

새로운 별표 2의2(Annex 2A)에서의 CHAPTER 5 PRODUCTION 요구사항은?

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

관련 규정에서 **CHAPTER 5 PRODUCTION(8항 제조관리)**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.

Critical Process Parameter (CPP)

A process parameter whose variability has an impact on a CQA and therefore should be monitored or controlled to ensure the process produces the desired quality. (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)

Critical Quality Attribute (CQA)

A physical, chemical, biological, or microbiological property or characteristic that should be within an appropriate limit, range, or distribution to ensure the desired product quality. (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)

Feeder cells

Cells used in co-culture to maintain pluripotent stem cells. For human embryonic stem cell culture, typical feeder layers include mouse embryonic fibroblasts (MEFs) or human embryonic fibroblasts that have been treated to prevent them from dividing.

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.

Gene

A sequence of DNA that codes for one (or more) protein(s).

커. "유전자(Gene)"란 DNA의 배열로 하나(혹은 하나 이상)의 단백질(들)을 만들어내기 위한 암호이다.

Gene transfer

A process to transfer a gene in cells, involving an expression system contained in a delivery system known as a vector, which can be of viral, as well as non-viral origin. After gene transfer, genetically modified cells are also termed *transduced cells*.

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.

Genetically modified organism (GMO)

An organism, with the exception of human beings, in which the genetic material has been altered in a way that does not occur naturally by mating and/or natural recombination. For the purpose of this annex, GMO is intended to cover mutations that are not occurring because of a natural event but are generated by human intervention.

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.

Hapten

A low molecular weight molecule that is not in itself antigenic unless conjugated to a 'carrier' molecule.

구. "합텐(Hapten)"이란 저분자량 분자이며, '운반체(carrier)' 분자로 접합되지 않는 한 그것 자체로 항원의 역할을 할 수 없는 것을 말한다.

Hybridoma

An immortalised cell line that secrete desired (monoclonal) antibodies and are typically derived by fusing B-lymphocytes with tumour cells.

호. "하이브리도마(Hybridoma)"란 원하는 (단클론)항체를 지속적으로 생산할 수 있는 세포로, 단클론항체는 보통 암세포와 B-림프구를 융합하여 얻는다.

Look-back

Documented procedure to trace ATMPs active substances or products, which may be adversely affected by the use or incorporation of animal or human materials either when such materials fail release tests due to the presence of contaminating agent or when conditions of concern become apparent in the source animal or human.

바. "룩백(Look-back)"이란 동물 또는 사람에서 유래한 오염물질이 명백하거나 이러한 오염물질로 인해 출하시험에서 부적합한 원료를 사용하여 제조한 부적합 첨단바이오의약품 유효성분 또는 완제품을 추적할 수 있도록 문서화된 절차를 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.

Master transgenic bank

As above but for transgenic plants or animals.

"마스터형질전환은행(Master transgenic bank)"이란 마스터세포은행과 같은 의미이나 형질 변환 식물 또는 동물과 관련 있는 것을 말한다.

Master virus seed (MVS)

As above, but in relation to viruses.

"마스터바이러스시드(Master virus seed, MVS)"란 마스터세포은행과 같은 의미이나 바이러스에 관련 있는 것을 말한다.

Material directly in contact with the ATMP during manufacture and storage

Non exhaustive example list: Processing containers (e.g. fermenters, cell culture flasks and plates, blood bag systems, single use equipment used in automated manufacturing platforms, beads for separation techniques, chromatographic column material), cryo-containers for storage and primary packaging material.

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.

Monosepsis (axenic)

A single organism in culture, which is not contaminated with any other.

자. "모노셉시스 (무균)(Monosepsis (axenic))"란 기타 다른 유기체로 오염되지 않은 배양액 내 단일 유기체를 말한다.

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.

Plasmid

A plasmid is a piece of DNA usually present in a bacterial cell as a circular entity separated from the cell chromosome; it can be modified by molecular biology techniques, purified out of the bacterial cell and used to transfer its DNA to another cell.

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.

Primary cell lot

A pool of primary cells minimally expanded to attain a sufficient number for a limited number of applications.

허. "일차세포계(Primary cell lot)"란 한정된 수의 이용으로 충분한 수를 얻기 위해 최소한으로 확장된 단일세포의 집합체를 말한다.

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. manufctatur 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.

Processing aids

Substance used in the manufacture of the active substance and medicinal product, which may be present in the finished product e.g. anti-foaming agents, puffer and media additives (salts, pH indicators), enzymes not considered under raw materials

나. "공정 보조물(Processing aids)"란 유효성분 및 최종 완제품 제조에 사용되는 물질을 말한다. 최종 제품에 존재할 수도 있다.(예 : 소포제, 완충제 및 배지 첨가제(소금, pH 지표), 원자재로 간주하지 않는 효소 등)

Quality Target Product Profile (QTPP)

A prospective summary of the quality characteristics of a drug product that ideally will be achieved to ensure the desired quality, taking into account safety and efficacy of the drug product. (ICHQ8R2)

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)

Raw materials

All materials that come in direct contact with the product during the manufacturing process but are not necessarily part of the final formulation (e.g. cryoprotectants, feeder cells, reagents, culture media, buffers, serum, enzymes, cytokines, and growth factors).

처. "원자재(Raw materials)"란 제조공정 중에 제품과 직접 접촉하지만 반드시 최종 제형의 일부는 아닌 모든 물질을 말한다. (예: 동결보호제, 배양보조세포, 시약, 배양 배지, 완충액, 혈청, 효소, 사이토카인 및 성장 인자 등)

Responsible Person (RP) for blood or tissue establishment

This term is equivalent to the EU term "Responsible Person". The RP is responsible for the release of the starting material to the ATMP manufacturer. Blood or tissue establishment: this term is equivalent to the EU term and for the purpose of this annex is the facility that is authorised according to national law to perform processing (minimal manipulation) of the starting material of human origin.

루. "혈액 또는 조직은행의 책임자(Responsible Person (RP) for blood or tissue establishment)"란 EU 용어 "Responsible Person"과 동일하다. 책임자(RP)는 첨단바이오의약품제조업자에게 출발물질을 출하 승인하는 책임이 있다.

Scaffold

A support, delivery vehicle or matrix that may provide structure for or facilitate the migration, binding or transport of cells and/or bioactive molecules.

어. "스캐폴드(Scaffold)"란 지지체, 운반체 또는 기질을 말하며, 세포 및 생체활성분자의 이동, 결합, 운송을 위한 구조물로 사용되거나 이를 용이하게 한다.

Somatic cells

Cells, other than reproductive (germ line) cells, which make up the body of a human or animal. These cells may be autologous (from the patient), allogeneic (from another human being) or xenogeneic (from animals) somatic living cells, that have been manipulated or altered ex vivo, to be administered in humans to obtain a therapeutic, diagnostic or preventive effect.

조. "체세포(Somatic cells)"란 사람이나 동물의 몸을 구성하는 생식(생식계)세포 이외의 세포. 이들 세포는 자가(환자), 동종(다른 사람) 또는 이종(동물) 체세포일 수 있으며, 생체 외에서 조작되거나 변경되어 치료, 진단 또는 예방 효과를 얻기 위해 사람에게 투여된다.

