

부록 5.

면역학적 동물 의약품 제조(Manufacture of Immunological Veterinary Medicinal Products)

원칙(Principle)

The manufacture of immunological veterinary medicinal products has special characteristics which should be taken into consideration when implementing and assessing the quality assurance system.

품질 보증 시스템을 구축하고 평가할 때 고려해야 특별한 특성이 면역학적 동물 의약품 제조에 있다.

Due to the large number of animal species and related pathogenic agents, the variety of products manufactured is very wide and the volume of manufacture is often low; hence, work on a campaign basis is common. Moreover, because of the very nature of this manufacture (cultivation steps, lack of terminal sterilisation, etc.), the products must be particularly well-protected against contamination and cross-contamination. The environment also must be protected especially when the manufacture involves the use of pathogenic or exotic biological agents and the worker must be particularly well-protected when the manufacture involves the use of biological agents pathogenic to man.

동물 종과 관련 병원체가 다양하기 때문에, 제조 제품의 종류가 굉장히 많다. 반면 제조량은 많지 않은 편이다. 그러므로 캠페인 제조가 일반적이다. 또한 이러한 제조 특성 때문에(배양 단계, 사후 멸균 결여 등), 오염과 교차 오염이 발생하지 않게 제품을 충분히 보호해야 한다. 이외에도 특히 병원성 또는 외래성 생물학적 인자를 사용하여 제조하는 경우에는 환경을 보호해야 하며, 사람에게 병원성인 생물학적 인자를 사용하여 제조할 때는 작업자를 보호해야 한다.

These factors, together with the inherent variability of immunological products and the relative inefficiency in particular of final product quality control tests in providing adequate information about products, means that the role of the quality assurance system is of the utmost importance. The need to maintain control over all of the following aspects of GMP, as well as those outlined in this Guide, cannot be overemphasised. In particular, it is important that the data generated by the monitoring of the various aspects of GMP (equipment, premises, product etc.) are

rigorously assessed and informed decisions, leading to appropriate action, are made and recorded.

면역학적 제품의 내재적 변동성과 특히 적절한 제품 정보의 제공에 있어서 최종 제품 품질 관리 시험의 상대적 비효율성과 함께, 이와 같은 요소는 품질 보증 시스템의 역할이 매우 중요함을 의미한다. 이 가이드에 규정된 것과 다음과 같은 GMP 부분의 관리 필요성은 아무리 강조해도 지나치지 않다. 특히 다양한 GMP 요소(설비, 시설, 제품 등)의 모니터링 데이터를 철저하게 평가하고 충분한 정보를 바탕으로 의사 결정을 내리고 적절한 조치를 취하며 이 모든 것을 기록하는 것이 중요하다.

작업자(Personnel)

1. All personnel (including those concerned with cleaning and maintenance) employed in areas where immunological products are manufactured should be given training in and information on hygiene and microbiology. They should receive additional training specific to the products with which they work.

면역학적 제품을 제조하는 곳에서 일하는 모든 작업자(세척과 유지관리 작업자 포함)에게 위생과 미생물학에 관한 교육 훈련을 실시하고 관련 정보를 제공한다. 또한 관련 제품에 대한 교육 훈련을 추가로 실시한다.

2. Responsible personnel should be formally trained in some or all of the following fields: bacteriology, biology, biometry, chemistry, immunology, medicine, parasitology, pharmacy, pharmacology, virology and veterinary medicine and should also have an adequate knowledge of environmental protection measures.

책임을 맡고 있는 자는 세균학, 생물학, 생물 계측학, 화학, 면역학, 의학, 기생충학, 약학, 약리학, 바이러스학과 동물 의약품 분야 전부 또는 일부에 대해 공식적으로 교육 훈련을 받아야 하며, 또한 환경 보호 대책에 대한 지식을 적절하게 구비해야 한다.

3. Personnel should be protected against possible infection with the biological agents used in manufacture. In the case of biological agents known to cause disease in humans, adequate measures should be taken to prevent infection of personnel working with the agent or with experimental animals.

제조에 사용되는 생물학적 인자에 작업자가 감염되지 않도록 보호 조치를 취한다.

사람에서도 질병을 유발하는 것으로 알려진 생물학적 인자인 경우에는, 그 생물학적 인자나 실험 동물을 취급하는 작업자가 감염되지 않도록 적절한 대책을 마련한다.

Where relevant, the personnel should be vaccinated and subject to medical examination.

관련성이 있는 경우에는 작업자에게 예방 접종을 하고 건강 검진을 실시한다.

4. Adequate measures should be taken to prevent biological agents being taken outside the manufacturing plant by personnel acting as a carrier. Dependent on the type of biological agent, such measures may include complete change of clothes and compulsory showering before leaving the production area.

작업자를 통해 생물학적 인자가 제조소 밖으로 유출되는 상황이 발생하지 않게 적절한 대책을 구비한다. 생물학적 인자의 종류에 따라, 생산 지역을 벗어나기 전에 반드시 샤워를 하고 작업복을 완전히 갈아입는 방법도 대책에 포함시킬 수 있다.

5. For immunological products, the risk of contamination or cross-contamination by personnel is particularly important.

면역학적 제품인 경우에 작업자에 의한 오염 또는 교차 오염 리스크가 특히 중요하다.

Prevention of *contamination* by personnel should be achieved by a set of measures and procedures to ensure that appropriate protective clothing is used during the different stages of the production process.

생산 공정 단계에 따라 적절한 보호 복장을 착용하는 절차와 각종 대책을 마련하여 작업자에 의한 오염을 예방한다.

Prevention of *cross-contamination* by personnel involved in production should be achieved by a set of measures and procedures to ensure that they do not pass from one area to another unless they have taken appropriate measures to eliminate the risk of contamination. In the course of a working day, personnel should not pass from areas where contamination with live micro-organisms is likely or where animals are housed to premises where other products or organisms are handled. If such passage is unavoidable, clearly defined decontamination procedures, including change of clothing and shoes, and, where necessary, showering, should be followed by staff

involved in any such production.

