

등록번호

안내서-1373-01



생균치료제 제조시설 운영 관리 지침 [민원인 안내서]

2024. 9.



식품의약품안전처
바 이 오 생 약 국
바이오의약품품질관리과

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

생균치료제 제조시설 운영 관리 지침 [민원인 안내서]

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 :)	
	<input type="checkbox"/> 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 단순 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
지침서·안내서 구분	<input type="checkbox"/> 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부 기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(☞안내서) <input type="checkbox"/> 아니오
기타 확인 사항	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	

상기 사항에 대하여 확인하였음.

2024년 9월 26일

담당자
확 인(부서장)

유 상 아
안 광 수

이 안내서는 생균치료제 제조시설 운영 관리에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술 방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한, 본 지침서는 2024년 9월 현재 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ "민원인 안내서"란 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 지침서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전처 바이오생약국 바이오의약품품질관리과로 연락주시기 바랍니다.

☎ 전화번호 : 043-719-3668

☎ 팩스번호 : 043-719-3650

제 · 개정 이력

생균치료제 제조시설 운영관리 지침 [민원인 안내서]

연번	제·개정번호	승인일자	주요 내용
1	안내서-1373-01	2024.9.26.	제정

목 차

I. 개요 및 적용범위	1
II. 용어 및 약어	2
III. 위험관리 기반 제조시설 운영관리	5
1. 품질위험관리	5
1-1. 환경관리	5
1-2. 교차오염관리	6
1-3. 전용 제조시설	9
1-4. 다품목 제조시설	11
2. 제조용수	13
IV. 세포은행 시스템	14
1. 세포은행	14
1-1. 세포은행	14
1-2. 세포은행 시스템관리	15
2. 보관시설	16

3. 세포은행 유지 및 기록관리	18
3-1. 보관 관리	18
3-2. 보관 조건	18
3-3. 기록 보관	19
3-4. 점검	19
3-5. 기타	19
V. 참고문헌	20
[참고 1] 생물안전관리	22
[참고 2] 유전자변형생물체관리	25

I. 개요 및 적용범위

1 개요

"생균치료제"란 박테리아 등 살아있는 미생물(다른 종의 미생물로부터 유래한 하나 또는 여러 개의 미생물 균주 포함)을 유효성분으로 하는 의약품을 말한다. 다만, 정상생균을 유효성분으로 하는 정장제, 제산제, 지사제 등(의약품 표준제조기준으로 관리되는 제품 포함)은 제외한다.

"마이크로바이옴(microbiome)"은 특정 환경에 존재하는 미생물 군집과 그 유전체 정보를 총칭하는 용어이다. 인체 내에 존재하는 마이크로바이옴은 체내 전반적인 대사 및 면역체계에 직접적인 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 흔히 장 활동 개선 효과를 위해 사용되는 유산균 함유 생균제제 이외에도, 장내 혐기성 균주들을 활용한 의약품 후보물질들이 후기 임상시험들에 많이 진입하면서 질병 치료에 효과가 있을 것으로 기대하고 있다.

마이크로바이옴을 활용하여 질병을 치료할 수 있는 생균치료제 개발이 국내·외에서 활발하게 진행되고 있으며, 미국 FDA에서는 세계 최초로 마이크로바이옴 치료제들을 승인하였다. 미국 FDA는 클로스트리디움 디피실 감염(*Clostridium Difficile* Infection, CDI) 재발 예방과 재발성 CDI에 대한 항생제 치료 후 재발 방지를 위한 분변 미생물 제품(Fecal Microbiota Product)을 2022년 11월에 좌약(직장 투여형) 형태로 허가하였고, 2023년 4월에는 경구용으로 허가하였다.

국내에서도 생균치료제 개발이 활발히 진행되고 있어 상업화 등을 위한 생균치료제 제조시설 운영관리에 대한 지침(안내서)의 마련이 필요한 상황이다.

2 적용범위

"생균치료제(Live Biotherapeutic Product, LBP)"는 박테리아 등 살아있는 미생물을 주성분(유효성분)으로 하여 제조한 의약품으로, 같거나 다른 종의 미생물로부터 유래한 하나 또는 여러 개의 미생물 균주를 포함할 수 있다. 생균치료제는 항생제 내성 유전자의 제거 등을 위해 유전적으로 변형된 미생물을 주성분으로 제조할 수 있으나, 치료의 효과를 위해 유전자 조작기술을 이용하여 제조된 생균치료제의 경우 유전자치료제 기준이 적용될 수 있다. 사람이 사용할 수 있는 살아있는 세균 등 미생물을 함유하고, 사

람의 질병 예방이나 치료목적으로 사용되는 의약품으로 백신은 제외한다. 예시로는 궤양성 대장염 환자를 치료하기 위해 경구로 투여되거나, 세균성 질염을 예방하기 위하여 질로 투여되는 하나 이상의 락토바실러스 균주가 있을 수 있다. 다만, 정상생균을 유효성분으로 하고 의약품 표준제조기준으로 관리되는 제품(정장제)은 제외하고, 표준제조기준 등록 균주를 활용하지만 질병 치료를 목적으로 하는 의약품은 본 지침(안내서)의 범위 내에 포함된다.

원칙적으로 생균치료제는 「생물학적 제제 등의 품목허가·심사 규정」 제2조제9호에 따라 생물 의약품에 해당하며 이에 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제48조제5호다목에 따라 동 규칙 [별표1], [별표1의2]와 [별표3]의 기준에 적합하게 제조하여야 한다. 생균치료제는 생물학적 제제등으로 분류되어 「의약품 등의 제조업 및 수입자의 시설기준령」 제3조 및 「의약품 등의 제조업 및 수입자의 시설기준령 시행규칙」 제2조에 따라 제조 작업을 하는 작업소를 각각 분리하여야 하는 것이 원칙이며, 폐쇄식 기계설비 등에 의하여 교차 오염될 우려가 없는 작업소는 분리하거나 구획하지 아니할 수 있다.

본 지침(안내서)은 생균치료제(마이크로바이옴 기반 의약품) 제조시설 운영관리에서 고려해야 할 사항을 제시하며 임상시험용 의약품은 “임상시험용의약품 GMP 평가 가이드라인(민원인안내서)” 및 “생균치료제 임상시험용의약품 GMP 관련 고려사항(배포일: 2022.6.20.)”을 참고하도록 한다.

Ⅱ. 용어 및 약어

1 용어

이 안내서에서 사용되는 용어의 뜻은 다음과 같다

다품목 제조시설 (Multi-product facility)	캠페인 방식으로 각기 다른 마이크로바이옴 기반의 원료 및 완제의약품(생균치료제에 한함)을 제조하는 시설로서 해당 시설 내의 일련의 장비는 특정 원료나 제품에 전용으로 사용될 수도 있고 그렇지 않을 수도 있다.
--------------------------------------	--

세포은행 (Cell bank)	특성이 규명된 제조용 세포주를 동일한 조건(계대수, 배양, 보존, 관리 등)에서 단일 배양으로 얻은 균일한 세포 부유액을 여러 개의 용기에 소분한 것을 말한다. 세포은행은 마스터 세포은행 및 제조용 세포은행으로 구분되고 특성 변화가 없다고 인정된 범위 내에서 계대수를 정한다.
마스터 세포은행 (Master cell bank, MCB)	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.
제조용 세포은행 (Working cell bank, WCB)	마스터 세포은행으로부터 일정한 계대수까지 추가로 배양한 세포은행을 말한다. "제조용형질전환 은행 (Working transgenic bank, WTB)"이란 제조용 세포은행과 같은 의미이나 형질전환 식물 또는 동물과 관련 있는 것을 말한다.
마이크로바이옴 (Microbiome)	특정 환경에 존재하는 미생물 군집과 그 유전체 정보를 총칭하는 용어이다.
밀폐식 사용 (Contained use)	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.
병원미생물 (Pathogenic microorganism)	제조과정에서 직접 취급하는 미생물로서 사람에게 병원성이 있는 세균, 바이러스 등을 말한다.
벡터 (Vector)	플라스미드, 리포솜, 바이러스 등 하나의 세포 또는 유기체에서 다른 개체로 유전 정보를 전달하는 전달자를 말한다.
유전자변형생물체 (Genetically modified organism, GMO or Living modified organism, LMO)	유전 물질이 교배 및 자연적 또는 각각의 재조합 등에 의하여 자연 발생적이지 않은 방식으로 변형된 유기체로서 인간은 제외한다.
생물안전 (Biosafety)	병원체에 의한 사고 또는 위해를 제거하거나 방어할 수 있는 적절한 지식, 기술 및 절차 등을 포함하는 조치를 말한다.