Specified pathogen free (SPF)

Animal materials (e.g. chickens, embryos or cell cultures) used for the production or quality control of biological medicinal products derived from groups (e.g. flocks or herds) of animals free from specified pathogens (SPF). Such flocks or herds are defined as animals sharing a common environment and having their own caretakers who have no contact with non-SPF groups.

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.

Transgenic

An organism that contains a foreign gene in its normal genetic component for the expression of biological pharmaceutical materials.

부. "형질전환(Transgenic)"이란 생물유래의약품의 원료로서 발현되는 일반적인 유전 성분 내에 외래 유전자를 포함하고 있는 생물체를 말한다.

Vector

An agent of transmission, which transmits genetic information from one cell or organism to another, e.g. plasmids, liposomes, viruses.

더. "벡터(Vector)"란 플라스미드, 리포솜, 바이러스 등 하나의 세포 또는 유기체에서 다른 개체로 유전 정보를 전달하는 전달자를 말한다.

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.

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. "

Working transgenic bank (WTB)

As above but for transgenic plants or animals.

"제조용형질전환 은행(Working transgenic bank, WTB)"이란 제조용 세포은행과 같은 의미이나 형질전환 식물 또는 동물과 관련 있는 것을 말한다.

Working virus seed (WVS)

As above but in relation to viruses.

"제조용바이러스시드(Working virus seed, WVS)"란 제조용 세포은행과 같은 의미이나 바이러스와 관련 있는 것을 말한다.

CHAPTER 5 PRODUCTION 8. 제조 관리

General 8.1 일반사항

5.1 ATMPs must comply with the applicable national requirements on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products.

Viral safety for gene therapy ATMPs should be ensured by having systems in place that ensure the quality of starting (including cell banks and viral seed stocks) and raw materials through the production process.

가. 첨단바이오횰약품은 인체 및 동물용 의약품을 통해 전염성해면상뇌증(Transmitting Spongiform Encephalopathy) 인자를 전파할 위험을 최소화하기 위한 관련 규정을 준수해야 한다.

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

5.2 The conditions for sample collection, additions and transfers involving replication competent vectors or materials from infected donors should prevent the release of viral/infected material.

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

5.3 At every stage of processing, materials and products should be protected from microbial and any other contamination.

Appropriate contamination control and monitoring strategies should be implemented (refer to Section 3.4 CCS).

Particular consideration should be given to the risk of cross-contamination between cell preparations from different donors and, where applicable, from donors having different positive serological markers. (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 5.10)

다. 모든 공정 단계에서, 제품과 원자재는 미생물 및 기타 오염으로부터 보호되어야 한다.

적절한 오염관리 및 모니터링 전략을 적용해야 한다.(제6.1호라목 참조).

서로 다른 혈청학적 양성지표(질환)를 가진 공여자들의 세포를 준비하는 과정에서의 교차 오염 위험을 특별히 고려해야 한다.

이 경우 별표 17 제5.1호차목을 대체한다.

[별표 17] 완제의약품 제조

5. 제조

5.1 원칙

차. 모든 공정 단계에서 제품과 원자재는 미생물 및 기타 오염으로부터 보호되어야 한다.

5.4 The use of antimicrobials may be necessary to reduce bioburden associated with the procurement of living tissues and cells.

However, the use of antimicrobials does not replace the requirement for aseptic manufacturing. When antimicrobials are used, their use should be recorded; they should be removed as soon as possible, unless the presence thereof in the finished product is specifically foreseen in the CTA or MA (e.g. antibiotics that are part of the matrix of the finished product).

Additionally, it is important to ensure that antimicrobials do not interfere with any product microbial contamination testing or sterility testing, and that they are not present in the finished product (unless specifically justified in the CTA or MA).

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.

5.5 Labels applied to containers, equipment or premises should be clear, well defined and in the manufacturer's agreed format.

Care should be taken in the preparation, printing, storage and application of labels, including any specific text for patient-specific or autologous product.

For products containing cells derived from human cells or tissue, donor's labels should contain all relevant information that is needed to provide full traceability.

In the case of autologous products, the unique patient identifier and the statement "for autologous use only" should be indicated on the outer packaging or, where there is no outer packaging, on the immediate packaging or as otherwise specified in national law.

Alternative approaches/measures are permitted as long as the risk of erroneous administration of the product is adequately mitigated.

For investigational ATMPs that are blinded, the requirement to state "autologous use" can be substituted by a barcode or an alternative equivalent mechanism that ensures blinding while maintaining patient safety. (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 5.13)

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.

[별표 17] 완제의약품 제조

5. 제조

5.1 원칙

파. 용기, 기계 또는 시설, 설비에 부착한 표시는 모호하지 않고 명확해야 하며 제조업체에서 정한 형식이어야 한다. 예를 들어 격리, 적합, 부적합, 세척 등의 상태를 표시하기 위한 문구 이외에 색상을 사용하는 것도 도움이 된다.

5.6 When setting up a programme for primary and secondary packaging operations, particular attention should be given to minimising the risk of cross-contamination, mix-ups or substitutions.

Sterility and/or low bioburden requirements should be adhered to and segregation strategies should be applied. (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 5.49)

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.

[별표 17] 완제의약품 제조

5. 제조

5.7 포장작업

가. 포장작업 프로그램 설정 시에는 교차오염, 혼동 또는 혼입의 위험을 최소화하기 위하여 특별히 주의하여야 한다. 물리적으로 구획되지 않은 경우 서로 다른 제품을 근접해서 포장하지 않아야 한다.

5.7 If closed systems are used for the production of ATMPs, checks should be carried out to ensure that all pieces of the equipment are connected in a correct manner to assure the closed state.

Special attention should be given to apply these tests to automated systems.

If feasible and based on QRM principles, for example considering testing carried out by vendors, the integrity of single use systems should be verified at adequate frequency prior to use and potentially post use, possibly automatically.

The integrity of reused equipment should be verified before use after cleaning and sterilisation.

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.

5.8 A system is no longer considered closed when materials are added or withdrawn without aseptic techniques (e.g. without use of sterile connectors or filters aseptically connected).

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

5.9 Where chromatography equipment is used, a suitable control strategy for matrices, the housings and associated equipment (adapted to the risks) should be implemented when used in campaign manufacture and in multi-product environments.

The re-use of the same matrix at different stages of processing is discouraged due to risk of carryover contamination.

Any such re-usage should be supported by appropriate validation data.

Acceptance criteria, operating conditions, regeneration methods, life span, and sanitization or sterilisation methods of chromatography columns should be defined.

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.

5.10 Careful attention should be paid to specific requirements at any cryopreservation stages, e.g. the rate of temperature change during freezing or thawing.

The type of storage chamber, placement and retrieval process should minimise the risk of cross-contamination, maintain the quality of the products and facilitate their accurate retrieval.

Documented procedures should be in place for the secure handling and storage of products with positive serological markers.

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 문서화된 절차가 마련되어 있어야 한다.

5.11 The suitability of selected packaging material should be considered.

The adhesiveness, durability and legibility of printed text of labels used for containers that are stored at ultra-low temperatures (- 60 °C or lower) should be verified.

Additionally, apply a holistic approach to minimize the risk to container closure integrity (CCI) that can occur during storage at ultra-low temperatures.

Evidence-based data should be generated to support the selection of the appropriate primary packaging components and qualification of the container/closure sealing process.

