서로 다른 공기 청정도 기준을 가진) 사이의 기압 조절을 유지하기 위해 인터락 출입문(interlocked door)이 설치된 밀폐 공간을 말한다. 에어락의 목적은 덜 통제되는 구역으로부터 입자 물질의 유입 및 미생물 오염을 방지하기 위한 것이다.

오. “엔도톡신(Endotoxin)”이란 그람 음성균 세포벽에 존재하는 발열성물질(예: 지질다당류)을 말한다. 엔도톡신은 주사제를 투여한 환자에서 발열부터 사망에 이르는 반응을 나타낼 수 있다.

조. “오버킬 멸균(Overkill sterilization)”이란 D값이 최소 1분인 미생물을 적어도 12 log10 감소를 시킬 수 있는 공정을 말한다.

초. “오염(Contamination)”이란 생산, 검체채취, 포장 또는 재포장, 보관 또는 운송 중 원재료, 중간체, 활성물질 또는 의약품에 미생물학적 성질의 불순물(미생물, 발열성물질) 또는 외인성 입자가 원치 않게 유입되는 것으로서 제품 품질에 부정적인 영향을 미칠 가능성이 있다.

코. “오염관리전략(Contamination Control Strategy, CCS)”이란 제품의 품질과 공정성능을 보장하기 위하여 현재 제품 및 공정 이해를 기반으로 수립한 미생물, 엔도톡신/발열성물질, 입자에 대한 관리대책을 말한다. 이 관리대책은 원료의약품, 첨가제, 의약품 제조에 사용되는 물품(직접자재) 및 구성품과 관련된 매개변수 및 속성, 시설 및 설비 작동조건, 공정 중 관리, 완제품 규격, 모니터링 및 관리와 관련된 방법과 빈도가 포함될 수 있다.

토. “오염제거(Decontamination)”란 구역, 물품 또는 사람으로부터 유입된 오염

물질(화학물질, 폐기물, 잔류물 또는 미생물)을 제거하거나 줄이기 위해 시행하는 전반적인 공정을 말한다. 사용할 오염제거 방법(예: 세척, 소독, 멸균)은 대상 물품의 용도에 적합한 청정도 수준이 달성될 수 있도록 선택되고 검증되어야 한다. (생물 오염제거 정의 참조)

포. “제조용수 시스템(Water system)”이란 제조용수의 생산, 저장, 공급을 위한 시스템으로, 일반적으로 공정서에 명시된 등급을 준수한다(예: 정제수 및 주사용수).

호. “일회용 시스템(Single Use Systems, SUS)”이란 스테인리스강 이송 배관 또는 벌크 용기 등 재사용 가능한 설비를 대체할 수 있는, 제품과 접촉하는 구성품이 한 번만 사용되는 시스템을 말한다. 이 별표에 명시된 “일회용시스템(SUS)”은 무균제품의 제조공정에 사용되며, 일반적으로 백, 필터, 튜브, 커넥터, 보관용 병 및 센서 등 일회용 구성품으로 구성된다.

구. “작업원(Operator)”이란 라인 설치, 충전, 유지보수 등 공정 작업에 참여하는 모든 사람 또는 제조 활동과 관련된 기타 인력을 말한다.

누. “제조소 검출균(Local Isolates)”이란 분류된 구역, 특히 A등급 및 B등급 구역 내에서 환경 모니터링, 작업원 모니터링 또는 양성 무균시험 결과를 통해 빈번하게 회수되는 제조소의 적절한 대표 미생물을 말한다.

두. “조치 한계(Action limit)”란 이를 초과하는 경우 적절한 조사 및 조사 결과를 기반으로 한 시정 조치를 실시하도록 설정된 조치(예: 미생물 또는 부유입자 한계)를 말한다.

루. “중요 간섭(Critical intervention)”이란 중요 구역에 대한 간섭(시정간섭 또는 내재적 간섭)을 말한다.

무. “중요 구역(Critical zone)”이란 제품과 중요 표면이 환경에 노출되는 무균 공정구역 내부 위치를 말한다.

부. “중요 표면(Critical surfaces)”이란 무균 제품 또는 제품의 용기 또는 마개에 직접적으로 영향을 주거나 접촉할 수 있는 표면을 말한다. 중요 표면은 제조 공정 시작 전 무균 상태가 되도록 하고, 공정 내내 무균성이 유지되어

야 한다.

수. “집락형성단위(Colony Forming Unit, CFU)”란 하나 이상의 미생물로부터 형성된 눈에 보이는 하나의 집락을 뜻하는 미생물학적 용어를 말한다. 일반적으로 집락형성단위는 액체 검체의 경우 ml 당 CFU, 공기 검체의 경우 cm^3 당 CFU, 낙하균 또는 표면균과 같은 고체 배지에서 채취한 검체의 경우 샘플 당 CFU로 표기한다.

우. “청정구역(Clean area)”이란 부유입자와 미생물의 청정도 기준이 정해진 구역으로, 일반적으로 다수의 연결된 청정실을 포함한다.

주. “청정실(Cleanroom)”이란 의약품이 입자와 미생물에 오염되는 것을 방지하기 위하여 설계, 유지, 관리되는 작업실을 말한다. 청정실은 지정되어야 하고, 적절한 공기 청정도 수준을 지속적으로 충족하여야 한다.

추. “청정실 분류(Cleanroom classification)”란 총 입자 농도를 측정하고 청정실 또는 청정공기장치에 대한 기준과 비교하여 공기 청정도 수준을 평가하는 방법을 말한다.

쿠. “청정실 적격성평가(Cleanroom qualification)”란 용도에 따라 청정등급이 분류된 청정실 또는 청정공기장치의 적합성 수준을 평가하는 방법을 말한다.

투. “최악 조건(Worst case)”이란 제조공정 또는 제품의 이상을 유발할 수 있는 가능성(이상적인 조건과 비교 시)에 노출되는 공정 중 한계기준과 상황을 망라하는 일련의 조건들로서, 표준작업절차서(SOP)에 최악조건이 포함된다. 이러한 조건들은 제품 혹은 공정 이상을 초래할 가능성이 가장 높지만 항상 발생시키는 것은 아니다.

푸. “최종멸균(Terminal Sterilization)”이란 10^{-6} 으로 사전에 설정한 무균보증수준(SAL) 또는 그 이상을 달성할 목적으로 최종 용기 내 제품에 멸균제 또는 멸균조건을 적용하는 것(예: 멸균된 단위 내외부에 하나의 생존 가능한 미생물이 존재할 이론적 확률은 1×10^{-6} (백만분의 일) 이하이다)을 말한다.

후. “추출물(Extractables)”이란 극한 조건에서 적절한 용매에 노출될 경우 공정 장비의 표면에서 공정 중인 제품 또는 물질로 이동하는 화학물질을 말한다.

그. “침출물(Leachables)”이란 일반적인 사용 또는 보관 조건 하에서, 제품이 접촉하는 공정 장비 또는 용기의 표면에서 제품으로 이동하는 화학 물질을 말한다.

느. “캠페인 생산(Campaign manufacture)”이란 확립 및 검증된 관리 조치를 엄격히 준수하면서 일정 기간 내에 동일 제품의 일련의 제조단위를 차례로 제조하는 것을 말한다.

드. “이송 해치(Pass-through hatch)”란 에어락과 동일(에어락 정의 참조)하나 일반적으로 크기는 더 작은 것을 말한다.

르. “패리슨(Parison)”이란 용기를 성형하는 BFS 기계에서 압출되는 고분자 튜브를 말한다.

므. “퍼스트 에어(First Air)”란 노출 제품 및 제품 표면에 접촉하기 전에 방해 받은 적이 없는 여과 공기를 말한다.

브. “평형 시간(Equilibration time)”이란 기준 측정점에서 평균 온도에 도달하는 시간과 적재물 내의 모든 지점에서 평균 온도에 도달하는 시간 간의 간격을 말한다.

스. “필터 완전성 시험(Filter Integrity test)”이란 필터(제품, 가스 또는 HVAC 필터)가 고유한 기능을 유지하고 취급, 설치 또는 처리 중에 손상되지 않았는지 확인하는 시험을 말한다.

으. “폐쇄형 시스템(Closed system)”이란 제품이 주변 환경에 노출되지 않는 시스템을 말한다. 예를 들어, 배관이나 튜브로 서로 연결된 벌크 제품 용기(탱크 또는 백 등)를 사용하여 달성 가능하며, 무균 제품에 사용되는 경우에는 연결 후에 전체 시스템을 멸균하여야 한다. 폐쇄형 시스템의 예시로 원료의약품 제조 시 사용되는 대규모 재사용 가능 시스템이나, 생물의약품 제조 시 사용되는 일회용 백 시스템과 매니폴드(manifold) 시스템이 있으나

이에 국한되지는 않는다. 폐쇄형 시스템은 작업이 완료될 때까지 개방되지 않아야 한다. 이 별표에서 폐쇄형 시스템이 언급되는 경우 랍스(RABS) 또는 아이솔레이터 시스템과 같은 시스템을 의미하는 것이 아니다.

즈. “A등급 급기(Grade A air supply)”란 A등급의 총 입자 품질 수준의 공기를 배출할 수 있는 필터로 여과된 공기를 말한다. 그러나 총 입자 모니터링을 지속적으로 수행하거나 A등급을 충족하도록 요구되지는 않는다. 특히 바이알 마개가 아직 크럼핑(crimping) 되지 않은 경우 마개가 닫힌(stoppered) 바이알을 보호하는 데 사용된다.

츠. “D값(D-value)”이란 생존 가능한 유기체 수를 원래 수의 10%까지 감소시키는데 필요한 멸균매개변수(시간 또는 흡수선량)의 값을 말한다.

크. “헤파 필터(HEPA filter)”란 관련 국제 표준에 정의된 고효율 미립자 공기 필터를 말한다.

트. “Z값(Z-value)”이란 생물학적 지표의 D값이 10배 변화하는 온도 차이를 말한다.

[별표 2]

생물유래의약품의 원료 및 완제의약품 제조

1. 적용범위

가. 생물유래의약품의 원료 및 완제의약품의 제조 방법은 적절한 규제관리에 있어 중요한 요소이므로 생물유래의약품의 원료 및 완제의약품의 제조방법과 관련된 많은 참고자료를 적용할 수 있다. 이 별표는 첨단바이오의약품을 제외한 생물유래의약품으로 정의된 모든 원료 및 완제의약품의 제조에 적용된다.

나. 이 별표는 두 부분으로 구분한다.

- 1) 첫 번째는 시드 로트와 세포 은행의 관리부터 완제작업 및 시험에 이르기까지 생물유래의약품의 원료 및 완제의약품의 제조와 관련된 지침 부분이다.
- 2) 두 번째는 생물유래의약품 원료 및 완제의약품의 유형에 관한 추가적인 지침 부분이다.

다. 이 별표는 이 고시의 일부 다른 별표와 동일하게 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」[별표 1] 및 [별표 3]과 이 고시 [별표 15]를 보충하는 것이다. 이 별표는 두 가지 측면의 적용범위가 있다.

- 1) 제조 단계: 원료의 경우 무균 제조 이전 단계까지는 이 고시 [별표 15]에 따르고 이후의 제조 단계에는 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」[별표 1]과 해당하는 경우 [별표 3]을 따른다.
- 2) 제품 유형: 이 별표는 첨단바이오의약품을 제외한 생물유래의약품으로 정의된 모든 범위의 의약품 원료 및 완제의약품의 제조에 관한 것이다.

라. 이러한 두 가지 측면을 표 1에 설명하고 있다. 이 표는 단지 예시로서 정확한 범위를 의미하지 않는다. 또한 이 표와 연관된 이 고시 [별표 15]의 내용

에 따라, 의약품 제조 및 품질관리기준의 적용수준은 제조의 초기 단계부터 최종 단계까지 점진적으로 구체화되어야 하지만 의약품 제조 및 품질관리기준에 대한 원칙은 항상 지켜져야 한다. 이 별표의 적용 범위가 일부 초기의 제조 단계를 포함하더라도 이러한 단계가 식품의약품안전처의 통상적인 실태 조사의 대상이 되는 것은 아니다. 항생제는 생물유래의약품으로 분류되지 않지만 생물학적 공정이 있는 경우 이 별표가 적용될 수 있다. 사람의 혈액 또는 혈장에서 유래한 의약품에 대한 안내는 이 고시 [별표 12]를 따르고, 비형질전환식물(non-transgenic plant)은 이 고시 [별표 5]를 따른다.

마. 아래의 생물유래의약품의 출발물질의 경우 별도의 관련 법령이 적용될 수 있다.

- 1) 의약품의 출발물질로 사용되는 인체 조직과 세포의 공여, 채취, 시험, 가공, 보존, 보관 및 유통은 별도의 관련 법령이 적용될 수 있다. 이러한 조직과 세포는 의약품 제조 및 품질관리기준 및 의약품 관련 규정이 적용되는 생물유래의약품의 원료가 될 수 있다.
- 2) 의약품의 출발물질로 사용되는 혈액 또는 혈액 성분의 공혈자 선정, 혈액과 혈액 성분 수집, 시험, 가공, 보관 및 유통에 관한 요건은 별도의 관련 법령이 적용될 수 있다.
- 3) 유전자변형생물체의 제조 및 관리는 관련 기준을 준수하여야 하며, 유전자 변형 미생물체를 다루는 경우에는 시설 내에 적절한 차폐 시설을 설치하고 유지하여야 한다. 또한 관련 규정에 따라 적합한 생물 안전 수준을 정립하고 유지하여야 하며, 의약품 제조 및 품질관리기준의 요구사항과 상충되어서는 안된다.

표 1. 이 별표 적용범위의 제조활동(예시)

물질의 기원 및 종류	제품 예시	별표 적용 제조 단계(회색 부분)			
		식물, 장기, 동물성 물질 또는 체액의 수집	절단, 혼합 또는 초기 가공	분리 및 정제	제형화, 충전
1. 동물 또는 식물 원료 (비형질전환)	헤파린, 인슐린, 효소, 단백질, 알러젠 추출물, 면역 혈청				

2. 바이러스 또는 세균/ 발효/ 세포 배양	바이러스 또는 세균 백신; 효소, 단백질	마스터세포은행 (MCB), 제조용세포은행 (WCB), 마스터바이러스 시드(MVS), 제조용바이러스 시드(WVS) 구축 및 유지	세포 배양 또는 발효	불활화(해당하는 경우), 분리, 정제	제형화, 충전
3. 생명공학 발효/세포 배양	유전자재조합의약품, 단클론항체(MAb), 알러젠, 백신	마스터세포은행, 제조용세포은행, 마스터시드로트 (MSL), 제조용시드로트 (WSL) 구축 및 유지	세포 배양 또는 발효	분리, 정제, 변형	제형화, 충전
4. 동물원료 (형질전환)	재조합 단백질	마스터 및 제조용 형질전환은행	수집, 절단, 혼합 또는 초기 가공	분리, 정제, 변형	제형화, 충전
5. 식물원료 (형질전환)	재조합 단백질, 백신, 알러젠	마스터 및 제조용 형질전환은행	재배, 수확	초기 추출, 분리, 정제, 변형	제형화, 충전
6. 사람원료	소변 유래 효소, 호르몬	체액 수집	혼합 또는 초기 가공	분리, 정제	제형화, 충전
7. 사람·동물 원료	첨단바이오횰약품 으로 분류되지 않은 세포 및 조직유래 제품	출발 조직·세포에 대한 공여, 조달, 시험	초기 가공, 분리, 정제	세포 분리, 배양, 정제, 미세포 성분과의 배합	제형화, 배합, 충전

의약품 제조 및 품질관리 기준 요건 상승

2. 원칙

가. 생물유래의약품의 원료 및 완제의약품 제조는 제품 및 제조 공정의 특성을 고려하여야 하며, 생물유래의약품의 제조, 관리, 투여에 특별한 주의가 필요하다.

나. 물리화학적 기술을 사용하여 제조하는 전통적인 의약품이 높은 수준의 일관성을 유지할 수 있는 것과는 달리, 생물유래의약품의 원료 및 완제의약품의 제조에는 생물학적 공정 및 물질을 사용하므로(세포 배양 또는 살아있는 유

기체에서 추출 등) 본질적인 편차가 나타날 수 있어 부산물의 범위 및 특성도 차이가 있을 수 있다. 따라서 모든 제조 단계에서 편차를 최소화하고 오염을 방지하기 위하여 품질위험관리(QRM, Quality Risk Management) 원칙에 따른 관리 대책을 마련하여야 한다.

다. 배양공정에 사용되는 물질과 공정조건이 특정 세포와 미생물의 증식을 위한 조건이 되므로 외래성 미생물 오염물질도 성장할 수 있는 가능성이 있다. 또한 일부 제품들이 외래성 바이러스 오염물질을 불활화 또는 제거하기 위하여 특별히 설계된 광범위한 정제 기술을 적용하는 데는 한계가 있을 수 있으므로 배양공정 등 공정에서의 오염을 최소화하기 위해 공정, 장비, 시설, 제조 지원설비, 완충제 및 시약의 조제 및 첨가 조건, 검체 채취, 작업자 훈련과 관련하여 방안을 마련하여야 한다.

라. 제품과 관련된 규격(공정서, 품목허가증 등)에 공정의 각 단계에서 사용되는 성분 및 물질의 바이오버든 수준과 멸균 필요 여부를 정하고, 제조는 품목허가사항 및 임상시험계획 승인사항과 일치해야 한다(예: 시드로트 또는 세포은행 사이의 세대 수[배가(倍加), 계대]). 멸균(예: 여과)이 불가능한 생물학적 물질의 경우에는 오염물질 유입을 최소화하기 위하여 반드시 무균환경에서 공정을 실시하여야 한다. 오염물질이 존재할 수 있는 경우에는, 제조 공정 밸리데이션에 바이러스 제거 또는 불활화 공정을 포함하여야 한다. 이 경우 적절한 환경 관리 및 모니터링 그리고 가능한 경우 밀폐식 시스템과 함께 제자리(in-situ) 세척 및 멸균 시스템을 사용하면 의도치 않은 오염 및 교차오염의 위험을 현저히 감소시킬 수 있다.

마. 품질관리에는 일반적으로 생물학적 분석기술이 사용되며 이는 물리화학적 분석방법에 비해 편차가 크다. 따라서 생물유래의약품의 원료 및 완제의약품의 제조공정은 완전성을 갖추어야 하며 제조공정관리를 수행하여야 한다.

바. 인체 조직이나 세포를 포함하는 생물유래의약품은 표시(coding), 가공, 보존, 저장 및 유통 단계에서 관련 규정을 준수해야 하며, 이러한 물질의 수집과 시험은 반드시 적절한 품질 시스템을 갖추고 관련 규정에 따라 실시되어야 한다. 또한 추적관리 관련 규정은 공여자 기밀을 유지하면서 공여자로부터 조직이나 세포 구축 기관에서 적용할 수 있는 단계에 이르기까지 그리고 더 나아가 의료법 하에서 해당 품목이 사용되는 기관까지 적용한다.

사. 생물유래의약품의 원료 및 완제의약품은 동물의 전염성해면상뇌증(TSE, transmitting animal spongiform encephalopathy) 인자의 인체 및 동물용 의약품을 통한 전이 위험을 최소화하기 위하여 관련 규정을 준수하여야 한다.

3. 일반사항

3.1 작업원

가. 생물유래의약품의 원료 및 완제의약품을 생산 및 시험하는 구역의 작업원(청소, 유지관리 또는 품질관리 관련 작업원 포함)은 제품, 작업원, 환경 보호 방법을 포함한 제품과 작업에 대한 교육 및 정기적인 재교육을 받아야 한다.

나. 제품의 안전성을 위해 해당 작업원의 건강 상태를 고려하여야 하며, 필요시 생산, 유지관리, 시험, 동물관리 및 검사에 종사하는 모든 작업원은 적절한 백신을 접종 받고 정기적으로 건강검진을 받아야 한다.

다. 작업원이 제품 품질에 부정적 영향을 미칠 수 있는 건강상의 문제가 있는 경우, 생산구역의 작업에서 배제하여야 하며 관련 기록을 보관하여야 한다. 비씨지(BCG) 백신 및 투베르쿨린 제제의 제조에는 면역 상태에 대한 정기적 검진을 받거나 흉부 엑스레이 검사를 받은 작업원만 참여할 수 있도록 제한하여야 한다. 또한 직원의 건강 모니터링은 위험도를 고려하여 실시하여야 하며, 위험한 유기체를 다루는 작업원에 대한 의학적 진단도 실시해야 한다.