오염 리스크를 제거하기 위한 대책을 적절하게 구축하지 않았다면, 작업자가 한 지역에서 다른 지역으로 이동하지 못하게 하는 절차와 각종 대책을 마련하여 생산에 관여하는 작업자에 의한 교차 오염을 예방한다. 살아있는 미생물에 의해 오염될 가능성이 있는 지역이나 동물을 사육하는 지역에서 다른 제품이나 생물체를 취급하는 시설로 한 업무일에 작업자가 이동하지 못하게 한다. 그와 같은 이동이 불가피한 경우에는, 복장과 신발의 교체와 필요한 경우에는 샤워를 포함하여 오염 제거 절차를 명확히 규정하고 그와 같은 생산 작업에 관련된 작업자가 절차를 준수해야 한다.

Personnel entering a contained area where organisms had not been handled in open circuit operations in the previous twelve hours to check on cultures in sealed, surface decontaminated flasks would not be regarded as being at risk of contamination, unless the organism involved was an exotic.

지난 12시간 동안 개방 방식으로 생물체를 취급하지 않은 차폐 지역에 작업자가 들어가 밀봉 상태이고 표면 오염을 제거한 플라스크의 배양액을 점검하는 경우, 관련 생물체가 외래성이 아니라면 이와 같은 행위는 오염 리스크가 있다고 간주되지 않는다.

시설(Premises)

6. Premises should be designed in such a way as to control both the risk to the product and to the environment.

제품과 환경에 대한 리스크를 모두 통제할 수 있게 시설을 설계한다.

This can be achieved by the use of containment, clean, clean/contained or controlled areas.

차폐 지역, 청정 지역, 청정/차폐 지역 또는 관리 지역을 활용함으로써 이 목적을 달성할 수 있다.

7. Live biological agents should be handled in contained areas. The level of containment should depend on the pathogenicity of the micro-organism and whether it has been classified as exotic. (Other relevant legislation, such as Directives 90/219/EEC¹ and 90/220/EEC², also applies).

¹ Council Directive 98/81/EC of 26 October 1998 amending Directive 90/219/EEC

살아있는 생물학적 인자는 차폐 지역에서 취급한다. 미생물의 병원성, 그리고 외래성으로 분류되는지 여부에 따라 차폐 수준이 달라진다. (디렉티브 90/219/EEC와 90/220/EEC 등 다른 관련 법률도 적용된다.)

8. Inactivated biological agents should be handled in clean areas. Clean areas should also be used when handling non-infected cells isolated from multicellular organisms and, in some cases, filtration-sterilised media.

불활화 생물학적 인자를 청정 지역에서 취급한다. 또한 다세포 개체로부터 분리한 감염되지 않은 세포와 때로는 여과 멸균한 배지의 취급 시에도 청정 지역을 이용한다.

9. Open circuit operations involving products or components not subsequently sterilised should be carried out within a laminar air flow work station (grade A) in a grade B area.

나중에 멸균하지 않는 원자재나 제품의 개방형 작업은 B 등급 지역에 설치된 층류 작업대(A 등급)에서 실시한다.

10. Other operations where live biological agents are handled (quality control, research and diagnostic services, etc.) should be appropriately contained and separated if production operations are carried out in the same building. The level of containment should depend on the pathogenicity of the biological agent and whether they have been classified as exotic. Whenever diagnostic activities are carried out, there is the risk of introducing highly pathogenic organisms. Therefore, the level of containment should be adequate to cope with all such risks. Containment may also be required if quality control or other activities are carried out in buildings in close proximity to those used for production.

생산 작업을 동일 건물에서 한다면, 살아있는 생물학적 인자를 취급하는 다른 업무(품질 관리, 연구, 진단 서비스 등)를 적절하게 차폐하고 분리한다. 미생물의

on the contained use of genetically modified micro-organisms (OJ L 330, 05.12.1998, p. 13-31)

- ² Directive 2001/18/EC of the European Parliament and of the Council of 12 March 2001 on the deliberate release into the environment of genetically modified organisms and repealing Council Directive 90/220/EEC – Commission Declaration (OJ L 106, 17.04.2001, p. 01-39)

병원성, 그리고 외래성으로 분류되는지 여부에 따라 차폐 수준이 달라진다. 진단 업무를 하는 경우에는 고병원성 개체가 도입될 리스크가 있다. 그러므로 그와 같은 리스크에 대처하는데 적절하게 차폐 수준을 정한다. 또한 생산에 사용되는 곳과 근접한 건물에서 품질 관리나 기타 업무를 하는 경우에도 차폐가 필요할 수 있다.

11. Containment premises should be easily disinfected and should have the following characteristics:

차폐 시설을 용이하게 소독할 수 있어야 하며, 다음 기준에 부합해야 한다.

- a) the absence of direct venting to the outside;
외부로 직접 배출되지 않아야 한다.
- b) a ventilation with air at negative pressure. Air should be extracted through HEPA filters and not be re circulated except to the same area, and provided further HEPA filtration is used (normally this condition would be met by routing the re circulated air through the normal supply HEPAs for that area). However, recycling of air between areas may be permissible provided that it passes through two exhaust HEPAs, the first of which is continuously monitored for integrity, and there are adequate measures for safe venting of exhaust air should this filter fail;
음압을 유지한다. HEPA 필터를 통해 공기를 배출하며, 재순환을 해서는 안 된다. 다만 동일 지역으로 재순환되는 경우와 HEPA 필터를 통해 다시 여과하는 경우는 예외로 한다(일반적으로 해당 지역의 정상 급기 HEPA를 통해 재순환되도록 함으로써 이 기준을 충족시킬 수 있다). 하지만 2개 배기 HEPA를 통과하고, 이 가운데 첫 번째 HEPA의 완전성을 연속으로 모니터링하며, 이 필터에 문제가 생기는 경우에는 배기가 안전하게 배출되도록 하는 적절한 대책을 구비했을 때만 지역 사이의 공기 리사이클링이 허용될 수 있다.
- c) air from manufacturing areas used for the handling of exotic organisms should be vented through 2 sets of HEPA filters in series, and that from production areas not re-circulated;
외래성 생물체를 취급하는 제조 지역의 공기는 일렬로 설치된 2개 세트의 HEPA 필터를 통해 배출하며, 생산 지역의 공기를 재순환해서는 안 된다.