카. 선택된 포장재의 적합성을 고려해야 한다.

초저온(-60°C 이하)에서 보관되는 용기에 사용되는 라벨의 인쇄된 문자의 접착성, 내구성 및 가독성을 확인해야 한다.

또한, 초저온에서 보관하는 동안 발생할 수 있는 용기 마개 완전성(Container closure integrity, CCI)에 대한 위험을 최소화하기 위해 포괄적인 접근방식을 적용한다.

적절한 1차 포장자재의 선택과 용기/마개 밀봉 공정의 적격성평가를 지원하기 위해 증거 기반 데이터가 만들어져야 한다.

Prevention of Cross-contamination in Production**8.2 제조 시 교차 오염의 방지**

5.12 An evidence-based QRM process should be used to assess and control the cross-contamination risks presented by the products manufactured. Factors to take into account include:

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.

(a) vectors used and the risk of occurrence of replication competent virus (including different level of risk derived from the use of replication limited, replication defective, conditional replication and replication incompetent vectors),

1) 사용된 벡터 및 복제능이 있는 바이러스 발생 위험(복제 제한, 복제 결함, 조건부 복제 및 복제 불가능 벡터 사용에서 파생된 다른 수준의 위험 포함)

(b) facility/equipment design and use, 2) 시설·장비 설계 및 사용

(c) personnel and material flow,

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

(d) microbiological and other adventitious agent controls, 4) 미생물 및 기타 외래성인자 관리

(e) characteristics of the starting materials/active substance and raw materials,

5) 출발물질·유효성분 및 원자재의 특성

(f) process characteristics, 6) 공정특성

(g) clean room conditions, 7) 청정작업실 조건

(h) cleaning processes, and 8) 세척 절차

(i) analytical capabilities relative to the relevant limits established from the evaluation of the products.

9) 제품의 평가로부터 설정된 타당한 기준과 관련되는 분석 능력

The outcome of the QRM process should be the basis for determining the process workflow and necessity for and extent to which premises and equipment should be dedicated or single use systems should be used for a particular product.

This may include dedicating specific product contact parts or dedication of the entire manufacturing facility.

It may be acceptable to confine manufacturing activities to a segregated, self-contained production area within a multiproduct facility, where justified.

Results should be reviewed jointly with the CCS. (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 5.20)

품질위험관리(QRM)의 결과는 공정흐름도를 결정하기 위한 기초가 되어야 하며, 특정 제품에 대하여 시설 및 장비를 전용으로 사용하거나 일회용 시스템(single use system)을 사용해야 하는 정도와 필요성을 결정하는 기반이 되어야 한다.

여기에는 특정 제품에 접촉이 되는 전용 부품 또는 전체 제조시설 전용이 포함될 수 있다.

타당성이 입증된 경우에는, 제조 활동을 다중 제품 제조시설 내에 독립적으로 분리된 생산구역에서만 수행할 수도 있다.

결과는 오염관리전략(CCS)과 연대하여 검토되어야 한다. 이 경우 별표 17 제5.2호라목을 대체한다.

[별표 17] 완제의약품 제조

5. 제조

5.2 제조 시 교차오염의 방지

라. 역가 및 독성 평가를 포함한 품질위험관리 절차를 사용하여 제품에 의한 교차오염의 위험을 평가하고 관리한다. 시설과 설비의 설계 및 사용, 작업원 및 원자재 이동, 미생물 관리, 활성물질의 물리화학적 특성, 공정특성, 세척절차와 제품평가에서 확립된 적절한 한계기준과 관련된 분석능력 등을 고려한다. 품질위험관리 절차의 결과를 근거로 특정제품 또는 제품군에 전용되어야 하는 시설과 설비의 필요성 및 범위를 결정한다. 이는 제품에 접촉하는 특정부분 또는 제조시설 전체를 전용으로 하는 것을 포함할 수 있다. 타당한 경우, 공용시설 내에 별도의 분리되고 독립된 생산구역에서 제조하는 것은 허용될 수 있다.

5.13 The methods used for sterilisation, disinfection, virus removal or inactivation should be validated. In cases where a virus inactivation or removal process is performed during manufacture, measures to avoid the risk of recontamination should be taken. (refer to Section 5.19(a))

나. 멸균, 소독, 바이러스 제거 또는 불활화에 사용되는 방법은 밸리데이션 되어야 한다.

제조 중에 바이러스 불활화 또는 제거 공정을 수행하는 경우, 재오염 위험을 방지하기위한 조치를 취해야 한다. (제8.3호가목1) 참조

5.14 An emergency plan for dealing with **accidental release of viable organisms** should be in place. This should address methods and procedures for containment, protection of operators, cleaning, decontamination and safe return to use.

Accidental spillages, especially of live organisms, must be dealt with quickly and safely.

Decontamination measures should be available for each organism or groups of related organisms in line with the QRM process.

Decontamination measures should be validated for effectiveness.

다. 의도하지 않은 살아있는 **유기체 유출에 대처하기 위한 비상계획**이 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.

5.15 If obviously contaminated, such as by spills or aerosols, or if a potential hazardous organism is involved, production and control materials, including paperwork, must be adequately disinfected, or the information transferred out by other means.

An assessment of the impact on the immediate products and any others in the affected area should also be made.

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.

5.16 The risks of cross-contamination should be assessed having regard to the characteristics of the product (e.g. biological characteristics of the starting materials, possibility to withstand purification techniques) and manufacturing process (e.g. the use of processes that provide extraneous microbial contaminants the opportunity to grow).

For ATMPs that cannot be sterilised, any open processing (e.g. filling) must be conducted aseptically to minimise the introduction of contaminants.

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 **첨단바이오횰약품**의 경우, 오염물질의 유입을 최소화하기 위해 제품이 노출되는 모든 공정(예: 충전)은 무균적으로 수행해야 한다.

5.17 In all manufacturing steps that may lead to unwanted formation of aerosols (e.g. centrifugation, working under vacuum, homogenisation, and sonication) appropriate mitigation measures should be implemented to avoid cross-contamination.

Special precautions should be taken when working with infectious materials.

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.

5.18 Measures to prevent cross-contamination appropriate to the risks identified should be put in place. Measures that can be considered to prevent cross-contamination include, among others:

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.

(a) segregated premises, 1) 시설의 분리

(b) dedicating the entire manufacturing facility or a self-contained production area on a campaign basis (separation in time) followed by a cleaning process of validated effectiveness,

2) 모든 제조설비의 전용화 또는 밸리데이션된 세척절차 수행을 전제로 하는 캠페인 기반 생산(시간으로 분리)을 위한 차폐 구역 설정

(c) adequate cleaning procedures: 3) 적합한 세척 절차

i. the cleaning procedure (technique, number of sanitation steps, etc.) should be adapted to the specific characteristics of the product and of the manufacturing process;

가) 세척 절차(기술, 위생처리 단계 등)는 제품과 제조 공정의 특정 특성에 맞게 조정해야 한다.

ii. a risk-assessment should be used to determine the cleaning and decontamination procedures that are necessary, including the frequency thereof;

나) 빈도를 포함하여, 필요한 세척 및 오염 제거 절차를 결정하기 위해 위험평가를 사용해야 한다.

iii. as a minimum, there should be appropriate cleaning and decontamination between each batch; and

다) 최소한 각 제조단위 사이에 적절한 세척 및 오염 제거가 있어야 한다.

iv. all cleaning and decontamination procedures should be validated.