라. 교차 오염 가능성을 최소화해야 할 필요가 있는 경우에는 품질위험관리(QRM) 원칙에 따라 모든 작업원(품질 관리, 유지보수, 세척 작업원 포함)의 이동에 제한을 두어 관리하여야 한다. 일반적으로 작업원들은 살아있는 미생물, 유전자변형생물체, 독소 혹은 동물에 노출된 구역에서 다른 제품이나 불활화된 제품 또는 다른 유기체를 다루는 구역으로 이동해서는 안되며, 이러한 이동이 불가피한 경우에는 품질위험관리(QRM) 원칙에 따라 오염 관리 대책을 마련하여야 한다.

3.2 시설 및 설비

가. 제조시설의 미립자 및 미생물 오염에 대한 환경관리 수준은 출발물질의 오

염정도와 제품에 미치는 위험도를 고려하여 생물유래의약품의 원료, 반제품 또는 완제품 및 제조 단계에 따라 조정하여야 한다. 환경 모니터링 프로그램은 이 고시 [별표 1]에 추가적으로 품질위험관리(QRM) 절차에 따라 제시된 곳에서 특정 미생물(예: 숙주 유기체, 혐기성 미생물 등)의 존재 여부를 감지하는 방법을 포함하여야 한다.

나. 제조 및 보관시설, 공정, 청정등급은 제품에 대한 외부 오염을 방지하도록 설계되어야 한다. 오염은 발효나 세포 배양과 같은 공정 중에 발생할 가능성이 있지만 이를 감지하고 제거하는 것보다는 예방하는 것이 더 적절하다. 폐쇄식 공정이 아닌 제품이 환경에 직접 노출되는 경우(예: 첨가제, 배지, 완충제, 가스 등의 첨가 공정)에는 품질위험관리(QRM) 원칙을 기반으로 한 기술적, 환경적 관리 대책을 마련하여야 한다. 또한 이러한 품질위험관리(QRM) 원칙은 청정등급 결정과 관련 관리 방식을 정할 때 이 고시 [별표 1]의 관련 원칙 및 요건을 고려하여야 한다.

다. 살아있는 세포는 전용의 작업소에서 취급하여야 하며, 병원체(예: BSL 3 또는 4)를 이용한 제조도 전용의 작업소에서 이루어져야 한다.

라. 다품목 제조 시설에서의 제조는 교차 오염을 방지하기 위해 다음의 사항이 전제되거나 관련 제품 유형에 따라 이와 동등한 수준의 효과적인 대책을 마련한다면 허용된다.

- 1) 동일 시설 내의 모든 세포, 유기체, 모든 외래 인자[예: 병원성, 검출도(detectability), 잔류성, 불활화에 대한 감수성]의 주요 특성에 대한 지식
- 2) 각기 다른 출발물질에서 유래한 다양한 소규모 제조단위가 특징인 제조에서의 관리방안 마련 시 동시작업의 허용여부는 공여자의 건강상태와 제품의 총 손실 위험과 같은 요인 고려
- 3) 교차오염 가능성이 있는 모든 경로를 조치하고 일회용 제품과 폐쇄식 시스템과 같은 기술적 조치를 활용하여 살아있는 유기체 및 포자는 관련 작업 구역에서 그렇지 않은 구역이나 장비로 유입되지 않도록 하여야 하고, 다른 제품의 제조 전에 유기체와 포자를 제거하기 위한 관리 대책으로 공기조화 시스템도 함께 고려하여야 하며 유기체와 포자의 제거를 위한 세척 및 오염 제거 검증

4) 미생물이 제조에 사용되어 미생물이 제조 환경에 잔류할 수 있고 이에 대한 대책이 있는 경우 제조 공정 중과 세척 및 오염 제거 완료 후에 인접한 구역에도 환경 모니터링을 실시하여야 하며, 생물체 및 포자 형성균을 다루는 구역에서는 특정 모니터링 장비(예: 부유 입자 모니터링)의 사용으로 발생할 수 있는 오염에도 주의

5) 제품, 장비, 보조 장치(예: 교정 및 밸리데이션용) 및 일회용품은 다른 구역, 다른 제품 및 여러 다른 제품 단계에 대한 오염을 방지(예: 불활화 된 제품 또는 특수이드 제품이 불활화되지 않은 제품으로 오염되는 것을 방지)할 수 있도록 해당 구역 내에서만 이동하고 폐기하여야 한다.

6) 캠페인(campaign-based) 기반 제조

마. 완제 작업(제형화, 충전, 포장)에서의 전용 시설 필요 여부는 위의 각 목의 사항과 해당 생물유래의약품에 특별히 요구되는 사항에 따라 결정하거나, 동일한 시설에서 제조되는 다른 모든 제품의 특성을 고려하여 결정한다. 완제 작업에 대한 기타 관리 조치에는 특정한 추가 순서, 혼합 속도, 시간 및 온도 관리, 빛에 대한 노출 제한, 유출이 발생하는 경우를 대비한 차폐 및 세척 절차 등이 포함될 수 있다.

바. 환경 및 작업원의 안전 등을 위한 차폐에 필요한 조치 및 절차는 제품의 품질을 위한 조치 및 절차와 상충되어서는 안 된다.

사. 공기조화장치는 각기 다른 제조구역 간의 교차 오염 위험을 최소화하기 위하여 설계, 시공, 유지되어야 하며, 특정 구역에 특별히 요구되는 것이 있을 수 있다. 품질위험관리(QRM) 원칙에 근거하여 단방향 공기시스템 사용을 고려해야 한다.

아. 무균제품의 제조 시에는 양압을 유지하여야 하나 병원체가 노출되는 특정 구역에서는 차폐 목적으로 음압을 사용할 수 있다. 특정 위험 물질(예: 병원체)의 무균공정에 음압 또는 안전 작업대를 사용하는 경우 그 주변 구역은 양압의 적절한 청정 등급을 유지하여야 한다. 차압 흐름은 명확하게 규정되고 적절한 알람장치를 갖추어 지속적으로 점검하여야 한다.

자. 살아있는 유기체와 세포를 취급할 때 사용하는 장비(검체 채취 목적 포함)는 공정 중에 오염을 예방할 수 있도록 설계해야 한다.

차. 1차 차폐는 생물학적 요소가 바로 인접한 작업 환경으로 유출되는 것을 막을 수 있도록 설계되어야 하며 정기적으로 검증하여야 한다.

카. 가능한 경우 '자동세척장치(clean in place)' 및 '자동멸균장치(sterilization in place)' 시스템을 사용하고 발효용기의 밸브는 완전히 증기 멸균할 수 있어야 한다.

타. 배기 필터는 소수성이어야 하며 품질위험관리(QRM) 원칙에 근거하여 설정한 적절한 주기에 따라 완전성 시험(integrity test)을 실시하여 예상수명을 검증하여야 한다.

파. 배수 시스템은 폐수가 효과적으로 중화 또는 정화될 수 있도록 설계되어야 하며 교차 오염의 위험을 최소화할 수 있어야 한다. 폐기 물질이 지닌 생물 위해 특성 관련 위험성을 고려하여 외부 환경의 오염을 최소화할 수 있도록 관련 규정을 따라야 한다.

하. 생물유래의약품 또는 제조공정의 편차로 인해, 공정과 관련이 있는 중요한 원료물질(예: 배지 및 완충제)은 생산 공정 중에 측정하거나 칭량할 수 있으며 이 경우 해당 원료물질의 재고는 제조단위나 캠페인생산 기간 등과 같은 정해진 기준에 따라 규정된 기간 동안 생산구역에 보관할 수 있으나 보관조건에 따라 적절하게 보관되어야 한다.

3.3 동물

가. 다수의 생물유래의약품의 제조에는 광범위한 동물종이 사용되며 크게 두 가지 유형으로 분류한다.

1) 살아있는 동물류: 예를 들어 소아마비 백신(원숭이), 뱀독소 및 파상풍에 대한 면역 혈청(말, 양, 염소), 알러젠(고양이), 광견병 예방백신(토끼, 생쥐, 햄스터), 형질전환 제품(염소, 소)

2) 죽은 동물에서 유래된 동물의 조직 및 세포와 도축장과 같은 시설로부터

언어진 동물의 조직 및 세포: 예를 들어 효소·혈액응고방지제·호르몬을 위한 도축원(양, 돼지)이 있다. 또한, 동물은 발열원성과 같은 일반적인 시험 또는 백일해 백신(생쥐), 발열원성(토끼), 비씨지(BCG) 백신(기니피그)의 특정 역가 시험과 같은 품질관리에 사용될 수 있다.

나. 전염성해면상뇌증(TSE) 관련 규정을 준수하고, 우려가 되는 다른 외래성 인자(동물원성 감염성 질병, 기원 동물의 질병)에 대해 전문가의 조언을 받아 보건 대책을 수립하여 지속적으로 점검하고 기록하여야 한다. 공급되는 동물이 병에 걸렸을 경우에는 제조 시 출발물질과 원료물질의 공급원으로써 또는 품질 관리 등에 해당 동물을 사용 시 그 동물과 접촉한 다른 동물 및 해당 동물의 적합성에 대해 조사를 실시하고 조사 결과는 반드시 문서화해야 하며, 동물 유래 출발물질 또는 원료물질이 사용되거나 포함되어 있는 생물유래의약품의 원료 및 완제의약품의 지속적인 적합성 여부 결정에 정보를 제공할 수 있는 룩백(look-back) 절차를 마련하여야 한다. 이러한 의사결정 과정에는 해당되는 경우 마지막으로 음성 반응을 보인 시점을 규명하기 위해 동일한 기원동물로부터 수집하여 보관하고 있던 이전 검체에 대한 재시험이 포함될 수도 있다. 치료제를 사용하여 공급되는 동물을 치료한 기간은 문서화하여 정해진 기간 동안의 특정 사용에 있어 이러한 동물들의 제외 여부를 결정하는데 이용하여야 한다.

다. 공급·시설·사육·생물안전절차·시험체계·깔짚 및 사료물질 관리에 관한 사항을 포함하여 공급되는 동물의 감염 방지 및 점검 대책을 수립하여야 하며, 특히 특정 병원체미감염(SPF) 동물의 경우 공정서의 각조에서 정한 요건이 충족되어야 한다. 그 외 다른 유형의 동물들의 사육시설과 건강 모니터링도 규정되어야 한다.

라. 형질전환 동물로부터 제조된 제품의 경우, 기원 동물부터 해당 형질전환 동물을 만드는 과정 전체에 걸쳐 추적관리 되어야 한다.

마. 동물의 사육장, 관리 및 격리에 대하여는 관련 규정에 따라야 하며, 생물유래의약품 원료 및 완제의약품의 제조 및 품질관리에 사용되는 동물의 사육시설은 제조 및 품질관리 구역에서 분리되어야 한다.

바. 각기 다른 동물 종에 대한 동물의 연령, 무게, 건강 상태 등의 주요 기준을 정하고, 이를 점검 및 기록하여야 한다.

사. 동물, 생물학적 인자, 수행된 시험들을 식별 시스템으로 서로 혼동되지 않게 하고 모든 위해 요소들을 적절히 관리하여야 한다.

3.4 문서 관리

가. 출발물질과 원료물질에 대한 규격에는 해당 물질의 미생물학적 품질 등에 대해 적절히 관리될 수 있도록 공급처, 기원, 공급망, 제조 및 관리 방법에 대한 문서화가 추가적으로 필요하다.

나. 일부 유형의 제품에서는 어떠한 물질이 제조단위를 구성하고 있는지, 특히 어떠한 체세포로 구성되어 있는지에 대하여 명확히 할 필요가 있다.

다. 인체 세포나 조직 공여자가 관련된 경우, 개인의 사생활과 건강 관련 정보에 관한 기밀은 유지하되 모든 성분을 포함한 출발물질로부터 해당 제품의 사용 시점까지 전체 기간 추적관리가 필요하다. 추적관리가 필요한 경우, 추적관리기록은 제품의 유효기한 종료 후 30년 동안 보존한다. 다만, 관련 규정에 따로 정한 경우는 그에 따른다. 공여적합자 세포와 같이 특별한 사용을 위한 경우에는 제품의 추적성을 유지하기 위하여 특별한 주의를 기울여야 한다. 혈액유래 성분이 의약품 제조 공정에서 출발물질이나 원료물질로서 사용되는 경우에는 추적성 요구사항, 중대한 약물이상반응 및 이상사례의 보고와 관련된 규정을 적용한다.

3.5 제조 관리

가. 생물유래의약품 원료 및 완제의약품 전주기의 각기 다른 단계에서 공정 편차를 줄이고 재현성을 증가시킴으로써 공정의 완전성을 증가시키는 조치들은 제품품질평가(PQR, Product Quality Review) 시 재평가하여야 한다.

나. 배양 조건, 배지, 시약이 세포 및 미생물 성장을 위한 것이므로, 특히 무균 조건에서, 의도치 않은 바이오버든이나 관련 대사 산물 및 엔도톡신의 발생을 방지 또는 최소화하기 위한 적절한 관리대책이 필요하다. 작은 제조단위로 빈번하게 생산되는 세포 및 조직 유래 의약품에 있어 다양한 건강상태를 가진 서로 다른 공여자로부터의 세포 준비 과정에서 일어날 수 있는 교차오염 위험성을 방지할 수 있는 적절한 절차를 마련하여야 한다.

3.6 출발물질과 원료물질의 관리

- 가. 생물학적 출발물질과 원료물질(예: 동결방지제, 배양보조제, 시약, 배지, 완충제, 혈청, 효소, 사이토카인, 성장 인자)의 공급처, 기원 및 적합성은 명확하게 규정하여야 한다. 필요한 시험을 완료하는 데 오랜 시간이 걸리는 경우 결과가 확보되기 전에 출발물질을 공정에 사용할 수 있으나 결과가 부적합한 경우의 잠재적 위험성과 다른 제조단위에 미치는 잠재적 위험성을 품질위험 관리 원칙에 따라 평가하여야 한다. 이 경우 시험 결과 적합을 조건부로 완제품 출하를 승인할 수 있다. 모든 출발물질에 대한 확인은 제조의 각 단계에서 정한 조건들을 충족하여야 한다.
- 나. 출발물질과 원료물질의 유통 중 오염 위험성을 평가하여야 하며, 특히 전염성해면상뇌증(TSE)에 주의한다. 제조 장비나 제품과 직접적으로 접촉하는 물질(배지 충전 시험에 사용되는 배지 및 제품과 접촉할 수 있는 윤활제 등)은 반드시 평가하여야 한다.
- 다. 오염으로 인한 위험과 그에 따라 완제품에 야기되는 결과가 제조 단계와 관계없이 동일하다면, 제품과 용액, 완충제, 기타 첨가제의 조제를 보호하기 위한 대책은 이 고시 [별표 1]의 해당 부분에 포함되어 있는 원칙과 지침을 근거로 마련하여야 한다. 출발물질과 원료물질에 대한 품질 관리는 무균 제조 공정, 특히 최종 멸균이 가능하지 않은 경우 매우 중요하다. 품목허가 및 임상시험승인 시, 주원료 단계 등에서 허용 가능한 바이오버든의 유형 및 수준을 인정할 경우, 규정된 한계기준 내로 관리할 수 있는 관리대책을 제시해야 한다.
- 라. 출발물질과 원료물질을 멸균해야 할 경우 가능하면 가열 멸균을 수행하여야 하며, 필요 시 방사선 조사 및 여과와 같은 생물학적 물질의 불활화에 적절한 다른 방법도 수행할 수 있다.
- 마. 살아있는 조직과 세포의 채취와 관련된 바이오버든을 감소시키기 위해 제조 초기 단계에서 항생제 처리 등의 별도의 조치가 필요할 수 있다. 이 경우 필요하다면 해당 조치에 대한 타당성을 증명하고 품목허가증 또는 임상시험계획승인서 상에 규정된 단계의 제조 공정에서 제거하여야 한다.

바. 생물유래의약품 제조에 사용되는 출발물질인 인체 조직 및 세포의 공여, 채취 및 시험은 관련 규정을 따라야 한다. 생물유래의약품 제조에 사용되는 출발물질인 인체조직 및 세포의 공여부터 완제의약품 제조단위에 이르기까지 추적관리 하여야 한다. 출발물질 공급 후에 제조된 의약품의 품질 또는 안전에 영향을 미칠 수 있는 공여자 건강정보 전달과 관련하여 제조업자와 조직 및 세포 공급업체 간에 적절한 조치가 마련되어 있어야 한다.

- 1) 사람의 조직 및 세포의 채취, 공여, 시험과 관련해서는 관련 규정에 따르며, 출발물질 공급업체로써 사람의 조직 및 세포의 채취, 공여, 시험을 적절하게 수행함을 입증해야 한다.
- 2) 사람의 세포나 조직이 수입되는 경우에는 품질과 안전성에 관한 국내의 기준을 반드시 충족해야 한다. 그리고 추적관리와 중대한 약물이상반응 및 중대한 이상사례 통지 의무는 관련 규정에 따른다.
- 3) 생물유래의약품의 출발물질로 사용되는 세포 및 조직 가공이 세포 및 조직 구축 기관에서 실시되는 경우가 있을 수 있다.
- 4) 조직 및 세포는 조직 및 세포 구축 기관의 책임자가 출하한 후 의약품 제조업자에게 운송하며, 그 후에는 일반적인 의약품 출발물질로서 관리한다. 조직 및 세포 구축 기관에서 공급하는 모든 조직 및 세포에 대한 시험 결과는 의약품 제조업자에게 제공되어야 하며, 해당 정보를 원료의 적절한 격리, 보관 결정시 고려하여야 한다. 시험 결과를 받기 이전에 제조를 시작하여야 하는 경우, 조직과 세포의 교차 오염을 방지가 관리될 수 있는 경우에만 하여 의약품 제조업자에게 출고할 수 있다.
- 5) 인체 조직과 세포의 제조소로의 운송은 책임 당사자 간의 서면으로 된 계약서에 따라 관리되어야 하며, 제조소는 규정된 보관 및 운송 조건 준수 여부에 대한 근거 자료를 보관하여야 한다.
- 6) 세포 또는 조직과 접촉하는 물질들을 포함하여, 조직·세포 채취부터 수여자(recipient)까지 그 반대의 경우에도 연속적으로 추적관리되어야 한다.
- 7) 책임 당사자 간의 기술계약서에는 책임자를 포함한 각 책임자들의 의무 사항이 명시되어야 한다.

사. 사람 또는 동물 세포가 제조 공정에서 배양보조세포로 사용되는 경우 공급처, 시험, 운송, 보관에 대한 적절한 관리 방안을 마련하여야 하며, 사람 세포의 경우 관련 규정을 준수하여야 한다.

3.7 시드 로트(seed lot)와 세포은행 시스템 관리

가. 반복적인 계대배양이나 세대변화(multiple generation)로 인한 특성변화를 막기 위하여, 미생물 배양이나 세포 배양 또는 배아 및 동물에서의 증식을 통한 생물유래의약품의 원료 및 완제의약품 생산은 마스터 및 제조용 바이러스 시드로트 및 세포은행 시스템을 기본으로 하여 이루어져야한다.

나. 시드로트 또는 세포은행, 생물유래의약품의 원료 및 완제의약품 사이의 세대 수[배가(倍加), 계대]는 품목허가사항 및 임상시험계획승인사항과 일치해야 한다.

다. 제품전주기관리(product lifecycle management)의 일환으로, 마스터 및 제조용 포함하여 시드로트와 세포은행의 제조는 적절한 의약품 제조 및 품질관리 기준 조건에서 실시하여야 하며, 시드로트와 세포은행 및 작업원을 보호하기 위한 적절한 환경관리도 포함되어야 한다. 시드로트와 세포은행의 제조 중에는 동일 구역에서 또는 동일 작업원이 다른 생물체나 감염성 물질(예: 바이러스, 세포주 등)을 동시에 취급해서는 안된다. 또한 의약품 제조 및 품질관리기준 원칙 부분이 적용되는 마스터 시드 또는 세포 은행의 제조 이전 모든 단계에서는 개발되는 동안 제품의 안전성에 잠재적 영향을 미칠 수 있는 사용 성분(예: 생물학적 기원의 시약)들과 관련된 모든 사항을 포함하여 추적관리 할 수 있도록 관련 문서를 마련하여야 한다. 백신의 경우에는 공정서 각 조의 요구 사항을 적용한다.