생물안전등급 (Biosafety level, BSL)	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 차폐수준을 말한다.
차폐 시설 (Containment facility)	감염성 물질을 취급하거나 보관하는 시험실과 보관 및 제조 환경에서 감염성 물질을 지정된 시스템 외부로 누출시키지 않고 안전하게 관리하는 시설을 말하며 1차 및 2차 차폐시설이 있다.
캠페인 생산 (Campaigned manufacture)	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.
폐쇄식 시스템 (Closed system)	유효성분 또는 제품이 제조되는 동안 작업소 환경에 직접적으로 노출되지 않는 제조 시스템을 말한다.
포자 (Spore)	미생물이 생존하기 어려운 환경에서 열, 방사선, 탈수 및 각종 화학물질에 내성을 갖는 형태로 진균 및 세균의 내생포자(endospore)를 모두 포자로 표기한다.

2 약어

이 안내서에서 사용되는 약어는 다음과 같다 .

LBP	생균치료제 (Live biotherapeutic product)
LMO	유전자변형생물체 (Living modified organism)
MCB	마스터세포은행 (Master cell bank)
QRM	품질위험관리 (Quality risk management)

Ⅲ. 위험관리 기반 제조시설 운영관리

1 품질위험관리

생균치료제의 제조는 제품 및 제조 공정의 특성을 고려하여야 하며, 생균치료제의 제조, 관리, 투여에 특별한 주의가 필요하다. 생균치료제의 원료 및 완제의약품의 제조에는 생물학적 공정 및 물질을 사용하므로 본질적인 편차가 나타날 수 있어, 부산물의 범위 및 특성도 차이가 있을 수 있다. 따라서 모든 제조 단계에서 편차를 최소화하고 오염을 방지하기 위하여, 품질위험관리(Quality Risk Management, QRM) 원칙에 따른 관리 대책을 마련하여야 한다.

○ 품질위험관리(QRM)

품질위험관리는 효과적인 의약품 품질시스템의 핵심적인 부분이며, 의약품품질에 대한 잠재적인 위험을 확인하고 평가하여 관리하기 위한 선행적 접근방법을 제공한다. 또한 의약품 전주기에 걸쳐 공정 성능 및 제품 품질의 지속적인 개선을 촉진한다. 의약품 품질의 다양한 부분에 적용할 수 있는 품질위험관리 원칙과 방법의 구체적인 예시는 ICH Q9을 참고한다. 품질위험관리는 의약품 품질에 대한 위험을 평가, 관리, 공유, 검토하는 체계이며, 사전적 또는 회고적으로 실시할 수 있다. 품질위험관리의 원칙은 품질에 대한 위험평가를 위하여 과학적 지식, 공정에 대한 경험을 바탕으로 하여야 한다. 이는 궁극적으로 환자의 보호와 직결되고, 위험 수준과 비례하여 품질위험관리 과정의 노력, 공식화 및 문서화 수준을 결정하여야 한다.

1-1 환경관리

생균치료제 제조시설의 청정도는 품질위험관리 원칙에 따라 적절하게 설정하여 유지관리하여야 한다. 제조공정을 수행하는 동안 제조구역에서 살아있는 미생물이 취급되는 점을 감안하여 미생물 오염에 더욱 주의할 필요가 있다. 주기적인 환경모니터링을 통하여 미생물의 수준 및 경향을 평가하고 필요 시 적절한 조치를 취하여야 한다.

또한, 생균치료제와 동일한 생산구역 또는 동일건물의 인접한 생산구역에서 제조 또는 취급되는 제품의 명칭, 성분, 시설장비현황(건물, 작업실, 함께 사용하는 장비 등)에 대

한 정보를 작성관리하여야 한다.(예: 제조소총람(Site Master File)에서 명시 또는 자체기준에 따른 목록관리)

○ 환경관리 수준

제조시설의 미립자 및 미생물 오염에 대한 환경관리 수준은 출발물질의 오염정도와 제품에 미치는 위험도를 고려하여 제품과 제조 단계에 따라 조정하여야 한다. 환경 모니터링 프로그램은 품질위험관리 절차에 따라 제시된 곳에서 특정 미생물(예: 숙주 유기체, 혐기성 미생물 등)의 존재 여부를 감지하는 방법을 포함하여야 한다. 제조 및 보관시설, 공정, 청정등급은 제품에 대한 외부 오염을 방지하도록 설계되어야 한다. 오염은 발효나 세포 배양과 같은 공정 중에 발생할 가능성이 있지만 이를 감지하고 제거하는 것보다는 예방하는 것이 더 적절하며, 환경 모니터링과 원자재 바이오버든(bioburden) 시험 등을 통해 관리 상태를 입증할 수 있다. 생균치료제는 멸균이 불가능한 제제이고 제조 공정에 사용되는 물질 및 공정 조건이 세포 및 미생물 증식을 위한 조건이 되므로 외래성 미생물 오염물질(예: 세균, 진균)도 성장 가능성이 있다. 따라서 폐쇄식 공정 시스템 혹은 제품이 환경에 직접 노출될 때(예: 첨가제, 배지, 완충제, 가스 등의 첨가 공정 등)에는 품질위험관리 원칙을 기반으로 한 기술적, 환경적 관리 대책을 마련하여야 한다.

1-2 교차오염관리

생균치료제는 생물학적제제등에 해당하므로 「의약품 등의 제조업 및 수입자의 시설기준령 시행규칙」 제2조제1항제1호에 따라 제조소의 교차오염관리를 위하여 원칙적으로 출입구와 공조시설을 포함하여 해당 작업소를 화학적(합성)의약품 등 다른 제제(일반 정장생균 제품 포함)의 작업소와 분리하여야 한다. 다만, 폐쇄식 기계 설비 등에 의하여 교차 오염될 우려가 없는 작업소는 분리하거나 구획하지 아니할 수 있다. 마이크로 바이옴을 기반으로 한 두 제제(두 제품이 모두 생균치료제에 해당하는 경우)가 일부 시설·설비를 함께 이용하는 경우, 약리·독성·화학·생물학적 특징, BSL 등급 등을 고려하고, 폐쇄식 기계 설비, 캠페인 생산 전략, 밸리데이션 등을 통한 오염방지대책이 확립·실행되어야 하며, 교차오염의 우려가 없어야 한다.

또한, 생균치료제에 포자형성균이나 병원성 미생물 등이 포함되어 있는 경우에는 다른 제품과 분리되어 있는 전용의 작업소에서 제조되어야 한다.

교차오염 가능성을 최소화해야 할 필요가 있는 경우에는 품질위험관리 원칙에 따라 모든 작업원(품질관리, 유지보수, 세척 작업원 포함)의 이동에 제한을 두어 관리하여야 한다.

다. 일반적으로 작업원들은 살아있는 미생물, 유전자변형생물체에 노출된 구역에서 다른 제품이나 다른 유기체를 다루는 구역으로 이동해서는 안되며, 이러한 이동이 불가피한 경우에는 품질위험관리 원칙에 따라 오염관리 대책을 마련하여야 한다

생균치료제 제조시설은 제품, 작업원 및 주변 환경에 대한 위험을 통제할 수 있는 방법으로 설계되어야 한다. 이러한 설계는 작업원 보호를 위한 생물안전작업대(BSC), 아이솔레이터, 탱크와 이송배관, 물리적 벽에 의한 위험지역의 분리, 하수 처리장치, 감염성 미생물의 우발적 노출로부터 외부 환경을 보호할 수 있는 전실(air lock) 및 차압 등과 같은 적절한 장치를 이용함으로써 이루어질 수 있다. 이러한 시스템은 제품을 외래성 인자로부터 보호하고 반제품의 교차오염 방지를 위한 안전장치가 될 수 있다.

취급 병원체의 감염성으로 인하여, 다른 제품이나 작업자에게 위해할 우려가 있는 병원체를 사용하여 제조하는 경우 밸리데이션된 불활화 또는 세척방법이 없으면 분리된 전용의 제조시설에서 제조하여야 한다. 또한 해당 물질이 작업소 외부로 유출되지 않도록 하드웨어 및 소프트웨어 측면으로 대책을 마련하여 관리하도록 하고, 주기적으로 해당 물질이 외부로 유출되는지 평가하여야 한다. 생균치료제 제조소의 시험실, 보관소, 용수시설 및 압축공기 시설이 전용으로 사용되지 않는 경우에는 교차오염의 우려가 없도록 적절한 대책을 마련하여야 한다.

