

새로운 별표 2의2(Annex 2A)에서의 CHAPTER 3 PREMISES AND EQUIPMENT 요구사항은?

첨단바이오의약품 제조와 관련된 규정(별표 2의2, Annex 2A)의 개정에 따라 요구사항이 증가하였으므로, 누락됨이 없이 요구사항을 도입하여서 GMP운명을 하시기를 바랍니다.

관련 규정에서 **CHAPTER 3 PREMISES AND EQUIPMENT**와 관련된 내용을 주요 발췌하였으니 업무에 많은 도움이 되시기를 바랍니다.

관련 규정

- PIC/S GMP Annex 2A MANUFACTURE OF ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE(202209)
- 별표 2의2 첨단바이오의약품 제조(의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정, 202312)
 - 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정[시행 2023. 12. 28.] [식품의약품안전처 고시 제2023-94호]
 - 부칙 <제2023-94호, 2023. 12. 28.>
 - 제1조(시행일) 이 고시는 고시한 날부터 시행한다. 다만, 별표 2 및 별표 2의2의 개정규정은 고시 후 1년이 경과한 날부터 시행하며, 별표 1의 개정 규정은 다음 각 호의 구분에 따른 날부터 시행한다.



SUPPLEMENTARY PROVISIONS TO PIC/S GMP GUIDE PART I**용어****Biosafety level (BSL)**

The containment conditions required to safely handle organisms of different hazards ranging from BSL1 (lowest risk, unlikely to cause human disease) to BSL4 (highest risk, cause severe disease, likely to spread and no effective prophylaxis or treatment available).

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.

Campaign manufacture

The manufacture of a series of batches of the same product in sequence in a given period of time followed by strict adherence to accepted control measures before transfer to another product. The products are not run at the same time but may be run on the same equipment.

초. "캠페인 생산(Campaign manufacture)"이란 다른 제품으로 교체하기 전까지 적절한 관리 조치를 엄격하게 수행하고 주어진 기간 안에 동일한 제품의 일련의 제조단위를 차례로 제조하는 것을 말하며, 다양한 제품들이 동일한 장비를 이용할 수는 있으나 동시에 사용하지 않는다.

Closed system

Where an active substance or product is not exposed to the immediate room environment during manufacture.

토. "폐쇄식 시스템(Closed system)"이란 유효성분 또는 제품이 제조되는 동안 작업소 환경에 직접적으로 노출되지 않는 제조 시스템을 말한다.

Contained use

An operation, in which genetically modified organisms are cultured, stored, used, transported, destroyed or disposed of and for which barriers (physical / chemical / biological) are used to limit their contact with the general population and the environment.

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.

Master cell bank (MCB)

An aliquot of a single pool of cells, which generally has been prepared from the selected cell clone under defined conditions, dispensed into multiple containers and stored under defined conditions. The MCB is used to derive all working cell banks.

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.

Multi-product facility

A facility that manufactures, concurrently or in campaign mode, a range of different ATMPs active substances and products and within which equipment train either may or may not be dedicated to specific substances or products.

라. "다품목 제조시설(Multi-product facility)"이란 동시적 또는 캠페인 방식으로 각기 다른 첨단바이오횰약품 유효성분(원료의약품) 및 완제의약품을 제조하는 시설로서, 해당 시설 내 일련의 장비는 특정 원료나 제품에 전용으로 사용될 수도 있고 그렇지 않을 수도 있다.

Principles of GMP:

The Annex 2A in conjunction with PIC/S GMP guidelines and annexes describes the manufacture of ATMP active substances and ATMP drug products. However, aspects of these guidelines are also relevant for early stages in the ATMP manufacture (e.g. manufacture of viral vectors, plasmids) where full GMP is not required under national legislation. As a result, the ATMP manufacturer should make sure that all relevant GMP aspects for the manufacturing of those materials are implemented that ensure process control and consistency, investigation of anomalies and control of change.

