

## 첨단바이오횰약품 제조

### 1. 개요

- 가. 첨단바이오횰약품의 제조 방법은 적절한 수준의 규제적 관리를 결정하는 데 중요한 요소이며, 이를 참고하여 첨단바이오횰약품을 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 첨단바이오횰복합제제로 정의할 수 있다.
- 나. 이 별표는 시드로트 및 세포은행에 대한 관리부터 완제의약품의 마무리 공정 및 시험에 이르기까지 첨단바이오횰약품 제조와 관련된 전반적 지침과 첨단바이오횰약품의 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, 첨단바이오횰약품의 출발물질의 특성에 따라 해당 물질에 별도의 다른 규정이 적용될 수 있다.
- 나. 첨단바이오횰약품의 제조 공정은 제품 특이적이며 다양한 설계 접근방식이 가능하다. 의약품 제조 및 품질관리기준의 적절한 적용은 품목허가증에 기술되고 정당화되어야 하며 관련 규정에 따라야 한다. 출발물질, 첨단바이오횰약품의 유효 성분 또는 완제품 제조 시 어떠한 제조 공정 단계를 적용해야 할지 고려해야 하며, 어떤 경우에는 첨단바이오횰약품의 유효성분과 최종 제품의 제조 공정이 연속적일 수 있다.
- 다. 유전자변형생물체의 제조 및 관리는 관련 규정을 준수하여야 하며, 유전자변형 생물체를 취급하는 경우에는 시설 내에 적절한 차폐 시설을 설치하고 유지하여야 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 첨단바이오의약품 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 규정에 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	성형 DNA 템플릿 순환	시험관 내 무세포 전사	mRNA 정제	제형화, 충전
유전자 치료제: 체내 바이러스성 벡터	플라스미드 제조	마스터세포은행 (M C B) 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/세포의 조직/시험검사 및 출발취	플라스미드 제조 벡터 제조	세포의 유전적 변형	제형화, 충전
체세포 치료제	공여/세포의 조직/시험검사 및 출발취	마스터세포은행 (M C B), 제조용세포은행 (WCB) 단일세포계나 세포 pool의 구축	세포의 분리, 배양, 비세포 정제, 성분과의 결합	제형화, 배합, 충전
조직공학 제제	공여/세포의 조직/시험검사 및 출발취	초기 공정수행, 분리 및 정제, 마스터세포은행 (M C B), 제조용세포은행 (WCB) 단일세포계나 세포 pool의 구축	세포 분리, 배양, 정제, 비세포 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, 제조 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. 첨단바이오의약품은 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 첨단바이오의약품 유효성분의 특성 및 첨단바이오의약품 출하 승인 시험은 품질관리의 중요한 부분이다. 품질관리는 첨단바이오의약품 제조에 필요한 생물학적 물질의 본질적인 변동성을 고려해야 한다. 따라서, 첨단바이오의약품의 제조 공정은 완전성(robustness)을 갖추어야 하며, 특히 생물학적 유효성분 및 제품의 공정 중 관리(IPC)를 더욱 철저하게 수행하여야 한다.

#### 4. 의약품품질시스템

가. 첨단바이오의약품은 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 첨단바이오의약품의 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, 위험한 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 전용 시설 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 재

순환되어서는 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 경우에는 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 제조기간) 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 무균 공정에 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 생물위해 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 오염 정도와 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 오염 위험을 초래해서는 안된다. 공정에서 적절한 제어가 필요한 경우, 온도와 상대습도를 모니터링 해야 한다. 주요 환경모니터링 결과는 경향 분석이 이루어져야 한다.

다. 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.

과. 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 약화시키는지 아닌지 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 주의 를 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.

거. 예외적인 상황에서, 식품의약품안전처장이 승인한 경우와 품목허가증 또는 기타 국가 요구사항에 따라 첨단바이오횰약품 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 적격성 평가가 되어 있어야 한다. 제조에 사용되지 않지만 제조 공정을 알려주는 생물학적 정보를 지원하는 물질(예: 환자 유전자 염기 서열)에 대해 수행된 모든 분석적 시험은 벨리데이션이 되어야 한다. 그러한 분석 장비는 사용 전에 적격성평가가 이루어져야 한다.

## 7. 문서 관리

### 7.1 기준규격

가. 첨단바이오의약품의 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 첨단바이오향품에 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 첨단바이오향품에 대한 인체세포등의 고유식별번호, 출발물질 식별코드 등 추적관리기록은 첨단바이오향품의 사용기한 종료 후 30년간 보관되어야 한다. 환자 맞춤형 첨단바이오향품에 사용되는 인체세포등 및 출발물질의 추적성 유지 및 관리를 위한 절차를 마련해야 한다.

바. 이종 세포가 첨단바이오향품의 출발물질로 사용되는 경우, 품목허가증 또는 관련 규정에 따라 기원 동물의 식별이 가능한 정보를 보관한다.