- d) a system for the collection and disinfection of liquid effluents including contaminated condensate from sterilizers, biogenerators, etc. Solid wastes, including animal carcasses, should be disinfected, sterilized or incinerated as appropriate. Contaminated filters should be removed using a safe method;

멸균기, 바이오제너레이터 등에서 나오는 오염된 응축수를 포함하여 액체성 유출물의 수집과 소독을 위한 시스템을 구비한다. 동물 사체를 포함한 고체성 폐기물을 소독, 멸균 또는 소각한다. 오염된 필터를 안전한 방법으로 제거한다.

- e) changing rooms designed and used as air locks, and equipped with washing and showering facilities if appropriate. Air pressure differentials should be such that there is no flow of air between the work area and the external environment or risk of contamination of outer clothing worn outside the area;

갱의실을 에어록으로 설계하고 사용하며 적절한 경우에 수세 시설과 샤워 시설을 구비한다. 작업 지역과 외부 환경 사이에 공기 흐름이 없도록 하거나 밖에서 입는 외부 작업복의 오염 리스크가 없도록 차압을 구성한다.

- f) an air lock system for the passage of equipment, which is constructed so that there is no flow of contaminated air between the work area and the external environment or risk of contamination of equipment within the lock. The air lock should be of a size which enables the effective surface decontamination of materials being passed through it. Consideration should be given to having a timing device on the door interlock to allow sufficient time for the decontamination process to be effective.

설비를 이동시키기 위한 에어록 시스템을 구비한다. 이때 외부 환경과 작업 지역 사이를 오염된 공기가 이동하지 않도록 하거나 에어록 내부에서 설비가 오염될 리스크가 없도록 에어록 시스템을 설계한다. 에어록을 통과하는 물품 표면의 효과적인 오염 제거 작업이 가능한 크기로 에어록을 구축한다. 충분한 시간 동안 오염 제거 작업을 효과적으로 실시하기 위하여 문 인터록에 타이밍 장치를 구비하는 방법을 고려한다.

- g) in many instances, a barrier double-door autoclave for the secure removal of waste materials and introduction of sterile items.

폐기물을 안전하게 제거하고 무균 물품을 도입하기 위해 배리어 이중문 오토클레이브를 구비한다.

12. Equipment passes and changing rooms should have an interlock mechanism or other appropriate system to prevent the opening of more than one door at a time. Changing rooms should be supplied with air filtered to the same standard as that for the work area, and equipped with air extraction facilities to produce an adequate air circulation independent of that of the work area. Equipment passes should normally be ventilated in the same way, but unventilated passes, or those equipped with supply air only, may be acceptable.

설비 통과 시설과 갱의실에 인터록 메커니즘이나 기타 적절한 시스템을 구비하여, 하나 이상의 문이 동시에 열리지 않게 한다. 작업 지역과 동일한 수준으로 여과한 공기를 갱의실에 공급하며, 해당 작업 지역과는 무관하게 공기를 적절하게 순환시키는 공기 추출 시설을 갱의실에 구비한다. 설비 통과 시설도 동일한 방식으로 환기하되, 환기 장치가 없는 통과 시설이나 급기 장치만 구비한 통과 시설도 가능하다.

13. Production operations such as cell maintenance, media preparation, virus culture, etc. likely to cause contamination should be performed in separate areas. Animals and animal products should be handled with appropriate precautions.

세포 유지, 배지 조제, 바이러스 배양 등 오염을 유발할 가능성이 있는 생산 공정은 별도 지역에서 실시한다. 동물과 동물 산물을 적절하게 주의하여 취급한다.

14. Production areas where biological agents particularly resistant to disinfection (e.g. spore-forming bacteria) are handled should be separated and dedicated to that particular purpose until the biological agents have been inactivated.

특히 소독에 대하여 내성이 있는 생물학적 인자(예, 포자 형성 세균)를 취급하는 생산 공정은, 생물학적 인자를 불활화할 때까지 그 목적으로 지정된 별도 전용 지역에서 실시한다.

15. With the exception of blending and subsequent filling operations, one

biological agent only should be handled at a time within an area.

블렌딩과 이후의 충전 공정을 예외로 하고, 특정 지역에서 한 번에 1개 생물학적 인자만 취급한다.

16. Production areas should be designed to permit disinfection between campaigns, using validated methods.

밸리데이션된 방법을 이용해 캠페인 생산 사이에 소독을 할 수 있게 생산 지역을 설계한다.

17. Production of biological agents may take place in controlled areas provided it is carried out in totally enclosed and heat sterilised equipment, all connections being also heat sterilised after making and before breaking. It may be acceptable for connections to be made under local laminar air flow provided these are few in number and proper aseptic techniques are used and there is no risk of leakage. The sterilisation parameters used before breaking the connections must be validated for the organisms being used. Different products may be placed in different biogenerators, within the same area, provided that there is no risk of accidental cross-contamination. However, organisms generally subject to special requirements for containment should be in areas dedicated to such products.