라) 모든 세척 및 오염 제거 절차는 밸리데이션을 실시해야 한다.

(d) use of "closed systems" for processing and for material or product transfer between individual processing equipment,

4) 제조 공정 및 개별 제조 장비 간 물질 또는 제품 이송을 위한 "폐쇄식 시스템"의 사용

(e) use of air locks and pressure cascade to confine potential airborne contaminant within a specified area, 5) 특정된 구역 내에 잠재적인 공기 중 오염물질을 가두기 위한 에어락 및 계단식 차압의 사용

(f) utilisation of single use systems, 6) 일회용 시스템(single use system)의 활용

(g) other suitable organisational measures, such as the:

7) 다음과 같은 기타 적절한 조직적 조치. 이 경우 별표 17 제5.2호마목을 대체한다.

i. dedication of certain parts of equipment (e.g. filters) to a given type of product with a specific risk profile; 가) 특수 위험 측면을 가진 유형의 제품에 전용의 장비 특정 부품(예: 필터) 사용

ii. keeping specific protective clothing inside areas where products with high-risk of contamination are processed;

나) 오염 위험이 높은 제품이 처리되는 구역 내에 특정 보호복장 보관

- iii. implementing adequate measures to handling waste, contaminated rinsing water and soiled gowning; and **다) 폐기물, 오염된 헹굼수 및 오염된 작업복을 취급하기 위한 적절한 조치의 실행**
- iv. imposing restrictions on the movement of personnel. (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 5.21) **라) 작업원의 이동 제한**

[별표 17] 완제의약품 제조

5. 제조~~~ 5.2 제조 시 교차오염의 방지

마. 품질위험관리 결과를 근거로 하여 교차오염 위험 관리에 필요한 기술적 및 조직적 조치 수준을 결정한다. 여기에는 다음의 조치가 포함될 수 있다.

1) 기술적 조치

가) 전용 제조시설(시설 및 설비)

나) 분리된 생산설비와 분리된 공기조화장치 시스템을 갖춘 독립적인 작업구역. 또한, 특정 지원설비는 다른 구역에서 사용하는 지원설비와 분리하는 것이 바람직하다.

다) 공정, 유지보수 및 세척 중 교차오염의 위험을 최소화하기 위한 제조공정, 시설 및 설비의 설계

라) 설비 간 제조공정과 원자재, 제품 이송 시 폐쇄시스템 사용

마) 아이슬레이터(isolate)와 같은 물리적 폐쇄 조치

바) 국소 집진과 같은 오염원에 근접한 분진제거 관리

사) 전용장비, 제품에 접촉하거나 세척이 어려운 특정부분(예: 필터)의 전용사용, 유지보수 도구의 전용사용

아) 일회용 제품의 사용

자) 세척이 용이하도록 설계된 설비의 사용

차) 특정구역 내의 공기로 인한 잠재적 오염을 차단하기 위한 에어락 및 차압의 적절한 사용

카) 처리되지 않았거나 불충분하게 처리된 공기의 재순환 또는 재유입으로 인한 오염의 위험 최소화

타) 효과가 검증된 자동세척장치가 포함된 장비의 사용

파) 공동 세척구역에서 설비세척, 건조 및 보관구역의 구분

2) 조직적 조치

가) 전용 제조시설 또는 세척절차의 효과를 검증한 독립된 생산구역을 캠페인 기반으로 사용

나) 교차오염의 위험이 높은 제품의 제조구역에서 특정 보호복장 착용

다) 고위험 제품에 대한 품질위험관리 접근법의 효과를 확인하기 위한 방법으로 각 제품의 캠페인 생산 후 세척검증 실시에 대한 고려

라) 공기로 인한 오염 또는 물리적 전달(mechanical transfer)로 인한 오염에 대한 관리 조치의 효과를 입증하기 위하여 오염 위험도에 따라 제품에 접촉되지 않는 표면에 대한 세척 검증과 제조구역 또는 인접구역 내의 공기에 대한 모니터링

마) 폐기물 관리, 오염된 세척액 및 작업복에 대한 특정 조치

바) 누출, 예기치 못한 사건 또는 절차상 일탈에 대한 기록

사) 세척으로 인한 교차오염의 위험이 발생하지 않도록 시설 및 설비 세척 절차 설계

아) 승인된 절차에 따른 세척 완료를 보장하기 위한 세척 절차와 설비, 제조구역의 세척상태

라벨의 사용에 대한 세부적 상세 기록서 설계

자) 캠페인 기반에 따른 공동 세척구역 사용

차) 교육의 효과와 관련 절차 준수를 확인하기 위한 작업 감독

Validation 8.3 밸리데이션

5.19 During process validation potential limited availability of quantities of tissue/cells has to be taken into account. A strategy on gaining maximum process knowledge has to be implemented.

Validation studies should be conducted in accordance with defined procedures.

Results and conclusions should be recorded, in particular:

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.

(a) ATMPs manufactured for exploratory, early phase clinical trials (phase I and phase I/II), are expected to be validated proportionately with the knowledge and the risk associated with the respective phase.

All aseptic and sterilisation processes as well as virus inactivation or removal for investigational and authorised ATMPs are expected to be validated.

The effectiveness of disinfection methods should be proven. For all phases, the principles as outlined in Annex 13 should be applied.

1) 첨단바이오횰약품의 모든 무균공정 및 멸균공정, 그리고 바이러스 불활화 또는 제거 공정은 밸리데이션 되어야 한다.

(b) For all aseptic processes, aseptic process simulations should be performed as part of initial validation and repeated thereafter every six months in line with Annex 1.

In the case of infrequent production (i.e. if the interval between the production of two batches is more than six months but less than a year), it is acceptable that the process simulation test is done prior to manufacturing of the next batch.

This is provided that, the results of the process simulation test are available prior to the starting of production.

Any deviation from this approach needs to be thoroughly justified by QRM principles considering all aspects of product nature, product quality and patient safety.

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.

(c) If the ATMP is not produced on a routine basis (i.e. over a year), the aseptic process simulation should be conducted at least in triplicate prior to the start of manufacturing, involving all relevant operators.

QRM principles should be applied in accordance with Annex 1.

Any deviation from this approach needs to be thoroughly justified by QRM principles considering all aspects of product nature, product quality and patient safety.

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 접근방식을 사용하지 않는 경우에는 제품 특성, 제품 품질 및 환자 안전의 모든 측면을 고려하여 품질위험관리(QRM) 원칙에 의해 충분히 타당성이 입증되어야 한다.

(d) The use of surrogate material during process validation may be acceptable when there is shortage of the starting materials (e.g. autologous ATMPs, allogeneic in a matched-donor scenario, allogeneic where there is no expansion of cells to MCB).

The representativeness of surrogate starting material should be evaluated, including – for example – donor age, use of materials from healthy donors, anatomical source (e.g. femur vs. iliac crest) or other different characteristics (e.g. use of representative cell-types or use of cells at a higher passage number than that foreseen in the product specifications).

4) 출발물질이 부족한 경우(예: 자가 이식 첨단바이오의약품, 공여자 맞춤형 동종 첨단바이오의약품, 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.

(e) Where possible, consideration should be given to complementing the use of surrogate materials with samples from the actual starting materials for key aspects of the manufacturing process.