○ 작업소 내부로 물품 및 원료 반입

작업소 내부로 물품 및 원료들을 반입할 때에는 오염의 위험을 최소화하기 위해 품질위험관리 원칙을 근거로 하여 관리대책을 마련해야 한다. 청정 구역이나 청정 폐쇄 구역으로 반입되는 물품 및 원료들은 표면을 효과적으로 소독할 수 있는 절차 및 인터락 도어가 설치된 전실(air lock) 설치 등을 통해 반입하여야 한다.

○ 유전자변형생물체 이용

서로 다른 바이러스 유래 벡터를 사용하는 생균치료제를 동일한 구역에서 동시에 제조해서는 안되며, 비바이러스성 벡터를 동일한 구역에서 동시적으로 생산할 때는 품질위험관리 원칙을 기반하여 관리하여야 한다. 또한 캠페인 생산 간 제품 전환 절차가 유효하다는 것을 증명하여야 한다.

○ 작업원과 물품의 동선

모든 작업원(품질관리와 유지관리 담당자를 포함)과 물품[보관 및 시험(예: 원료, 공정 중 검사 및 완제품 검체, 환경 모니터링 검체 등)을 포함]의 동선은 품질위험관리 원칙에 따라 이루어져야 하며, 가능한 단방향으로 관리되어야 한다. 서로 다른 유전

자 변형 유기체가 있는 구역과 비 유전자 변형 유기체가 있는 구역 간의 이동 또한 고려해야 한다.

하나의 전용 작업구역에서 다른 전용 작업구역으로 이동하는 작업원, 원자재 등에 의한 교차 오염을 방지하기 위한 적절한 대책을 수립하고 실행하여야 한다.

○ 기술적 조치 및 조직적 조치

품질위험관리 결과를 근거로 하여 교차오염 위험관리에 필요한 기술적 및 조직적 조치 수준을 결정한다.

기술적 조치

- 1) 전용 제조시설(시설 및 설비)
- 2) 분리된 생산설비와 분리된 공기조화장치 시스템을 갖춘 독립적인 작업구역. 또한, 특정 지원설비는 다른 구역에서 사용하는 지원설비와 분리 바람직
- 3) 공정, 유지보수 및 세척 중 교차오염의 위험을 최소화하기 위한 제조공정, 시설 및 설비의 설계
- 4) 설비 간 제조공정과 원자재, 제품 이송 시 폐쇄시스템 사용
- 5) 아이솔레이터(isolate)와 같은 물리적 폐쇄 조치
- 6) 국소 집진과 같은 오염원에 근접한 분진제거관리
- 7) 전용장비, 제품에 접촉하거나 세척이 어려운 특정부분(예: 필터)의 전용 사용, 유지보수 도구의 전용 사용
- 8) 일회용 제품의 사용
- 9) 세척이 용이하도록 설계된 설비의 사용
- 10) 특정구역 내의 공기로 인한 잠재적 오염을 차단하기 위한 전실(air lock) 및 차압의 적절한 사용
- 11) 처리되지 않았거나 불충분하게 처리된 공기의 재순환 또는 재유입으로 인한 오염의 위험 최소화
- 12) 효과가 검증된 자동세척장치가 포함된 장비의 사용
- 13) 공동 세척구역에서 설비세척, 건조 및 보관구역의 구분

조직적 조치

- 1) 전용 제조시설 또는 세척절차의 효과를 검증한 독립된 생산구역을 캠페인 기반으로 사용
- 2) 교차오염의 위험이 높은 제품의 제조구역에서 특정 보호복장 착용
- 3) 고위험 제품에 대한 품질위험관리 접근법의 효과를 확인하기 위한 방법으로 각 제품의 캠페인 생산 후 세척검증 실시에 대한 고려
- 4) 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
- 5) 폐기물관리, 오염된 세척액 및 작업복에 대한 특정 조치
- 6) 누출, 예기치 못한 사건 또는 절차상 일탈에 대한 기록
- 7) 세척으로 인한 교차오염의 위험이 발생하지 않도록 시설 및 설비 세척 절차 설계
- 8) 승인된 절차에 따른 세척 완료를 보장하기 위한 세척 절차와 설비, 제조구역의 세척상태 라벨의 사용에 대한 세부적 상세 기록서 설계
- 9) 캠페인 기반에 따른 공동 세척구역 사용
- 10) 교육의 효과와 관련 절차 준수를 확인하기 위한 작업 감독

○ 주기적 점검

생균치료제를 제조할 때 교차오염이 발생하는 것을 방지하기 위한 조치 및 그 효과는 정해진 절차에 따라 주기적으로 점검하여야 한다.

1-3 전용 제조시설

앞에서 언급한 바와 같이 생균치료제의 작업소는 다른 제제의 작업소와 분리되어야 하며, 생물학적 시험실(살아있는 세포를 취급하는 경우에 한함), 미생물학적 시험실, 이화학적 시험실은 각각 별도로 분리되어 있어야 한다. 단, 생물체안전관리 등급이 낮고(BSL 1등급) 약리활성 및 감염의 우려가 없는 살아 있는 세포를 취급하는 세포 배양 기반의 경구용, 외용 생균치료제의 경우에는 품질위험관리(QRM)를 통한 별도의 과학적 검증 과정을 기반으로 그러하지 않을 수 있다. 생물학적 검체를 다루는 시험실은 관련 규정이 있는 경우 그 규정에 따라야 하며, 동물시험실은 별도의 동물용 출입구와 공기조화장치를 갖추어 다른 구역과 완전히 분리하여야 한다.

○ 취급 병원체에 따른 전용시설

생균치료제 제조소에서 「의약품 등의 제조업 및 수입자의 시설기준령 시행규칙」제6조제3호의 각 목의 병원체 등을 취급하는 시설 또는 그 시설이 있는 작업실은 해당 병원체 등의 종류별로 분리 또는 구획되어 전용할 수 있어야 한다.

또한 「의약품 등의 제조업 및 수입자의 시설기준령 시행규칙」제6조제3호 각 목에 따른 병원체 등을 취급하는 기자재는 표지를 붙이고 각각 전용(專用)으로 사용하여야 한다. 작업이나 시험의 특성 때문에 주변 환경에 살아있는 세포가 남아 있을 위험이 있다면 전용의 작업소에서 취급하여야 하며, 사람에게 심각한 질병을 야기할 수 있는 병원체를 이용한 제조도 전용의 작업소에서 이루어져야 한다.

○ 유전자변형생물체

생균치료제 제조소의 유전자변형생물체 사용에 따른 전용시설 사용 관련 사항은 본 안내서 “참고 2] 유전자변형생물체관리 [2] 유전자변형생물체의 취급·사용”에 따른다.

○ 포자 형성균

생균치료제에 포자를 형성하는 세균이 포함되어 있는 경우에는 전용의 시설에서 취급하여야 한다.

포자를 형성하는 균(*Clostridium botulinum*, *Clostridium tetani* 등) 등을 취급하는 시설은 각각 전용의 시설 장비를 사용하여야 한다. 만약에 이러한 미생물을 취급하는 시설이 다중 목적의 건물에 위치할 경우에 그 취급 시설은 반드시 별도의 분리된 사람과 원자재의 출입구, 전용의 생물학적 폐기물 처리시스템, 전용의 공기조화시스템이 설치되어 있어야 한다. 다중 목적의 건물에 있는 품질관리 시험실은 전용의 공기조화장치와 폐기물 처리시스템을 갖추어야 한다.

○ 원료의약품 전용 제조시설

생균치료제 원료의약품 제조소에서 감염성 물질을 사용하는 경우에는 전용 생산 구역을 고려하여야 한다. 다만 검증된 불활화 및 세척 절차 또는 각각이 설정되고 유지되는 경우는 제외할 수 있다.

○ 완제의약품 전용 제조시설

생균치료제 완제의약품 제조시설을 적절하게 설계하고 운영하여, 모든 제품의 교차오염을 방지해야 한다. 교차오염 방지 조치 시 품질위험관리 원칙을 적용하여야 한다.

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

완제의약품 제조작업(충전, 제형화, 포장)의 전용 시설 필요 여부는 해당 생균치료제에 특별히 요구되는 사항에 따라 결정하거나, 동일한 시설에서 제조되는 다른 모든 제품의 특성을 고려하여 결정한다. 완제의약품 제조작업에 대한 기타 관리 조치에는 특정한 추가 순서, 혼합 속도, 시간 및 온도관리, 빛에 대한 노출 제한, 유출이 발생하는 경우를 대비한 차폐 및 세척 절차 등이 포함될 수 있다.