가. 제조 및 품질관리기준의 원칙(Principles of GMP)

이 고시의 다른 별표와 연계된 이 별표(첨단바이오횰약품 부문)는 첨단바이오횰약품 유효성분 및 첨단바이오횰약품(완제품)의 제조에 대한 제조 및 품질관리기준에 대해 기술하고 있다. 그러나 이 별표는 관련 규정에서 완전한 제조 및 품질관리기준 준수를 요구하지 않는 첨단바이오횰약품 제조의 초기 단계(예: 바이러스 벡터, 플라스미드의 제조)에도 관련된다. 결과적으로 첨단바이오횰약품 제조업자는 이러한 물질의 제조에 대한 모든 관련 제조 및 품질관리기준이 실행되어 공정 관리 및 일관성, 이상 사례 조사 및 변경 관리를 보장하도록 해야 한다.

Viral vector

A vector derived from a virus and modified by means of molecular biology techniques in a way as to retain some, but not all, the parental virus genes; if the genes responsible for virus replication capacity are deleted, the vector is made replication-incompetent.

카. "바이러스 벡터(Viral vector)"란 바이러스에서 유래되었으며, 전부는 아니지만 일부 모(母)바이러스 유전자를 보유할 수 있도록 분자생물학적 기술로 변형된 벡터를 말한다. 만일 바이러스 복제 능력을 갖는 유전자가 제거되는 경우, 벡터는 복제 능력을 잃게 된다.

Viral Vector replication incompetent / devoid

No ability of the vector to replicate.

타. "복제 무능·불능 바이러스 벡터(Viral Vector replication incompetent/devoid)"란 복제할 능력이 없는 벡터를 말한다.

Viral Vector replication limited / defective / conditional replication

A constrained ability to replicate where the intent is for the vector may be to target a particular tissue or target cell type with a planned integration required for clinical efficacy of the gene therapy.

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.

Working cell bank (WCB)

A homogeneous pool of cells preferably derived from a MCB, which are distributed uniformly into a number of containers, stored in such a way to ensure stability and intended for use in production.

도. "제조용세포은행(Working cell bank, WCB)"이란 마스터 세포은행으로부터 일정한 계대수까지 추가로 배양한 세포은행을 말한다. "

CHAPTER 3 PREMISES AND EQUIPMENT 6. 시설 및 장비

PREMISES

Production Areas 6.1 시설 및 생산구역

3.1 Cross-contamination should be prevented for all products by appropriate design and operation of manufacturing facilities.

The measures to prevent cross-contamination should be commensurate with the risks to product quality. QRM principles should be used to assess and control the risks.

Depending on the level of risk presented by some ATMPs and the materials involved in their production (for example, viruses), it may be necessary to dedicate premises and equipment for manufacturing and/or packaging operations to control the risk.

Segregated production areas should be used for the manufacture of ATMPs presenting a risk that cannot be adequately controlled by operational and/or technical measures. (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 3.6)

가. 제조시설을 적절하게 설계하고 운영하여 모든 제품의 교차 오염을 방지해야 한다.

교차 오염 방지 조치는 제품 품질에 대한 위험에 상응해야 한다. 위험을 평가하고 관리하기 위해 품질위험관리(QRM) 원칙을 사용해야 한다.

일부 첨단바이오의약품과 그 생산에 관련된 물질(예: 바이러스)이 지닌 위험 수준에 따라 전용시설 및 장비가 필요할 수 있으며 만약, 그 위험을 운영 및 기술적 조치로 충분히 관리할 수 없는 경우에는 전용제조시설을 갖추고 있어야 한다.

이 경우 별표 17 제3.3호가목부터 다목까지를 대체한다.

[별표 17] 완제의약품 제조

3.3 작업소

가. 제조시설을 적절하게 설계하고 운영하여 모든 제품의 교차 오염을 방지해야 한다. 교차오염 방지 조치 시 이 별표 제1.6호의 품질위험관리 원칙을 적용하여야 한다.

나. 위험 수준에 따라 일부 의약품은 위험관리를 위해 제조 또는 포장 작업을 위한 전용시설 및 설비가 필요할 수 있다.