For instance, in the case of an ATMP based on modification of autologous cells to treat a genetic disorder, process validation using the autologous cells (affected by the condition) may be limited to those parts of the process that focus on the genetic modification itself.

Other aspects could be validated using a representative surrogate cell type. (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 5.23)

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 첨단바이오의약품의 경우, 자가 세포를 사용하는 제조 공정 밸리데이션(조건의 영향을 받음)은 유전자 변형 자체에 초점을 맞춘 제조 공정 부분으로 제한될 수 있다.

다른 부분은 대표적인 대리 세포 유형을 사용하여 밸리데이션할 수 있다.

이 경우 별표 17 제5.3호가목을 대체한다.

[별표 17] 완제의약품 제조

5.3 밸리데이션

가. 밸리데이션은 의약품 제조 및 품질관리기준을 강화하여야 하고 규정된 절차에 따라 실시하여야 한다. 그 결과와 결론을 기록하여야 한다.

Control of different types of materials including ATMP Active Substances 8.4 첨단바이오향품 유효성분을 포함한 서로 다른 원재료 유형 관리

5.20 For the approval and maintenance of suppliers of materials, the following is required:

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

ATMP Active substances :

The supply chain traceability should be established. Associated risks, from active substance starting materials to the finished medicinal product, should be formally assessed and periodically verified. Appropriate measures should be put in place to reduce risks to the quality of the active substance. The supply chain and traceability records for each active substance should be available and be retained by the manufacturer of the ATMP.

1) 첨단바이오향품 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 첨단바이오향품 제조업자가 사용할 수 있도록 보관해야 한다.

Raw materials and process aids

Prior to setting up the manufacturing process and whenever a change of the respective material is implemented, a QRM process should assess the risk of contamination from the relevant materials as well as their influence on the entire manufacturing process and the resulting product.

Appropriate measures should be put in place to reduce risks to the quality of the materials.

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.

Material directly in contact with the ATMP during manufacture and storage

All materials that come in direct contact with the ATMP should be of appropriate quality. The risk of microbiological contamination should be assessed especially for single use systems.

(Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 5.29)

3) 제조 및 보관 중에 첨단바이오향품과 직접 접촉하는 원자재 :

첨단바이오향품과 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.

[별표 17] 완제의약품 제조

5. 제조

5.4 출발물질

다. 다음 사항을 포함하여 주성분 및 첨가제의 공급업체를 승인 및 관리한다.

1) 주성분

가) 공급망 추적성을 확립하고 주성분 출발물질에서 완제의약품에 이르기까지 관련 위험을 평가하고 정기적으로 검증한다. 주성분의 품질에 대한 위험을 줄이기 위해 적절한 조치를 취한다.
나) 완제의약품 제조업자는 주성분(주성분 출발물질 포함)에 대한 공급망과 이를 추적할 수 있는 기록을 마련하여 보관한다.

다) 주성분 제조업체에 대한 평가를 실시하여 의약품 제조 및 품질관리기준을 준수하는지 확인한다. 제조업자는 직접 또는 계약에 따른 대리인을 통해 그러한 적합성을 검증한다.

라) 의약품 제조 및 품질관리기준에 대해 완전하고 명확히 평가할 수 있도록 평가 기간과 범위를 적절히 설정한다. 다른 원자재로 인한 교차오염 가능성을 고려한다. 평가에서 확인한 내용과 결함을 보고서에 명확히 반영해야 한다. 필요한 시정 및 예방조치는 시행되어야 한다.

마) 표준의 유지와 승인된 공급망의 지속적인 사용을 확인하기 위해 품질위험관리 절차에 따라 규정된 주기로 평가를 수행한다.

2) 첨가제

품질위험평가 결과에 근거하여 첨가제와 첨가제 공급자를 적절히 관리한다.

5.21 Only materials that have been released by the Quality Unit and that are within their expiration or retest date should be used.

Where the results of necessary tests are not available, it may be permissible to process materials before the results of the tests are available, the risk of using a potentially failed material and its potential impact on other batches should be clearly described and assessed under the principles of QRM.

In such cases, release of a finished product is conditional on satisfactory results of these tests. (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 5.34)

나. 품질부서에 의해 출하 승인되고, 사용기한 또는 재시험일자 이내에 있는 원자재만 제조에 사용해야 한다. 필요한 시험의 결과를 적기에 사용할 수 없는 경우에 시험 결과가 나오기 전에 원자재를 사용하는 것이 허용될 수 있으나, 잠재적으로 부적합한 원자재를 사용할 위험과 다른 제조단위에 대한 잠재적 영향을 품질위험관리(QRM) 원칙에 따라 명확하게 설명하고 평가해야 한다.

이러한 경우에, 완제품 출하 승인은 모든 시험의 적합한 결과를 조건으로 한다.

이 경우 별표 17 제5.4호아목을 대체한다.

[별표 17] 완제의약품 제조

5. 제조

5.4 출발물질

아. 품질(보증)부서의 승인을 받은 사용(유효)기간 이내에 있는 출발물질만 사용하여야 한다.

5.22 A regular qualification of the vendors (e.g. manufacturers and distributors) of all materials to confirm that they comply with the relevant GMP requirements should be performed.

Whether an on-site audit needs to be performed at a manufacturer's or distributor's premises should be defined based on QRM principles.

Generally, audits need to be performed at vendors of all materials defined as critical for the manufacturing process according to its product risk profile (PRP).

Refer to provisions detailed in Chapter 7 as modified by this annex.

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.

5.23 Application of QRM principles to the total supply chain is a critical part of the process to understand the risks to material quality.

The principles of quality by design (QbD) as described in ICH Q8 Guideline on Pharmaceutical Development could be applied:

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.

(a) The MAH should define what constitutes ATMP active substances, starting materials, raw materials and other materials such as single use systems, primary packaging materials and any other materials in direct contact with the product during manufacture by means of Product Risk Profiles (PRP).

The PRP should be used to justify the levels of control that apply to individual materials.

1) 품목허가를 받은 자는 제품위험프로파일(Product Risk Profile, PRP)을 통해 제조 중 제품과 직접 접촉하는 첨단바이오의약품 유효성분, 출발물질, 원자재 및 기타 물질(예: 일회용 시스템(single use system), 1차 포장재 및 기타 물질)을 구성하는 요소를 정의하여야 한다.

제품위험프로파일(PRPP)은 개별 원자재에 적용되는 관리 수준을 정당화하는 데 사용되어야 한다.

(b) Establish the Quality Target Product Profile (QTPP) and define the Critical Quality Attributes (CQA) and the Critical Process Parameters (CPP) for the ATMP to establish PRP appropriately.

2) 품질목표제품프로파일(Quality Target Product Profile, QTPP)을 수립하고 첨단바이오의약품이 제품위험프로파일(PRPP)을 적절하게 확립하도록 중요품질특성(Critical Quality Attributes, CQA) 및 중요공정변수(Critical Process Parameters, CPP)를 정의한다.

(c) For each material used, identify the risks presented to the quality, safety and function from its source through to its incorporation in the finished product dosage form.