1-4 다품목 제조시설

생균치료제는 약리학적·독성학적·화학적·생물학적 특징을 고려하고, 품질위험관리 원칙에 따라 적절하게 건물, 시설, 관리 대책을 마련하여야 한다. 두 가지 이상 생균치료제가 일부 시설·설비를 함께 이용하는 경우, 약리·독성·화학·생물학적 특징을 고려하고, 폐쇄식 기계 설비, 캠페인 생산 전략, 밸리데이션 등을 통한 오염 방지대책이 확립·실행되어야 하며, 교차오염 우려가 없어야 한다.

- 1) 성분 특성 및 제조공정 고찰, 잠재적 위험요소 및 제조소 내 타 제제에 미치는 영향평가, 제조구역 교차오염 방지대책 등을 포함한 위험평가 실시
- 2) 캠페인 생산(동시 제조 불가) 제품전환 시 세척 및 오염 제거 실시 및 검증, 복장 및 동선, 기기세척 절차 등 교차오염 방지 대책 수립
- 3) 유사 유형의 설비, 제조공정, 성분에 대해 밸리데이션 된 세척방법 적용
- 4) 매 제조 시마다 입증하면서 실시한 검증자료 구비 및 동시적 밸리데이션 실시

○ 다품목 제조시설(Multi-product facility)

이 가이드라인에서 다품목 제조시설이란 캠페인 방식으로 마이크로바이옴 유래 원료 및 완제의약품(생균치료제, BSL 1등급에 한함)을 제조하는 시설로서 해당 시설 내의 일련의 장비는 특정 원료나 제품에 전용으로 사용될 수도 있고 그렇지 않을 수도 있다. 다품목 제조시설에서의 제조는 품질위험관리(QRM) 원칙에 따라 교차 오염을 방지하기 위해, 다음의 사항이 전제되거나 관련 제품 유형에 따라 이와 동등한 수준의 효과적인 대책을 마련한다.

- 1) 동일 시설 내의 모든 세포, 유기체, 모든 외래 인자[예: 병원성, 검출도(detectability), 잔류성, 불활화에 대한 감수성]의 주요 특성에 대한 지식

- 2) 제조에 사용된 미생물 및 환경 등급에 따른 오염 미생물이 제조 환경에 잔류할 수 있으므로 제조 공정, 세척 및 오염제거 절차(인접 구역관리 포함), 환경 모니터링 등을 적절히 고려하여 교차오염을 적절히 예방관리 해 주어야 한다. (특정 모니터링 장비(예: 부유입자 모니터링)의 사용으로 발생할 수 있는 오염에도 주의)
- 3) 제품, 장비, 보조 장치(예: 교정 및 밸리데이션용) 및 일회용품은 다른 구역, 다른 제품 및 여러 다른 제품 단계에 대한 오염을 방지(예: 불활화 된 제품 또는 독소이드 제품이 불활화되지 않은 제품으로 오염되는 것을 방지)할 수 있도록 해당 구역 내에서만 이동하고 폐기
- 4) 캠페인(campaign-based) 기반 제조

○ 세척·소독

동일한 설비에서 다른 제품을 제조하는 경우에는 연속생산(campaign production) 사이에 세척 및 소독을 철저히 하여야 한다. 이전 제조 품목의 주성분 등의 잔류기준 등을 설정하고 추가적인 검사를 실시하여 교차 오염을 방지하여야 한다.

○ 폐쇄식 기계 설비 등 사용

생균치료제의 제조 작업을 하는 작업소 및 그 밖의 제제 작업소는 각각 분리되어야 한다. 다만, 「의약품 등의 제조업 및 수입자의 시설기준령 시행규칙」제2조제2항에 따라 폐쇄식 기계설비 등에 의하여 교차 오염될 우려가 없는 작업소는 분리하거나 구획하지 아니할 수 있다.

생균치료제를 다품목 제조함에도 작업소를 분리하거나 구획하지 않을 경우에는 미생물 오염 및 교차오염에 대한 위험도 관리를 위해 적절한 평가를 실시하고, 이를 방지할 수 있는 적절한 시설 및 방법을 종합적으로 적용하여 오염을 최소화한다. 아래 사항을 고려하여 교차오염을 예방할 수 있다.

- 1) 오염된 공기를 순환하지 않을 것
- 2) 오염된 작업복이 사용되지 않도록 적절히 관리
- 3) 전용의 시설 및 기계를 사용
- 4) 폐쇄식 설비를 사용
- 5) 미생물 오염방지 및 교차오염을 동시에 방지하기 위한 전실 마련 (단, 폐쇄식 설비나 전용 작업 등의 경우는 전실이 필요하지 아니할 수 있음)

- 6) 분진 발생으로 인한 교차오염 방지를 위한 시설 마련
- 7) 청소가 어려운 부분은 자동화
- 8) 캠페인 생산
- 9) 제품의 특성과 목적에 맞는 차압관리
(예: 차압흐름 형태 – 케스케이드(cascade), 싱크(sink), 버블(bubble) 형태)
- 10) 세척, 소독, 환경평가 등 적절한 프로그램을 마련
- 11) 세척 밸리데이션을 실시
- 12) 정기적인 미생물 오염 및 교차오염 평가 방법 마련

○ 공기조화장치

동일시설에서 마이크로바이옴 기반의 다품목이 일정한 시간 간격을 갖고 제조되는 캠페인 생산의 경우, 공기조화장치 시스템내의 잔류물로부터 오염이 발생할 수 있다. 따라서, 한 제품의 제조를 끝낸 후 다른 제품으로 바꾸기 이전에 반드시 이전 제품의 잔존물이나 여타 오염물질이 제거되었음을 확인한 후에 새 제품의 생산공정을 시작해야 한다. 제품을 교체할 때는 공기조화장치 필터 교체를 포함하여, 미생물 노출 구역 세척 및 오염 제거와 검증을 실시한다. 단, 세척밸리데이션 등을 통하여 제품 변경에 따른 오염여부를 과학적으로 입증할 경우 제품 제조 후 다른 제품으로 바꾸기 이전에 잔존물 등 오염물질에 대한 제거 여부 확인 및 공기조화장치 필터 교체 등은 매번 진행하지 않을 수 있으며, 이때 교차오염 위험성이 있는 포자형성균 등을 이용하는 경우는 제외한다. 주요 공정 전·후 환경 모니터링을 실시하여, 해당 미생물의 잔류 여부를 평가할 수 있다. 또한 주기적 환경모니터링에 해당 미생물을 평가 항목으로 추가할 수 있다.

2 제조용수

생균치료제 제조에 사용되는 용수의 질은 미생물의 오염을 최소화하고 일정한 품질유지관리를 위해 정제수 또는 주사용수 수준으로 확보하는 것이 바람직하다. 만약, 정제수 보다 낮은 수준의 용수를 생균치료제 원료의약품 제조에 사용하려는 경우에는 그 용수가 해당 원료의약품의 품질에 영향을 주지 않음을 입증하여야 한다.

IV. 세포은행 시스템

1 세포은행

생균치료제를 제조하기 위한 출발물질에는 세균, 세포 배양액 등이 포함된다. 생균치료제 제조소는 약사법령에서 정하고 있는 의약품 제조 및 품질관리기준에 적합한 세포은행 시스템을 구축해야 한다.

세포은행의 오염이나 품질에 의해 원료의약품의 품질에 영향이 크기에 보관 및 관리에 많은 주의가 필요하다. 발효나 세포배양을 통해 제조되는 원료의약품의 경우 제조용 세포은행의 유지/보관관리에서부터 GMP를 적용한다. 원료의약품에서 발효나 세포배양의 경우, 세포은행이 출발물질에 해당한다고 볼 수 있으므로 이를 사용하는 시점이 GMP를 적용하는 시작점으로 볼 수 있다. 제품 수명주기관리에 따라 마스터와 제조용 세포은행 제조는 적절한 환경하에서 제조되어야 한다. 이는 세포은행과 작업원의 작업이 보호될 수 있는 적절히 관리되는 환경이어야 한다. 세포은행이 제조되는 동안 동일한 작업소 혹은 동일한 작업원에 의해 다른 생물체나 감염성 물질 (예: 바이러스, 세포주 혹은 세포 균주)이 동시에 다루어져서는 안 된다. 마스터 세포은행 제조 이전 단계에서 제품의 안전성에 영향(예: 생물 기원의 시약(reagents))을 미칠 수 있는 문제에 대해 추적가능하도록 문서화가 되어야 한다.