다. 다음과 같은 위험성이 있는 경우 전용제조시설을 갖추고 있어야 한다.

- 1) 운영 및 기술적 조치로 위험을 충분히 관리할 수 없는 경우
- 2) 독성학적 평가 자료로 위험이 관리되고 있음을 입증하기 어려운 경우(예: 페니실린, 세팔로스포린 등과 같은 고민감성 물질로 인한 알레르기 유발 가능성)
- 3) 독성학적 평가로 도출한 관련 잔류허용기준을 검증된 시험방법으로 충분히 확인할 수 없는 경우

3.2 Concurrent production of two or more different ATMPs/batches in the same area might be permitted due to adequate operational and/or technical control where justified under QRM principles applied across the entire sequence of manufacturing steps. For example:

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.

(a) The use of more than one **closed isolator (or other closed systems)** in the same room at the same time is acceptable, provided that appropriate mitigation measures are taken to avoid cross-contamination or mix-ups of materials.

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.

(b) When more than one isolator is used to process different viral vectors within the same room there should be **100% air exhaustion from the room and the facility (i.e. no recirculation)**.

In addition, in case of concurrent production of viral vectors, it is necessary to **provide for closed, separate and unidirectional waste handling**.

2) 동일한 작업실에서 서로 다른 바이러스 벡터를 처리하는 데 두 개 이상의 아이솔레이터를 사용하는 경우 작업실과 장비에서 공기는 100% 배출되어야 하며 재순환되어서는 안된다.

또한 바이러스 벡터들을 동시에 생산하는 경우 각각 폐쇄적이고 분리된 단일방향 흐름의 폐기물 처리가 이루어져야 한다.

(c) The possibility of using more than one biosafety cabinet (BSC) in the same room is only acceptable if effective technical and organisational measures are implemented to separate the activities.

The simultaneous use of more than one BSC entails additional risks and, therefore, it should be demonstrated that the measures implemented are effective **to avoid risks to the quality of the product and any mix-ups**.

The rationale should be justified based on QRM principles.

3) 작업을 분리하기 위해 효과적인 기술적 및 조직적 조치가 실행된 경우에만 동일한 작업실에서 두 개 이상의 생물안전작업대(Biosafety cabinet, BSC)를 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.

(d) The use of multiple closed systems in the same area is permitted, in the case that their close state can be demonstrated. (refer to point 3.13.)

4) 폐쇄 상태를 입증할 수 있는 경우, 동일한 구역에서 여러 개의 폐쇄식 시스템을 사용할 수 있다. (제6.1호파목 참조)

3.3 The measures and procedures necessary for containment (i.e. for environment and operator safety) should not conflict with those for product quality.

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

3.4 Special precautions should be taken in the case of manufacturing activities involving infectious viral vectors (e.g. oncolytic viruses, replication competent vectors) that should be segregated based on a documented CCS and QRM principles.

The manufacturer should justify the level of segregation required based on the CCS and through QRM principles.

The outcome of the QRM process should determine the necessity for and extent to which the premises and equipment should be dedicated to a particular product. In some cases, dedicated facilities, dedicated areas or dedicated equipment may be required in accordance with the national law.

Simultaneous incubation and/or storage of replication competent vectors/products, or infected materials/products, with other materials/products is not acceptable.

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.

3.5 **Air handling units** should be designed, constructed and maintained to minimise the risk of cross-contamination between different manufacturing areas and may need to be specific for an area.

Consideration, based on QRM principles, should be given to **the use of single pass air systems**.

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.

3.6 If materials (such as culture media and buffers) have to be measured or weighed during the production process, small stocks may be kept in the production area for a specified duration based on defined criteria (e.g. duration of manufacture of the batch or of the campaign). (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 3.13)

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

[별표 17] 완제의약품 제조

3.3 작업소

차. 일반적으로 출발물질의 칭량은 칭량 목적으로 설계한 별도의 칭량실에서 실시하여야 한다.