Areas for consideration should include, but are not limited to:

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.

i. transmissible spongiform encephalopathy; 가) 전염성해면상뇌증(TSE)

ii. potential for viral contamination; 나) 바이러스 오염 가능성

iii. potential for microbiological or endotoxin/pyrogen contamination;

다) 미생물이나 엔도톡신·발열성물질 오염 가능성

iv. potential, in general, for any impurity originating from the raw materials, or generated as part of the process and carried over;

라) 일반적으로 원자재에서 비롯되거나 공정의 일부로서 생성되어 이행된 불순물 가능성

v. sterility assurance for materials claimed to be sterile;

마) 무균으로 주장되는 원자재에 대한 무균성 보증

vi. potential for any impurities carried over from other processes, in absence of dedicated equipment and/or facilities;

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

vii. environmental control and storage/transportation conditions including cold chain management; if appropriate and

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

viii. stability. 아) 안정성

(d) With respect to the use and function of each material, consider the following:

4) 각 원자재의 사용 및 기능과 관련하여 다음 사항을 고려한다.

i. pharmaceutical form and use of the medicinal product containing the material;

가) 그 원자재를 포함하는 의약품의 제형 및 용도

ii. function of the material in the formulation, and for gene therapy products the impact on the gene expression of that material;

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

iii. degree of which the function of the final product is dependent from the material assessed and how likely it is to be controlled further into the manufacturing process (i.e. if the gene sequence is wrong how easily can this be detected and corrected or if the product is contaminated how likely can this be detected or corrected later in the manufacturing process);

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)

iv. time of preparation of the material in respect to the time of administration of the final product;

라) 완제품의 투여 시간과 관련하여 원자재의 준비 시간

v. quantity of material with particular reference to the implication of small final product batch sizes (e.g. 5-50 mg);

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

vi. any known quality defects/fraudulent adulterations, both globally and at a local company level related to the material;

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

vii. known or potential impact on the CQA and CPP of the ATMP; and

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

viii. other factors as identified or known to be relevant to assuring patient safety.

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

(e) Document the risk profile as low, medium, or high based on the above assessment and use this outcome to determine the PRP. On this basis, the MAH should establish and document the elements of PIC/S GMP that are needed to be in place in order to control and maintain the QTPP.

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.

(f) Once the PRP and the appropriate GMP have been defined, ongoing risk review should be performed through mechanisms such as:

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

i. number of defects connected to batches of respective material received;

가) 입고된 각 원자재의 제조단위에 연계된 결함의 수

ii. type/severity of such defects; 나) 그러한 결함의 유형·심각도

iii. monitoring and trend analysis of material quality; 다) 원자재 품질의 모니터링 및 경향분석

iv. observation of trends in drug product quality attributes; this will depend on the nature and role of material; and

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

v. observed organisational, procedural or technical/process changes at the material manufacturer.

마) 원자재 제조업체에서 관찰된 조직, 절차 또는 기술·공정 변경

(g) Incorporate the PRP into the CTA or MA as applicable.

7) 해당하는 경우, 제품위험프로파일(PRP)을 품목허가증에 반영

(h) The QTPP, once approved in the production process by the Competent Authority, should guide the manufacturer through what controls are important and expected and which can be exempted. The manufacturer should have a control strategy established that justifies the level of testing performed for incoming starting materials.

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.

5.24 Particular attention should be paid to avoiding contamination and to minimising the variability of the materials.

Specifications related to the product (such as those in pharmacopoeial monographs, CTA, or MA), will dictate whether and to what stage substances and materials can have a defined level of bioburden or need to be sterile.

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.

5.25 For products where final sterilisation is not possible and the ability to remove microbial by-products is limited, the controls required for the quality of materials and on the aseptic manufacturing process assume greater importance.

Where a CTA or MA provides for an allowable type and level of bioburden, for example at the ATMP active substance stage, the control strategy should address the means by which this is maintained within the specified limits.

바. 최종 멸균이 불가능하고 미생물 부산물 제거 능력이 제한적인 제품의 경우, 원자재 품질 및 무균적 제조 공정에 필요한 관리가 더 중요하다.

예를 들어, 첨단바이오회의약품 유효성분 단계에서 또는 품목허가증이 허용 가능한 유형 및 바이오버든 수준을 제공하는 경우, 관리 전략은 이를 지정된 허용기준 내에서 유지하는 방법을 포함해야 한다.

5.26 The selection, qualification, approval and maintenance of suppliers of starting materials, raw materials and materials that come in direct contact with the products during manufacture and storage (e.g. single use systems) together with their purchase and acceptance should be documented as part of the pharmaceutical quality system.

The level of oversight should be proportionate to the risks posed by the individual materials taking account of their source, manufacturing process, supply chain complexity and the final use to which the material is put in the ATMP.

The supporting evidence for each supplier / material approval should be maintained.

Personnel involved in these activities should have a current knowledge of the suppliers, the supply chain and the associated risks involved.

Where possible, these materials should be purchased directly from the manufacturer or a manufacturer approved supplier. (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 5.27)

사. 출발물질, 제조 및 보관 중에 제품과 직접 접촉하는 원자재[예: 일회용 시스템(single use system)] 공급업자의 선택, 적격성평가, 승인 및 유지관리는 의약품품질시스템의 일부로서 문서화해야 한다.

관리·감독 수준은 원자재의 출처, 제조 공정, 공급망 복잡성 및 그 원자재가 들어가는 첨단바이오회의약품의 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.

[별표 17] 완제의약품 제조

5. 제조

5.4 출발물질

가. 의약품품질시스템에 따라 출발물질 구매 및 인수를 포함한 공급자의 선정, 자격 검증, 승인 및 유지를 문서화 한다. 관리·감독 수준은 각 물질의 출처, 제조공정, 공급망의 복잡성 및 출발물질의 최종 용도를 고려한 위험 수준에 따른다. 공급자 및 출발물질 승인에 대한 근거를 마련한다. 이러한 활동에 참여하는 직원은 공급자, 공급망 및 관련 위험에 대한 최신 지식을 습득하여야 한다. 가능한 경우 출발물질은 출발물질 제조업체에서 직접 구입한다.

5.27 For starting material of human origin, the agreement between the ATMP manufacturer (or, as appropriate, the MAH) and the supplier (including blood and tissue establishments) should contain clear provisions about the transfer of information.

In particular, this should include test results performed by the supplier, traceability data, and transmission of health donor information that may become available after the supply that may have an impact on the quality or safety of the ATMPs manufactured.

National laws that are required as part of the donation and procurement of human blood and blood components, haematopoietic progenitor cells, human tissues and cells for manufacturing purposes need to be adhered to. (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 5.28)

아. 사람 유래 출발물질의 경우 첨단바이오향품 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 첨단바이오향품의 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.

[별표 17] 완제의약품 제조

5. 제조

5.4 출발물질

가. 의약품품질시스템에 따라 출발물질 구매 및 인수를 포함한 공급자의 선정, 자격 검증, 승인 및 유지를 문서화 한다. 관리·감독 수준은 각 물질의 출처, 제조공정, 공급망의 복잡성 및 출발물질의 최종 용도를 고려한 위험 수준에 따른다. 공급자 및 출발물질 승인에 대한 근거를 마련한다. 이러한 활동에 참여하는 직원은 공급자, 공급망 및 관련 위험에 대한 최신 지식을 습득하여야 한다. 가능한 경우 출발물질은 출발물질 제조업체에서 직접 구입한다.