라. 마스터 및 제조용 세포은행과 마스터 및 제조용 시드로트 제조 후에는 격리 및 출하절차에 따라야 한다. 이 때 오염물질에 대한 적합한 특성분석(characterization) 및 시험을 실시해야 하며, 연속 제조단위의 품질과 특성의 일관성을 확인함으로써 세포은행과 시드로트의 지속적인 사용 적합성을 증명하여야 한다. 또한 시드로트와 세포은행의 안정성과 회수율에 대한 근거자료를 문서화하고 경향평가가 가능하도록 하여야 한다.

마. 시드로트와 세포은행은 오염 또는 변질의 위험을 최소화하도록 보관하고 사용하여야 한다(예: 밀봉용기 내 액체질소의 기화상태에서 보관). 서로 다른 시드 및 세포를 같은 구역에 보관하거나 동일한 장비를 사용하여 보관하는 경우, 섞이지 않게 보관하고 감염성을 고려하여 교차 오염 방지 대책을 마련하여야 한다.

바. 보관용기는 밀봉하여 정확하게 표시하고 적절한 온도에서 보관하여야 한다. 재고는 엄격하게 관리하여야 하며, 보관 온도를 지속적으로 기록하고, 액체 질소가 사용되는 경우 그 양을 모니터링하여야 한다. 또한 기준 일탈과 그에 따른 시정 및 예방 조치 사항을 기록하여야 한다.

사. 원액(stock)을 분할하고 분할된 원액은 서로 다른 곳에 보관하여 전체가 손실될 위험을 최소화하는 것이 바람직하며, 그 관리는 사목에 따른다.

아. 원액(stock)의 보관 및 취급은 동일한 절차 및 조건에 따라 이루어져야 하며, 일단 보관 용기를 시드로트 또는 세포은행 관리 시스템에서 꺼내면 해당 용기를 다시 재고로 반환해서는 안된다.

3.8 작업원칙

가. 변경관리는 축적된 변경사항이 완제품의 품질, 안전성 및 유효성에 미치는 영향(예: 공정의 변경)을 포함해 주기적으로 변경의 영향을 검토하여야 한다.

나. 중요 작업(공정) 변수 또는 제품의 품질에 영향을 미치는 기타 변수들은 확인, 밸리데이션, 문서화되어야 하며, 조건 내에서 유지되는지 확인되어야 한다.

다. 작업소 내부로 물품 및 원료들을 반입 시에는 품질위험관리(QRM) 원칙을 근거로 하여 관리대책을 마련해야 한다. 무균 공정에서는 청정 구역이나 청정 폐쇄 구역으로 반입되는 내열성 물품 및 원료들은 가급적 양방향 개폐형 오토클레이브(autoclave) 또는 오븐(oven)을 통하는 것이 바람직하며, 열에 불안정한 물품 및 원료들은 표면을 효과적으로 소독할수 있는 인터락 도어가 설치된 에어락(air-lock)을 통해 반입하여야 한다. 마찬가지로 물품 및 물질에 대한 멸균은 해당 물품 및 물질이 청정 구역 반입 단계 수에 따라 적절히 포장되어 있고 표면에 대한 적절한 위생 예방 조치가 가능한 에어락을 통하여

반입되는 경우에 한하여 허용된다.

라. 배양 배지의 특성(growth promoting properties)이 사용 목적에 적합한지 증명하여야 하며, 가능하면 배지는 그 상태로 멸균하여야 한다. 가스, 배지, 산 또는 알칼리, 소포제 등을 발효기에 추가할 때에는 가능한 인라인(in-line) 제균 필터를 사용하여야 한다.

마. 발효기 및 기타 용기(vessel)에 원료나 배양액을 추가하는 작업과 검체 채취는 오염 예방이 가능한 조건 하에서 이루어져야 하며, 해당 작업 시 용기가 정확히 연결되어 있는지 주의깊게 확인하여야 한다.

바. 일부 생산 공정(예: 발효)은 지속적으로 모니터링하여야 하며 그 결과를 제조기록서에 기재하여야 한다. 연속 배양의 경우 해당 제조방법으로 인한 품질관리 요건을 특별히 고려하여야 한다.

사. 제품의 원심분리 및 혼합과정에서 에어로졸이 생성될 수 있으므로 교차 오염을 최소화하기 위하여 해당 작업을 차폐 조건에서 실시할 필요가 있다.

아. 사고로 인한 유출, 특히 살아 있는 유기체의 유출시에는 반드시 신속하고 안전하게 처리하여야 하며, 각 유기체나 관련 유기체군에 대한 적합한 오염 제거 방법을 마련하여야 한다. 단일 종의 여러 균주 및 매우 유사한 바이러스들이 연관되어 있는 경우, 관련 제제에 대한 내성에 유의한 차이가 없다면 오염 제거 공정은 하나의 대표균으로서 밸리데이션할 수 있다.

자. 쏟아진 액체 또는 에어로졸 등에 의한 오염이 명백하거나 잠재적으로 위해 유기체가 관련된 경우에는 문서를 포함한 생산 및 관리 물질들을 적절하게 소독하거나 해당 정보를 다른 방법을 통해 외부로 전달하여야 한다.

차. 제조공정 중 바이러스 불활화 또는 제거 공정을 실시하는 경우 불활화 또는 제거 공정 이전의 제품에 의해 처리된 제품이 재오염되지 않도록 방지 대책을 마련하여야 한다.

카. 시약을 첨가하여 불활화한 제품의 경우, 살아있는 유기체가 완전히 불활화되었다는 것을 입증하여야 한다. 배양액과 불활화 시약을 완전히 혼합하는 경우뿐 아니라 생배양액(live culture)에 노출되는 모든 제품의 접촉면과 필요

시 이차 용기(vessels)로의 이송에도 주의를 기울여야 한다.

타. 크로마토그래피에는 다양한 장치가 사용된다. 연속생산과 다품목 제조환경에서 크로마토그래피 장치가 사용될 경우 품질위험관리 원칙에 따라 충전재(matrix), 하우징 그리고 관련 장비에 대한 관리 전략을 마련하여야 하며, 다른 공정 단계에서 동일한 충전재(matrix)를 재사용하는 것은 바람직하지 않다. 또한 칼럼의 허용 기준, 작업 조건, 재생 방법, 수명과 소독 또는 멸균 방법을 정하여야 한다.

파. 의약품 제조에 전리방사선을 사용하는 경우 추가로 이 고시 [별표 10]를 참고한다.

하. 완제품이나 반제품 충전 이후의 누출로 인한 위험성과 처리 절차를 평가하는데 필요한 용기의 완전성과 봉합 여부를 보증하는 시스템을 갖추어야 하며, 제품의 충전 및 포장공정은 규정된 시간 및 온도 등의 한계기준 내에서 수행하도록 한다.

거. 살아 있는 생물학적 인자가 담긴 용기를 취급할 때에는 반드시 다른 제품에 대한 오염을 방지하고 살아있는 인자가 작업 환경이나 외부 환경으로 유출되지 않도록 하여야 한다. 이러한 위험 관리 시에는 해당 유기체의 생존 능력과 생물학적 분류를 고려하여야 한다.

너. 직접용기 및 2차 포장은 환자 맞춤형 제품 관련 특별한 기재사항을 포함한 정보 등이 기재될 수 있도록 준비, 인쇄, 보관하여야 한다. 자가치료용으로 사용되는 제품의 경우, 고유 환자 식별 기호 및 “자가치료에 한함”이라는 문구를 2차 포장에 표시하여야 하며, 2차 포장이 없는 경우에는 직접용기에 표시하여야 한다.

더. 초저온 저장 온도에서도 표시기재의 적합성을 입증하여야 한다.

러. 세포 등의 채취 이후 제품의 품질에 영향을 미치는 공여자 또는 동물의 건강 정보가 있는 경우 회수 절차를 검토하여야 한다.

3.9 품질 관리

가. 생물유래의약품의 원료 및 완제의약품의 경우 전통적인 의약품보다 품질의 일관성을 보증하기 위해서 공정 관리가 더 중요하다. 완제품의 품질에 중요한 조건들을 관리하기 위해서 적절한 공정 단계에서 공정 관리 시험을 실시하여야 한다.

나. 반제품의 보관 기간을 연장하고자 하는 경우, 최대 기간 동안 보관된 원료로 제조된 완제품 제조단위를 시판 후 안정성시험 계획에 포함하는 것을 고려하여야 한다.

다. 세포기반 제품의 경우 미생물 및 곰팡이로 인한 오염과 동정이 어려운 유기체가 없다는 것을 입증하기 위해 적절한 경우 세포 또는 세포 은행의 무항생제 배양액에 대하여 무균시험을 실시하여야 한다.

라. 유효기간이 짧아 모든 품질관리시험(예: 무균시험) 완료전에 제조단위의 승인이 필요한 경우, 적절한 관리방안이 반드시 수립되어야 한다. 이러한 품질 관리는 제품과 공정 수행에 대한 폭넓은 이해를 바탕으로 투입된 출발물질과 원료물질의 관리와 특성을 고려하여야 하며, 생산 및 분석자료의 평가 담당자들 각각의 책임을 포함하여 전체 출하절차를 정확하고 구체적으로 정해야 한다. 또한 경향 평가를 통해 품질 보증 시스템의 효과에 대해 지속적으로 평가해야 하며, 유효기간이 짧아 완제품에 대한 시험을 수행할 수 없을 경우 제조단위 승인을 위해서는 동등한 수준의 결과를 얻을 수 있는 대체 시험법(예: 미생물 신속검사방법)을 고려하여야 한다. 이 경우 제조단위 승인과 출하절차는 아래와 같이 두 가지 이상의 단계를 거칠 수 있다.

- 1) 책임자에 의한 검토 및 조건부 승인을 위해서는 제조 조건을 확인할 수 있는 제조기록서 및 환경모니터링 결과, 일반적 공정에서의 모든 일탈사항들 그리고 가능한 시험분석 결과에 대한 지정 담당자의 평가
- 2) 책임자에 의한 완제품 승인을 위하여 최종 분석시험 및 가능한 기타 정보에 대해 평가
- 3) 시험의 기준일탈 결과가 확인된 경우에 대한 조치(의료진과의 연락 포함) 절차 마련과 철저한 기준 일탈 조사 및 재발 방지를 위한 시정 및 예방 조치의 문서화

4. 제품 유형 별 상세 지침

4.1 동물 유래 제품

가. 이 지침은 동물성 물질에 적용되며 여기에는 도축장과 같은 시설에서 나온 물질도 포함된다. 공급망이 광범위하고 복잡할 수 있기 때문에 품질위험관리(QRM) 원칙을 기반으로 한 품질관리가 요구되며 특정 단계에서의 추가시험 필요성을 포함하여 적절한 공정서도 참고한다. 구체적이고 현재 사용되는 공정도를 포함하여, 공급망에 대한 추적가능성 및 공급 담당자의 명확한 역할을 문서화하여야 한다.

나. 사람의 건강에 영향을 미칠 수 있는 동물의 질병을 모니터링하는 프로그램이 마련되어 있어야 한다. 관련 기관들은 위험 요소와 완화 요소에 대한 평가를 취합할 때, 국가의 질병 유병율에 관하여 신뢰성 있는 출처로부터 얻은 보고서를 고려하여야 한다. 해당 기관에는 국제수역사무국[World Organization for Animal Health(Office International des Epizooties, OIE)]도 포함된다. 국가 및 지역 수준에서 실시하는 건강 모니터링 및 관리 프로그램들에 관한 정보로 상기 내용을 보완하여야 하며, 지역 수준에는 동물을 공급하고 도축장까지의 운송할 때 적용 가능한 관리 절차가 마련되어 있는 공급처(예: 농장 또는 가축 사육장)를 포함된다.

다. 동물의 조직을 취급하는 도축장은 엄격한 기준으로 관리되어야 한다. 식품 안전성, 품질, 동물과 식물 건강 법령에 관한 요건 준수 여부를 검증하는 해당 기관에서 작성한 보고서를 참고하여야 한다.

라. 도축장과 같이 출발물질 또는 원료물질을 취급하는 곳은 작업자 훈련, 물질의 추적성, 관리, 일관성 등의 조건이 충족됨을 보증하기 위해 품질관리시스템을 갖추거나 동등한 관리 수준을 갖추고 있음을 보증하여야 한다.

마. 출발물질 또는 원료물질이 제조 단계를 거쳐 공급망까지의 과정을 거치는 동안 원료물질의 품질에 영향을 미칠 수 있는 요소를 방지하거나, 적어도 그러한 요소에 대한 증거를 제공할 수 있는 출발물질 또는 원료물질 관리 대책을 마련하여야 한다. 최초 수집, 부분적, 최종적 정제 장소, 보관소, 물류센터(hub), 중개인 간의 이동도 공급망에 포함된다. 이와 관련된 모든 상세 사항

은 추적 체계 내에서 기록하고 위반사항에 대해서도 기록하여 필요한 조사와 조치를 취하여야 한다.

바. 각 제조공정에 사용되는 출발물질 또는 원료물질의 관리기준 준수여부를 입증하기 위해 정기적인 공급업체 평가를 수행하여야 하며, 발생한 문제점은 중요도에 따라 적절한 수준으로 조사하여 관련 자료를 문서화하여야 한다. 또한 효과적인 시정 및 예방 조치가 가능한 시스템을 마련하여야 한다.

4.2 알러젠 유래 제품

가. 천연물에서 추출하거나 재조합 유전자(DNA) 기술을 사용하여 원료를 제조할 수 있다.

나. 기원 원료 공급의 일관성을 보증하기 위하여 원료의 일반명 및 학명, 기원, 특성, 오염 물질 한계, 수집 방법등 원료에 대한 정보를 충분히 상세하게 기술하여야 한다. 동물성 원료는 건강한 개체로부터 유래하여야 한다. 알러젠 추출에 사용되는 개체군(예: 진드기, 동물)에 관한 적절한 생물보안 관리 방안을 마련하여야 한다. 알러젠 유래 제품은 변패를 최소화하기 위하여 정해진 조건에서 보관하여야 한다.

다. 전처리, 추출, 여과, 투석, 농축, 동결건조 단계를 포함하는 제조공정 단계는 상세히 기술되고 검증되어야 한다.

라. 변형 알러젠 추출물(예: 알레고이드, 접합체)의 제조를 위해 변경된 공정은 반드시 기술되어야 한다. 제조 단계에서의 반제품은 반드시 확인되고 관리되어야 한다.

마. 알러젠 추출 혼합물은 단일 기원 원료로부터 추출한 개별 추출물로 조제되어야 한다. 개별 추출물은 하나의 유효성분으로 간주되어야 한다.

4.3 동물 면역혈청 제품

가. 생물학적 기원의 항원에 대한 품질, 일관성, 외래성 인자가 존재하지 않음을 보증하기 위해서는 특별한 주의를 기울여야 한다. 기원동물의 면역성 강화를 위한 물질[예: 항원, 합텐 캐리어(hapten carrier)와 면역 증강제(adjuvant), 안

정제]의 사용과 이러한 물질의 보관은 예방접종(immunisation) 전에 문서화된 절차를 따라야 한다.

나. 예방접종, 시험 방혈(test bleed) 및 채취 방혈(harvest bleed) 계획은 임상시험계획승인서 또는 품목허가증에 따른다.

다. 항체의 분절[예: Fab 또는 F(ab')₂] 조제 및 모든 추가 변경 사항의 제조 조건은 반드시 검증되고 승인된 변수와 일치하여야 하며, 몇가지 성분으로 구성된 효소들의 경우 일관성이 입증되어야 한다.

4.4 백신

가. 유정란을 사용하는 경우에는 유정란을 생산하는 모든 원료 동물류의 건강 상태[특정병원체미감염(SPF) 또는 건강 상태 양호]를 보증하여야 한다.

나. 반제품 보관에 사용하는 용기의 완전성과 보관시간은 반드시 검증하여야 한다.

다. 불활화공정을 거친 제품을 담은 용기는 살아있는 생물학적 인자가 보관된 곳에서 개봉하거나 검체 채취를 해서는 안 된다.

라. 반제품 또는 완제품에 주성분, 면역증강제(adjuvants), 부형제를 투입하는 순서는 반드시 규격을 따른다.

마. 더 높은 수준의 생물학적 안전성이 요구되는 유기체(예: 대유행성 백신 균주)가 제조 또는 시험에 사용되는 경우 적절한 봉쇄 조치를 마련하여야 한다. 이는 적절한 식품의약품안전처의 평가를 받아야 하며, 이를 입증하기 위한 문서를 구비하여야 한다.

4.5 유전자재조합의약품

가. 규정된 범위의 불순물을 가진 일관성 있는 제품을 보증하기 위하여 반드시 검증된 변수 내에서 세포 성장, 단백질 발현, 정제 공정 조건을 유지하여야 한다. 생산에 사용되는 세포 유형의 경우, 바이러스가 존재하지 않음을 보증하기 위하여 강한 대책이 필요하다. 여러 번에 걸친 회수 방식 생산의 경우,

지속적인 배양 기간은 규정된 한계기준을 초과하지 않아야 한다.

나. 원치 않은 숙주유래 단백질, 숙주유래 DNA, 탄수화물, 바이러스, 기타 불순물 제거를 위한 정제 공정은 정해진 검증 한계기준을 초과하지 않아야 한다.

4.6 단클론항체 제품

가. 단클론항체는 하이브리도마[뮤린(Murine) 또는 사람의 하이브리도마(hybridoma)]또는 유전자재조합 기술로 제조된다. 제품의 안전성과 품질을 보증하기 위하여 하이브리도마나 종세포(배양보조세포 포함) 및 생산세포주 구축에 사용되는 원료에 대한 적합한 관리대책을 마련하여야 하며, 허용기준 내에 있음을 검증(verification)해야 한다. 또한 바이러스가 존재하지 않도록 특별히 주의하여야 한다. 동일한 제조공정으로 생산된 제품의 자료를 기반으로 적합성을 증명해야 한다.

나. 생산 주기의 완료 및 조기 종료를 위한 기준이 허용 한계기준 내에 있다는 것이 검증되어야 한다.

다. 항체 절편[예: Fab, F(ab')₂, scFv] 제조 및 기타 추가 변형(예: 방사능 표시, 접합, 화학결합)의 제조조건은 반드시 밸리데이션된 변수에 따라야 한다.

4.7 형질전환 동물 제품

가. 형질전환된 기원물질에서 유래한 출발물질의 일관성은 일반적으로 비형질전환 생명공학 원천물질의 경우보다는 문제의 소지가 더 높으므로 모든 측면에 있어 제품의 제조단위 간 일관성을 증명하기 위한 강화된 요건이 필요하다.

나. 다양한 생물 종이 생물유래의약품 제조에 사용될 수 있고, 이는 수집 및 정제를 위하여 채액(예: 우유)으로 발현될 수 있다. 동물들은 명확하고 고유하게 식별되어야 하며 일차 표지인자가 손실되는 경우에 대비하여 보조 장치가 마련되어 있어야 한다.

다. 동물의 사육 및 관리조치는 동물들이 병원균과 동물원성 감염 인자에 노출되는 것을 최소화하여야 한다. 외부 환경을 보호하기 위한 적절한 조치를 설정하여야 한다. 건강 모니터링 프로그램을 수립하고 모든 결과는 문서화해야

하며, 모든 사안을 조사하고 그것이 동물의 연속성과 제품의 이전 제조단위에 미칠 영향을 확인하여야 한다. 동물 치료에 사용한 모든 치료제로 인하여 제품이 오염되지 않는다는 것을 보증해야 한다.

라. 기원 동물에서 생산 동물에 이르기까지의 혈통도는 반드시 문서화하여야 한다. 형질전환세포주는 하나의 유전적 기원 동물에서 유래되므로, 서로 다른 형질전환세포주에서 유래한 원료들을 혼합하여서는 안된다.

마. 제품의 회수 조건은 품목허가증 또는 임상시험계획승인서에 따라야 한다. 회수 일정과 생산에서 동물을 배제하는 조건들은 승인된 절차와 허용 한계에 따라 수행되어야 한다.