완전히 닫힌 상태이고 가열 멸균한 설비를 사용하며 모든 연결 부분도 연결한 다음과 해체하기 전에 가열 멸균한다면, 관리 지역에서 생물학적 인자를 생산할 수 있다. 국소 층류 조건에서 연결 작업을 하는 것도 가능하지만, 수가 많지 않고 적절한 무균 기법을 적용하며 누출 리스크가 없어야 한다. 사용하는 생물체를 이용해 연결 해체 이전의 멸균 파라미터를 밸리데이션한다. 우발적인 교차 오염 리스크가 없다면, 동일 지역에서 서로 다른 바이오제너레이터를 이용해 여러 가지 제품을 생산할 수 있다. 하지만 특별 차폐 기준이 적용되는 생물체는 해당 제품의 전용 지역에서 취급해야 한다.

18. Animal houses where animals intended or used for production are accommodated, should be provided with the appropriate containment and/or clean area measures, and should be separate from other animal accommodation.

생산에 사용하거나 사용하기 위한 동물을 수용하는 동물 사육 시설은 적절한 차폐 및/또는 청정 지역 대책을 구비해야 하며, 다른 동물 수용 시설과 분리해야 한다.

Animal houses where animals used for quality control, involving the use of pathogenic biological agents, are accommodated, should be adequately contained.

병원성 생물학적 인자를 사용하는 품질 관리 용도의 동물을 수용하는 동물 시설을 적절하게 차폐한다.

19. Access to manufacturing areas should be restricted to authorised personnel. Clear and concise written procedures should be posted as appropriate.

허가 받은 작업자만 제조 지역에 출입할 수 있도록 한다. 적절한 경우에는 명확하고 간결한 절차 문서를 게시한다.

20. Documentation relating to the premises should be readily available in a plant master file.

시설 관련 문서를 제조소 마스터 파일 형식으로 정리해 구비한다.

The manufacturing site and buildings should be described in sufficient detail (by means of plans and written explanations) so that the designation and conditions of use of all the rooms are correctly identified as well as the biological agents which are handled in them. The flow of people and product should also be clearly marked.

제조소와 건물을 충분히 자세하게 기술하여(도면과 설명), 모든 작업실과 각각의 사용 조건, 그곳에서 취급하는 생물학적 인자를 정확히 파악할 수 있도록 한다. 작업자와 제품 흐름도 명확히 표시한다.

The animal species accommodated in the animal houses or otherwise on the site should be identified.

동물 시설이나 제조소에서 사육하는 동물 종에 대한 정보도 기술한다.

The activities carried out in the vicinity of the site should also be indicated.

제조소 인근에서 실시하는 활동도 기술한다.

Plans of contained and/or clean area premises, should describe the ventilation system indicating inlets and outlets, filters and their specifications, the number of air changes per hour, and pressure gradients. They should

indicate which pressure gradients are monitored by pressure indicator.

차폐 및/또는 청정 지역 시설의 도면에 공조 시스템의 유입구와 배출구, 필터와 규격, 시간 당 환기 횟수, 차압을 표시한다. 이때 압력 인디케이터로 모니터링하는 차압 부분도 표시한다.

설비(Equipment)

21. The equipment used should be designed and constructed so that it meets the particular requirements for the manufacture of each product.

각 제품의 제조에 관한 기준을 충족시킬 수 있게 설비를 설계하고 제작한다.

Before being put into operation the equipment should be qualified and validated and subsequently be regularly maintained and validated.

설비를 사용하기 전에 적격성평가와 밸리데이션을 실시하고, 이후에도 주기적으로 유지관리와 밸리데이션을 실시한다.

22. Where appropriate, the equipment should ensure satisfactory primary containment of the biological agents.

적절한 경우에는 설비가 생물학적 인자를 일차적으로 차폐할 수 있어야 한다.

Where appropriate, the equipment should be designed and constructed as to allow easy and effective decontamination and/or sterilisation.

적절한 경우에는 오염 제거나 멸균을 용이하고 효과적으로 수행할 수 있게 설비를 설계하고 제작한다.

23. Closed equipment used for the primary containment of the biological agents should be designed and constructed as to prevent any leakage or the formation of droplets and aerosols.

생물학적 인자의 일차 차폐를 위한 폐쇄식 설비인 경우에는, 에어로졸과 작은 방울의 형성이나 누출을 방지할 수 있게 설계하고 제작한다.

Inlets and outlets for gases should be protected so as to achieve adequate containment e.g. by the use of sterilising hydrophobic filters.

적절한 차폐를 달성할 수 있게 가스 유입부와 배출부를 보호한다(예, 소수성 제균 필터 사용).

The introduction or removal of material should take place using a sterilisable closed system, or possibly in an appropriate laminar air flow.

멸균이 가능한 폐쇄형 시스템을 사용하거나 적절한 층류 조건에서 물품을 반입하거나 반출한다.

24. Equipment where necessary should be properly sterilised before use, preferably by pressurised dry steam. Other methods can be accepted if steam sterilisation cannot be used because of the nature of the equipment. It is important not to overlook such individual items as bench centrifuges and water baths.

필요한 경우에는 설비를 사용하기 전에 적절하게 멸균하며, 가압 건조 스팀으로 멸균하는 것이 바람직하다. 설비의 특성 때문에 스팀 멸균을 할 수 없을 때는 다른 방법을 사용할 수도 있다. 벤치 원심분리기와 수욕조 같은 설비도 간과하지 않는 것이 중요하다.

Equipment used for purification, separation or concentration should be sterilised or disinfected at least between use for different products. The effect of the sterilisation methods on the effectiveness and validity of the equipment should be studied in order to determine the life span of the equipment.

정제, 분리, 원심분리에 사용하는 설비를 적어도 서로 다른 제품 사이에 멸균하거나 소독한다. 멸균 방법이 설비의 유효성과 효과에 미치는 영향을 조사하고 설비의 수명을 결정한다.