나. 제조업자에 의해 설정된 출발물질의 품질 요구사항은 공급업체와 합의한다. 취급, 표시작업, 포장 및 유통조건, 불만, 회수 및 부적합 절차를 포함한 생산, 시험 및 관리와 관련된 사항은 품질협약서(quality agreement) 또는 규격서에 따라 문서화한다.

다. 다음 사항을 포함하여 주성분 및 첨가제의 공급업체를 승인 및 관리한다.

1) 주성분

가) 공급망 추적성을 확립하고 주성분 출발물질에서 완제의약품에 이르기까지 관련 위험을 평가하고 정기적으로 검증한다. 주성분의 품질에 대한 위험을 줄이기 위해 적절한 조치를 취한다.

나) 완제의약품 제조업자는 주성분(주성분 출발물질 포함)에 대한 공급망과 이를 추적할 수 있는 기록을 마련하여 보관한다.

다) 주성분 제조업체에 대한 평가를 실시하여 의약품 제조 및 품질관리기준을 준수하는지 확인한다. 제조업자는 직접 또는 계약에 따른 대리인을 통해 그러한 적합성을 검증한다.

라) 의약품 제조 및 품질관리기준에 대해 완전하고 명확히 평가할 수 있도록 평가 기간과 범위를 적절히 설정한다. 다른 원자재로 인한 교차오염 가능성을 고려한다. 평가에서 확인한 내용과 결함을 보고서에 명확히 반영해야 한다. 필요한 시정 및 예방조치는 시행되어야 한다.

마) 표준의 유지와 승인된 공급망의 지속적인 사용을 확인하기 위해 품질위험관리 절차에 따라 규정된 주기로 평가를 수행한다.

2) 첨가제

품질위험평가 결과에 근거하여 첨가제와 첨가제 공급자를 적절히 관리한다.

라. 입고시마다 용기의 포장과 봉합대상에 해당하는 경우 봉합이 완전한지 확인한다. 납품서 및 구매 주문서, 공급업체의 표시재료와 의약품 제조업체가 관리하는 승인된 제조업체 및 공급업체의 정보가 일치하는지 확인한다. 배송에 대한 인수 확인을 문서화한다.

마. 여러 제조단위가 한번에 입고된 경우 각 제조단위별로 검체채취, 시험 및 사용승인을 실시하여야 한다.

바. 보관소에 있는 출발물질은 적절하게 표시하여야 한다(제5.1호 파목 참조). 표시내용은 최소한 다음 사항을 기재하여야 한다.

- 1) 제품의 명칭과 해당되는 경우 내부 참조 코드
- 2) 입고 시 부여한 관리번호
- 3) 출발물질의 상태(예: 격리보관, 시험 중, 승인, 부적합)
- 4) 사용(유효)기한 또는 재시험 예정일자
- 5) 완전히 컴퓨터화된 보관시스템을 사용하는 경우 위의 모든 정보를 반드시 표시내용에 읽을 수 있는 형태로 기재할 필요는 없다.

사. 출발물질의 용기별 내용물을 확인하기 위한 적절한 절차 또는 조치가 있어야 한다. 검체를 채취한 용기는 식별되어야 한다(제6.5호 다목 참조).

아. 품질(보증)부서의 승인을 받은 사용(유효)기간 이내에 있는 출발물질만 사용하여야 한다.

자. 완제의약품 제조업자는 의약품 품목허가(신고) 사항에 따른 출발물질 시험에 대한 책임이 있다. 승인된 출발물질 제조업체의 시험결과의 일부 또는 전체를 이용할 수 있지만, 이 고시 별표6에 따라 최소한 각 제조단위에 대해 확인시험을 실시하여야 한다.

차. 시험 위탁의 근거를 문서화하고 다음 사항을 충족하여야 한다.

- 1) 출발물질 품질특성을 유지하고 시험결과가 입고된 출발물질에 적용 가능함을 보증하기 위해 운송 및 보관에 각별히 주의한다.
- 2) 완제의약품 제조업자는 의약품 품목허가(신고)사항에 따른 기준 및 시험방법과 의약품 제조 및 품질관리기준 준수를 확인하기 위해 출발물질의 시험(검체채취 포함)을 수행하는 현장의 위험에 근거하여 적절한 주기로 직접 또는 제3자를 통해 평가를 실시한다.
- 3) 적절한 자격과 경험을 가진 지정된 사람이 출발물질 제조업체 또는 공급업체가 제공하는 시험 성적서를 확인하고 서명한다. 별도의 보증이 제공되지 않는 한 이러한 서명은 각 제조단위가 제품의 규격에 부합하였음을 보장한다.
- 4) 완제의약품 제조업자는 자사 시험항목을 줄이기 앞서 이전 제조단위의 평가와 규정준수 여부를 포함하여 출발물질 제조업체에 대한 충분한 취급 능력(공급업체를 통한 경험 포함)이 있어야 한다. 제조공정 또는 시험방법의 중대한 변경이 있는 경우 이를 고려한다.
- 5) 완제의약품 제조업자는 위험성에 따라 적절한 주기로 모든 시험항목을 직접 또는 위탁 시험실을 통해 실시하고 이를 출발물질 제조업체 또는 공급업체의 시험 결과와 비교하여 제조업체 또는 공급업체 성적서의 신뢰성을 확인한다. 시험 결과가 불일치하는 경우 이를 조사하고 적절히 조치한다. 이러한 조치가 완료될 때까지 제조업체 또는 공급업체의 시험성적서 승인은 중단되어야 한다.

카. 적합한 원자재가 깨끗하고 적절하게 표시된 용기에 정확하게 칭량 또는 측정되었음을 보장하기 위하여, 출발물질은 문서화된 절차에 따라 지정된 담당자만 소분하여야 한다.

타. 소분된 각 원자재 및 그 중량 또는 용량은 개별적으로 확인하고 결과를 기록하여야 한다.

파. 각 제조단위별로 소분된 원자재는 함께 보관하고 이에 대한 표시는 작업자의 눈에 잘 보이도록 한다.

5.28 The quality requirements established by the manufacturer in the MA or CTA for materials classified as critical during QRM process (according to PRP profile) should be discussed and agreed with the suppliers during the product life cycle.

Appropriate aspects of the production, testing and control, including handling, labelling, packaging and distribution requirements, complaints, recalls and rejection procedures should be documented in a formal quality agreement. (Replaces PIC/S GMP Guide Part I Section 5.28)

자. 제품위험프로파일(PRP)에 따라 품질위험관리(QRM) 절차 중에 중요하다고 분류된 원자재에 대해 품목허가증에서 제조업자가 정한 품질 요구사항은 제품 수명주기 동안 공급업체와 합의한다.

취급, 표시작업, 포장 및 유통조건, 불만, 회수 및 폐기 절차를 포함한 생산, 시험 및 관리와 관련한 사항은 품질협약서(quality agreement) 또는 규격서에 따라 문서화되어야 한다.

이 경우 별표 17 제5.4호나목을 대체한다.

[별표 17] 완제의약품 제조

5. 제조

5.4 출발물질

나. 제조업자에 의해 설정된 출발물질의 품질 요구사항은 공급업체와 합의한다. 취급, 표시작업, 포장 및 유통조건, 불만, 회수 및 부적합 절차를 포함한 생산, 시험 및 관리와 관련된 사항은 품질협약서(quality agreement) 또는 규격서에 따라 문서화한다.