4.8 형질전환 식물 제품

가. 형질전환된 기원물질에서 유래한 출발물질의 일관성은 일반적으로 비형질전환 생명공학 기원물질의 경우보다는 문제의 소지가 더 높다. 따라서 모든 측면에 있어서 제품의 제조단위 간 일관성을 증명하기 위한 강화된 요건이 필요하다.

나. 외래성 식물 원료와 관련 외래 인자에 의한 마스터 및 상용 형질전환 세포은행의 오염을 방지하기 위하여 제3호(일반사항)에서 언급된 조치에 더하여 추가적인 조치가 필요할 수도 있다. 정해진 세대수 내에서의 유전자 안정성을 점검하여야 한다.

다. 식물은 명확하고 고유하게 식별되어야 하고, 작물 간 수율의 일관성을 보증하기 위하여 재배 기간에 걸쳐 정해진 간격 마다 작물 전체에 걸쳐 건강 상태를 포함한 식물의 주요 특징을 검증하여야 한다.

라. 가능하다면 항상 작물을 보호하기 위한 보안 조치를 마련하여 미생물 인자로 인한 오염과 관련이 없는 식물과의 교차오염에 대한 노출을 최소화하도록 한다. 농약 및 비료와 같은 물질로 인한 제품의 오염을 방지하기 위한 조치를 마련하여야 한다. 모니터링 프로그램을 설정해야 하며 모든 결과는 문서화 하고, 발생하는 어떤 사건이라도 조사를 실시하여 사건이 생산 프로그램의 작물 지속성에 미치는 영향을 파악하여야 한다.

마. 식물이 제조단계에서 제외되는 조건이 규정되어야 한다. 정제 공정을 저해할 수 있는 물질(예: 숙주 단백질)에 대한 허용 한계를 설정하여야 한다. 모든 결과가 승인된 한계 내에 존재한다는 것이 입증되어야 한다.

바. 재식(planting) 시기부터 재배를 거쳐 수확 및 수확물의 중간저장까지 재조합 단백질 산출과 품질 속성에 영향을 미칠지 모르는 환경 조건들(온도, 비)은 문서화하여야 한다. 이러한 기준을 정립할 때 “우수 한약(생약) 생산 관리 지침(Guideline on Good Agricultural and Collection Practice for Starting Materials of Herbal Origin)”과 같은 문서의 원칙을 고려하여야 한다.

5. 용어

이 고시 [별표 2의2] 제12호를 참고한다.

[별표 2의2]

첨단바이오의약품 제조

1. 개요

가. 첨단바이오의약품의 제조 방법은 적절한 수준의 규제적 관리를 결정하는 데 중요한 요소이며, 이를 참고하여 첨단바이오의약품을 정의할 수 있다. 예를 들면, 유전자치료제의 경우 다양한 방법으로 유전자 변형체를 얻을 수 있고, 유전자 변형된 세포는 사람이나 동물 유래 세포주일 수 있다. 유전자치료제가 의료기기와 조합되면 첨단바이오융복합제제로 정의할 수 있다.

나. 이 별표는 시드로트 및 세포은행에 대한 관리부터 완제의약품의 마무리 공정 및 시험에 이르기까지 첨단바이오의약품 제조와 관련된 전반적 지침과 첨단바이오의약품의 개별 유형 및 그 성분과 관련된 추가적인 지침 등을 포함하고 있다.

2. 이 별표의 적용

가. 이 별표는 이 고시의 일부 다른 별표와 동일하게 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표 1], [별표 1의2], [별표 3], [별표 3의4] 및 이 고시 [별표 15], [별표 17]과 함께 적용해야 하고, 특히 이 고시 [별표 17]의 완제의약품 제조에 대한 기본 요구사항과 [별표 15]의 원료의약품에 대한 기본 요구사항을 보충하는 것이며, 첨단바이오의약품의 출발물질의 특성에 따라 해당 물질에 별도의 다른 규정이 적용될 수 있다.

나. 첨단바이오의약품의 제조 공정은 제품 특이적이며 다양한 설계 접근방식이 가능하다. 의약품 제조 및 품질관리기준의 적절한 적용은 품목허가증에 기술되고 정당화되어야 하며 관련 규정에 따라야 한다. 출발물질, 첨단바이오의약품의 유효성분 또는 완제품 제조 시 어떠한 제조 공정 단계를 적용해야 할지 고려해야 하며, 어떤 경우에는 첨단바이오의약품의 유효성분과 최종 제품의 제조 공정이 연속적일 수 있다.

다. 유전자변형생물체의 제조 및 관리는 관련 규정을 준수하여야 하며, 유전자 변형생물체를 취급하는 경우에는 시설 내에 적절한 차폐 시설을 설치하고 유

지하여야 한다. 또한 관련 규정에 따라 교차 오염을 방지하기 위한 조치를 포함하여 적합한 생물안전수준(BSL)을 정립하고 유지하여야 하며 의약품 제조 및 품질관리기준의 요구사항과 상충되어서는 안된다.

라. 표 1에서 이 별표가 적용되는 예를 설명한다. 이 표는 단지 예시로서 정확한 범위를 의미하지 않는다. 또한 이 표에 표시된 제조 단계에 대한 의약품 제조 및 품질관리기준 또는 원칙을 준수하는 것은 관련 규정에 따라 달라진다는 점을 이해해야 한다. 제조 및 품질관리기준 요구사항 수준은 첨단바이오 의약품 유효성분 제조의 초기 단계에서 후기단계로 가면서 높아진다. 이 별표의 적용 범위가 일부 초기의 제조 단계를 포함하더라도 식품의약품안전처의 실태조사 대상 선정, 의약품 제조 및 품질관리기준 적용 수준 등은 관련 규정 및 지침에 따라 달라질 수 있다.

마. 이 별표의 적용은 짙은 회색으로 표시된 제조 단계에 적용한다. 회색으로 표시된 단계에 대해서는 다른 규정의 요구사항에 따라 이 별표의 규정 및 원칙을 적용한다.

바. 표 1에서 마스터세포은행(MCB), 제조용세포은행(WCB) 구축 단계 중 세포은행 및 시드로트 설정에 대해서는 제8.6호다목을 참조한다.

사. 체외 유전적으로 변형된 세포의 경우, 벡터 제조에 대해서는 관련 규정의 의해 별도 승인된 경우를 제외하고 이 별표의 의약품 제조 및 품질관리기준 원칙을 적용해야 한다.

표 1. 이 별표의 적용범위의 제조 활동(예시)

제품 예시	별표 적용 제조 단계			
유전자 치료제: mRNA	선형 DNA 템플릿 준비	시험관 내 무세포 전사	mRNA 정제	제형화, 충전
유전자 치료제: 체내 바이러스성 벡터	플라스미드 제조	마스터세포은행 (MCB), 제조용세포은행 (WCB) 구축	벡터 제조 및 정제	제형화, 충전
유전자 치료제: 체내 비바이러스성 벡터 (naked DNA, lipoplexes, polyplexes 등)	플라스미드 제조	bacterial bank 구축	발효 및 정제	제형화, 충전
유전자 치료제: 체외 유전자 변형 세포	공여, 출발 조직/세포의 채취 및 시험검사	플라스미드 제조	체외 세포의 유전적 변형	제형화, 충전
		벡터 제조		
체세포 치료제	공여, 출발 조직/세포의 채취 및 시험검사	마스터세포은행 (MCB), 제조용세포은행 (WCB) 또는 단일세포계나 세포 pool의 구축	세포의 분리, 배양, 정제, 미세포 성분과의 결합	제형화, 배합, 충전
조직공학 제제	공여, 출발 조직/세포의 채취 및 시험검사	초기 공정수행, 분리 및 정제, 마스터세포은행 (MCB), 제조용세포은행 (WCB) 또는 단일세포계나 세포 pool의 구축	세포 분리, 배양, 정제, 미세포 성분과의 결합	제형화, 배합, 충전

3. 원칙

가. 첨단바이오의약품의 제조는 제품 및 제조 공정의 특성을 고려하여 수행되어야 하며, 첨단바이오의약품의 제조, 관리, 투여에 특별한 주의가 필요하다.

나. 제조 공정에 사용되는 물질 및 공정 조건은 특정 세포 및 미생물의 증식을 위한 조건이 되므로 외래성 미생물 오염물질(예: 세균, 진균)도 성장 가능성이 있다. 또한, 어떤 제품들은 특히 외래성 바이러스 오염물질을 불활화 또는 제거하기 위하여 특별히 설계된 광범위한 정제기술을 적용하는 데는 한계가 있을 수 있다.

다. 공정에서의 오염을 최소화하기 위해 공정, 장비, 시설, 지원설비, 완충액 및 시약의 조제 및 첨가 조건, 검체 채취, 작업자 훈련과 관련하여 방안을 마련하여야 한다. (예: 공학적 및 기술적 제어) 또한, 제품에 변동성을 더하지 않도록 제조 공정을 잘 설계하고 관리하여야 한다.

라. 제품과 관련된 규격(공정서, 품목허가증 등)에 공정의 각 단계에서 사용되는 성분 및 물질의 바이오버든 수준과 멸균 필요 여부를 정한다. 마찬가지로, 제

조 공정 역시 품목허가증에 명시된 다른 기준규격[예: 시드로트 또는 세포은행 간의 세대 수(배가, 계대)]과 일치하여야 한다.

마. 멸균이 불가능한 생물학적 물질의 경우, 오염물질의 유입을 최소화하기 위해 반드시 무균환경에서 공정을 수행해야 한다. 오염물질이 존재할 수 있는 경우에는, 제조 공정 밸리데이션에 바이러스 제거 또는 불활화 공정을 포함하여야 한다. 적절한 환경관리 및 모니터링을 실시하여야 한다.

바. 첨단바이오횰약품은 품질관리를 위해 고유한 생물학적 방법과 표준 물리화학적 분석을 함께 사용할 필요가 있다. 대부분 세포 기반 제품의 경우, 제조 공정 또는 공정 중 관리(In-Process Control)로 해결할 수 없는 출발물질을 통해 유입되는 변동성이 있다. 출발물질 및 원자재의 적절한 관리, 명확히 정의된 첨단바이오횰약품 유효성분의 특성 및 첨단바이오횰약품 출하 승인 시험은 품질관리의 중요한 부분이다. 품질관리는 첨단바이오횰약품 제조에 필요한 생물학적 물질의 본질적인 변동성을 고려해야 한다. 따라서, 첨단바이오횰약품의 제조 공정은 완전성(robustness)을 갖추어야 하며, 특히 생물학적 유효성분 및 제품의 공정 중 관리(IPC)를 더욱 철저하게 수행하여야 한다.

4. 의약품품질시스템

가. 첨단바이오횰약품은 각 제조단위가 품목허가증과 생산, 품질관리 및 출하승인과 관련된 규정에 따라 제조 및 관리되었음을 제조관리자(품질)가 승인하기 전에는 판매 또는 공급하지 않아야 한다. 2단계 출하 승인 절차(예비 시험 및 후속 시험, 제9.3호 라목 참조)가 있거나, 대체 가능한 의약품 또는 치료법이 없는 제품이 출하승인 기준규격을 충족하지 않았으나 공급할 경우 특별 조항이 적용된다(제9.3호나목 및 다목 참조). 이 경우 별표 17 제1.4호나목을 대체한다.

나. 의약품 제조 및 품질관리기준은 첨단바이오횰약품의 제조, 기술이전 및 상업적 제조부터 제품 공급 중단까지의 전주기 단계에 적용된다. 생물학적 공정은 고유한 변동성을 나타낼 수 있으므로 부산물의 범위와 특성이 유동적일 수 있으며, 품질위험관리(Quality Risk Management, QRM) 원칙을 적용한다.

5. 작업원

가. 제품 안전을 위해 작업원의 건강 상태를 고려해야 한다. 첨단바이오의약품 유효성분과 제품이 생산 및 시험하는 구역의 작업원(청소, 유지관리 또는 품질관리 관련 작업원 포함)은 제품, 작업원 및 환경 보호 방법을 포함한 제품과 작업에 대한 교육 및 정기적인 재교육을 받아야 한다.

나. 작업원이 제품 품질에 부정적 영향을 미칠 수 있는 건강상의 문제가 있는 경우, 생산구역의 작업에서 배제하여야 하며 관련 기록을 보관하여야 한다. 또한 직원의 건강 모니터링은 관련 위험도를 고려하여 실시하여야 하며, 위해한 유기체를 다루는 작업원에 대한 의학적 진단도 실시해야 한다.

다. 제조구역에 들어가는 모든 사람은 수행할 작업에 적합한 깨끗한 보호복을 착용해야 한다. 교차 오염 가능성을 최소화해야 할 필요가 있는 경우에는 품질위험관리(QRM) 원칙에 따라 모든 작업원(품질관리, 유지보수, 세척 작업원 포함)의 이동에 제한을 두어 관리해야 한다.

라. 일반적으로 작업원은 살아있는 미생물, 유전자변형생물체, 독소 혹은 동물에 노출된 구역에서 다른 제품이나 불활화된 제품 또는 다른 유기체를 다루는 구역으로 이동해서는 안되며, 이러한 이동이 불가피한 경우에는 품질위험관리(QRM) 원칙에 따른 오염 관리전략(Contamination Control Strategy, CCS)을 마련해야 한다(제6.1호 라목 참조). 이 경우 별표 17 제2.5호라목을 대체한다.

6. 시설 및 장비

6.1 시설 및 생산구역

가. 제조시설을 적절하게 설계하고 운영하여 모든 제품의 교차 오염을 방지해야 한다. 교차 오염 방지 조치는 제품 품질에 대한 위험에 상응해야 한다. 위험을 평가하고 관리하기 위해 품질위험관리(QRM) 원칙을 사용해야 한다. 일부 첨단바이오의약품과 그 생산에 관련된 물질(예: 바이러스)이 지닌 위험 수준에 따라 전용시설 및 장비가 필요할 수 있으며 만약, 그 위험을 운영 및 기술적 조치로 충분히 관리할 수 없는 경우에는 전용제조시설을 갖추고 있어야 한다. 이 경우 별표 17 제3.3호가목부터 다목까지를 대체한다.

나. 동일한 구역에서 두 개 이상의 다른 첨단바이오의약품 또는 제조단위를 동시에 생산하는 것은 전체 제조 단계 절차에 걸쳐 적용되는 품질위험관리(QRM) 원칙에 따라 정당화되는 적절한 운영적 또는 기술적 제어가 가능할 때 허용될 수 있다. 예를 들면 다음과 같다.

- 1) 교차 오염 또는 물질의 혼입을 방지하기 위해 적절한 완화조치를 취한 경우 동일한 공간에서 동시에 두 개 이상의 폐쇄형 아이솔레이터(또는 다른 폐쇄식 시스템)를 사용할 수 있다.
- 2) 동일한 작업실에서 서로 다른 바이러스 벡터를 처리하는 데 두 개 이상의 아이솔레이터를 사용하는 경우 작업실과 장비에서 공기는 100% 배출되어야 하며 재순환되어서는 안된다. 또한 바이러스 벡터들을 동시에 생산하는 경우 각각 폐쇄적이고 분리된 단일방향 흐름의 폐기물 처리가 이루어져야 한다.
- 3) 작업을 분리하기 위해 효과적인 기술적 및 조직적 조치가 실행된 경우에만 동일한 작업실에서 두 개 이상의 생물안전작업대(Biosafety cabinet, BSC)을 사용할 수 있다. 여러 개의 생물안전작업대(BSC)를 동시에 사용하면 추가 위험이 수반되므로 실행된 조치가 제품의 품질에 대한 위험과 혼입을 방지하는 데 효과적이라는 것을 입증하여야 한다. 근거는 품질위험관리(QRM) 원칙에 따라 정당화되어야 한다.
- 4) 폐쇄 상태를 입증할 수 있는 경우, 동일한 구역에서 여러 개의 폐쇄식 시스템을 사용할 수 있다. (제6.1호과목 참조)

다. 환경 및 작업원의 안전 등을 위한 차폐에 필요한 조치 및 절차는 제품의 안전성을 위한 조치 및 절차와 상충되어서는 안된다.

라. 문서화 된 오염관리전략(CCS) 및 품질위험관리(QRM) 원칙에 따라 분리되어야 하는 감염성 바이러스 벡터(예: 종양 용해 바이러스, 복제 가능 벡터)와 관련된 제조 활동의 경우에는 특별한 예방조치를 취해야 한다. 제조업자는 오염관리전략(CCS) 및 품질위험관리(QRM) 원칙에 따라 필요한 분리 수준에 대한 타당성을 증명해야 한다. 품질위험관리(QRM) 과정의 결과로 특정 제품에 전용해야 하는 시설 및 장비의 필요성과 범위를 결정해야 한다. 어떤 경

우에는 관련 규정에 따라 전용의 시설, 구역 또는 장비가 요구될 수 있다. 복제 능력이 있는 벡터·제품 또는 감염된 물질·제품과 다른 물질·제품을 동시에 배양하거나 보관해서는 안된다.

마. 공기조화장치는 각기 다른 제조구역 간의 교차 오염 위험을 최소화하기 위하여 설계, 시공, 유지되어야 하며, 특정 구역에 특별히 요구되는 것이 있을 수 있다. 품질위험관리(QRM) 원칙에 근거하여 단방향 공기시스템 사용을 고려해야 한다.

바. 생산 공정 중에 물질(예: 배양배지 및 완충액)를 측정하거나 무게를 칭량해야 하는 경우, 정해진 기준에 따라 특정된 기간(예: 제조단위 또는 캠페인의 제조 기간) 동안 소량 재고를 생산구역에 보관할 수 있다. 이 경우 별표 17 제3.3호차목을 대체한다.

사. 무균제품의 제조 시에는 양압을 유지해야 하나 병원체가 노출되는 특정 구역에서는 차폐 목적으로 음압을 사용할 수 있다. 특정 위험 물질(예: 병원체)의 무균공정에 음압 또는 생물안전작업대(BSC)를 사용하는 경우 그 주변 구역은 양압의 적절한 청정등급을 유지해야 한다. 차압 흐름은 별표 1에 정의된 대로 명확하게 규정되고 적절한 경보 장치를 갖추어 지속적으로 확인해야 한다. 이러한 구역의 설계는 물질이 주변 환경으로 방출되는 것을 방지하기 위한 조치가 무균보증 수준(Sterility assurance level, SAL)을 손상시키지 않아야 한다. 그 반대의 경우도 마찬가지이다.

아. 폐쇄식 제조 시스템의 완전성 유지에서 주요 관리 대상이며 제품의 무균성에 직접적인 영향을 미치는 배기 필터는 소수성이어야 하며, 가능한 경우에는 사용 중 압력(차압) 모니터링을 실시하고 품질위험관리(QRM) 원칙에 따라 적절하게 설정한 주기별로 필터 완전성 시험과 같은 밸리데이션을 통해 필터 사용 수명을 사전에 설정해야 한다. 만약에 필터를 사용함에 있어 필터 압력 모니터링 또는 완전성 시험이 기술적으로 불가능한 경우에는 필터의 제조사에서 제공하는 사용 조건, 규격 등의 정보에 따라 사용하는 것을 고려할 수도 있다. 다만, 이 경우 사용기한이 짧아서 환자 투여 목적의 제품 출하승인 전까지 무균시험과 같은 미생물학적 품질시험 결과를 확인할 수 없는 첨단바이오횰약품의 오염관리전략(CCS)에는 이러한 사항이 추가적인 위험 요소로 포함되어야 한다.

자. 배수 시스템은 폐수가 효과적으로 중화 또는 정화될 수 있도록 설계되어야 하며 교차 오염의 위험을 최소화할 수 있어야 한다. 폐기 물질이 지닌 생물 위해 특성 관련 위험성을 고려하여 외부 환경의 오염을 최소화할 수 있도록 관련 규정을 따라야 한다. 이 경우 별표 2 제3.2호파목을 대체한다.

차. 제조시설의 미립자 및 미생물 오염에 대한 환경관리 수준은 출발물질의 오염도와 제품에 미치는 위험도를 고려하여 제품과 제조 단계에 따라 조정해야 한다. 미생물 환경모니터링 프로그램은 별표 1에 추가적으로 품질위험관리(QRM) 원칙에 따라 제시된 특정 미생물(예: 숙주 유기체, 효모, 곰팡이, 혐기성 미생물 등)의 존재 여부를 감지하는 방법을 포함해야 한다.