All sterilisation procedures should be validated.

모든 멸균 절차를 밸리데이션한다.

25. Equipment should be designed so as to prevent any mix-up between different organisms or products. Pipes, valves and filters should be identified as to their function.

서로 다른 생물체나 제품이 혼입되지 않도록 설비를 설계한다. 파이프, 밸브, 필터를 기능별로 식별 표시한다.

Separate incubators should be used for infected and non infected containers

and also generally for different organisms or cells. Incubators containing more than one organism or cell type will only be acceptable if adequate steps are taken to seal, surface decontaminate and segregate the containers. Culture vessels, etc. should be individually labelled. The cleaning and disinfection of the items can be particularly difficult and should receive special attention.

감염 용기와 비감염 용기, 그리고 서로 다른 생물체나 세포에 배양기를 별도로 사용한다. 하나 이상의 생물체나 세포 유형을 배양기에 넣고자 한다면, 용기를 밀봉하고 표면 오염 제거 작업을 하며 용기를 구분하는 적절한 조치를 취해야 한다. 배양 용기 등에 개별적으로 라벨을 부착한다. 물품 세척 및 소독이 특히 어려울 수 있으며, 특별한 주의를 기울여야 한다.

Equipment used for the storage of biological agents or products should be designed and used in such a manner as to prevent any possible mix-up. All stored items should be clearly and unambiguously labelled and in leak-proof containers. Items such as cells and organisms seed stock should be stored in dedicated equipment.

생물학적 인자나 제품의 보관에 사용하는 설비는 혼입 가능성을 방지할 수 있게 설계하고 사용한다. 모든 보관 물품에 명확하게 라벨을 부착하고, 누출이 되지 않는 용기에 담아 보관한다. 세포와 생물체 시드 스톡 같은 것은 전용 설비에 보관한다.

26. Relevant equipment, such as that requiring temperature control, should be fitted with recording and/or alarm systems.

온도 관리가 필요한 설비 등에는 기록 장치 및/또는 경보 장치를 구비한다.

To avoid breakdowns, a system of preventive maintenance, together with trend analysis of recorded data, should be implemented.

고장 방지를 위하여 데이터의 경향 분석을 실시하고 예방적 유지 관리 시스템을 구축한다.

27. The loading of freeze dryers requires an appropriate clean/contained area. 적절한 청정/차폐 지역에서 동결 건조기에 적재한다.

Unloading freeze dryers contaminates the immediate environment. Therefore, for single-ended freeze dryers, the clean room should be decontaminated

before a further manufacturing batch is introduced into the area, unless this contains the same organisms, and double door freeze dryers should be sterilised after each cycle unless opened in a clean area.

동결 건조기에서 하역할 때, 인접 환경이 오염된다. 그러므로 단일문 동결 건조기인 경우에는 동일한 생물체를 함유한 것이 아니면 오염 제거를 한 다음에 청정 작업실로 다음 제조 배치를 반입하고, 이중문 동결 건조기인 경우에는 청정 지역에서 개방되지 않는다면 매 사이클 이후에 동결 건조기를 멸균한다.

Sterilisation of freeze dryers should be done in accordance with item 24. In case of campaign working, they should at least be sterilised after each campaign.

24번 항목에 따라 동결 건조기를 멸균한다. 캠페인 작업인 경우에는 적어도 매 캠페인 이후에 멸균한다.

동물과 동물 사육 시설(Animals and animal houses)

28. General requirements for animal quarters, care and quarantine are laid down in Directive 86/609/EEC³.

동물 사육실, 관리, 격리에 대한 일반 기준이 디렉티브 86/609/EEC에 규정되어 있다.

29. Animal houses should be separated from the other production premises and suitably designed.

동물 사육 시설은 다른 생산 시설과 분리되어야 하며 적합하게 설계되어야 한다.

30. The sanitary status of the animals used for production should be defined, monitored, and recorded. Some animals should be handled as defined in specific monographs (e.g. Specific Pathogens Free flocks).

생산에 사용하는 동물의 위생 상태를 규정하고 모니터링하고 기록한다. 특정 모노그래프에 규정된 바에 따라 취급해야 하는 동물도 있다(예, SPF 집단).

³ Directive 2003/65/EC of the European Parliament and of the Council of 22 July 2003 amending Council Directive 86/609/EEC on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes (OJ L 230 , 16.09.2003, p. 32-33)

31. Animals, biological agents, and tests carried out should be the subject of an identification system so as to prevent any risk of confusion and to control all possible hazards.

동물, 생물학적 인자, 시험에 대하여 식별 시스템을 구비하여, 혼동 리스크를 예방하고 모든 위해 요소를 관리한다.

소독 - 폐기물 처리(Disinfection – Waste disposal)

32. Disinfection and/or wastes and effluents disposal may be particularly important in the case of manufacture of immunological products. Careful consideration should therefore be given to procedures and equipment aiming at avoiding environmental contamination as well as to their validation or qualification.

면역학적 제품을 제조할 때는 소독 및/또는 폐기물/유출물 처리가 특히 중요할 수 있다. 그러므로 환경 오염 방지를 위한 절차와 설비, 그리고 이 절차와 설비의 밸리데이션 또는 적격성평가에 특히 주의를 기울인다.

생산(Production)

33. Because of the wide variety of products, the frequently large number of stages involved in the manufacture of immunological veterinary medicinal products and the nature of the biological processes, careful attention must be paid to adherence to validated operating procedures, to the constant monitoring of production at all stages and to in-process controls.

제품이 다양하고 면역학적 동물 의약품 제조 단계가 많으며 생물학적 공정 자체의 특성 때문에, 밸리데이션된 공정 절차의 준수와 모든 생산 단계의 지속적인 모니터링, 그리고 IPC에 특히 주의를 기울여야 한다.

Additionally, special consideration should be given to starting materials, media and the use of a seed lot system.