3.7 Positive pressure areas should be used to process sterile products, but negative pressure in specific areas at the point of exposure of pathogens is acceptable for containment reasons.

Where negative pressure areas or BSCs are used for aseptic processing of materials with particular risks (e.g. pathogens), they should be surrounded by a positive pressure clean zone of appropriate Grade.

These pressure cascades should be clearly defined and continuously monitored with appropriate alarm settings as defined by Annex 1.

The design of such areas should be such that measures put in place to prevent release of material into the surrounding environment should not compromise sterility assurance level (SAL) of the product and vice versa.

사. 무균제품의 제조 시에는 양압을 유지해야 하나 병원체가 노출되는 특정 구역에서는 차폐 목적으로 음압을 사용할 수 있다.

특정 위험 물질(예: 병원체)의 무균공정에 음압 또는 생물안전작업대(BSC)를 사용하는 경우 그 주변 구역은 양압의 적절한 청정등급을 유지해야 한다.

차압 흐름은 별표 1에 정의된 대로 명확하게 규정되고 적절한 경보 장치를 갖추어 지속적으로 확인해야 한다.

이러한 구역의 설계는 물질이 주변 환경으로 방출되는 것을 방지하기 위한 조치가 무균보증 수준(Sterility assurance level, SAL)을 손상시키지 않아야 한다. 그 반대의 경우도 마찬가지이다.

3.8 Air vent filters that are directly linked to the sterility of the product (e.g. to maintain the integrity of a closed system) should be hydrophobic, monitored during use (e.g. pressure differential monitoring if appropriate) and validated for their scheduled life span with integrity testing at appropriate intervals based on appropriate QRM principles.

If pressure monitoring or integrity testing is technically not feasible for the filter system, vendor supplied information may be considered for approval.

However, this has to be taken into account in the CCS as an additional risk factor especially for short shelf life ATMPs, where microbiological quality tests are not available at the time of batch release prior to medical product administration.

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.

약액에 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 첨단바이오의약품의 오염관리전략(CCS)에는 이러한 사항이 추가적인 위험 요소로 포함되어야 한다.

3.9 Drainage systems must be designed so that effluents can be effectively neutralised or decontaminated to minimise the risk of cross-contamination.

They must comply with national law to minimize the risk of contamination of the external environment according to the risk associated with the biohazardous nature of waste materials. (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 3.11)

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.

[별표 2] 생물유래의약품의 원료 및 완제의약품 제조

3.2 시설 및 설비

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.

3.10 The degree of environmental control of particulate and microbial contamination of the production premises should be adapted to the product and the production step, bearing in mind the potential level of contamination of the starting materials and the risks to the product.

The microbiological environmental monitoring programme should be supplemented by the inclusion of methods to detect the presence of **specific microorganisms (e.g. host organism, yeasts, moulds, anaerobes, etc.)** where indicated by the QRM principles.

차. 제조시설의 미립자 및 미생물 오염에 대한 환경관리 수준은 출발물질의 오염도와 제품에 미치는 위험도를 고려하여 제품과 제조 단계에 따라 조정해야 한다.

미생물 환경모니터링 프로그램은 별표 1에 추가적으로 품질위험관리(QRM) 원칙에 따라 제시된 특정 미생물(예: 숙주 유기체, 효모, 곰팡이, 혐기성 미생물 등)의 존재 여부를 감지하는 방법을 포함해야 한다.

3.11 Where processes are not closed and there is exposure of the product to the immediate room environment without a subsequent microbial inactivation process, (e.g. during additions of supplements, media, buffers, gasses, manipulations) appropriate environmental conditions should be applied.

For aseptic manipulations parameters in line with Annex 1 (i.e. Grade A with Grade B background) should be applied. The environmental monitoring program should include testing and monitoring of non-viable contamination, viable contamination and air pressure differentials.

The monitoring locations should be determined having regards to the QRM principles.

The number of samples, volume, and frequency of monitoring, alert and action limits should be appropriate taking into account the QRM principles. Sampling methods should not pose a risk of contamination to the manufacturing operations.