카. 폐쇄식 공정이 아닌 후속 미생물 불활화 공정 없이 제품이 직접적으로 환경에 노출되는 경우(예: 보충제, 배지, 완충액, 가스, 장비 연결을 추가하는 동안) 적절한 환경조건을 적용해야 한다. 무균 조작의 경우 별표 1에 따른 조건 (즉, 주변 환경이 B등급인 A등급)을 적용해야 한다. 환경모니터링 프로그램에는 미립자 오염, 미생물 오염과 차압에 대한 시험 및 모니터링을 포함해야 한다. 모니터링 위치는 품질위험관리(QRM) 원칙을 고려하여 결정해야 한다. 검체의 수, 양, 모니터링 빈도, 경고 및 조치 기준은 품질위험관리(QRM) 원칙을 고려하여 적절하게 설정해야 한다. 검체채취 방법은 제조작업에 오염위험을 초래해서는 안된다. 공정에서 적절한 제어가 필요한 경우, 온도와 상대습도를 모니터링 해야 한다. 주요 환경모니터링 결과는 경향 분석이 이루어져야 한다.

타. 품목허가증에 따르거나 관련 규정에 따라 식품의약품안전처장이 승인한 경우에는 적절한 제조환경을 사용할 수 없는 예외적인 상황에서 제6.1호카목에 지정된 것보다 덜 엄격한 환경에서 폐쇄식이 아닌 공정이 허용될 수 있다. 그러나, 이 조건은 예외적인 것으로 간주해야 하며 대체 치료 방안이 없는 생명을 위협하는 상태를 치료하기 위한 제품인 경우에만 적용할 수 있다. 덜 엄격한 환경에서의 제조로 인해 발생하는 중대한 위험을 상회하는 환자 이익을 제공하려면 환경을 특정하고 정당화해야 한다. 식품의약품안전처장이 승인한 경우라도 제조업자는 기술적 향상이 이루어진 경우 적절한 환경을 갖추도록 해야 한다.

파. 폐쇄식 시스템의 경우 품질위험관리(QRM) 평가 결과에 따라 주변 환경이 B등급인 A등급 환경을 구축하는 것보다 낮은 등급 구역이 허용될 수 있다.

제품의 특성, 제조 공정 및 사용된 장비를 고려한 특정 위험을 염두에 두고 적절한 수준의 청정등급 분류 및 모니터링 수준을 결정해야 한다. 특히 모니터링 작업이 오염의 원인이 되는 경우에, 사용된 기술이 모니터링을 약화시키지는 않는지 품질위험관리(QRM) 원칙을 사용하여 판단해야 한다.

1) 미생물 오염 및 교차 오염의 위험을 피하기 위해 적절한 통제조치(예, 물질, 작업자 동선 및 청결에 대한 적절한 통제)가 적용되어 있다면, C등급에서의 일회용 무균 장치 내 공정 또는 폐쇄식 및 자동화 생산 플랫폼을 이용한 공정 또는 폐쇄식 플라스크, 백(bags), 발효기에서의 배양 기술의 사용은 허용될 수 있다. 원자재가 이후 더 높은 등급의 청정 구역으로 이동하는 경우 특히 주의를 기울여야 한다.

2) 폐쇄식 시스템이 전체 사용기간 동안 완전한 상태로 유지되는 것으로 보여줄 수 있는 경우 주변 환경 D등급이 허용될 수 있다.

하. 폐쇄식 시스템의 사용에 관하여 별표 1의 요구사항을 고려해야 한다.

가. 예외적인 상황에서, 식품의약품안전처장이 승인한 경우와 품목허가증 또는 기타 국가 요구사항에 따라 첨단바이오의약품 제조업자 또는 품목허가를 받은 자가 위탁하여 제조하는 시설에서 제조 단계를 수행하는 것이 허용된다. 그러한 경우, 제조 공정이 이 별표 및 별표 13의 원칙과 규정에 따라 밸리데이션된 상태를 유지하고 있음을 증명해야 한다. 이러한 조치는 식품의약품안전처장의 승인을 받아야 한다. 각 당사자의 책임은 서면 기술계약서에 정의해야 한다.

6.2 장비

가. 제조 장비는 제품에 어떠한 위해도 끼치지 않아야 한다. 제품과 접촉하는 제조 장비 부품은 제품의 품질에 위해를 끼칠 수 있는 반응성, 첨가성, 흡수성이 없어야 한다. 또한, 일회용 시스템(single use system, SUS)이 사용된다면 제조업자는 그런 시스템에서 파생된 용출물, 침출물, 불용성 미립자 및 불용성 이물이 제품에 미치는 영향을 고려하고 확인해야 한다. 일회용 시스템(SUS)에 관한 사항은 이 고시 별표 1을 고려하여야 한다. 이 경우 별표 17 제3.7호바목을 대체한다.

나. 교차 오염의 위험을 최소화하기 위해 장비의 이동은 제한해야 한다. 일반적으로, 장비를 고위험 구역에서 다른 구역으로 이동시키거나, 또는 고위험 구역 간에 이동시켜서는 안된다(예: 감염된 공여자의 세포 처리 또는 종양 용해성 바이러스 처리에 사용되는 장비). 장비의 재배치가 불가피한 경우, 공학적 또는 기술적인 사항을 먼저 검토한 후 품질위험관리(QRM) 원칙에 따라 위험을 평가하고, 효과적인 교차 오염 방지를 위해 위험은 최소화 및 관리되어야 하며, (제6.1호라목 참조) 이동된 장비의 적격성평가 여부도 고려되어야 한다.

다. 살아있는 유기체와 세포를 취급할 때 사용하는 장비(검체 채취 목적 포함)는 공정 중에 살아있는 유기체와 세포에 대한 오염을 예방할 수 있도록 설계해야 한다.

라. 1차 차폐는 생물학적 인자가 바로 인접한 작업 환경으로 유출되는 것을 막을 수 있도록 설계되어야 하며 정기적으로 검증되어야 한다.

마. 제조를 지원하는 데 사용되는 전자 시스템은 별표 9 및 별표 13에 따라 적격성평가가 되어 있어야 한다. 제조에 사용되지 않지만 제조 공정을 알려주는 생물학적 정보를 지원하는 물질(예: 환자 유전자 염기 서열)에 대해 수행된 모든 분석적 시험은 밸리데이션이 되어야 한다. 그러한 분석 장비는 사용 전에 적격성평가가 이루어져야 한다.

7. 문서 관리

7.1 기준규격

가. 첨단바이오횰약품의 출발물질 및 원자재에 대한 기준규격은 해당 물질의 미생물학적 품질 등에 대해 적절히 관리될 수 있도록 공급처, 기원, 공급망, 제조 및 관리 방법에 대한 문서화가 추가적으로 필요하다.

나. 일부 유형의 제품에서는 어떠한 물질이 제조단위를 구성하고 있는지에 대하여 명확히 할 필요가 있다. 자가 이식 및 공여적합자(donor-matched) 이식의 경우 제조된 제품은 하나의 제조단위로 보아야 한다.

7.2 추적성

- 가. 인체 세포나 조직 공여자가 관련된 경우, 관련 규정에 따른 개인의 사생활과 건강 관련 정보에 관한 기밀은 유지하되 모든 성분을 포함한 출발물질 및 원자재로부터 해당 제품의 사용 시점까지 전체 기간 추적관리가 필요하다.
- 나. 사람 기원의 출발물질에 대하여, 세포·조직·바이러스가 기원하는 공급원 및 해부학적 환경의 확인(또는, 적절한 경우 세포주, 마스터세포은행, 시드로트의 확인)도 상세하게 기술해야 한다.
- 다. 공여 시점부터 제조를 거쳐 완제품을 환자에게 전달하기까지 첨단바이오의약품에 포함된 세포·조직을 양방향으로 추적할 수 있는 시스템을 만들어야 한다. 이 시스템은 수동이나 자동화 모두 가능하다. 이 시스템은 시판용 제조단위를 포함하는 제조 전주기 전반에 걸쳐 사용되어야 한다.
- 라. 추적관리 기록은 감사가 가능한 문서로 보관해야 하며, 관련 제조기록서와 명확하게 연결되어야 한다. 저장 시스템은 환자의 부작용이 발생할 경우 추적성 데이터에 쉽게 접근할 수 있음을 보장해야 한다.
- 마. 세포 및 조직 기반 제품과 환자 맞춤형 첨단바이오의약품에 대한 인체세포 등의 고유식별번호, 출발물질 식별코드 등 추적관리기록은 첨단바이오의약품의 사용기한 종료 후 30년간 보관되어야 한다. 환자 맞춤형 첨단바이오의약품에 사용되는 인체세포등 및 출발물질의 추적성 유지 및 관리를 위한 절차를 마련해야 한다.
- 바. 이종 세포가 첨단바이오의약품의 출발물질로 사용되는 경우, 품목허가증 또는 관련 규정에 따라 기원 동물의 식별이 가능한 정보를 보관한다.

8. 제조 관리

8.1 일반사항

- 가. 첨단바이오의약품은 인체 및 동물용 의약품을 통해 전염성해면상뇌증(Transmitting Spongiform Encephalopathy) 인자를 전파할 위험을 최소화하

기 위한 관련 규정을 준수해야 한다. 유전자치료제에 대한 바이러스 안전성은 생산 공정을 통해 출발물질[세포은행 및 바이러스시드 원액(viral seed stocks) 포함] 및 원자재의 품질을 보장하는 시스템을 갖추어야 한다.

나. 복제능이 있는 벡터 또는 감염된 공여자로부터의 물질을 포함하는 검체 수집, 추가 및 이동을 위한 조건은 바이러스/감염물질의 방출을 방지해야 한다.

다. 모든 공정 단계에서, 제품과 원자재는 미생물 및 기타 오염으로부터 보호되어야 한다. 적절한 오염관리 및 모니터링 전략을 적용해야 한다.(제6.1호라목 참조). 서로 다른 혈청학적 양성지표(질환)를 가진 공여자들의 세포를 준비하는 과정에서의 교차 오염 위험을 특별히 고려해야 한다. 이 경우 별표 17 제 5.1호차목을 대체한다.

라. 살아있는 조직 및 세포의 채취와 관련된 바이오버든을 감소시키기 위해 항생제 처리 등의 별도의 조치가 필요할 수 있다. 그러나 항생제의 사용이 무균적 제조 요구사항을 대체하지는 않는다. 항생제를 사용하는 경우, 그 사용내용을 기록해야 한다. 항생제가 완제품 구성성분인 경우처럼 품목허가증에서 항생제의 존재가 예측되는 경우를 제외하고 항생제를 가능한 빠르게 제거해야 한다. 또한 항생제가 제품의 미생물시험 또는 무균시험을 방해하지 않고 완제품에 존재하지 않는지 확인하는 것이 중요하다.

마. 용기, 장비 또는 시설에 적용되는 표시사항은 명확하고, 잘 정의되고, 제조업자가 동의한 형식이어야 한다. 환자맞춤형 또는 자가치료용으로 사용되는 제품에 대한 특정 문자를 포함하여, 라벨의 준비, 인쇄, 보관 및 적용에 주의를 기울여야 한다. 사람의 세포 또는 조직에서 유래한 세포를 포함하는 제품의 경우, 공여자에 관한 표시사항에는 완전한 추적성을 제공하는 데 필요한 모든 관련 정보를 포함해야 한다. 자가치료용으로 사용되는 제품의 경우, 고유한 환자 식별자와 "자가치료에 한함"이라는 문구를 외부 포장에 표시하거나 외부 포장이 없는 경우 직접 포장에 표시해야 한다. 그렇지 아니한 경우에는 관련 규정에 특정되어 있어야 한다.

제품의 잘못된 투여 위험이 적절히 완화되는 한 대체 접근법·조치가 허용된다.이 경우 별표 17 제5.1호과목을 대체한다.

바. 1차 및 2차 포장 작업을 위한 프로그램을 설정할 때 교차 오염, 혼동 또는 혼입의 위험을 최소화하기 위하여 특별히 주의해야 한다. 무균 또는 낮은 바

이오버든 요구사항을 준수하고 분리 전략을 적용해야 한다. 이 경우 별표 17 제5.7호가목을 대체한다.

사. 폐쇄식 시스템이 첨단바이오의약품 생산에 사용되는 경우, 장비의 모든 부품이 폐쇄된 상태를 보장하기 위해 올바른 방식으로 연결되었는지 확인해야 한다. 자동화 시스템에 이러한 시험을 적용하려면 특별한 주의를 기울여야 한다. 예를 들어, 공급자가 수행한 시험을 고려하는 것과 같이, 적용 가능하고 품질위험관리(QRM) 원칙을 기반으로 한다면, 일회용 시스템(single use system)의 완전성은 사용 전과 잠재적으로 사용 후 자동으로 적절한 빈도로 확인되어야 한다. 재사용된 장비의 완전성은 세척과 멸균 후, 사용하기 전에 입증되어야 한다.

아. 무균적 기술이 없이(예: 무균 연결기 또는 무균적 연결 필터를 사용하지 않고) 물질을 투입하거나 제거하는 시스템은 폐쇄된 것으로 간주되지 않는다.

자. 크로마토그래피 장비가 사용되는 경우, 캠페인 생산 및 다품목 제조환경에서 사용될 때 충전재(matrix), 하우징 및 관련 장비에 대한 적절한 통제(위험에 맞게 조정) 전략을 실행하여야 한다. 전이(carry-over) 오염의 위험으로 인해 다른 공정 단계에서 동일한 충전재(matrix)를 재사용하는 것은 권장되지 않는다. 그러한 재사용은 적절한 밸리데이션 자료가 뒷받침되어야 한다. 크로마토그래피 칼럼의 허용기준, 작동 조건, 재생 방법, 수명 및 소독 또는 멸균 방법을 정해야 한다.

차. 모든 동결보존 단계에서 특정 요구사항(예: 동결이나 해동 중 온도 변화율)에 세심한 주의를 기울여야 한다. 보관 챔버의 유형, 배치 및 회수(retrieval) 절차는 교차 오염 위험을 최소화하고 제품의 품질을 유지하며 정확한 회수가 이루어질 수 있도록 하여야 한다. 혈청학적 지표가 양성인 제품의 안전한 취급 및 보관을 위해 문서화 된 절차가 마련되어 있어야 한다.

카. 선택된 포장재의 적합성을 고려해야 한다. 초저온(-60°C 이하)에서 보관되는 용기에 사용되는 라벨의 인쇄된 문자의 접착성, 내구성 및 가독성을 확인해야 한다. 또한, 초저온에서 보관하는 동안 발생할 수 있는 용기 마개 완전성(Container closure integrity, CCI)에 대한 위험을 최소화하기 위해 포괄적인 접근방식을 적용한다. 적절한 1차 포장자재의 선택과 용기/마개 밀봉 공정의 적격성평가를 지원하기 위해 증거 기반 데이터가 만들어져야 한다.

8.2 제조 시 교차 오염의 방지

가. 제조된 제품에 의해 나타나는 교차 오염 위험을 평가하고 관리하기 위해 증거 기반 품질위험관리(QRM) 절차를 사용해야 하며, 이 경우 고려해야 할 요소는 다음의 사항을 포함한다.

- 1) 사용된 벡터 및 복제능이 있는 바이러스 발생 위험(복제 제한, 복제 결함, 조건부 복제 및 복제 불가능 벡터 사용에서 파생된 다른 수준의 위험 포함)
- 2) 시설·장비 설계 및 사용
- 3) 작업원(품질관리 및 유지관리 담당자를 포함)과 물품[보관 및 시험(예: 원료, 공정 중 검사 및 완제품 검체, 환경 모니터링 검체 등)을 포함]의 동선
- 4) 미생물 및 기타 외래성인자 관리
- 5) 출발물질·유효성분 및 원자재의 특성
- 6) 공정특성
- 7) 청정작업실 조건
- 8) 세척 절차
- 9) 제품의 평가로부터 설정된 타당한 기준과 관련되는 분석 능력

품질위험관리(QRM)의 결과는 공정흐름도를 결정하기 위한 기초가 되어야 하며, 특정 제품에 대하여 시설 및 장비를 전용으로 사용하거나 일회용 시스템(single use system)을 사용해야 하는 정도와 필요성을 결정하는 기반이 되어야 한다. 여기에는 특정 제품에 접촉이 되는 전용 부품 또는 전체 제조시설 전용이 포함될 수 있다. 타당성이 입증된 경우에는, 제조 활동을

다중 제품 제조시설 내에 독립적으로 분리된 생산구역에서만 수행할 수도 있다. 결과는 오염관리전략(CCS)과 연대하여 검토되어야 한다. 이 경우 별표 17 제5.2호라목을 대체한다.

나. 멸균, 소독, 바이러스 제거 또는 불활화에 사용되는 방법은 밸리데이션 되어야 한다. 제조 중에 바이러스 불활화 또는 제거 공정을 수행하는 경우, 재오염 위험을 방지하기 위한 조치를 취해야 한다. (제8.3호가목1) 참조)

다. 의도하지 않은 살아있는 유기체 유출에 대처하기 위한 비상계획이 마련되어 있어야 한다. 여기에는 차폐, 작업자 보호, 세척, 오염 제거 및 안전한 사용 복귀를 위한 방법과 절차가 다루어져야 한다. 특히, 살아있는 유기체의 우발적 유출은 신속하고 안전하게 처리해야 한다. 품질위험관리(QRM) 절차에 따라 각 유기체 또는 관련 유기체 집단에 대해 오염 제거 조치를 사용할 수 있어야 한다. 오염 제거 조치의 유효성을 밸리데이션 해야 한다.

라. 쏟아진 액체 또는 에어로졸 등에 의한 오염이 명백한 경우 또는 유해 가능성이 있는 유기체가 관련된 경우, 서류를 포함한 생산 및 품질관리 물품을 적절하게 소독하고, 그 정보를 외부로 전달해야 한다. 영향을 받은 지역에서 직접 노출된 제품과 다른 모든 제품에 대한 영향도 평가해야 한다.

마. 교차 오염의 위험은 제품의 특성(예: 출발물질의 생물학적 특성, 정제방법을 견딜 수 있는 가능성) 및 제조 공정(예: 외래성 미생물 오염물이 성장할 가능성이 있는 제조 공정)을 고려하여 평가되어야 한다. 멸균이 불가능한 첨단바이오의약품의 경우, 오염물질의 유입을 최소화하기 위해 제품이 노출되는 모든 공정(예: 충전)은 무균적으로 수행해야 한다.

바. 원치 않는 에어로졸 형성(예: 원심분리, 진공 상태의 작업, 균질화 및 초음파 처리)으로 이어질 수 있는 모든 제조 단계에서 교차 오염을 방지하기 위해 적절한 완화조치를 적용해야 한다. 감염성 물질로 작업할 때는 특별한 예방조치를 취해야 한다.

사. 교차오염의 위험이 있다고 평가되었을 때 해당 오염을 방지하기 위한 조치가 적절하게 시행되어야 한다. 교차 오염을 방지하기 위해 고려할 수 있는 조치는 다음의 사항을 포함한다.

- 1) 시설의 분리
- 2) 모든 제조설비의 전용화 또는 밸리데이션된 세척절차 수행을 전제로 하는 캠페인 기반 생산(시간으로 분리)을 위한 차폐 구역 설정
- 3) 적합한 세척 절차
 - 가) 세척 절차(기술, 위생처리 단계 등)는 제품과 제조 공정의 특정 특성에 맞게 조정해야 한다.
 - 나) 빈도를 포함하여, 필요한 세척 및 오염 제거 절차를 결정하기 위해 위험평가를 사용해야 한다.
 - 다) 최소한 각 제조단위 사이에 적절한 세척 및 오염 제거가 있어야 한다.
 - 라) 모든 세척 및 오염 제거 절차는 밸리데이션을 실시해야 한다.
- 4) 제조 공정 및 개별 제조 장비 간 물질 또는 제품 이송을 위한 "폐쇄식 시스템"의 사용
- 5) 특정된 구역 내에 잠재적인 공기 중 오염물질을 가두기 위한 에어락 및 계단식 차압의 사용
- 6) 일회용 시스템(single use system)의 활용
- 7) 다음과 같은 기타 적절한 조직적 조치. 이 경우 별표 17 제5.2호마목을 대체한다.
 - 가) 특수 위험 측면을 가진 유형의 제품에 전용의 장비 특정 부품(예: 필터) 사용
 - 나) 오염 위험이 높은 제품이 처리되는 구역 내에 특정 보호복장 보관
 - 다) 폐기물, 오염된 행굼수 및 오염된 작업복을 취급하기 위한 적절한 조치의 실행
 - 라) 작업원의 이동 제한

8.3 밸리데이션

가. 공정 밸리데이션 동안에 조직·세포의 수량이 제한될 가능성이 있음을 고려하여야 한다. 최대한의 공정지식을 얻기 위한 전략을 실행하여야 한다. 밸리데이션은 규정된 절차에 따라 실시되어야 한다. 특히, 다음과 같은 결과와 결론을 기록하여야 한다.