또한 출발 물질, 배지, 시드 로트 시스템은 특별한 주의가 요구된다.

출발 물질(Starting materials)

34. The suitability of starting materials should be clearly defined in written specifications. These should include details of the supplier, the method of manufacture, the geographical origin and the animal species from which the materials are derived. The controls to be applied to starting materials must be included. Microbiological controls are particularly important.

출발 물질의 적합성을 규격 문서에 명확히 규정한다. 공급업체, 제조 방법, 지리적 기원, 유래 동물 종에 관한 세부 정보를 포함시킨다. 출발 물질의 관리 방법도 포함시킨다. 특히 미생물학적 관리가 중요하다.

35. The results of tests on starting materials must comply with the specifications. Where the tests take a long time (e.g. eggs from SPF flocks) it may be necessary to process starting materials before the results of analytical controls are available. In such cases, the release of a finished product is conditional upon satisfactory results of the tests on starting materials.

출발 물질 시험 결과가 규격에 부합해야 한다. 시험이 오래 걸리는 경우(예, SPF 집단의 알), 시험 결과가 나오기 전에 출발 물질을 제조에 투입해야 할 필요도 있다. 이러한 경우에는 출발 물질 시험 결과가 적합해야 최종 제품을 출하할 수 있다.

36. Special attention should be paid to a knowledge of the supplier's quality assurance system in assessing the suitability of a source and the extent of quality control testing required.

출처의 적합성과 품질 관리 시험 수준을 평가할 때, 공급업체의 품질 보증 시스템에 특히 주의를 기울인다.

37. Where possible, heat is the preferred method for sterilising starting materials. If necessary, other validated methods, such as irradiation, may be used.

가능하면 출발 물질을 가열 멸균하는 방법이 바람직하다. 필요하면 밸리데이션된 다른 방법(예, 방사선 조사)을 사용할 수 있다.

배지(Media)

38. The ability of media to support the desired growth should be properly validated in advance.

배지가 바람직한 증식을 뒷받침할 수 있음을 미리 적절하게 밸리데이션한다.

39. Media should preferably be sterilised in situ or in line. Heat is the preferred method. Gases, media, acids, alkalis, defoaming agents and other materials introduced into sterile biogenerators should themselves be sterile.

바람직하게는 현장 또는 인라인 상태로 배지를 멸균한다. 가열 방법이 바람직하다. 가스, 배지, 산, 알칼리, 소포제, 기타 무균 바이오제너레이터에 투입하는 물질 자체도 무균 상태여야 한다.

시드 로트 시스템과 세포 बैं크 시스템(Seed lot and cell bank system)

40. In order to prevent the unwanted drift of properties which might ensue from repeated subcultures or multiple generations, the production of immunological veterinary medicinal products obtained by microbial, cell or tissue culture, or propagation in embryos and animals, should be based on a system of seed lots or cell banks.

반복적인 계대 배양이나 여러 세대를 거치면서 발생할 가능성이 있는 원하지 않았던 특성 변화를 방지하기 위해, 미생물, 세포 또는 조직 배양이나 배아와 동물을 이용해 증식시켜 면역학적 동물 의약품을 생산할 때는 시드 로트 또는 세포 बैं크 시스템을 이용한다.

41. The number of generations (doublings, passages) between the seed lot or cell bank and the finished product should be consistent with the dossier of authorisation for marketing.

시드 로트 또는 세포 बैं크와 최종 제품 사이의 세대 수(배증, 계대)는 판매 허가 문서에 규정된 것에 부합해야 한다.

42. Seed lots and cell banks should be adequately characterised and tested for contaminants. Acceptance criteria for new seed lots should be established. Seed lots and cell banks shall be established, stored and used in such a way as to minimise the risks of contamination, or any alteration. During the establishment of the seed lot and cell bank, no other living or infectious material (e.g. virus or cell lines) shall be handled simultaneously in the same area or by the same person.

시드 로트와 세포 बैं크의 특성을 적절하게 분석하고 오염 여부를 시험한다. 새로운 시드 로트의 허용 기준을 확립한다. 오염 리스크나 기타 변형 위험을 최소화할 수

있는 방식으로 시드 로트와 세포 बैं크를 확립하고 보관하고 사용한다. 시드 로트와 세포 बैं크의 확립 시에는 동일 지역에서 또는 동일 작업자가 다른 살아 있는 물질이나 감염성 물질(예, 바이러스나 세포주)을 동시에 취급해서는 안 된다.

43. Establishment of the seed lot and cell bank should be performed in a suitable environment to protect the seed lot and the cell bank and, if applicable, the personnel handling it and the external environment.

시드 로트와 세포 बैं크, 그리고 해당되는 경우에는 취급 작업자와 외부 환경을 보호할 수 있는 적합한 환경에서 시드 로트와 세포 बैं크를 확립한다.

44. The origin, form and storage conditions of seed material should be described in full. Evidence of the stability and recovery of the seeds and cells should be provided. Storage containers should be hermetically sealed, clearly labelled and stored at an appropriate temperature. Storage conditions shall be properly monitored. An inventory should be kept and each container accounted for.

시드 물질의 유래, 형태, 보관 조건을 자세히 기술한다. 시드와 세포의 안정성과 회수에 관한 증거도 구비한다. 완전히 밀폐하여 밀봉하고 명확하게 라벨을 부착하며 적절한 온도에서 보관한다. 보관 조건을 적절하게 모니터링한다. 재고 기록을 유지하며 용기별로 관리한다.

45. Only authorised personnel should be allowed to handle the material and this handling should be done under the supervision of a responsible person. Different seed lots or cell banks shall be stored in such a way to avoid confusion or cross-contamination errors. It is desirable to split the seed lots and cell banks and to store the parts at different locations so as to minimise the risk of total loss.