Human Blood, Tissues and Cells Used as Starting Materials**8.5 출발물질로 사용되는 사람의 혈액, 조직 및 세포**

5.29 The donation, procurement and testing of human blood, tissues and cells used as starting materials for ATMPs should be in accordance with the applicable national law.

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

(a) The procurement, donation and testing of blood, cells and tissues is regulated in some countries. Such supply sites must hold appropriate approvals from the Competent Authority(ies) which should be verified as part of supplier management.

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.

(b) For cell therapies, the maintenance of the aseptic processing from time of procurement of cells through manufacturing and administration back into the patient should be ensured.

2) 세포치료제의 경우, 세포 채취 시점부터 제조 및 환자에게 다시 투여하기까지 무균적 공정처리의 유지를 보장해야 한다.

(c) Where such human cells or tissues are imported, they must meet equivalent national standards of quality and safety. The traceability and serious adverse reaction and serious adverse event notification requirements may be set out in national law.

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.

(d) There may be some instances where processing of blood, tissues and cells used as starting materials for ATMPs will be conducted at blood or tissue establishments.

This is permissible only if authorised by national law (e.g. the material would be otherwise compromised and processing involves only minimal manipulation).

4) 첨단바이오의약품의 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)

(e) Blood, tissue and cells are released by the Responsible Person (RP) in the blood or tissue establishment before shipment to the ATMP manufacturer. After that, normal medicinal product starting material controls apply. The test results of all tissues / cells supplied by the tissue establishment should be available to the manufacturer of the medicinal product. Such information must be used to make appropriate material segregation and storage decisions. In cases where manufacturing must be initiated prior to receiving test results from the tissue establishment, tissue and cells may be shipped to the medicinal product manufacturer, provided controls are in place to prevent cross-contamination with tissue and cells that have been released by the RP in the tissue establishment.

???

(f) A technical agreement clearly defining the responsibilities should be in place between all involved parties (e.g. manufacturers, tissue establishment, sponsors, MAH).

5) 책임을 명확하게 정의하는 기술계약서는 모든 관련 당사자(예: 제조업자, 조직은행, 의뢰자, 품목허가를 받은 자) 간에 이루어져야 한다.

(g) The transport of blood, tissues and cells to the manufacturing site must be controlled by a written agreement between the responsible parties. The manufacturing sites should have documentary evidence of adherence to the specified storage and transport conditions.

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.

(h) Continuation of traceability requirements started at tissue establishments through to the recipient(s), and vice versa, including materials in contact with the cells or tissues should be maintained.

7) 세포 또는 조직과 접촉하는 물질들을 포함하여, 조직·세포 채취부터 수여자(recipient)까지 그 반대의 경우에도 연속적으로 추적관리 해야 한다.

Seed Lot and Cell Bank System

8.6 시드로트 및 세포은행 시스템

5.30 A system of master and working virus seed lots and/or cell banks is recommended if the production of allogeneic ATMP involves cell culture or propagation in embryos and animals.

This can prevent the unwanted drift of properties, which might ensue from repeated subcultures or multiple generations.

가. 세포배양 또는 배아 및 동물에서의 증식을 통해 동종 첨단바이오향품을 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.

5.31 The number of generations (doublings, passages) between the seed lot or cell bank, the active substance and finished product should be consistent with specifications in the MA or CTA.

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

5.32 As part of product lifecycle management, establishment of seed lots and cell banks, including master and working generations, as well as maintenance and storage, should be performed under appropriate GMP conditions.

This should include an appropriately controlled environment to protect the seed lot and the cell bank and the personnel handling it. During the establishment of the seed lot and cell bank, no other living or infectious material (e.g. virus, cell lines or cell strains) should be handled simultaneously in the same area or by the same persons.

For all stages prior to the establishment of the master seed or cell bank generation, principles of GMP may be applied.

For all pre-master bank stages, documentation should be available to support traceability.

All issues related to components used during the development with potential impact on product safety (e.g. reagents of biological origin) from initial sourcing and genetic development should be documented.

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.

5.33 Following the establishment of master and working cell banks and master and working seed lots, quarantine and release procedures should be followed.

This should include adequate characterisation and testing for contaminants. Their on-going suitability for use should be further demonstrated by the consistency of the characteristics and quality of the successive batches of product.

Evidence of the stability and recovery of the seeds and banks should be documented and records should be kept in a manner permitting trend evaluation.

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.

5.34 Seed lots and cell banks should be stored and used in such a way as to minimise the risks of contamination (e.g. stored in the vapour phase of liquid nitrogen in sealed containers) or alteration.

Control measures for the storage of different seeds and/or cells in the same area or equipment should prevent mix-up and take into account the infectious nature of the materials to prevent cross-contamination.

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.

5.35 Cell based ATMPs are often generated from a cell stock obtained from limited number of passages. In contrast with the two-tiered system of Master and Working cell banks, the number of production runs from a cell stock is limited by the number of aliquots obtained after expansion and does not cover the entire life cycle of the product.

Cell stock changes should be addressed in the MA/CTA and thereby covered by a validation and comparability protocol, as the inter-donor variability may change the product.

바. 세포치료제는 한정된 세대 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.

5.36 **Storage containers should be sealed**, clearly labelled and kept at an appropriate temperature. A stock inventory must be kept. The storage temperature and, where used, the liquid nitrogen levels should be continuously monitored.

Deviation from set limits and corrective and preventive action taken should be recorded.

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.

5.37 It is desirable to split stocks and to store the split stocks at different locations to minimise the risks of total loss. The controls at such locations should provide the assurances outlined in the preceding paragraphs.

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.**

5.38 The storage and handling conditions for stocks should be managed according to the same procedures and parameters. Once containers are removed from the seed lot / cell bank management system, the containers should not be returned to stock.

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.**

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.

	Tofflon Science and Technology Group ~ ~ https://global.capa-city.cn/ ✓ Aseptic Drug Product(DP + Lyophilization) Production Line Equipment(Total Solution) ✓ Clean Air Equipment(RABS, Isolator) for Production and QC Sterility Test
	Tofflon Life Science ~ ~ https://www.tofflon-lifescience.com ✓ Biological Product(DS: USP & DSP) + DP) Production Line Equipment(Total Solution) ✓ Clean Air Equipment(RABS, Isolator) for Production and QC Sterility Test
	Shanghai IVEN Pharmatech Engineering Co., Ltd. ~ ~ https://www.iven-pharma.com/ ✓ Aseptic Drug Product(DP+Lyophilization) Production Line Equipment(Total Solution) ✓ Clean Air Equipment(RABS, Isolator) for Production and QC Sterility Test
	Yichun Wonsen Intelligent Equipment Co., Ltd. ~ ~ http://www.wonsen.net/ ✓ OSD Production Line Equipment(Total Solution)
	Hangzhou Shengde Machinery Co., Ltd.(SED Pharma) ~ ~ https://sedpharma.com/ ✓ Aseptic Filling Line Equipment / OSD Production Line Equipment
	Shanghai Pharmaceutical Machinery Co., Ltd (SPM) ~ ~ https://www.spm.so/ ✓ Aseptic Filling Line Equipment / OSD Production Line Equipment
	Lives International ~ ~ https://lives-international.com/ ✓ 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**