- 1) 첨단바이오횰약품의 모든 무균공정 및 멸균공정, 그리고 바이러스 불활화 또는 제거 공정은 밸리데이션 되어야 한다.
- 2) 모든 무균공정에 대해, 무균공정 모의시험을 최초 밸리데이션의 일부로서 수행하여야 하며 그 이후에는 이 고시 [별표 1]에 따라 6개월마다 반복해야 한다. 드물게 생산하는 경우(즉, 두 제조단위의 생산 간격이 6개월 이상이고 1년 미만인 경우), 다음 제조단위를 제조하기 전에 공정 모의시험을 수행할 수 있다. 이 경우에는 다음 생산을 시작하기 전에 공정 모의시험의 결과를 사용할 수 있어야 한다. 이러한 접근방식을 사용하지 않는 경우에는 제품 특성, 제품 품질 및 환자 안전의 모든 측면을 고려하여 품질위험관리(QRM) 원칙에 따라 충분히 타당성을 입증해야 한다.
- 3) 첨단바이오횰약품이 일상적으로 생산되지 않는 경우(즉, 1년 이상), 무균 공정 모의시험은 모든 관련 작업자를 포함하여 제조 시작 전 적어도 3회 수행되어야 한다. 품질위험관리(QRM) 원칙은 별표 1에 따라 적용되어야 한다. 이 접근방식을 사용하지 않는 경우에는 제품 특성, 제품 품질 및 환자 안전의 모든 측면을 고려하여 품질위험관리(QRM) 원칙에 의해 충분히 타당성이 입증되어야 한다.
- 4) 출발물질이 부족한 경우(예: 자가 이식 첨단바이오횰약품, 공여자 맞춤형 동종 첨단바이오횰약품, 마스터세포은행을 구성하지 않은 동종세포치료제)에 대체물질을 사용하여 공정 밸리데이션을 수행할 수 있다. 공여자 연령, 건강한 공여자의 원재료 사용, 해부학적 기원 (예: 대퇴골 또는 엉덩뼈능선) 또는 기타 다른 특성(예: 대표 세포유형 사용 또는 제품 기준 규격에서 예상한 것보다 더 높은 계대 수의 세포 사용) 등의 사례를 포함하여 대체 출발물질의 대표성이 평가되어야 한다.
- 5) 가능한 경우, 제조공정의 주요 측면에 대해 실제 출발물질의 검체로 대체

물질의 사용을 보완하는 것을 고려해야 한다. 예를 들어, 유전질환을 치료하기 위해 자가 세포의 변형을 기반으로 하는 첨단바이오의약품의 경우, 자가 세포를 사용하는 제조 공정 밸리데이션(조건의 영향을 받음)은 유전자 변형 자체에 초점을 맞춘 제조 공정 부분으로 제한될 수 있다. 다른 부분은 대표적인 대리 세포 유형을 사용하여 밸리데이션할 수 있다. 이 경우 별표 17 제5.3호가목을 대체한다.

8.4 첨단바이오의약품 유효성분을 포함한 서로 다른 원재료 유형 관리

가. 원재료 공급자의 승인 및 유지관리를 위해 다음 사항이 요구된다.

- 1) 첨단바이오의약품 유효성분 : 공급망 추적관리를 확립해야 한다. 유효성분 출발물질에서부터 완제품에 이르기까지 관련된 위험은 공식적으로 평가하고 주기적으로 검증해야 한다. 유효성분의 품질에 대한 위험을 줄이기 위해 적절한 조치를 취하여야 한다. 각 유효성분에 대한 공급망 및 추적관리 기록은 첨단바이오의약품 제조업자가 사용할 수 있도록 보관해야 한다.
- 2) 원자재 및 공정보조제 : 제조 공정을 확립하기 전, 그리고 각 원자재의 변경이 있을 때마다 품질위험관리(QRM) 절차는 관련 원자재의 오염 위험과 전체 제조 공정 및 최종 제품에 미치는 영향을 평가해야 한다. 원자재의 품질에 대한 위험을 줄이기 위해 적절한 조치가 취해져야 한다.
- 3) 제조 및 보관 중에 첨단바이오의약품과 직접 접촉하는 원자재 : 첨단바이오의약품과 직접 접촉하는 모든 원자재는 적절한 품질이어야 한다. 특히 일회용 시스템(single use system)의 경우, 미생물 오염 위험을 평가해야 한다. 이 경우 별표 17 제5.4호다목을 대체한다.

나. 품질부서에 의해 출하 승인되고, 사용기한 또는 재시험일자 이내에 있는 원자재만 제조에 사용해야 한다. 필요한 시험의 결과를 적기에 사용할 수 없는 경우에 시험 결과가 나오기 전에 원자재를 사용하는 것이 허용될 수 있으나, 잠재적으로 부적합한 원자재를 사용할 위험과 다른 제조단위에 대한 잠재적 영향을 품질위험관리(QRM) 원칙에 따라 명확하게 설명하고 평가해야 한다. 이러한 경우에, 완제품 출하 승인은 모든 시험의 적합한 결과를 조건으로 한다. 이 경우 별표 17 제5.4호아목을 대체한다.

다. 관련 제조 및 품질관리기준 요구사항을 준수하는지 확인하기 위해 모든 원자재 공급자(예: 제조업자 및 공급자)의 정기적인 적합성평가를 수행하여야 한다. 제조업체 또는 유통업체 시설의 현장 감사 수행 여부는 품질위험관리(QRM) 원칙에 따라 정해져야 한다.

라. 전체 공급망에 대한 품질위험관리(QRM) 원칙 적용은 원자재 품질에 대한 위험을 이해하기 위한 과정의 중요한 부분이다. ICH Q8 의약품 개발 지침에 설명된 설계기반품질(Quality by Design, QbD) 원칙이 적용될 수 있다.

- 1) 품목허가를 받은 자는 제품위험프로파일(Product Risk Profile, PRP)을 통해 제조 중 제품과 직접 접촉하는 첨단바이오회의약품 유효성분, 출발물질, 원자재 및 기타 물질(예: 일회용 시스템(single use system), 1차 포장재 및 기타 물질)을 구성하는 요소를 정의하여야 한다. 제품위험프로파일(PRPP)은 개별 원자재에 적용되는 관리 수준을 정당화하는 데 사용되어야 한다.
- 2) 품질목표제품프로파일(Quality Target Product Profile, QTPP)을 수립하고 첨단바이오회의약품이 제품위험프로파일(PRPP)을 적절하게 확립하도록 중요품질특성(Critical Quality Attributes, CQA) 및 중요공정변수(Critical Process Parameters, CPP)를 정의한다.
- 3) 사용된 각 원자재에 대해 기원에서부터 완제품 제형으로의 통합에 이르기까지 품질, 안전성 및 기능에 대한 위험을 식별한다. 고려할 부분에는 다음 사항이 포함되지만 이에 국한되지는 않는다.

가) 전염성해면상뇌증(TSE)

나) 바이러스 오염 가능성

다) 미생물이나 엔도톡신·발열성물질 오염 가능성

라) 일반적으로 원자재에서 비롯되거나 공정의 일부로서 생성되어 이행된 불순물 가능성

마) 무균으로 주장되는 원자재에 대한 무균성 보증

바) 전용 장비 또는 시설이 없는 경우, 다른 공정에서 이행된 불순물 가능성

사) 적절하다면, 저온 유통 체계 관리를 포함한 환경관리 및 보관·운송 조건

아) 안정성

4) 각 원자재의 사용 및 기능과 관련하여 다음 사항을 고려한다.

가) 그 원자재를 포함하는 의약품의 제형 및 용도

나) 제품에서 그 원자재의 기능, 유전자치료 제품의 경우에는 해당 원자재의 유전자 발현에 미치는 영향

다) 최종 제품의 기능이 평가된 원자재에 따라 달라지는 정도 및 제조 공정에서 추가로 관리될 가능성(즉, 유전자 서열이 잘못된 경우 이를 얼마나 쉽게 감지하고 시정할 수 있는지, 또는 제품이 오염되었을 경우 후속 제조 공정에서 어떻게 이를 감지하거나 시정할 수 있는지)

라) 완제품의 투여 시간과 관련하여 원자재의 준비 시간

마) 작은 규모 완제품 제조단위(예: 5 ~ 50mg)의 의미와 관련하여 특별히 언급된 원자재의 양

바) 원자재와 관련하여 전 세계 및 현지 회사 수준에서 알려진 품질 결함·부적합

사) 첨단바이오의약품의 중요품질특성(CQA) 및 중요공정변수(CPP)에 대해 알려진 영향 또는 잠재적 영향

아) 환자 안전 보장과 관련이 있는 것으로 확인되거나 알려진 기타 요인

5) 위와 같은 평가를 기반으로 위험프로파일을 낮음, 중간 또는 높음으로 문서화하고 이 결과를 사용하여 제품위험프로파일(PRP)을 결정한다. 이를 바탕으로 품목허가를 받은 자는 품질목표제품프로파일(QTPP)을 관리하고 유지하기 위해 필요한 제조 및 품질관리기준 관련 요소를 확립하고 문서화해야 한다.

6) 제품위험프로파일(PRP)과 적절한 제조 및 품질관리기준이 정의되면 다음과 같이 지속적으로 위험 검토를 수행해야 한다.

가) 입고된 각 원자재의 제조단위에 연계된 결함의 수

나) 그러한 결함의 유형 · 심각도

다) 원자재 품질의 모니터링 및 경향분석

라) 의약품 품질 속성의 경향 관찰(원자재의 특성과 목적에 따라 다름)

마) 원자재 제조업체에서 관찰된 조직, 절차 또는 기술 · 공정 변경

7) 해당하는 경우, 제품위험프로파일(PRP)을 품목허가증에 반영

8) 생산 공정에서 품질목표제품프로파일(QTPP)에 대한 식품의약품안전처장의 승인을 받은 경우, 품질목표제품프로파일(QTPP)은 제조업자에게 중요한 관리 항목 및 면제 항목에 대해 안내하여야 한다. 제조업자는 입고되는 출발물질에 대해 수행되는 시험의 수준을 정당화하는 관리 전략을 수립해야 한다.

마. 오염을 방지하고 원자재의 변동성을 최소화하기 위해 특별한 주의를 기울여야 한다. 제품과 관련된 기준규격(공정서 또는 품목허가증에 있는 기준규격 등)은 성분 및 물질이 정의된 수준의 바이오버든을 가질 수 있는지 또는 멸균 필요 여부와 단계를 설명하여야 한다.

바. 최종 멸균이 불가능하고 미생물 부산물 제거 능력이 제한적인 제품의 경우, 원자재 품질 및 무균적 제조 공정에 필요한 관리가 더 중요하다. 예를 들어, 첨단바이오의약품 유효성분 단계에서 또는 품목허가증이 허용 가능한 유형

및 바이오버든 수준을 제공하는 경우, 관리 전략은 이를 지정된 허용기준 내에서 유지하는 방법을 포함해야 한다.

사. 출발물질, 제조 및 보관 중에 제품과 직접 접촉하는 원자재[예: 일회용 시스템(single use system)] 공급업자의 선택, 적격성평가, 승인 및 유지관리는 의약품품질시스템의 일부로서 문서화해야 한다. 관리·감독 수준은 원자재의 출처, 제조 공정, 공급망 복잡성 및 그 원자재가 들어가는 첨단바이오의약품의 최종 용도를 고려하여 개별 원자재가 발생시키는 위험에 비례하여야 한다. 각 공급자·원자재 승인에 대한 뒷받침 증거를 유지해야 한다. 이러한 활동에 관련된 작업자는 공급자, 공급망 및 관련 위험에 대한 최신 지식을 갖고 있어야 한다. 가능한 경우, 이러한 원자재는 제조업자 또는 제조업자가 승인한 공급업체로부터 직접 구매하여야 한다. 이 경우 별표 17 제5.4호가목을 대체한다.

아. 사람 유래 출발물질의 경우 첨단바이오의약품 제조업자(또는 적절한 경우, 품목허가를 받은 자)와 공급자 (혈액원 및 조직은행 포함) 간의 계약에는 정보 전송에 대한 명확한 조항을 포함해야 한다. 특히 여기에는 공급자가 수행한 시험 결과, 추적관리 데이터, 공급 후에 제조된 첨단바이오의약품의 품질 또는 안전에 영향을 미칠 수 있는 공여자 건강정보의 전송을 포함하여야 한다. 제조목적에 위해 사람 혈액 및 혈액 성분, 조혈전구세포, 사람 조직 및 세포의 공여 및 채취 시 해당 부분에 대해 요구되는 관련 규정을 준수하여야 한다. 이 경우 별표 17 제5.4호목을 대체한다.

자. 제품위험프로파일(PRP)에 따라 품질위험관리(QRM) 절차 중에 중요하다고 분류된 원자재에 대해 품목허가증에서 제조업자가 정한 품질 요구사항은 제품 수명주기 동안 공급업체와 합의한다. 취급, 표시작업, 포장 및 유통조건, 불만, 회수 및 폐기 절차를 포함한 생산, 시험 및 관리와 관련한 사항은 품질협약서(quality agreement) 또는 규격서에 따라 문서화 되어야 한다. 이 경우 별표 17 제5.4호나목을 대체한다.

8.5 출발물질로 사용되는 사람의 혈액, 조직 및 세포

가. 첨단바이오의약품 제조에 사용되는 출발물질인 사람의 혈액, 조직 및 세포의 공여, 채취 및 검사는 관련 규정에 따라야 한다.

- 1) 사람의 조직 및 세포의 채취, 공여, 시험과 관련해서는 관련 규정에 따르며, 출발물질 공급업체로서 사람의 조직 및 세포의 채취, 공여, 시험을 적절하게 수행함을 입증해야 한다.
- 2) 세포치료제의 경우, 세포 채취 시점부터 제조 및 환자에게 다시 투여하기까지 무균적 공정처리의 유지를 보장해야 한다.
- 3) 사람의 세포나 조직이 수입되는 경우에는 품질과 안전성에 관한 국내의 기준을 반드시 충족해야 한다. 그리고 추적관리와 중대한 약물이상반응 및 중대한 이상 사례 통지 의무는 관련 규정에 따른다.
- 4) 첨단바이오횰약품의 출발물질로 사용되는 혈액, 조직 및 세포의 가공처리가 혈액원 또는 조직은행에서 수행되는 경우가 있을 수 있다. 이는 관련 규정에 의해 승인된 경우에만 허용된다. (예: 그렇지 않으면 물질이 손상될 수 있으며 가공처리에는 최소한의 조작만 포함됨)
- 5) 책임을 명확하게 정의하는 기술계약서는 모든 관련 당사자(예: 제조업자, 조직은행, 의뢰자, 품목허가를 받은 자) 간에 이루어져야 한다.
- 6) 인체 조직과 세포의 제조소로의 운송은 책임 당사자 간의 서면으로 된 계약서에 따라 관리하여야 하며, 제조소는 규정된 보관 및 운송 조건 준수 여부에 대한 근거자료를 보관하여야 한다.
- 7) 세포 또는 조직과 접촉하는 물질들을 포함하여, 조직·세포 채취부터 수여자(recipient)까지 그 반대의 경우에도 연속적으로 추적관리 해야 한다.

8.6 시드로트 및 세포은행 시스템

가. 세포배양 또는 배아 및 동물에서의 증식을 통해 동종 첨단바이오횰약품을 생산하는 경우, 마스터 및 제조용 바이러스 시드로트 또는 세포은행 시스템을 권장한다. 이렇게 하면 반복적인 계대배양 또는 여러 세대에서 발생할 수 있는 원치 않는 속성 변이를 방지할 수 있다.

나. 시드로트 또는 세포은행, 의약품 원료와 완제의약품 사이의 세대 수[배가(倍加), 계대]는 품목허가사항과 일치하여야 한다.

다. 제품전주기관리(product lifecycle management)의 일환으로, 마스터 및 제조 용을 포함하여 시드로트와 세포은행의 제조는 적절한 제조 및 품질관리기준 조건에서 수행하여야 하며, 시드로트와 세포은행 및 작업자를 보호하기 위한 적절한 환경 관리도 포함하여야 한다. 시드로트와 세포은행의 제조 중에는 동일 구역에서 또는 동일 작업자가 다른 생물체나 감염성 물질(예: 바이러스, 세포주 등)을 동시에 취급해서는 안된다. 또한 의약품 제조 및 품질관리기준 원칙 부분만 적용되는 마스터 시드 또는 세포은행의 제조 이전단계에서는 개발되는 동안 제품의 안전성에 잠재적 영향을 미칠 수 있는 사용 성분(예: 생물학적 기원의 시약)들과 관련된 사항을 포함하여 추적관리 할 수 있도록 관련 문서를 마련하여야 한다.

라. 마스터 및 제조용 세포은행과 마스터 및 제조용 시드로트의 제조 후에는 격리 및 출하 승인 절차에 따라야 한다. 이때 오염물질에 대한 적합한 특성 분석(characterization) 및 시험을 실시하여야 하며, 연속 제조 단위의 특성과 품질의 일관성을 확인함으로써 세포은행과 시드로트의 지속적인 사용 적합성을 증명하여야 한다. 또한 시드로트와 세포은행의 안정성과 회수율에 대한 근거자료를 문서화하고 경향 평가가 가능하도록 하여야 한다.

마. 시드로트와 세포은행은 오염 또는 변질의 위험을 최소화하도록 보관 및 사용하여야 한다.(예: 밀봉용기 내 액체질소의 기화상태에서 보관). 서로 다른 시드 또는 세포를 같은 구역에 보관하거나 동일한 장비를 사용하여 보관하는 경우, 혼동 또는 혼입되지 않게 보관하고 물질의 감염성을 고려하여 교차 오염 방지 대책을 마련하여야 한다.

바. 세포치료제는 한정된 계대 수에서 생성된 세포 원액(cell stock)으로부터만 들어진다. 마스터 및 제조용 세포은행의 두 단계 시스템과 달리, 세포 원액(cell stock)으로부터의 생산 횟수는 세포 원액(cell stock)을 배양 확장한 다음 얻어진 분할한 세포액의 개수에 따라 결정되고, 이는 제품 전주기에 사용할 수는 없다. 공여자 간의 편차는 인체세포등(세포원액)의 품질 변화뿐만 아니라 완제품의 품질에 영향을 주는 관계로 이러한 편차 관리방안은 품목허가 중에 기재되어야 하며, 밸리데이션 및 동등성 비교 계획서에 포함해야 한다.

사. 보관 용기는 밀봉하여 라벨을 명확하게 표시하고, 적절한 온도에서 보관해야 한다. 재고는 엄격하게 관리해야 하며, 보관 온도를 지속적으로 기록하고,

액체질소를 사용하는 경우 그 양을 모니터링해야 한다. 설정된 기준일탈과 그에 따른 시정 및 예방조치 사항을 기록해야 한다.

아. 원액(stock)을 분할하고 분할된 원액은 서로 다른 곳에 보관하여 전체가 손실될 위험을 최소화하는 것이 바람직하며, 그러한 보관장소의 관리는 앞 단락에 요약된 사항을 보장해야 한다.

자. 원액(stock)의 보관 및 취급 조건은 동일한 절차 및 조건에 따라 이루어져야 하며, 일단 보관 용기를 시드로트 또는 세포은행 관리 시스템에서 꺼내면 해당 용기를 다시 재고로 반환해서는 안된다.

9. 품질관리

가. 첨단바이오의약품의 경우 전통적인 의약품보다 품질의 일관성을 보증하기 위해서 공정 중 관리(In-Process Control, IPC)가 더 중요하다. 완제품의 품질에 중요한 조건들을 관리하기 위해서 적절한 공정 단계에서 공정 중 관리(IPC) 시험을 실시해야 한다.