허가 받은 작업자만 취급해야 하며, 이때 책임자의 감독 아래 취급해야 한다. 서로 다른 시드 로트나 세포 बैं크를 혼동이나 교차오염이 없도록 보관한다. 시드 로트와 세포 बैं크를 분할하고 서로 다른 장소에 보관하여, 모두 망실되는 리스크를 최소화하는 것이 바람직하다.

작업 원칙(Operating principles)

46. The formation of droplets and the production of foam should be avoided or

minimised during manufacturing processes. Centrifugation and blending procedures which can lead to droplet formation should be carried out in appropriate contained or clean/contained areas to prevent transfer of live organisms.

제조 공정 중에 작은 방울과 거품 형성을 피하거나 최소화한다. 작은 방울이 형성될 가능성이 있는 원심 분리와 블렌딩 작업을 적절한 차폐 지역이나 청정/차폐 지역에서 실시하여, 살아있는 생물체의 전파를 예방한다.

47. Accidental spillages, especially of live organisms, must be dealt with quickly and safely. Validated decontamination measures should be available for each organism. Where different strains of single bacteria species or very similar viruses are involved, the process need be validated against only one of them, unless there is reason to believe that they may vary significantly in their resistance to the agent(s) involved.

특히 살아있는 생물체를 우발적으로 유출한 경우에는 신속하고 안전하게 처리한다. 생물체별로 밸리데이션된 오염 제거 대책을 구비한다. 단일 세균 종의 여러 균주나 매우 유사한 바이러스를 취급하는 경우, 관련 물질에 대한 내성이 크게 다를 수 있다고 확신할 이유가 없으면, 그 가운데 한 개만을 대상으로 밸리데이션을 한다.

48. Operations involving the transfer of materials such as sterile media, cultures or product should be carried out in pre-sterilised closed systems wherever possible. Where this is not possible, transfer operations must be protected by laminar airflow work stations.

무균 배지, 배양액 또는 제품 등을 이동하는 작업인 경우에, 가능하면 사전에 멸균 처리한 폐쇄형 시스템을 이용한다. 그렇게 할 수 없을 때는, 층류 작업대를 이용해 이동 작업을 보호한다.

49. Addition of media or cultures to biogenerators and other vessels should be carried out under carefully controlled conditions to ensure that contamination is not introduced. Care must be taken to ensure that vessels are correctly connected when addition of cultures takes place.

배지나 배양액을 바이오제너레이터나 기타 용기에 투입할 때는, 엄격한 관리 조건에서 실시하여 오염 물질이 유입되지 않도록 한다. 배양액 투입 시에 용기가 정확히 연결되었는지 확인한다.

50. Where necessary, for instance when two or more fermenters are within a single area, sampling and addition ports, and connectors (after connection, before the flow of product, and again before disconnection) should be sterilised with steam. In other circumstances, chemical disinfection of ports and laminar air flow protection of connections may be acceptable.

예를 들어 2개 이상의 발효기가 한 지역에 있는 경우 등 필요에 따라서는, 검체 채취 및 투입 포트와 커넥터(연결 이후, 제품 투입 이전, 분리 이후)를 스팀으로 멸균한다. 포트를 화학적으로 소독하고 연결 작업을 층류로 보호하는 방법이 인정되는 경우도 있다.

51. Equipment, glassware, the external surfaces of product containers and other such materials must be disinfected before transfer from a contained area using a validated method (see 47 above). Batch documentation can be a particular problem. Only the absolute minimum required to allow operations to GMP standards should enter and leave the area. If obviously contaminated, such as by spills or aerosols, or if the organism involved is an exotic, the paperwork must be adequately disinfected through an equipment pass, or the information transferred out by such means as photocopy or fax.

설비, 초자류, 제품 용기의 외부 표면, 기타 그와 같은 물품을 차폐 지역에서 이동시키기 전에 밸리데이션된 방법으로 소독한다(상기 47번 참조). 배치 문서가 특히 문제가 될 수 있다. GMP 기준에 따른 작업에 필요한 최소한의 것만 반입하고 반출한다. 에어로졸이나 유출 등에 의해 명백하게 오염되었거나, 관련 생물체가 외래성이라면, 설비 통과 시설에서 종이를 적절하게 소독하거나 복사나 팩스 같은 수단으로 정보를 옮긴다.

52. Liquid or solid wastes such as the debris after harvesting eggs, disposable culture bottles, unwanted cultures or biological agents, are best sterilised or disinfected before transfer from a contained area. However, alternatives such as sealed containers or piping may be appropriate in some cases.

알 수확 이후 남은 잔해, 일회용 배양병, 원하지 않은 배양액 또는 생물학적 인자 등 액체나 고체성 폐기물을 차폐 지역에서 옮기기 전에 멸균하거나 소독한다. 하지만 밀봉한 용기나 파이프 등 다른 적절한 방법을 사용할 수도 있다.

53. Articles and materials, including documentation, entering a production room should be carefully controlled to ensure that only articles and materials

concerned with production are introduced. There should be a system which ensures that articles and materials entering a room are reconciled with those leaving so that their accumulation within the room does not occur.

문서를 포함하여 생산 작업실로 반입되는 각종 물품을 엄격하게 관리하여, 생산에 관련된 물품만 반입하도록 한다. 작업실로 반입되는 물품과 반출되는 물품을 대조하여 관리함으로써 작업실에 물품이 쌓이지 않도록 하는 시스템을 구비한다.

54. Heat stable articles and materials entering a clean area or clean/contained area should do so through a double-ended autoclave or oven. Heat labile articles and materials should enter through an air-lock with interlocked doors where they are disinfected. Sterilisation of articles and materials elsewhere is acceptable provided that they are double wrapped and enter through an airlock with the appropriate precautions.