1-1 세포은행

「생물학적제제 기준 및 시험방법」 [별표1] 통칙에 따르면 세포은행은 특성이 규명된 제조용 세포주를 동일한 조건(계대수, 배양, 보존, 관리 등)에서 단일 배양으로 얻은 균일한 세포 부유액을 여러 개의 용기에 소분한 것을 말한다. 세포은행은 마스터 세포은행 및 제조용 세포은행으로 구분되고 특성 변화가 없다고 인정된 범위 내에서 계대수를 정한다. 일반적으로 하나의 제조용 세포은행으로부터 규명된 계대 범위를 초과하지 않는 계대수 내에서 일련의 생균치료제를 생산한다.

마스터세포은행(master cell bank, MCB)이란 특성이 규명된 세포주를 동일한 조건에서 단일 배양으로 얻은 균질한 세포 부유액을 여러 개의 용기에 같은 양으로 분주한 것을 말하며, 마스터 세포은행은 모든 제조용 세포은행을 만드는 데 사용된다. 제조용 세포은행(working cell bank, WCB)이란 마스터세포은행으로부터 일정한 계대수까지 추가로 배양한 세포은행을 말한다.

1-2 세포은행 시스템관리

반복적인 계대배양이나 세대변화(multiple generation)로 인한 특성변화를 막기 위하여, 미생물 배양이나 세포 배양을 통한 생균치료제의 원료 및 완제의약품 생산은 마스터 및 제조용 세포은행 시스템을 기본으로 하여 이루어져야한다. 세포은행, 의약품 원료와 완제의약품 사이의 세대 수[배가(倍加), 계대]는 품목허가사항 및 임상시험계획 승인사항과 일치해야 한다.

○ 세포은행 시스템

세포은행 시스템은 일반적으로 마스터 세포은행(MCB)과 제품 제조를 위해 마스터 세포은행으로부터 생성된 제조용 세포은행(WCB) 두 가지로 구성되어 있다. 세포은행 구축에 사용된 방법, 시약 및 배지, 동결보존 및 보관에 사용되는 조건, 공정 중 관리(In-process controls) 및 보관조건 등이 확립되어야 한다. 또한 마스터 세포은행과 제조용 세포은행은 다음의 이력과 특성 분석이 기록관리되어야 한다.

- 1) 세포은행 수립에 사용한 세포의 기원과 세포의 배양/계대 이력
- 2) 세포은행을 구축하는 데 사용된 방법
- 3) 해당 균주(Strain)를 확인할 수 있는 표현형 및 유전형 특성 분석
- 4) 가능한 경우, 역가를 나타낼 수 있는 생화학 및/또는 유전자 마커
- 5) 세포 배양 순도(외인성 물질 검출 여부 확인을 통한 안전성 평가)
- 6) 모든 배지 성분 설명

○ 제품전주기관리(product lifecycle management)

제품전주기관리의 일환으로, 마스터 및 제조용 포함하여 세포은행의 제조는 적절한 조건에서 실시하여야 하며, 세포은행 및 작업원을 보호하기 위한 적절한 환경관리도 포함되어야 한다. 세포은행의 제조 중에는 동일 구역에서 또는 동일 작업원이 다른 생물체나 감염성 물질(예: 바이러스, 세포주 등)을 동시에 취급해서는 안된다. 또한 의약품 제조 및 품질관리기준 원칙 부분이 적용되는 마스터 세포 은행의 제조 이전 단계에서는 개발되는 동안 제품의 안전성에 잠재적 영향을 미칠 수 있는 사용 성분(예: 생물학적 기원의 시약(reagents))들과 관련된 사항을 포함하여 추적관리 할 수 있도록 관련 문서를 마련하여야 한다. 마스터 및 제조용 세포은행 제조 후에는 격리 및 출하절차에 따라야 한다. 이 때 오염물질에 대한 적합한 특성분석(characterization)

및 시험을 실시해야 하며, 연속 제조단위의 품질과 특성의 일관성을 확인함으로써 세포은행의 지속적인 사용 적합성을 증명하여야 한다. 또한 세포은행의 안정성과 회수율에 대한 근거자료를 문서화하고 경향평가가 가능하도록 하여야 한다.

○ 교차오염방지

세포은행은 오염 또는 변질의 위험을 최소화하도록 보관하고 사용하여야 한다(예: 밀봉용기 내 액체질소의 기화상태에서 보관). 서로 다른 세포를 같은 구역에 보관하거나 동일한 장비를 사용하여 보관하는 경우, 섞이지 않게 보관하고 감염성을 고려하여 교차오염 방지 대책을 마련하여야 한다.

○ 재고관리

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. 원액(stock)을 분할하고 분할된 원액은 서로 다른 곳에 보관하는 등 전체가 손실될 위험을 최소화하는 것이 바람직하다. 원액(stock)의 보관 및 취급은 동일한 절차 및 조건에 따라 이루어져야 하며, 일단 보관 용기를 세포은행관리 시스템에서 꺼내면 해당 용기를 다시 재고로 반환해서는 안된다.

2 보관시설

생균치료제 제조소는 「의약품 등의 제조업 및 수입자의 시설기준령 시행규칙」에 따라 작업소에 세포나 미생물의 저장시설을 설치해야 한다. 다만 생균치료제의 종류 및 제조 방법에 따라 해당 생균치료제를 제조하는 데에 필요하지 않을 경우에는 설치하지 않을 수 있다. 마스터 세포은행(MCB) 또는 제조용 세포은행(WCB)에 외래성 인자 및 독성 또는 기타 불순물이 존재하지 않도록 적절한 대책이 마련되어야 한다. 또한 세포은행에 대하여 적합한 수준의 GMP관리 절차가 확립되어야 하며, 제조 및 품질 관련 기록이 보존되고 열람할 수 있어야 하며 외인성 미생물 오염을 피하기 위한 절차가 마련되어야 한다. 또한 세포은행의 전체 손실을 예방하기 위해 2개 이상의 서로 다른 구역에 분할하여 보관하는 등 대책을 수립하여야 한다. 세포은행 보관 구역은 반드시 비상 응급 전원시스템을 갖춰야 하며, 냉동 냉장시설의 모니터링을 위한 기록 및 경고시스템을 갖춰야 한다.

○ 세포·미생물의 저장시설

미생물, 균주, 세포 등을 포함한 생물체를 보관할 수 있는 시설을 갖추어야 하며, 세포은행(master cell bank, working cell bank)을 포함한다. 냉동고, 액체가스, 저장설비 등으로 구성되며 재해 상황을 대비한 예비 장비 및 설비를 고려하여야 한다.

- 1) 액체질소저장설비 또는 -70°C 이하 냉동고에 저장되며 설비는 온도센서, 레벨(level)센서, 온도기록저장장치, 온도나 레벨 이상시 경보를 알리는 장치 등으로 구성된다.
- 2) 보관 용기의 보관 온도를 기록하고 액체 가스(LN_2 , LCO_2 등) 수위(레벨)에 대한 적절한 모니터링을 실시하여야 한다.
- 3) 온도 값을 모니터링 및 기록할 수 있는 장치가 구비되어 있어야 한다.
- 4) 허가받은 작업자만이 이러한 물질을 취급할 수 있으며 이러한 취급은 책임자 감독하에서만 실시하여야 한다. 또한 보관된 물질에 대한 접근은 통제되어야 하며 다른 세포은행은 혼동 또는 교차오염을 방지할 수 있도록 보관하여야 한다. 세포은행을 분리하여 각 부분을 다른 장소에 보관하여 전체 분실의 위험을 최소화하는 것이 바람직하다.

○ 병원체 격리

제조에 사용하는 세포은행은 담당자만이 취급하며, 서로 다른 세포은행은 구분하여 보관하고, 서로 오염되지 않도록 관리하여야 한다. 다만, 「의약품 등의 제조업 및 수입자의 시설기준령 시행규칙」제6조제3호 각목에 따른 병원체 등은 종류별로 분리하여 취급한다.

3 세포은행 유지 및 기록관리

3-1 보안관리

세포은행 업무에 대한 권한이 부여된 자만이 세포은행에 접근할 수 있도록 해야 한다. 생물안전관리대상 미생물 저장을 위한 보관구역은 반드시 제조 품질관리 구역과 구획되어야 하며, 승인되지 아니한 인원의 접근이 차단되어야 한다. 대상 미생물의 재고는 반드시 수불관리가 되어야 하며, 반입 또는 반출도 반드시 허가받은 인원에게 의해 수행하고 두 사람 이상이 기록에 서명하여야 한다.