Where appropriate control is required in the process, temperature and relative humidity should be monitored. All environmental monitoring results should be trended.

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.

3.12 Only in exceptional circumstances when an appropriate manufacturing environment is not available, a less stringent environment than that specified in Section 3.11 above may be acceptable for processes that are not closed where approved by the Competent Authority and in accordance with CTA or MA or other national requirements.

However, this option should be considered exceptional and applicable only if the product is intended to treat a life-threatening condition where no alternative therapeutic options exist.

The environment must be specified and justified to provide patient benefit that outweighs the significant risk created by manufacturing under less stringent environments.

If the Competent Authority grants an approval, the manufacturer must pursue establishing the appropriate environment as improvements in the technology occur.

타. 품목허가증에 따르거나 관련 규정에 따라 식품의약품안전처장이 승인한 경우에는 적절한 제조회장을 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.

3.13 For closed systems, a lower classified area than Grade A in background Grade B might be acceptable based on the outcome of a QRM assessment.

The appropriate level of air classification and monitoring should be determined having regard to the specific risks, considering the nature of the product, the manufacturing process and the equipment used.

QRM should be used to determine whether the technology used supports reduced monitoring, in particular where monitoring can be a source of contamination. This is in addition to:

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

제품의 특성, 제조 공정 및 사용된 장비를 고려한 특정 위험을 염두에 두고 적절한 수준의 청정등급 분류 및 모니터링 수준을 결정해야 한다.

특히 모니터링 작업이 오염의 원인이 되는 경우에, 사용된 기술이 모니터링을 약화시키지는 않는지 품질위험관리(QRM) 원칙을 사용하여 판단해야 한다.

(a) The use of technologies as e.g. processing inside single use sterile disposable kits, or processing using closed, automated manufacturing platform or incubation in closed flasks, bags or fermenters in Grade C may be acceptable if adequate control measures are implemented to avoid the risk of microbial contamination and cross-contamination (e.g. appropriate control of materials, personnel flows and cleanliness).

Particular attention should be paid if the materials are subsequently moved to a clean area of higher Grade.

1) 미생물 오염 및 교차 오염의 위험을 피하기 위해 적절한 통제조치(예, 물질, 작업자 동선 및 청결에 대한 적절한 통제)가 적용되어 있다면, C등급에서의 일회용 무균 장치 내 공정 또는 폐쇄식 및 자동화 생산 플랫폼을 이용한 공정 또는 폐쇄식 플라스크, 백(bags), 발효기에서의 배양 기술의 사용은 허용될 수 있다.

원자재가 이후 더 높은 등급의 청정 구역으로 이동하는 경우 특히 주의를 기울여야 한다.

(b) If the closed system can be shown to remain integral throughout the entire usage, a background of Grade D might be acceptable.

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

Requirements of Annex 1 regarding the provision of closed system should be considered.

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

3.14 In exceptional circumstances, it is permissible to perform a manufacturing step in premises that are not under direct control of the ATMP manufacturer or MAH (including for example placing equipment used to perform manufacturing steps in hospital wards or theatre) where approved by the Competent Authority and in accordance with CTA or MA or other national requirements.

In such cases, it should be demonstrated that the process maintains its validated status in accordance to principles and guidelines in Annex 15, Annex 20 and in this annex.

These arrangements should be subject to approval by the Competent Authority.

The responsibilities of each parties should be defined in written technical agreements.

거. 예외적인 상황에서, 식품의약품안전처장이 승인한 경우와 품목허가증 또는 기타 국가 요구사항에 따라 첨단바이오향품 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.

EQUIPMENT 6.2 장비

3.15 Production equipment should not present any hazard to the products.

The parts of the production equipment that come into contact with the product must not be reactive, additive or absorptive to such an extent that it will affect the quality of the product and thus present any hazard.

In addition, if single use systems (i.e. disposable systems) are used, the manufacturer should take into account and verify the impact on the product from extractable, leachable, insoluble particulate and insoluble matter derived from such systems.