9.1 일반사항

가. 품질관리부서 책임자는 첨단바이오의약품 유효성분, 출발물질, 원자재 및 1차 포장재와 제조 공정에서 제품과 직접 접촉하는 기타 물질과 첨단바이오용 복합제제에 사용되는 의료기기와 같은 기타 물품을 관리할 책임이 있다. 또한, 품질관리부서 책임자는 모든 제조 단계에서 첨단바이오의약품의 품질을 관리할 책임이 있다. 자가 제품 또는 공여자 적합 동종 제품의 경우, 출발물질의 기원과 수여자 간 일치함을 확인하여야 한다.

나. 검체는 채취한 물품 또는 제품의 제조단위를 대표해야 한다. 공정의 최악조건 부분(예: 공정의 시작 또는 종료)을 모니터링하기 위해 추가 검체를 채취할 수도 있다. 사용된 검체채취 계획은 적절하게 정당화되어야 하며 위험관리 접근방식을 기반으로 해야 한다. 특정 유형의 세포(예: 첨단바이오의약품에서 사용되는 자가 세포)는 제한된 수량으로 제공될 수 있으며, 품목허가증에서 허용되는 경우에 수정된 시험 및 검체 보관 전략을 개발하여 문서화할 수 있다. 이 경우 별표 17 제6.3.2호나목을 대체한다.

다. 검체 용기에는 제조번호, 검체 채취일자 및 검체를 채취한 해당 용기와 함께 내용물을 표시하는 라벨이 있어야 한다. 검체 용기는 혼동위험을 최소화하고 부적합한 보관조건으로부터 검체를 보호하는 방식으로 관리해야 한다. 검체 용기가 너무 작을 경우, 적격성평가 된 바코드 또는 이러한 정보에 대한 접근이 가능한 다른 수단의 사용을 고려해야 한다. 이 경우 「별표 17 제 5.4나목을 대체한다.

라. 별표 16의 요구사항에 따라 출발물질, 원자재, 포장재 및 완제품 제조단위의 참조검체를 보관해야 한다. 일반적으로, 참조검체는 품목허가증에서 예상되는 제조단위에 대해 전 항목 분석시험을 두 번 이상 수행할 수 있는 충분한 양이어야 한다. 첨단바이오횰약품 유효성분이 곧바로 첨단바이오횰약품으로 변환되는 연속공정의 경우, 첨단바이오횰약품의 참조 검체만 보관하면 된다. 다만 물질이 부족하거나 제조단위의 제한된 크기로 인해 참조 검체를 취하는 것이 항상 가능하지 않을 수 있다(예: 자가 이식 제품, 공여자 적합 동종 제품, 회귀의약품). 이러한 경우, 해당 품목허가증에서 대체 접근방식의 타당성을 입증하고 승인받아야 한다.

마. 출발물질의 검체는 일반적으로 제조단위 출하승인 후 2년 동안 보관해야 한다. 그러나, 물량의 부족으로 인해 검체 보관이 어려울 수 있다. 이러한 본질적인 제한으로 인해 자가 이식 첨단바이오횰약품 및 특정 동종 첨단바이오횰약품(즉, 공여자 적합 제품)의 경우, 출발물질로 사용된 세포·조직의 참조검체를 보관하지 아니할 수 있다. 원자재의 회소성이 우려되는 경우에는 위험평가 및 적절하게 적용된 완화조치를 기반으로 검체 채취 전략을 조정할 수 있다. 출발물질이 구축된 세포은행 시스템인 경우, 참조 검체를 위해 별도로 세포은행 바이알을 보관할 필요가 없다.

바. 별표 16의 요구사항에 따라, 완전 포장된 단위의 검체(보관 검체)를 사용기한 경과 후 최소 1년 동안 제조단위별로 보관해야 한다. 그러나, 환자의 조직·세포로 생산된 제품이 그 환자에게 투여되어야 하는 것으로 타당성이 입증되는 경우(예: 공여자 적합 제품), 자가 제품 또는 동종 제품의 보관 검체는 요구되지 않을 수 있다. 보관 검체를 보관할 수 없는 경우, 라벨의 사진 또는 사본을 제조기록서에 포함할 수 있다.

사. 제9.1호마목 및 바목에 언급된 보다 짧은 보관 기간은 제품의 안정성 및 사용기한을 기반으로 정당화될 수 있다. 사용기한이 짧은 경우, 제조업자는 사

용기한을 연장하는 조건(예: 동결보존)에서 검체를 보관하는 것이 의도한 목적에 적합한지 고려하여야 한다. 예를 들어, 신선한 세포의 동결보존이 검체의 특성화 시험 목적에는 부적합하지만 검체의 무균 또는 바이러스 안전성 시험 목적에 적합할 수 있다(검체의 양은 의도하는 목적에 따라 감소될 수 있음). 검체의 동결보존이 의도한 목적에 부적절하다고 판단되면 제조업자는 과학적으로 타당한 대체 접근방식을 고려해야 한다.

9.2 시판 후 안정성시험 계획

가. 시판 후 안정성시험 계획서는 그 타당성이 입증되고 문서화되어 있는 경우에 품목허가 서류에 제출된 초기 장기 안정성시험 계획서와 다를 수 있다(예: 시험 빈도 또는 ICH 권고사항 업데이트 시). 재구성되고 해동된 제품에 대한 안정성시험은 제품 개발 중에 수행되므로 지속적으로 모니터링 할 필요가 없다. 전체 제조단위를 환자에게 투여해야 하는 자가 제품(또는 공여자 적합 제품)의 경우, 대체물질(즉, 건강한 자원자로부터 유래된 물질) 또는 과학적으로 타당한 대체 접근방식을 사용할 수 있다. 이 경우 별표 17 제6.3.4 호바목을 대체한다.

9.3 출하승인

가. 일반적으로, 첨단바이오의약품 제조단위는 반드시 제조관리자(품질)가 인증한 후에 판매 또는 공급 목적으로 출하되어야 한다. 제조단위 출하 승인 기준규격은 시험분석 결과에 국한되지 않는다(기준일탈 결과도 참조). 별표 17 제1.4호나목, 제2.3호나목, 6.3.4호차목에 따라 제조관리자(품질)는 공정기록, 환경모니터링 결과, 공정 변수 모니터링, 시험분석 결과와 표준절차서 및 계획서의 모든 일탈 사항을 고려하여 각 제조단위의 품질을 평가해야 한다. 제조단위가 인증될 때까지 제조 현장에 보관하거나 격리된 상태로 다른 장소로 이송되어야 한다. 이 장소는 식품의약품안전처장(해당하는 경우)에 의해 해당 목적으로 허가 받고 제조업자의 품질시스템 내에서 적절하게 관리되어야 한다. 일반적으로, 출하 승인 기준규격에 부적합한 완제품은 달리 정당화되지 않는 한 환자에게 투여되어서는 안된다.

나. 관련 규정에 의해 식품의약품안전처장이 인정한 경우, 출하 승인 기준규격을 충족하지 못한 제품의 투여가 예외적인 상황에서 수행될 수 있다(예: 동일한 치료 결과를 제공할 수 있는 대체 치료 방법이 없고, 기준규격 부적합

제품의 투여가 환자의 생명을 살릴 가능성이 있는 경우). 예외적 상황에서의 출하 승인 관련 사항은 관련 규정에 따른다.

다. 품목허가를 받은 자는 제품이 출하 승인 기준규격 미충족이지만 치료를 위해 출하 승인될 수 있는 경우, 취해야 할 단계를 설명하는 절차를 갖추고 있어야 한다. 이러한 프로그램이 관련 규정에 명시되어 있다면, 출하 승인 기준규격을 충족하지 못하는 개별 사례는 제조단위별 출하 승인 프로그램 및 특정 사례별 위험기반 평가를 통해 다뤄질 수 있다.

라. 사용기한이 짧은 첨단바이오횰약품의 경우, 확립된 분석적 시험 기간 때문에 제품 투여 전 제조단위 인증이 불가능할 수 있으므로 동등한 데이터를 얻는 대체 방법(예: 신속 미생물 시험 방법)을 고려해야 한다. 식품의약품안전처장의 승인에 따라 모든 품질관리를 완료하기 전에 수행되는 사용기한이 짧은 제품의 제조단위 인증은 시험 일정이 환자에게 효과적인 공급을 불가능하게 할 경우에 허용된다.

- 1) 제품 및 공정 성능에 대한 이해도를 높이고 적절한 관리 전략이 반드시 있어야 한다. 이것은 출발물질, 원자재 및 반제품의 관리와 속성을 고려해야 한다.
- 2) 제조단위 인증 절차는 생산 및 분석 데이터의 평가와 관련된 여러 작업자의 책임을 포함하여 전체 출하 승인 절차에 대한 정확하고 자세한 설명을 제공해야 한다.
- 3) 제조단위 인증 및 사용기한이 짧은 첨단바이오횰약품 출하승인 절차는 다음 두 단계 이상으로 수행될 수 있다.

가) 제조단위 공정기록, 생산 조건을 포괄해야 하는 환경 모니터링(사용 가능한 경우) 결과, 표준절차서 및 계획서의 모든 이탈 뿐만 아니라 제조관리자(품질)에 의한 최초 인증 준비 검토를 위한 활용 가능한 분석 결과의 지정된 사람에 의한 평가

나) 제조관리자(품질)에 의한 최종 인증에 사용할 수 있는 최종 분석시험 및 기타 정보에 대한 평가. 기준규격을 벗어난 시험 결과를 얻은 경우에 취해야 할 조치를 설명하는 절차가 있어야 한다. 이러한 사건은 충

분히 조사해야 하며 재발을 방지하기 위해 취해진 관련 시정 및 예방 조치가 필요하다.

- 4) 경향 평가가 가능한 방식으로 기록을 보관하는 것을 포함하여 의약품 품질시스템의 효율성에 대한 지속적인 평가가 이루어져야 한다.

10. 불만 및 제품 회수

10.1 제품 회수 및 기타 잠재적 위험감소화 조치

가. 세포·조직 채취 후, 제품 품질에 영향을 미치는 추가적인 공여자(사람 또는 동물)의 건강정보를 사용할 수 있게 되면 '룩백' 절차를 개시해야 한다. 여기에는 위험분석과 시정 또는 예방 조치의 필요성에 대한 분석이 포함된다.

나. 회수 외에도, 다음과 같은 경우에 중요하게 여기는 적절한 정보를 의료전문가에게 전달하는 것과 같이 품질 결함으로 인한 위험을 관리하기 위해 다른 위험감소 조치를 고려할 수 있다.

- 1) 단일 제조단위 제품(예: 전체 제조단위가 투여된 자가치료용으로 사용되는 첨단바이오향약품)

- 2) 회수대상 제품을 계속 사용하는 것보다 환자치료 중단에 따른 위험이 높은 제품.

이러한 경우, 품목허가를 받은 자·제조업자는 치료 의사와 식품의약품안전처에 정보를 제공해야 한다. 품질 결함 통지, 약물감시 보고정보 및 기타 통지도 관련 규정에 따라 보고해야 한다. 이 경우 별표 17 제8.6호카목을 대체한다.

다. 회수 절차(또는 의료 전문가 통지)의 견고성을 시험하기 위해 모의 회수를 수행하거나 적절한 정보를 근무 시간 내 상황과 근무 외 시간 상황을 고려하여 의료 전문가에게 모의 전송하는 것을 고려해야 한다. 그 빈도는 제품 개발 단계 및 공급의 복잡성과 같은 요소를 고려하여 제조업자가 정해야 한다.

11. 제품 유형별 상세 지침

11.1 B.1 동물 유래 제품

가. 이 지침은 도축장과 같은 시설로부터 공급 받은 물질을 포함하는 동물성 물질에 적용한다. 공급망이 광범위하고 복잡할 수 있으므로 품질위험관리(QRM) 원칙을 기반으로 한 품질관리가 요구되며 특정 단계에서의 추가시험 필요성을 포함하여 적절한 공정서도 참고한다. 구체적이고 현재 사용되는 공정을 포함하여, 공급망에 대한 추적 가능성 및 공급 담당자의 명확한 역할을 문서화해야 한다.

나. 사람의 건강에 영향을 미칠 수 있는 동물의 질병을 모니터링하는 프로그램이 마련되어 있어야 한다. 관련 기관들은 위험 요소와 완화 요소에 대한 평가를 취합할 때, 국가의 질병 유병률 및 관리 조치에 관하여 신뢰성 있는 출처로부터 얻은 보고서를 고려해야 한다. 해당 기관에는 국제수역사무국[World Organization for Animal Health(Office International des Epizooties, OIE)]도 포함된다. 국가 및 지역 수준에서 실시하는 건강 모니터링 및 관리 프로그램들에 관한 정보로 상기 내용을 보완해야 하며, 지역 수준에는 동물을 공급하고 도축장까지의 운송할 때 적용 가능한 관리 절차가 마련되어 있는 공급처(예: 농장 또는 가축 사육장)를 포함된다.

다. 도축장과 같이 의약품 출발물질 및 원재료를 취급하는 곳은 작업자 훈련, 물질의 추적성, 관리, 일관성 등의 조건이 충족됨을 보장하기 위해 적절한 품질시스템을 갖추고 있음을 보증해야 한다. 이 고시 외 다른 규정 등에 의해 보증 시스템이 구축되는 경우는 이 고시와 동등한 수준의 관리를 제공하는 것으로 입증되어야 한다. 이중 출발물질은 다른 관련 규정을 준수해야 한다.

라. 출발물질 또는 원재료가 제조 단계를 거쳐 공급망까지의 과정을 거치는 동안 원료물질의 품질에 영향을 미칠 수 있는 요소를 방지하거나, 적어도 그러한 요소에 대한 증거를 제공할 수 있는 관리대책을 마련해야 한다. 최초 수집, 부분적·최종적 정제 장소, 보관소, 물류센터(hub), 중개인 간의 이동도 공급망에 포함된다. 이와 관련된 모든 상세사항은 추적 체계 내에서 기록하고 위반사항에 대해서도 기록하여 필요한 조사와 조치를 취하여야 한다.

마. 각 제조 공정에 사용되는 출발물질 및 원재료의 관리기준 준수 여부를 입증

하기 위해 정기적인 공급업체 평가를 수행해야 하며, 발생한 문제점은 중요도에 따라 적절한 수준으로 조사하여 관련 자료를 문서화해야 한다. 효과적인 시정 및 예방조치가 이루어지도록 보장하는 시스템도 마련해야 한다.

바. 이종 세포 기반 의약품의 제조를 위한 세포, 조직 및 장기는 해당 목적에 따라 격리된 시설에서 키워진 동물에서 얻어야 하며, 야생 동물이나 일반 도축장에서 입수한 세포 등을 사용해서는 안된다. 유사하게 기원 동물의 조직도 이와 같다. 동물의 건강 상태를 모니터링하고 문서화해야 한다.

11.2 유전자치료제

가. 유전자치료제는 여러 유형이 있다. 합성 유전자치료제는 이 별표가 적용된다. 세포 기반 유전자치료 제품의 경우 이 별표 제11.3호의 일부 내용이 적용될 수 있다.

나. 유전자치료제의 제조 및 시험의 경우, 완제품의 안전성 및 품질과 관련된 문제, 그리고 수여자(recipient)와 의료진에 대한 안전성 문제가 제기되므로, 생물학적 위해 등급에 기반한 작업자, 환경 및 환자 안전성에 대한 위험기반 접근방식을 적용해야 한다. 관련 규정을 적용해야 하고 가능한 경우 국제적인 안전성 조치를 적용해야 한다.

다. 출발물질[플라스미드, 관심 유전자(gene of interest) 및 조절 염기 서열, 세포은행, 바이러스성 또는 비바이러스성 벡터 원액]부터 최종 제품에 이르기까지의 추적성을 보장하기 위하여 벡터와 비바이러스 벡터, 핵산(예: 플라스미드, 선형 DNA, mRNA, siRNA) 및 유전자 변형 세포의 제조에 관한 사항을 상세하게 기술하여야 한다.

라. 수여 세포로의 체외 유전자 이식에 적용 시 필요한 조건은 다음과 같다.

- 1) 추적관리 요구사항은 반드시 유지되어야 한다. (제7.2호가목부터 바목까지 참조)
- 2) 세포 원료에서 최종 제품 용기에 이르기까지 제조 단위에 관해 명확히 규정되어 있어야 한다(제7.1호나목 참조).

3) 유전자를 전달하기 위해 비생물학적 방법을 사용하는 제품의 경우, 물리·화학적 특성을 문서화하고 시험해야 한다.

4) 세포 조작에 사용되는 벡터는 최종 제품의 일부가 아니지만 바이러스 벡터 제조의 모든 초기공정(예: 플라스미드 제조를 위한 설계, 세포은행 구축)은 중요한 것으로 간주되며 그 품질을 관리하여야 한다. 규정에서 바이러스 벡터의 제조가 완전한 제조 및 품질관리기준 적용이 요구되지 않는 경우, 충분한 품질표준 ("제조 및 품질관리기준의 원칙")이 제조에 적용되어야 한다.

11.2.1 “제조 및 품질관리기준의 원칙”을 적용한 바이러스 벡터와 플라스미드의 제조

가. 적절한 경우 바이러스 벡터 및 플라스미드를 제조할 때 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 별표 1의2 및 이 고시 별표 2를 고려할 수 있다(표 1의 빗금으로 표시된 제조 단계 예시 참조). 바이러스 벡터 및 플라스미드 제조업자는 완제품의 품질, 안전성 및 효능에 대한 관련 위험을 고려하여 출발물질의 품질을 보장하기 위해 가장 관련 있는 지침을 적용할 수 있는 품질시스템을 갖추고 있어야 한다.

나. 첨단바이오횰약품 제조업자는 출발물질로 사용되는 바이러스 벡터 및 플라스미드의 적절한 품질에 책임이 있다. 제8.4호라목부터 자목까지에서 설명된 요구사항에 특별한 주의를 기울여야 한다.

1) 첨단바이오횰약품 제조업자는 법적 요구사항을 따르고, 품질위험관리(QRM) 원칙에 따라 벡터에 의해 나타나는 위험을 첨단바이오횰약품의 안전 및 품질에 고려하여 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 별표 1의2 및 이 고시 별표 2의 항목을 바이러스 벡터 및 플라스미드의 제조 및 시험에 적용해야 한다. 결과적으로 정립되고 통제된 제조 공정을 적용해야 한다.

2) 벡터의 확립 또는 mRNA 유전자치료제의 초기 단계에 사용되는 플라스미드의 제조에는 충분한 품질 표준을 적용해야 한다(표 1 참조). 분자생물학 및 인실리코 방법(in silico method)에 의한 핵산(플라스미드) 구조화를 통한 설계는 연구 및 개발 범위 내에서 고려되므로 해당 별표의 일

부가 아니다.

- 3) 별표 1의 관련 조항도 적용된다. 제조업자는 품질위험관리(QRM) 원칙을 사용하여 적용 범위를 정당화하여야 한다. 일반적으로 멸균 여과할 수 있는 제품은 별표 1의 관련 부분을 따라야 하며 그렇지 않은 경우, 무균제조 규정을 따라야 한다.

다. 백터의 제조가 외부 위탁된 경우, 첨단바이오횰약품 제조업자는 백터가 첨단바이오횰약품의 품질 및 안전성에 대해 나타내는 위험을 평가하여 관련 규정에서 요구하는 제조 및 품질관리기준을 준수할 수 있는 적절한 백터 공급업자를 선택해야 한다. 특정 제품과 관련된 별표 2의 해당 부분과 별표 15의 적용은 관련 측면(예: 품질관리, 문서화, 원자재, 세포은행, 생산, 시험 및 관리, 보관 및 기타 적절한 취급 및 유통 측면)을 포함하여 첨단바이오횰약품 제조업자와 백터 제조업자 간의 합의하여 결정되어야 한다. 아울러, 백터 제조업자는 첨단바이오횰약품 제조업자의 공급자 적격성평가 프로그램에 참여해야 한다. 첨단바이오횰약품 제조업자의 감독 및 추가시험 수준은 개별 원재료로 인한 위험에 비례해야 한다.

11.3 사람 체세포 및 이중 세포치료 제품과 조직공학 제품 및 첨단바이오횰복합제제

가. 유전자 치료제로 분류되지 않은 유전자 변형 세포 기반 제품의 경우 제11.2호의 일부 내용이 적용될 수 있다.

