

## 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 첨단바이오횰의약품을 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 첨단바이오횰의약품을 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 내용에 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 실태조사의 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.

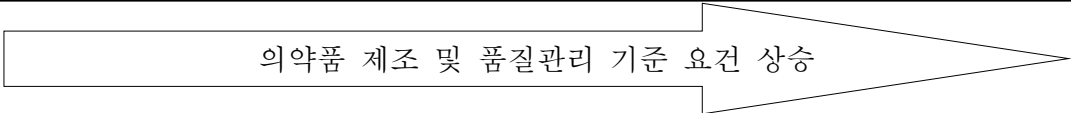
마. 아래의 생물유래의약품의 출발물질의 경우 별도의 관련 법령이 적용될 수 있다.

- 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)   |               |                      |                      |         |  |
|------------------------|--------------------------------|--|---------------|----------------------|----------------------|---------|--|
| 1. 동물 또는 식물 원료 (비형질전환) | 헤파린, 인슐린, 효소, 단백질, 알러젠 면역 혈청   | 식물, 동물성 또는 수집  | 장기, 물질 또는 채액의 | 절단, 혼합 또는 초기 가공      | 분리 및 정제              | 제형화, 충전 |  |
| 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, 변형, 정제           | 제형화, 충전 |  |
| 4. 동물원료 (형질전환)         | 재조합 단백질                        | 마스터 제조형질전환은행   | 및 용           | 수집, 혼합, 가공 또는 절단, 초기 | 분리, 변형, 정제           | 제형화, 충전 |  |

|                   |                                 |                    |             |               |             |             |
|-------------------|---------------------------------|--------------------|-------------|---------------|-------------|-------------|
| 5. 식물원료<br>(형질전환) | 재조합 단백질, 알러젠                    | 마스터 제형질 전환은행 및 조형  | 재배, 수확      | 초기 분리, 변형     | 추출, 정제      | 제형화, 충전     |
| 6. 사람원료           | 소변 유래 효소, 호르몬                   | 체액 수집              | 혼합 또는 초기 가공 | 분리, 정제        |             | 제형화, 충전     |
| 7. 사람동물 원료        | 첨단바이오횰약품으로 분류되지 않은 세포 및 조직유래 제품 | 출조 직·세포에 대한 조달, 시험 | 초기 분리, 정제   | 세포 배양, 비세포 배양 | 분리, 정제, 포배합 | 제형화, 충전, 배합 |



## 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 유기체에서 추출 등) 본질적인 편차가 나타날 수 있어 부산물의 범위 및 특성도 차이가 있을 수 있다. 따라서 모든 제조 단계에서 편차를 최소화하고 오염을 방지하기 위하여 품질 위험관리(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, 제조지원설비, 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 분석 방법에 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, 위해한 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 오염정도와 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 공기조화시스템도 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 무균 공정에 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 공

정 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 생물위해 특성 관련 위험성을 고려하여 외부 환경의 오염을 최소화할 수 있도록 관련 규정을 따라야 한다.

하. 생물유래의약품 또는 제조공정의 편차로 인해, 공정과 관련이 있는 중요한 원료 물질(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 과상풍에 대한 면역 혈청(말, 양, 염소), 알리젠(고양이), 광견병 예방백신(토끼, 생쥐, 햄스터), 형질전환 제품(염소, 소)

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

한 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 제품품질 평가(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, 배양보조세포, 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 품질위험관리 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 운할제 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 한계 기준 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 적합하게 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 제조

업자에게 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 경우에 한하여 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 생물 유래의약품의 원료 및 완제의약품 생산은 마스터 및 제조용 바이러스 시드로트 및 세포은행 시스템을 기본으로 하여 이루어져야 한다.

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 품질관리기준 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 각조의 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 이탈과 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) 체균 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 오염제거 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 필요시 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), 하우스링 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.

리. 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 품질관리는 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 고려하

여야 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 보장하기 위해 품질관리시스템을 갖추거나 동등한 관리 수준을 갖추고 있음을 증명하여야 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 사항은 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 보장하기 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), 안정제]의 사용과 이러한 물질의 보관은 예방접종(immunisation) 전에 문서화된 절차를 따라야 한다.

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

다. 항체의 분절[예: Fab 또는 F(ab')<sub>2</sub>] 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')<sub>2</sub>, 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 체액(예: 우유)으로 발현될 수 있다. 동물들은 명확하고 고유하게 식별되어

야 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 형질전환 세포주에서 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.