청정 지역 또는 청정/차폐 지역으로 반입되는 열에 안정적인 물품은, 이중문 오토클레이브나 오븐을 통해 반입한다. 열에 민감한 물품은 인터록 상태인 문을 구비한 에어록을 통해 반입하며, 이곳에서 소독한다. 다른 곳에서 멸균하는 방법도 가능한데, 다만 이중 포장을 하고 적절하게 주의 조치를 취하며 에어록을 통해 반입해야 한다.

55. Precautions must be taken to avoid contamination or confusion during incubation. There should be a cleaning and disinfection procedure for incubators. Containers in incubators should be carefully and clearly labelled.

배양 시에 오염이나 혼동이 발생하지 않게 주의한다. 배양기의 세척 및 소독 절차를 구비한다. 배양기의 용기에 명확하게 라벨을 부착한다.

56. With the exception of blending and subsequent filling operations (or when totally enclosed systems are used) only one live biological agent may be handled within a production room at any given time. Production rooms must be effectively disinfected between the handling of different live biological agents.

블렌딩과 이후 충전 공정(또는 완전히 닫힌 시스템을 사용하는 경우)을 제외하고, 살아있는 생물학적 인자를 특정 생산 작업실에서 한 번에 1개만 취급한다. 다른 살아있는 생물학적 인자를 취급하기 전에 생산 작업실을 효과적으로 소독한다.

57. Products should be inactivated by the addition of inactivant accompanied by

sufficient agitation. The mixture should then be transferred to a second sterile vessel, unless the container is of such a size and shape as to be easily inverted and shaken so as to wet all internal surfaces with the final culture/inactivant mixture.

불활화제를 투입하고 충분하게 교반하여 제품을 불활화한다. 용이하게 뒤집고 흔들어서 모든 내부 표면이 최종 배양액/불활화제 혼합물과 접촉하게 할 수 있는 크기와 형태의 용기가 아니라면, 혼합물을 이차 무균 용기로 옮긴다.

58. Vessels containing inactivated products should not be opened or sampled in areas containing live biological agents. All subsequent processing of inactivated products should take place in clean areas grade A-B or enclosed equipment dedicated to inactivated products.

살아있는 생물학적 인자가 있는 지역에서 불활화 제품이 들어있는 용기를 개봉하거나 검체 채취를 해서는 안 된다. 불활화 제품의 이후 모든 공정 단계는 A-B 등급 청정 지역이나 불활화 제품 전용 밀폐 설비에서 실시한다.

59. Careful consideration should be given to the validation of methods for sterilisation, disinfection, virus removal and inactivation.

멸균, 소독, 바이러스 제거/불활화 방법의 밸리데이션에 특히 주의를 기울인다.

60. Filling should be carried out as soon as possible following production. Containers of bulk product prior to filling should be sealed, appropriately labelled and stored under specified conditions of temperature.

생산 이후에 충전을 가능한 신속하게 실시한다. 충전 하기 이전의 벌크 제품이 담긴 용기를 밀봉하고 적절하게 라벨을 부착하여 지정 온도 조건에서 보관한다.

61. There should be a system to assure the integrity and closure of containers after filling.

충전 이후에 용기의 완전성과 밀봉 상태를 보증하는 시스템을 구비한다.

62. The capping of vials containing live biological agents must be performed in such a way that ensures that contamination of other products or escape of the live agents into other areas or the external environment does not occur.

다른 제품을 오염시키거나 살아있는 생물학적 인자가 다른 지역이나 외부 환경으로 방출되지 않게 하는 방식으로, 살아있는 생물학적 인자가 들어있는 바이알의 캐핑

작업을 실시한다.

63. For various reasons there may be a delay between the filling of final containers and their labelling and packaging. Procedures should be specified for the storage of unlabelled containers in order to prevent confusion and to ensure satisfactory storage conditions. Special attention should be paid to the storage of heat labile or photosensitive products. Storage temperatures should be specified.

여러 가지 이유 때문에 최종 용기 충전과 라벨/포장 작업 사이에 시간이 걸릴 수 있다. 라벨을 부착하지 않은 용기의 보관을 위한 절차를 구비하여, 혼동을 방지하고 보관 조건의 적절성을 확보한다. 열이나 빛에 민감한 제품의 보관 시에 특히 주의를 기울인다. 보관 온도를 지정한다.

64. For each stage of production, the yield of product should be reconciled with that expected from that process. Any significant discrepancies should be investigated.

생산 단계별로 예상 수율과 실제 수율을 비교하여 평가한다. 중대한 차이가 발생하는 경우에는 조사를 실시한다.

품질 관리(Quality control)

65. In-process controls play a specially important role in ensuring the consistency of the quality of biological medicinal products. Those controls which are crucial for the quality (e.g. virus removal) but which cannot be carried out on the finished product, should be performed at an appropriate stage of production.

생물학적 의약품의 품질 일관성 보장에 있어서 IPC는 특히 중요한 역할을 한다. 품질 보증에 중요하지만(예, 바이러스 제거) 최종 제품에서 할 수 없는 것을 적절한 생산 단계에서 실시한다.

66. It may be necessary to retain samples of intermediate products in sufficient amount and under appropriate storage conditions to allow repetition or confirmation of a batch control.

배치 관리의 반복이 확인을 위하여, 반제품 검체를 충분히 확보해 적절한 조건에서 보관할 필요도 있다.

67. There may be a requirement for the continuous monitoring of data during a production process, for example monitoring of physical parameters during fermentation.

예를 들어 발효 시의 물리적 파라미터 모니터링과 같이, 생산 공정 중에 연속적으로 데이터를 모니터링할 필요도 있다.

68. Continuous culture of biological products is a common practice and special consideration needs to be given to the quality control requirements arising from this type of production method.

생물학적 제품의 연속 배양이 일반적이며, 이와 같은 생산 방법과 관련된 품질 관리 기준에 특히 주의할 필요가 있다.