나. 사람 또는 이중 세포를 포함하는 제품의 제조에서 추적관리 요구사항(제7.2호가목부터 바목까지 참조) 및 제조단위 정의(제7.1호나목 참조)에 특별한 주의를 기울여야 한다.

다. 가능한 경우, 허가된 의약품 또는 의료기기인 세포 제품, 생체분자, 생체재료, 스캐폴드, 매트릭스 및 기타 물질의 승인된 원료를 사용해야 한다.

라. 맞춤형 의료기기를 포함한 의료기기가 제품의 일부로 통합되는 제품의 전주기 동안 의료기기의 일관된 품질을 보장하기 위해 제조업자와 의료기기 공급업자 간에 적절한 품질계약을 체결해야 한다.

12. 용어

이 별표에서 사용되는 용어만 해당되며 타 법령에 이미 정의된 용어의 경우 병행하여 참고한다.

가. 제조 및 품질관리기준의 원칙(Principles of GMP)

이 고시의 다른 별표와 연계된 이 별표(첨단바이오향약품 부문)는 첨단바이오향약품 유효성분 및 첨단바이오향약품(완제품)의 제조에 대한 제조 및 품질관리기준에 대해 기술하고 있다. 그러나 이 별표는 관련 규정에서 완전한 제조 및 품질관리기준 준수를 요구하지 않는 첨단바이오향약품 제조의 초기 단계(예: 바이러스 벡터, 플라스미드의 제조)에도 관련된다. 결과적으로 첨단바이오향약품 제조업자는 이러한 물질의 제조에 대한 모든 관련 제조 및 품질관리기준이 실행되어 공정 관리 및 일관성, 이상 사례 조사 및 변경 관리를 보장하도록 해야 한다.

나. “공정 보조물(Processing aids)”란 유효성분 및 최종 완제품 제조에 사용되는 물질을 말한다. 최종 제품에 존재할 수도 있다.(예 : 소포제, 완충제 및 배지 첨가제(소금, pH 지표), 원자재로 간주하지 않는 효소 등)

다. “구역(Area)”이란 공조기를 공동으로 사용하며 하나 혹은 여러 제품을 제조하는 건물 내의 일련의 작업실 전체를 말한다.

라. “다품목 제조시설(Multi-product facility)”이란 동시적 또는 캠페인 방식으로 각기 다른 첨단바이오향약품 유효성분(원료의약품) 및 완제품의약품을 제조하는 시설로서, 해당 시설 내 일련의 장비는 특정 원료나 제품에 전용으로 사용될 수도 있고 그렇지 않을 수도 있다.

마. “동물원성감염증(인수공통감염증, Zoonosis (zoonotic))”이란 사람에게 전염될 수 있는 동물 질병을 말한다.

바. “룩백(Look-back)”이란 동물 또는 사람에서 유래한 오염물질이 명백하거나 이러한 오염물질로 인해 출하시험에서 부적합한 원료를 사용하여 제조한 부적합 첨단바이오향약품 유효성분 또는 완제품을 추적할 수 있도록 문서화된 절차를 말한다.

사. “마스터세포은행(Master cell bank, MCB)”이란 특성이 규명된 세포주를 동

일한 조건에서 단일 배양으로 얻은 균질한 세포 부유액을 여러 개의 용기에 같은 양으로 분주한 것을 말한다. 마스터 세포은행은 모든 제조용 세포은행을 만드는 데 사용된다. “마스터형질전환은행(Master transgenic bank)”이란 마스터세포은행과 같은 의미이나 형질 변환 식물 또는 동물과 관련 있는 것을 말한다. “마스터바이러스시드(Master virus seed, MVS)”란 마스터세포은행과 같은 의미이나 바이러스에 관련 있는 것을 말한다.

아. “면역증강제(Adjuvant)”란 항원에 대한 면역 반응을 강화시키는 화학 또는 생물학적 성분을 말한다.

자. “모노셉시스 (무균)(Monosepsis (axenic))”란 기타 다른 유기체로 오염되지 않은 배양액 내 단일 유기체를 말한다.

차. “밀폐식 사용(Contained use)”이란 유전자변형생물체의 배양, 보관, 사용, 운송, 폐기 또는 처분과 관련된 작업에 있어 물리적, 화학적, 생물학적 장벽을 사용하여 그 외 구역 및 환경과 유전자변형생물체의 접촉을 제한하는 것을 말한다.

카. “바이러스 벡터(Viral vector)”란 바이러스에서 유래되었으며, 전부는 아니지만 일부 모(母)바이러스 유전자를 보유할 수 있도록 분자생물학적 기술로 변형된 벡터를 말한다. 만일 바이러스 복제 능력을 갖는 유전자가 제거되는 경우, 벡터는 복제 능력을 잃게 된다.

타. “복제 무능·불능 바이러스 벡터(Viral Vector replication incompetent/devoid)”란 복제할 능력이 없는 벡터를 말한다.

파. “복제 제한·결함·조건부 복제 바이러스 벡터(Viral Vector replication limited/defective/ conditional replication)”란 의도하는 곳에서 벡터의 복제하는 제한된 능력은 유전자 요법의 임상적 효능에 필요한 계획된 적용으로 특정 조직 또는 표적 세포 유형을 표적으로 하는 것일 수 있다.

하. “바이오버든(Bioburden)”이란 원자재, 배지, 생물학적 성분, 반제품 또는 완제품 내의 미생물 수준 및 유형을 말하며, 각각의 미생물 수준과 유형이 기준을 초과하면 오염으로 간주한다.

거. “배양기(Fermenter)”란 포유류(mammalian) 세포주에서는 생물반응기(bioreactor)를 말한다.

너. “배양보조세포(Feeder cells)”란 주세포를 유지시키기 위해 함께 배양에 사용되는 세포를 말하며, 인간 배아줄기세포 배양의 경우 세포분열이 방지된 마우스 섬유아세포(MEFs) 혹은 인간의 배아 섬유아세포 등을 사용할 수 있다.

더. “벡터(Vector)”란 플라스미드, 리포좀, 바이러스 등 하나의 세포 또는 유기체에서 다른 개체로 유전 정보를 전달하는 전달자를 말한다.

러. “생물안전등급(Biosafety level, BSL)”이란 BSL1(최저 위험, 사람에게 질병을 유발시킬 가능성이 없는 경우)부터 BSL4(최고 위험, 심각한 질병을 유발시키고 전염될 가능성이 있으며 효과적인 예방 또는 치료 방안이 없는 경우)까지의 각기 다른 위험을 지닌 유기체를 안전하게 다루는 데 필요한 차폐 수준을 말한다.

머. “생물유래의약품(바이오의약품, Biological medicinal product)”이란 생물학적 원료에 의해 생산되거나 생물학적 원료에서 추출된 생물학적 물질을 유효성분으로 하는 의약품을 말한다.

버. “생체 내(In-vivo)”란 살아있는 생물체 내에서 이루어지는 절차를 말한다.

서. “생체 외(Ex-vivo)”란 생체 외부에서 처리된 조직 또는 세포를 생체로 다시 되돌려 놓는 절차를 말한다.

어. “스캐폴드(Scaffold)”란 지지체, 운반체 또는 기질을 말하며, 세포 및 생체활성분자의 이동, 결합, 운송을 위한 구조물로 사용되거나 이를 용이하게 한다.

저. “알레고이드(Allergoids)”란 면역글로불린E(IgE) 반응을 감소시키기 위하여 화학적으로 변형된 알러젠을 말한다.

처. “원자재(Raw materials)”란 제조공정 중에 제품과 직접 접촉하지만 반드시 최종 제형의 일부는 아닌 모든 물질을 말한다. (예: 동결보호제, 배양보조세포, 시약, 배양 배지, 완충액, 혈청, 효소, 사이토카인 및 성장 인자 등)

커. “유전자(Gene)”란 DNA의 배열로 하나(혹은 하나 이상)의 단백질(들)을 만들어내기 위한 암호이다.

터. “유전자 이식(Gene transfer)”이란 바이러스 또는 비바이러스에서 유래한 벡터라고 알려진 전달 시스템이 포함된 세포 내에 있는 유전자를 이식하는 과정을 말한다. 유전자 이식 후, 유전적으로 변형된 세포는 형질도입세포(transduced cells)라고도 한다.

퍼. “유전자변형생물체(Genetically modified organism, GMO)”란 유전 물질이 교배 및 자연적 또는 각각의 재조합 등에 의하여 자연 발생적이지 않은 방식으로 변형된 유기체로서 인간은 제외한다. 이 별표의 목적을 위해 GMO는 자연적 사건으로 인해 발생하지 않지만, 사람의 개입으로 인해 생성되는 돌연변이를 다루기 위한 것이다.

허. “일차세포계(Primary cell lot)”란 한정된 수의 이용으로 충분한 수를 얻기 위해 최소한으로 확장된 단일세포의 집합체를 말한다.

고. “제조 및 보관 중 첨단바이오의약품과 직접 접촉하는 물질(Material directly in contact with the ATMP during manufacture and storage)”의 대략적인 예시: 공정용 용기(예: 배양기, 세포 배양 플라스크 및 플레이트, 혈액백 시스템, 자동화된 제조 플랫폼에 사용되는 일회용 장비, 분리 기술을 위한 비드, 크로마토그래피 컬럼 재료), 보관 및 1차 포장용 초저온 용기.

노. “제조관리자(품질)(Authorised Person, AP)”란 필요한 기본적인 과학적, 기술적 배경과 경험이 있는 자로서 식품의약품안전처에 의해 인정된 사람을 말한다.

도. “제조용세포은행(Working cell bank, WCB)”이란 마스터 세포은행으로부터 일정한 계대수까지 추가로 배양한 세포은행을 말한다. “제조용형질전환 은행(Working transgenic bank, WTB)”이란 제조용 세포은행과 같은 의미이나 형질전환 식물 또는 동물과 관련 있는 것을 말한다. “제조용바이러스시드(Working virus seed, WVS)”란 제조용 세포은행과 같은 의미이나 바이러스와 관련 있는 것을 말한다.

로. “제품의 품질 목표사항(Quality Target Product Profile, QTPP)”이란 의약품의 안전성과 효능을 고려하여 원하는 품질을 보장하기 위해 이상적으로 달성될 의약품의 품질특성에 대한 예측적인 요약을 말한다. (ICH Q8R2)

모. “중요공정변수(Critical Process Parameter, CPP)”란 변동성이 중요품질특성(CQA)에 영향을 미치므로 제조 공정이 원하는 품질을 생성하도록 모니터링하거나 제어해야 하는 공정 매개변수를 말한다. (ICH Q8R2)

보. “중요품질특성(Critical Quality Attribute, CQA)”이란 원하는 제품 품질을 보장하기 위해 적절한 한계 기준, 범위 또는 분포 내에 있어야 하는 물리적, 화학적, 생물학적 또는 미생물학적 속성 또는 특성을 말한다. (ICH Q8R2)

소. “첨단바이오의약품(Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP)”이란 다음과 같은 인체용 의약품을 말한다.

- 1) “유전자치료제(Gene therapy medicinal product, GTMP)”란 유전물질의 발현에 영향을 주기 위하여 투여하는 것으로서 유전물질을 함유한 의약품 또는 유전물질이 변형·도입된 세포를 함유한 의약품을 의미한다.
- 2) “세포치료제(Cell therapy medicinal product)”란 사람 또는 동물의 살아 있는 세포를 체외에서 배양·증식하거나 선별하는 등 물리적, 화학적 또는 생물학적 방법으로 조작하여 제조한 의약품. 다만, 생물학적 특성이 유지되는 범위에서 단순분리, 세척, 냉동, 해동 등의 최소한의 조작을 통하여 제조된 것으로서 의료기관에서 환자의 수술 또는 시술에 사용하기 위해 해당 환자의 세포로 제조한 의약품은 제외한다.
- 3) “조직공학제제(Tissue engineered product)”란 조직의 재생, 복원 또는 대체 등을 목적으로 사람 또는 동물의 살아 있는 세포나 조직에 공학기술을 적용하여 제조한 의약품을 의미한다.
- 4) “첨단바이오융복합제제(Combined ATMPs)”란 세포치료제, 유전자치료제, 조직공학제제와 「의료기기법」 제2조제1항에 따른 의료기기가 물리적·화학적으로 결합(융합, 복합, 조합 등을 포함한다)하여 이루어진 의약품을 말한다. 다만, 주된 기능이 의료기기에 해당하는 경우는 제외한다.

- 오. “첨단바이오향약품 유효성분(ATMP(Advanced Therapy Medicinal Products) Active substance)”이란 개별 제품의 유효성분은 관련 품목허가증에 정의되어 있으며, 첨단바이오향약품의 유효성분은 원료의약품(Active Pharmaceutical Ingredient, API)과 동등한 것으로 간주한다.
- 조. “체세포(Somatic cells)”란 사람이나 동물의 몸을 구성하는 생식(생식계)세포 이외의 세포. 이들 세포는 자가(환자), 동종(다른 사람) 또는 이종(동물) 체세포일 수 있으며, 생체 외에서 조작되거나 변경되어 치료, 진단 또는 예방 효과를 얻기 위해 사람에게 투여된다.
- 초. “캠페인 생산(Campaign manufacture)”이란 다른 제품으로 교체하기 전까지 적절한 관리 조치를 엄격하게 수행하고 주어진 기간 안에 동일한 제품의 일련의 제조단위를 차례로 제조하는 것을 말하며, 다양한 제품들이 동일한 장비를 이용할 수는 있으나 동시에 사용하지 않는다.
- 코. “특정병원체미감염(Specified pathogen free, SPF)”이란 특정 병원체가 없는 동물 집단에서 유래된 생물유래의약품의 생산 또는 품질관리에 사용되는 동물성 물질(예: 닭, 배아 또는 세포 배양물 등)을 말한다. 그러한 동물 집단들은 동일한 환경을 공유하며 비 SPF 집단과는 접촉하지 않는 관리자가 전담하여 돌본다.
- 토. “폐쇄식 시스템(Closed system)”이란 유효성분 또는 제품이 제조되는 동안 작업소 환경에 직접적으로 노출되지 않는 제조 시스템을 말한다.
- 포. “플라스미드(Plasmid)”란 일반적으로 세균 세포에서 염색체와 별도로 존재하는 원형의 DNA이다. 분자생물학적 기술로 변형이 가능하고 세균 세포에서 분리할 수 있으며 유전자를 다른 세포로 이식하는 데 사용되기도 한다.
- 호. “하이브리도마(Hybridoma)”란 원하는 (단클론)항체를 지속적으로 생산할 수 있는 세포로, 단클론항체는 보통 암세포와 B-림프구를 융합하여 얻는다.
- 구. “합텐(Hapten)”이란 저분자량 분자이며, ‘운반체(carrier)’ 분자로 접합되지 않는 한 그것 자체로 항원의 역할을 할 수 없는 것을 말한다.

누. “항원(Antigens)”이란 특정 면역 반응을 유도해내는 성분(예: 독소, 외래 단백질, 세균, 조직 세포)을 말한다.

두. “항체(Antibody)”란 B림프구에서 생성된 특정 항원에 결합하는 단백질을 말하며, 제조 방법에서의 주요 차이점에 따라 다음의 2가지 유형으로 나뉘어 있다.

1) “단클론항체(Monoclonal antibodies, MAb)”란 림프구의 단일 클론 또는 유전자재조합 기술로 생성되며, 단일 항원결정부위에 결합하는 동질의 항체를 말한다.

2) “다클론항체(Polyclonal antibodies)”란 대부분 ‘비자가(non-self)’ 분자에 대한 항원결정부위에 반응하여 사람 및 동물에서 생성되는 다양한 림프구 클론에서 유래된 항체를 말한다.

루. “혈액 또는 조직은행의 책임자(Responsible Person (RP) for blood or tissue establishment)”란 EU 용어 “Responsible Person”과 동일하다. 책임자(RP)는 첨단바이오횰약품제조업자에게 출발물질을 출하 승인하는 책임이 있다.

무. “혈액 또는 조직은행(Blood or tissue establishment)”이란 EU 용어와 동일하며, 이 별표의 목적상 사람 기원 원료의 처리(최소 조작)를 수행하도록 관련 규정에 따라 승인된 시설이다.

부. “형질전환(Transgenic)”이란 생물유래의약품의 원료로서 발현되는 일반적인 유전 성분 내에 외래 유전자를 포함하고 있는 생물체를 말한다.

신 · 구조문대비표

현	행	개	정	안
제1조(목적) ① 이 규정은 「약사법」 제31조, 제34조, 제38조제1항 및 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률」 제23조 및 제26조제1항, 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(이하 "규칙"이라 한다) 제4조제1항제6호마목, 제4조제2항제2호, 제30조제1항제9호, 제48조제5호가목부터 마목까지, 같은 조 제5호의2 및 제9호, 제48조의2제2항, 별표1 제15.4호나목, 별표 1의2 제19.4호나목 및 별표 4의2 제13.3호 및 「첨단바이오의약품 등의 안전 및 지원에 관한 규칙」 제12조제1항 및 제20조제3항제7호, 「마약류 관리에 관한 법률」 제57조 규정에 따라, 품목허가를 신청하는 품목이 규칙 제48조의2에 따른 제조 및 품질관리기준 적합판정서가 있는 경우에도 규칙 제4조제1항제6호에 해당하는 자료를 제출하여야 하는 의	제1조(목적) ① ----- -----제38조제1항, 제38조의2 및----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----제48조의2, 제48조의3,----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----			

약품, 적합판정서의 유효기간에 대한 세부사항 및 규칙 별표 1, 별표 1의2, 별표 4의2 기준의 실시에 관한 세부사항을 각각 정함으로써 의약품 제조 및 품질 관리에 적정을 기함을 목적으로 한다.

제2조~제3조 (생략)

<신 설>

--, 적합판정서의 유효기간에 대한 세부사항, 적합판정 대상 완제의약품 세부제형, 적합판정 또는 변경적합판정의 절차나 방법에 필요한 세부사항 및-----

-----.

제2조~제3조 (현행과 같음)

제3조의2(적합판정 대상 완제의약품의 세부제형) ① 규칙 제48조의2제1항제1호에서 “식품의약품안전처장이 정하여 고시하는 세부 제형”은 공정특성, 물질특성, 제형특성을 기준으로 구분한 최소 단위의 것을 말한다.
(예: 비무균-일반제제-내용고형제)

② 제1항에 따른 세부 제형의 기준은 다음 각 호와 같다.

1. 공정특성은 다음 각 목과 같다.

가. 무균(「의약품 등의 제조업 및 수입자의 시설기준

령 시행규칙」 제2조제1항
제1호에 따른 무균제제를
말한다.)

나. 비무균

다. 생물(규칙 별표 3에 따른
생물학적제제등)

2. 제1호 가목 및 나목에 해당하
는 물질특성은 다음 각 목과
같다.

가. 일반제제

나. 페니실린제제

다. 세팔로스포린제제

라. 카바페넴제제

마. 모노박탐제제

바. 성호르몬제제

사. 세포독성항암제제

3. 제1호 다목에 해당하는 물질
특성은 다음 각 목과 같다.

가. 백신

나. 혈장분획제제

다. 독소

라. 항독소

마. 유전자재조합의약품

바. 세포배양의약품

사. 세포치료제

아. 유전자치료제

<신 설>

자. 그 밖의 제제

4. 제형특성은 다음 각 목과 같다.

가. 내용고형제

나. 주사제

다. 점안제

라. 내용액제

마. 외용액제

바. 연고제

사. 첩부제

아. 가스제

자. 그 밖의 고형제

차. 그 밖의 액제

제3조의3(적합판정 또는 변경적합판정 절차 및 방법 등) ① 지방 식품의약품안전청장은 규칙 제 48조의2제4항 또는 제48조의3 제3항에 따른 실태조사를 실시하려는 경우 확정된 실태조사 일정을 신청인에게 통보하여야 한다. 다만, 신청인에게 실태조사 일정을 통보한 날부터 실태조사 시작일까지의 기간은 민원 처리기간에 산입하지 아니한다.
② 적합판정 또는 변경적합판정 평가결과 보완사항이 있는 경우

신청인에게 보완절차, 보완기한 등 민원처리에 관한 법률에서 정한 바에 따라 보완을 요구하고, 신청인이 제출한 보완요구 관련 자료를 검토한 후 적합 여부를 평가한다.