3-2 보관조건

세포은행은 세포생존율을 유지하고 오염을 방지할 수 있는 보관조건에서 관리하여야 한다. 제품의 지속적 생산을 위한 마스터 세포은행과 이를 활용해 만든 제조용 세포은행 등으로 구성되는 2단계로 세포은행을 구축한다. 생균치료제 제조업체는 세포은행로부터 세포를 연속적으로 공급하는 전략을 기술해야 하며, 이때 제조용 세포은행의 예상 활용율, 신규 세포 은행 생성 예상 주기, 세포은행의 적격성평가 기준이 포함되어야 한다. 세포은행을 나누어 일부를 다른 장소에 보관하여, 전부를 잃어버릴 위험을 최소화하는 것이 바람직하다. 적절한 세포은행관리를 위해 제조기록, 특성분석 자료, 세포은행 개발 자료 등을 확보한다. 세포은행의 경우 주기적으로 검토하고, 일련의 제품 배치 품질과 특성의 일관성을 통해 생산 용도에 적합하다는 것을 입증해야 한다. 세포은행은 오염이나 변형을 최소화할 수 있는 방법으로 보관하고 사용해야 한다. 다른 세포은행을 동일한 지역 혹은 설비에서 보관하는 경우에는 혼용을 방지할 수 있는 관리 조치가 이루어져야하고 감염성을 고려하여 교차오염을 방지할 수 있어야 한다. 특히 포자형성균이나 폐렴균을 세포은행으로 관리하는 경우 분리하여 보관한다.

3-3 기록 보관

「생물학적 제제 등의 제조·판매관리 규칙」과 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표 3], 생물학적제제등 제조 및 품질관리기준에 따라 제조 또는 시험에 사용균주에 관하여 기록하고 보관한다. 세포은행 바이알 사용 및 보관조건에 대한 기록을 유지관리하여야 한다. 보관관리 시 다른 종류의 세포은행에 의해 오염이 되지 않도록 주의해야 하고, 라벨관리 등을 통해 추적성을 확보할 수 있는 문서관리 시스템을 수립한다. 동일한 절차와 공정변수에 따라 보관품은 보관 및 사용 조건이 관리되어야 한다. 세포은행에서 한번 이동된 보관품은 다시 보관되지 않도록 해야 한다.

3-4 점검

세포은행 사용의 적합성 여부를 주기적으로 적절히 점검하여야 한다.

세포은행은 오염이나 변형의 위험을 최소화할 수 있는 방식으로 설정하고 보관하며 사용해야 한다. 보관용기는 밀봉되어 하고, 명확히 표시되고 적절한 온도에서 보관되어야 한다. 보관 재고목록은 반드시 보관되어야 한다. 보관 온도는 연속적으로 기록되어야 하며, 액체 질소를 사용하는 경우 레벨을 모니터링해야 한다. 설정된 기준에서 벗어난 이탈과 시정 및 예방조치 사항은 기록되어야 한다. 마스터와 제조용 세포은행의 제조 이후에는 격리와 사용승인의 절차를 따라야 한다. 이 절차는 오염원에 대한 적절한 특성분석이나 시험을 포함한다. 동시적인(on-going) 사용을 위한 적절성을 특성의 일관성과 연속 배치의 품질을 통해 추가적으로 입증해야 한다. 세포은행의 안정성과 회수에 대한 입증자료가 문서화되어야 하고, 경향 분석을 가능하도록 기록이 보관되어야 한다.

3-5 기타

세포은행 유지관리 및 기록 보관에 관한 사항은 ICH 가이드라인 Q5D '생물공학적/생물학적 제품의 제조에 사용되는 세포 기질의 유래 및 특성'을 참조한다.

VI. 참고문헌

- [1] 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 [식품의약품안전처고시 제2023-74호]
- [2] 「생균치료제의 임상시험 시 품질·비임상 평가 가이드라인 -마이크로바이옴 기반 의약품」
[식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 민원인 안내서 2023.08.]
- [3] 「생균치료제(Live Biotherapeutic Products) 임상시험용의약품 GMP 관련 고려사항」
[식품의약품안전처 2022.06.]
- [4] FDA Approves First Fecal Microbiota Product [FDA NEWS RELEASE, November 30, 2022]
- [5] FDA Approves First Orally Administered Fecal Microbiota Product for the Prevention of Recurrence of *Clostridioides difficile* Infection [FDA NEWS RELEASE, April 26, 2023]
- [6] Early Clinical Trials with Live Biotherapeutic Products: Chemistry, Manufacturing, and Control Information [Guidance for Industry, FDA, 2016]
- [7] 「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」 [별표2] 생물유래의약품의 원료 및 완제의약품 제조 [식품의약품안전처고시 제2023-94호]
- [8] 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표1] 의약품 제조 및 품질관리기준 [총리령 제1915호]
- [9] 「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」 [별표15] 원료의약품 제조 [식품의약품안전처고시 제2023-94호]
- [10] 제약산업정보포털, 자료실 제약산업용어집 <https://www.khidi.or.kr/epharmakorea/nomenclator?menuId=MENU01886>
- [11] 「바이오의약품 제조소 유전자변형생물체(LMO) 관리 가이드라인 [민원인 안내서]」
[식품의약품안전처, 2022.11.]
- [12] 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표3] 생물학적제제등 제조 및 품질관리기준 [총리령 제1915호]
- [13] 「생물학적제제등 제조 및 품질관리기준(GMP) 해설서, 2019」 [식품의약품안전처 민원인 안내서]

- [14] 「생물학적제제 기준 및 시험방법」 [별표1] 통칙 [식품의약품안전처고시 제2022-58호]
- [15] 「완제의약품 제조 및 품질관리기준 가이드스[민원인 안내서]」[식품의약품안전처 2021.06.]
- [16] 「생물학적제제 제조·품질관리 생물안전 가이드라인」 [식품의약품안전처 민원인 안내서 2018]
- [17] 「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」 [별표17] 완제의약품 제조 [식품의약품안전처고시 제2023-94호]
- [18] 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표 1의2] 원료의약품 제조 및 품질관리기준 [총리령 제1915호]
- [19] 「의약품 등의 제조업 및 수입자의 시설기준령 시행규칙」 [총리령 제1932호]
- [20] 「생물학적 제제 등의 제조·판매관리 규칙」 [총리령 제1865호]
- [21] 「의약품 등의 제조업 및 수입자의 시설기준령」 [대통령령 제32089호]
- [22] 「생물학적제제 제조소 생물안전 가이드라인」[식품의약품안전처 민원인 안내서 2021]
- [23] 「고위험병원체 취급시설 및 안전관리에 관한 고시」 [질병관리청고시 제2024-2호]
- [24] 「바이오의약품 제조공정 밸리데이션 가이드라인[민원인 안내서]」[식품의약품안전처 2016.09.]
- [25] 「원료의약품 제조 및 품질관리기준 가이드스」 [식품의약품안전처 민원인 안내서 2020.03.]
- [26] 「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」 [별표 2의2] 첨단바이오의약품 제조 [식품의약품안전처고시 제2023-94호]

생균치료제 제조소의 생물안전관리

생물안전관리는 제조소에서 병원체를 취급함으로써 초래될 가능성이 있는 병원체로 인한 사고로부터 작업원과 국민의 건강을 보호하기 위하여, 적절한 지식과 기술 등의 제반제도 마련 및 생물안전장비, 시설 등의 물리적 장치 등을 갖추는 포괄적 행위를 의미한다. 생균치료제 제조소의 생물안전관리를 위해 적절한 밀폐 시설의 확보, 생물 위해관리와 생물안전 운영체계를 통해 적절한 시설의 설치·유지 및 적합한 생물안전 수준을 정립·유지하며, 약사법령에서 정하고 있는 의약품 제조 및 품질관리기준에 적합하여야 한다.

현재까지 개발 중인 생균치료제의 제조 또는 시험에 사용되는 생물체는 비병원미생물로 파악되어 생물안전관리가 필요하지 않을 것으로 판단되나 생물학적 안전성이 요구되는 경우에는 생균치료제 제조소에 생물안전등급을 적용해야 한다.

생균치료제 제조소에서 병원체 취급 및 사용 시 생물안전과 관련되어 고려해야 할 사항은 「생물학적제제 제조·품질관리 생물안전 가이드라인」[식품의약품안전처 민원인 안내서]와 「생물학적제제 제조소 생물안전 가이드라인」[식품의약품안전처 민원인 안내서]을 참조하고, 타 부처 소관 법령에 대해서는 소관 부처에 문의하도록 한다.