Annex 1 regarding provisions for single use systems should be considered. (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 3.39)

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.

[별표 17] 완제의약품 제조

3. 일반사항

3.7 시드 로트(seed lot)와 세포은행 시스템 관리

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

3.16 Where required to minimise the risk of cross-contamination, restrictions on the movement of equipment should be applied.

In general, equipment should not be moved from high-risk areas to other areas, or between high-risk areas (e.g. equipment used for the handling of cells from infected donors or the handling of oncolytic viruses).

Where the relocation of equipment is unavoidable, after reviewing engineering and/ or technical modifications, the risk should be assessed in line with QRM principles, mitigated and monitored to ensure an effective cross-contamination control strategy (refer to Section 3.4 CCS).

The qualification status of the equipment moved should also be considered.

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.

3.17 The design of equipment used during handling of live organisms and cells, including those for sampling, should be considered to prevent any contamination during processing.

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.

3.18 Primary containment⁴ should be designed and periodically tested to ensure the prevention of escape

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

3.19 Electronic systems used to support manufacturing must be qualified in accordance with Annex 11 and 15.

Any analytical testing performed on materials not used in manufacturing but that support bioinformatics informing the manufacturing process (e.g. patient gene sequencing) should be validated.

Such analytical equipment is expected to be qualified prior to use.

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

그러한 분석 장비는 사용 전에 적격성평가가 이루어져야 한다.

End of Document

바이오써포트는 2000년에 설립된 이래로 소중한 고객님 및 파트너님과 함께 성장하고 있습니다.
www.biosupport.co.kr / gmp@biosupport.co.kr / 031-446-7200

대한민국 No.1
GMP & Validation 솔루션 컨설팅, 바이오써포트



- GMP & Validation Solution Consulting Services**
- We know what YOU need in the area of GMP & Validation.
 - We offer a full scope of GMP & Validation Solution Consulting Services.

바이오써포트 밸류체인사업분야에서의 파트너(Our Partner)

바이오써포트는 다음의 파트너와 함께 “제약바이오 밸류체인 콜라보레이션 서비스(PharmaBio Value Chain Collaboration Service)”를 제공하고 있습니다.

	<p>Tofflon Science and Technology Group ~ ~ https://global.capa-city.cn/</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Aseptic Drug Product(DP + Lyophilization) Production Line Equipment(Total Solution) ✓ Clean Air Equipment(RABS, Isolator) for Production and QC Sterility Test <p>Tofflon Life Science ~ ~ https://www.tofflon-lifescience.com</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Biological Product(DS: USP & DSP) + DP) Production Line Equipment(Total Solution) ✓ Clean Air Equipment(RABS, Isolator) for Production and QC Sterility Test
	<p>Shanghai IVEN Pharmatech Engineering Co., Ltd. ~ ~ https://www.iven-pharma.com/</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Aseptic Drug Product(DP+Lyophilization) Production Line Equipment(Total Solution) ✓ Clean Air Equipment(RABS, Isolator) for Production and QC Sterility Test
	<p>Yichun Wonsen Intelligent Equipment Co., Ltd. ~ ~ http://www.wonsen.net/</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ OSD Production Line Equipment(Total Solution)
	<p>Hangzhou Shengde Machinery Co., Ltd.(SED Pharma) ~ ~ https://sedpharma.com/</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Aseptic Filling Line Equipment / OSD Production Line Equipment
	<p>Shanghai Pharmaceutical Machinery Co., Ltd (SPM) ~ ~ https://www.spm.so/</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Aseptic Filling Line Equipment / OSD Production Line Equipment
	<p>Lives International ~ ~ https://lives-international.com/</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ GMP Validator/Data Logger for Thermal Validation

“제약바이오 밸류체인 콜라보레이션 서비스(PharmaBio Value Chain Collaboration Service)”를 늘 여러분의 벗이자 파트너인 (주)바이오써포트와 함께 경험해 보시죠!!!
소통라인 : gmp@biosupport.co.kr