## 8. 제조 관리

### 8.1 일반사항

가. 첨단바이오향품은 인체 및 동물용 의약품을 통해 전염성해면상뇌증(Transmitting Spongiform Encephalopathy) 인자를 전파할 위험을 최소화하기 위한 관련 규정을 준수해야 한다. 유전자치료제에 대한 바이러스 안전성은 생산 공

정을 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 과정에서 교차 오염 위험을 특별히 고려해야 한다. 이 경우 별표 17 제5.1호차목을 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 사용 내용을 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 제5.1호파목을 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 바이오버든 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℃ 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, 조

건부 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 제조 시설 내에 독립적으로 분리된 생산구역에서만 수행할 수도 있다. 결과는 오염 관리전략(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 계단

## 식 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) 첨단바이오의약품의 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) 첨단바이오의약품이 일상적으로 생산되지 않는 경우(즉, 1년 이상), 무균공정

모의시험은 모든 관련 작업자를 포함하여 제조 시작 전 적어도 3회 수행되어야 한다. 품질위험관리(QRM) 원칙은 별표 1에 따라 적용되어야 한다. 이 접근 방식을 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 첨단바이오향약품, 공여자 맞춤형 동종 첨단바이오향약품, 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 기준규격에서 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 대체물질의 사용을 보완하는 것을 고려해야 한다. 예를 들어, 유전질환을 치료하기 위해 자가 세포의 변형을 기반으로 하는 첨단바이오향약품의 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 첨단바이오향약품 유효성분을 포함한 서로 다른 원재료 유형 관리

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

- 1) 첨단바이오향약품 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 첨단바이오향약품 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 첨단바이오향약품과 직접 접촉하는 원자재 : 첨단바이오향

약품과 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 제 5.4호아목을 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 첨단바이오횰약품 유효성분, 출발물질, 원자재 및 기타 물질(예: 일회용 시스템(single use system), 1차 포장재 및 기타 물질)을 구성하는 요소를 정의하여야 한다. 제품위험프로파일(PRP)은 개별 원자재에 적용되는 관리 수준을 정당화하는 데 사용되어야 한다.
- 2) 품질목표제품프로파일(Quality Target Product Profile, QTPP)을 수립하고 첨단바이오횰약품이 제품위험프로파일(PRP)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, 첨단 바이오의약품 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 의약품 품질시스템의 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(PRPP)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 적합하게 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 제조용을 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)으로부터 만들어진다. 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 품목허가증에 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. 첨단바이오횰약품의 경우 전통적인 의약품보다 품질의 일관성을 보증하기 위해

서 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 첨단바이오융복합제제에 사용되는 의료기와 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 제 6.3.2호나목을 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 제5.4나목을 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. 첨단바이오의약품 유효성분이 곧바로 첨단바이오의약품으로 변환되는 연속공정의 경우, 첨단바이오의약품의 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, 희귀의약품). 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 첨단바이오의약품 및 특정 동종 첨단바이오의약품(즉, 공여자 적합 제품)의 경우, 출발물질로 사용된 세포·조직의 참조 검체를 보관하지 아니할 수 있다. 원자재의 희소성이 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 사용기한을 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 제6.3.4호바목을 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 안 된다.

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 위험 기반 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 충분히 조사해야 하며 재발을 방지하기 위해 취해진 관련 시정 및 예방조치가 필요하다.

4) 경향 평가가 가능한 방식으로 기록을 보관하는 것을 포함하여 의약품품질시스템의 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 첨단바이오횰약품)

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 공정도를 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 유행 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. 이종 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 입증하기

위해 정기적인 공급업체 평가를 수행해야 하며, 발생한 문제점은 중요도에 따라 적절한 수준으로 조사하여 관련 자료를 문서화해야 한다. 효과적인 시정 및 예방 조치가 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, 세포 은행, 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 요건은 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, 물리화학적 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 일부가 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. 벡터의 제조가 외부 위탁된 경우, 첨단바이오횰약품 제조업자는 벡터가 첨단바이오횰약품의 품질 및 안전성에 대해 나타내는 위험을 평가하여 관련 규정에서 요구하는 제조 및 품질관리기준을 준수할 수 있는 적절한 벡터 공급업자를 선택해야 한다. 특정 제품과 관련된 별표 2의 해당 부분과 별표 15의 적용은 관련 측

면(예: 품질관리, 문서화, 원자재, 세포은행, 생산, 시험 및 관리, 보관 및 기타 적절한 취급 및 유통 측면)을 포함하여 첨단바이오의약품 제조업자와 벡터 제조업자 간의 합의하여 결정되어야 한다. 아울러, 벡터 제조업자는 첨단바이오의약품 제조업자의 공급자 적격성평가 프로그램에 참여해야 한다. 첨단바이오의약품 제조업자의 감독 및 추가시험 수준은 개별 원재료로 인한 위험에 비례해야 한다.

### 11.3 사람 체세포 및 이중 세포치료 제품과 조직공학 제품 및 첨단바이오융복합제제

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(제7.2호가 목부터 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(첨단바이오의약품 부문)는 첨단바이오의약품 유효성분 및 첨단바이오의약품(완제품)의 제조에 대한 제조 및 품질관리기준에 대해 기술하고 있다. 그러나 이 별표는 관련 규정에서 완전한 제조 및 품질관리기준 준수를 요구하지 않는 첨단바이오의약품 제조의 초기 단계(예: 바이러스 벡터, 플라즈미드의 제조)에도 관련된다. 결과적으로 첨단바이오의약품 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 첨

가제(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 첨단바이오의약품 유효성분(원료의약품) 및 완제의약품을 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 첨단 바이오의약품 유효성분 또는 완제품을 추적할 수 있도록 문서화된 절차를 말한다.

사. "마스터세포은행(Master cell bank, MCB)"이란 특성이 규명된 세포주를 동일한 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 벡

터를 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 생체활성 분자의 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 제조과정 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 일정

한 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.

다. 다만, 주된 기능이 의료기기에 해당하는 경우는 제외한다.

오. "첨단바이오횰약품 유효성분(ATMP(Advanced Therapy Medicinal Products) Active substance)"이란 개별 제품의 유효성분은 관련 품목허가증에 정의되어 있으며, 첨단바이오횰약품의 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) 체세포 일 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 제조 단위를 차례로 제조하는 것을 말하며, 다양한 제품들이 동일한 장비를 이용할 수 는 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 작업 소 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 나뉠 수 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 발견되는 일반적인 유전 성분 내에 외래 유전자를 포함하고 있는 생물체를 말한다.