○ 병원체 위험군과 생물안전등급

생균치료제 제조소에서 수행하고자 하는 작업에 적절한 생물안전등급(BSL)을 결정하기 위해 고려할 사항은 취급하는 미생물 및 감염성물질 등에 의해 발생할 수 있는 잠재적 위해성이다. 이 때 생물안전 위험군에 속하는 미생물을 이용하여 작업하는데 필요한 설계 특징, 건축물, 오염시설, 장비, 작업수행과 작업절차의 조합 등도 고려할 수 있다. 병원체 위험군과 생물안전등급이 반드시 일치하는 것은 아니다. 생물안전등급은 숙주 및 공여체 중 가장 높은 위험군에 대응하여 결정하는 것을 기본 원칙으로 하되, 위해성 평가 결과에 따라 해당 생물안전시설의 생물안전등급을 낮추거나 높일 수 있다. 생물안전등급은 병원체의 위험군 및 병원체 취급 과정의 특성과 규모에 따라 결정된다. 높은 농도의 병원체 에어로졸이 발생하는 작업의 경우, 생물안전성의 수준이 높아져야 한다.

○ 병원체 보관관리

병원체 보관관리의 생물보안은 병원체의 보관 장소와 병원체의 사용량·보관량을 파악하여, 병원체의 분실·도난이나 의도적인 유출과 잘못된 사용을 사전에 방지하는 것이다. 병원체를 취급·보관하고 있는 구역은 보안시스템(출입통제시스템, CCTV 등)으로 관리되는 제한구역 또는 통제구역으로 정할 수 있다. 이때 과도한 병원체 정보가 포함된 표기는 하지 않고, 출입 허가자 명단도 중요한 보안 대상으로 관리할 수 있다.

○ 병원체 보관시설 설치·운영

생균치료제 제조소에서 인간에게 감염병을 일으키는 병원체 보관시설을 설치·운영하는 경우 다음 사항을 고려할 수 있다.

- 1) 병원체 보관시설은 별도의 병원체 보관실을 설치하여 운영하는 것이 적절하나, 부득이 한 경우, 병원체 취급시설에 병원체 보관구역(보존장비 설치장소)을 지정하여 병원체를 보관하여야 한다.
- 2) 병원체 보관구역 또는 보관실은 보안잠금장치를 장착하고 항상 잠겨져 있어야 하며 보관담당자 이외의 사람의 출입을 통제하여야 한다.
- 3) 병원체 보존장비(예: 초저온 냉동고)에는 보안잠금장치를 부착하여야 하며, 해당 병원체의 보관담당자 이외의 사람이 병원체 보존장비를 열어서는 안된다. 다만, 병원체 보존장비를 다른 생물체 또는 다른 병원체와 함께 보존하는 경우에는 보안잠금장치(예: 자물쇠)가 부착된 별도의 해당 병원체 전용 보존상자를 마련하여, 병원체 보존장비에 보관하여야 한다.
- 4) 병원체관리대장 및 사용내역대장은 다음 각 항목을 포함하고, 병원체의 사용일 별로 관리상태를 담당자 이외의 관리책임자가 이중으로 확인하여야 한다.
 - ① 병원체 관리책임자명(소속 포함) 및 담당자, 보관장소, 보관조건
 - ② 병원체명(학명 또는 일반명, 혈청형, 독소형 포함)
 - ③ 병원체 최초취득일, 사용일, 사용내역(용도), 사용량, 사용후 보존량(현 보관량), 보존장소, 보존상태(동결 등), 폐기일

○ 시설 및 설비

- 공기조화장치

생물안전관리수준이 높은 미생물을 취급하는 작업실로부터의 배기시설 말단에는 HEPA 필터 또는 화학적 처리시설을 갖추어 위험한 미생물이 외부로 전파되는 것을 방

지하여야 한다. 감염성 미생물이 취급되거나 잠재적 오염우려가 있는 지역으로부터 나오는 공기는 챔버 또는 공기가 새지 않는 덕트를 통해서 배출되는 최종 위치에 헤파필터(HEPA filter)를 설치하고, 이를 통과해서 배출되도록 하여야 한다. 감염성 미생물 취급 지역 내에서 공기를 순환하여 재사용할 경우에는 헤파필터(HEPA filter)를 통과한 배기가 재순환 공급되도록 하여야 하며, 헤파필터(HEPA filter)의 적절한 유지 관리 및 시험이 이루어져야 한다. 헤파필터(HEPA filter)는 설치할 때 반드시 시험하고 검증하여야 하며, 그 후 최소한 1년마다 시험 검증을 반복하여 실시하여야 한다.

- 생물안전작업대(BSC)

생물안전작업대는 작업원, 작업실 환경 및 물품을 감염성 병원체를 포함한 물질을 조작할 때 발생할 수 있는 감염성 미생물의 노출로부터 보호하도록 설계된 장비로서 그 보호수준에 따라 Class I, Class II 및 Class III로 분류한다. 살아있는 생물안전관리대상 미생물 또는 감염된 배양물이 취급되거나 조작되는 생산 및 품질관리 지역 내에서는 생물안전작업대나 이와 동등한 장비를 갖추고 사용하여야 한다.

○ 하수 및 폐기물 처리시스템

- 배수 시스템

작업소의 하수구는 역류를 방지할 수 있도록 되어 있어야 하고, 밸리데이션된 방법으로 정기적 소독을 하여야 한다. 배수구는 적절한 크기여야 하며, 역류를 방지할 수 있는 에어브레이크(airbreak)나 장치를 적절하게 설치하여야 한다. 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.

- 폐기물 처리 설비

생균치료제의 제조 또는 시험에 사용한 물품 중 병원미생물에 오염되었거나 오염되었을 것으로 의심되는 물품과 제조 또는 시험 과정에서 발생한 동물의 사체는 「생물학적 제제 등의 제조·판매관리 규칙」, 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표3] 생물학적제제등 제조 및 품질관리기준 및 「폐기물관리법」에 따라 처리해야 한다.

유전자변형생물체 관리

유전자변형생물체란 인위적으로 유전자를 재조합하거나 유전자를 구성하는 핵산을 세포 또는 세포 내 소기관으로 직접 주입하는 기술이나 분류학에 의한 과(科, Family)의 범위를 넘는 세포융합기술을 이용하여 새롭게 조합된 유전물질을 포함하고 있는 생물체를 말한다. 통상 LMO(living modified organism)와 GMO(genetically modified organism)는 혼용되어 같은 의미로 사용되나, LMO는 그 자체 생물이 생식, 번식이 가능한 것이며, GMO는 생식이나 번식이 가능하지 않은 것도 포함하는 포괄적인 용어로 사용된다.

① 일반사항

생균치료제를 제조하기 위하여 「유전자변형생물체의 국가간 이동 등에 관한 법률」 제 2조제1호에 따른 유전자변형생물체를 사용하는 경우에는 ① 유전자변형생물체의 생물 안전 교육에 관한 내용 및 평가계획을 수립하여 실시하고 그 결과를 보관, ② 유전자변형생물체의 보관 및 반입·반출에 관한 기록을 작성하고 보관, ③ 유전자변형생물체가 자연환경에 노출되지 않도록 제조 및 품질관리를 철저히 해야 한다.

상업용(시판용) 생균치료제 제조에 사용되는 유전자변형생물체는 「약사법」을 적용하고, 「약사법」에서 유전자변형생물체에 대한 취급 및 안전관리에 관하여 따로 정한 규정이 없는 경우에는 「유전자변형생물체의 국가간 이동 등에 관한 법률」에서 정하는 바에 따라 관리한다. 생균치료제 제조에 사용하는 유전자변형생물체 중 감염성 또는 병원성이 있는 세균, 바이러스 등은 「생물학적제제 제조소 생물안전 가이드라인[민원인 안내서]」을 참고하여 생물안전관리 기준을 적용할 수 있다.

② 유전자변형생물체의 취급·사용

유전자변형생물체의 제조 및 관리는 관련 기준을 준수하여야 하며, 유전자변형생물체를 다루는 경우에는 시설 내에 적절한 차폐 시설을 설치하고 유지하여야 한다. 또한 관련 규정에 따라 교차 오염을 방지하기 위한 조치를 포함하여 적합한 생물 안전 수준을 정립하고 유지하여야 하며, 의약품 제조 및 품질관리기준의 요구사항과 상충되어서는 안된다.

살아있는 유기체가 유출되는 비상사태에 대비하기 위한 비상계획이 있어야 하며, 차폐, 작업자 보호, 세척, 오염 제거 등, 안전하게 사용할 수 있는 상태로 복구하는 방법과 절

차를 마련하여야 한다. 또한 영향이 미친 구역에 있는 인접한 동류의 제품이나 그외의 다른 모든 제품에 미치는 영향을 평가하여야 한다.

유전자변형생물체의 취급·사용에 대한 안전기준이 마련되어야 한다. 생균치료제의 제조 및 품질관리 과정에서 예측될 수 있는 생물학적 위험성의 사전방지에 필요한 조치가 강구되어야 한다. 작업원은 유전자변형생물체에 노출된 구역에서 다른 제품이나 다른 유기체를 다루는 구역으로 이동해서는 안되며, 이러한 이동이 불가피한 경우에는 품질위험관리(QRM) 원칙에 따라 오염관리 대책을 마련하여야 한다.

생균치료제 취급·사용 중에 유전자변형생물체가 대기, 물, 토양 등과 같은 외부 환경으로 방출되지 못하도록 시설, 설비 또는 그 밖의 제조소 내에서 시스템을 구축한다.

○ 생물안전등급(BSL, Biosafety level)

유전자변형생물체의 위험군(제1위험군~제4위험군)과 연계하여 생물안전등급(BSL1~BSL4) 수준을 결정하여야 하나, 유전자변형생물체의 위험군과 생물안전등급이 반드시 일치하는 것은 아니다. 이에 따라, 제조소에서 수행하는 제조 및 시험내용에 따른 위해성 평가 결과를 바탕으로 생물안전등급을 변경할 수 있다.

○ 차폐 시설(Containment Facility)

생균치료제 제조에 복제가 제한된 벡터를 사용하는 경우, 복제능이 있는 재조합 벡터 생성을 유도할 수 있는 야생형 바이러스의 유입을 방지할 수 있는 조치를 마련하여야 한다. 바이러스 벡터의 제조시설은 특수한 대책에 따라 다른 시설과 분리되어야 하며, 분리 조치가 효과적이라는 것을 증명하여야 한다. 가능한 폐쇄식 시스템을 사용하고, 추가적인 검체 채취 및 이송 시 바이러스성 물질의 유출을 방지해야 한다.

유전자변형생물체를 다루는 경우 시설 내에 적절한 차폐 시설을 설치하고 유지하여야 하고, 관련 규정에 따라 교차 오염을 방지하기 위한 조치를 포함하여 적합한 생물안전 수준을 정립하고 유지하여야 하며, 생균치료제 제조 및 품질관리기준의 요구사항과 상충되어서는 안된다. 다만, 생균치료제의 품질에 영향을 미치지 않는 수준에서 품질위험관리 원칙에 따라 타당성을 입증할 수 있는 경우에는 허용될 수 있다. 유전자변형생물체의 배양, 보관, 사용, 운송, 폐기 또는 처분과 관련된 작업에 있어 물리적, 화학적, 생물학적 장벽을 사용하여 그 외 구역 및 환경과 유전자변형생물체의 접촉을 제한하는 '밀폐식 사용(Contained use)'을 하고, 이를 위해 원료 또는 제품이 제조되는 동안 작업소 환경에 직접적으로 노출되지 않는 폐쇄식 시스템을 적용한다.

○ 유전자변형생물체 이동

작업원(품질관리와 유지관리 담당자를 포함)과 물품[보관 및 시험(예: 원료, 공정 중 검사 및 완제품 검체, 환경 모니터링 검체 등)을 포함]의 동선은 품질위험관리 원칙에 따라 이루어져야 하며, 가능한 단방향으로 관리하여야 한다. 서로 다른 유전자 변형 유기체가 있는 구역과 비 유전자 변형 유기체가 있는 구역 간의 이동 또한 고려해야 한다. 유전자변형생물체를 포함하는 제품 및 유전자변형생물체로 구성된 제품을 운송시에는 관련 규정을 준수하여야 한다.

생균치료제 제조소 내에서 유전자변형생물체를 포함하는 원자재를 운반하는 경우, 제조소 밖으로 이동하는 경우 및 유전자변형생물체 이동 시 용기 또는 포장재료 표면 표시 사항에 대해서는 「바이오의약품 제조소 유전자변형생물체(LMO) 관리 가이드라인[민원인 안내서]을 참고하여 유전자변형생물체 이동 기준을 적용할 수 있다.

○ 세척 및 오염제거

유전 물질의 특성, 벡터의 유형, 세포 유형과 같은 요소는 위험을 최소화하기 위한 전략 마련을 위해 고려하여야 하는 잠재 불순물, 외래성 인자, 교차 오염 전반과 관계가 있으며, 이러한 전략은 공정 설계, 제조 및 보관시설과 장비, 세척, 오염제거 절차, 포장, 표시, 유통의 근거로 사용되어야 한다. 취급하는 유전자변형생물체에 따라 요구되는 특별한 세척 및 오염제거 방법을 시설 및 장비 설계에서 고려하여야 한다. 가능한 경우, 배양되고 있는 유전자변형생물체의 유무를 확인할 수 있는 방법을 환경 모니터링 프로그램에 포함시켜야 한다.

○ 전용시설

서로 다른 바이러스 유래 벡터를 사용하는 생균치료제를 동일한 구역에서 동시에 제조해서는 안되며, 비바이러스성 벡터를 동일한 구역에서 동시적으로 생산할 때는 품질위험관리 원칙을 기반하여 관리하여야 한다. 또한 캠페인 생산 간 제품 전환 절차가 유효하다는 것을 증명하여야 한다.

바이러스 벡터의 제조시설은 특수한 대책을 마련하여 다른 시설과 분리되어야 하며, 서로 다른 바이러스 유래 벡터를 사용하여 생균치료제를 제조할 경우에는 동일한 구역에서 동시에 제조하지 않아야 한다. 바이러스 벡터를 사용하는 생균치료제 제조소의 교차오염 방지 방안에 대해서는 「바이러스 벡터 백신 시설 운영 관리 방침」을 참고하여 적용할 수 있다.

③ 유전자변형생물체의 보관

○ 유전자변형생물체의 보관시설

유전자변형생물체의 보관시설에 관한 다음 사항을 준수해야 한다.

- 1) 유전자변형생물체의 보관시설은 별도의 보관구역을 정하고 시건장치 설치·운영
- 2) 유전자변형생물체 보관구역의 보관담당자를 정하여 보관담당자 이외의 작업자의 출입 통제
- 3) 유전자변형생물체를 포함한 원자재 및 폐기물은 "유전자변형생물체"라는 것을 표시하고, 정해진 수준의 물리적 밀폐 조건을 만족하는 구역에 안전하게 보관
- 4) 유전자변형생물체를 포함하는 원자재를 보관하는 냉장고 및 냉동고 등에는 유전자변형생물체를 보관 중임을 표시

○ 유전자변형생물체의 보관, 반입 및 반출 기록

유전자변형생물체의 보관·반입 및 반출에 대한 기록은 다음의 사항을 포함하여 관리대장을 작성하고 5년간 보관하여야 한다.

- 1) 유전자변형생물체 관리책임자명(소속 포함) 및 담당자, 보관장소, 보관조건
- 2) 유전자변형생물체의 명칭 및 기원(학명 또는 일반명, 혈청형, 독소형 등 포함)
- 3) 유전자변형생물체의 생물학적 성질·상태에 관한 검사성적(병원성 여부 포함), 검사 연월일, 유효기한
- 4) 유전자변형생물체 공급처(명칭, 주소 등 포함), 입고일, 입고량, 인수자
- 5) 유전자변형생물체 사용일, 사용내역(용도), 사용량, 사용자
- 6) 유전자변형생물체 폐기일, 폐기방법, 폐기량, 폐기자, 폐기장소(위탁인 경우 폐기업체명, 주소 포함)
- 7) 유전자변형생물체 재고량, 재고량 확인자

④ 유전자변형생물체의 폐기

유전자변형생물체가 자연환경에 노출되지 않도록 폐기물 처리 규정을 마련하여야 하고, 해당 생균치료제 제조소 안에서 소각하지 않을 경우에는 각 유전자변형생물체에 적합한 방법으로 완전히 불활화한 후 폐기해야 한다. 유전자변형생물체를 취급함에 따라 생균치료제 제조소 내에서 발생하는 폐수, 사업장폐기물 및 의료폐기물 등의 세부 처리절차 및 방법은 기본적으로 「폐기물관리법」을 준수하여 안전하게 처리하여야 한다. 유전자변형생물체의 폐기에 대한 구체적인 사항은 「바이오의약품 제조소 유전자변형생물체(LMO) 관리 가이드라인[민원인 안내서]」을 참고하여 적용할 수 있다.