
생물의약품 제조공정 밸리데이션 가이드라인

2012. 12.



바이오생약국 바이오의약품품질관리과

이 가이드라인은 현재까지의 축적된 경험과 과학적 사실에 근거한 것이므로 새로운 논리에 대한 과학적 타당성이 확인될 경우 언제든지 개정될 수 있습니다.

또한, 이 가이드라인에 기술된 내용은 권고사항으로 법적인 구속력을 갖지 않으며, 기존의 규정을 대체하지 않습니다. 제시된 방법은 최신의 규정과 과학적 근거를 바탕으로 기술한 것으로 추후 규정 개정 및 과학의 발전으로 수정될 수 있으며, 다른 대안 또는 더 나은 방법을 적용하고자 할 경우 과학적인 접근 방법에 따라 적절한 검증 및 근거를 마련한다면 다른 방법도 활용할 수 있습니다.

※ 본 가이드라인에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전청 바이오생약국 바이오의약품품질관리과로 연락주시기 바랍니다.

전화번호 043-719-3651~6

팩 스 043-719-3650

목 차

1. 목적	1
2. 적용범위	1
3. 용어정의	2
4. 제조공정 밸리데이션 개요	3
5. 제조공정 밸리데이션의 절차	4
5.1. 사전 준비 사항 확인	4
5.2. 실시계획서 작성	4
5.3. 실시	5
5.4. 결과보고서 작성	5
5.5. 사후 지속적인 모니터링	5
5.6. 공정 변경 관리	6
6. 공정별 중요품질특성	6
6.1. 배양 공정	6
6.2. 회수 공정	8
6.3. 정제 공정	8
6.4. 완제 공정	9
7. 공정 검체 채취 및 분석방법	10
8. 문서화	11
9. 참고자료	12
9.1 밸리데이션에서의 품질위해관리 적용	12
9.1.1 품질위해관리 관련 용어	12
9.1.2 위해관리를 위한 팀구성	13
9.1.3 위해성평가	14
9.1.4 위해관리	14
9.1.5 위해 정보관리	15
9.1.6 위해 검토 및 문서화	15
9.1.7 품질위해관리의 분석방법	15
9.2 공정의 개발	17
10. 참고문헌	19

개정 (2012년판)

『생물의약품 제조공정 밸리데이션 가이드라인』

- 발 행 인 이정석 (식품의약품안전청 바이오생약국장)
- 편 집 인 신준수 (식품의약품안전청 바이오의약품품질관리과장)
- 편집위원 강석환 ((주)셀트리온)
- 김소한 (사노피파스퇴르)
- 변형원 (CJ제일제당)
- 김현철 (엘지생명과학)
- 박경현 ((주)한국백신)
- 박용완 (보령바이오과마)
- 엄찬용 (베르나바이오텍코리아(주))
- 유상배 (글락소스미스클라인)
- 이광배 ((주)바이넥스)
- 홍익표 (한화케미칼)
- 김수현 (대웅제약)
- 김기석 (한국바이오의약품협회 제품지원화 팀장)
- 양장미 (한국바이오의약품협회 정책지원실 대리)
- 문은희 (식품의약품안전청 바이오의약품품질관리과 약무사무관)
- 김은주 (식품의약품안전청 바이오의약품품질관리과 약무사무관)
- 이주영 (식품의약품안전청 바이오의약품품질관리과 약무주사)
- 조영래 (식품의약품안전청 바이오의약품품질관리과 보건연구사)
- 성윤선 (식품의약품안전청 바이오의약품품질관리과 약무주사)
- 김 준 (식품의약품안전청 바이오의약품품질관리과 약무주사보)
- 김수현 (식품의약품안전청 바이오의약품품질관리과 심사관)
- 이상철 (식품의약품안전청 바이오의약품품질관리과 심사관)
- 김은영 (식품의약품안전청 바이오의약품품질관리과 심사관)
- 손은희 (식품의약품안전청 바이오의약품품질관리과 심사관)

1. 목적

생물유래 원료를 사용하여 제조되는 생물 의약품은 화학합성의약품과는 달리 공정 변수도 다양하고 각별히 주의를 기울여야 하는 공정이 많다.

기존에 발간된 「생물학적제제 제조공정 밸리데이션 가이드라인(2003)」(B2-2003-3-001)은 밸리데이션의 종류, 실시대상, 실시방법 등 밸리데이션에 대한 개요를 담고 있을 뿐, 제조공정에 대한 세부 내용이 기재되어 있지 않아 실제 제조공정 밸리데이션에 활용하기에는 한계가 있었다.

이에 따라 기존 가이드라인을 개정한 「생물 의약품 제조공정 밸리데이션 가이드라인(2012)」을 발간하여 생물 의약품의 공정별로 중요한 공정변수와 품질특성을 고려한 공정 밸리데이션 운영방향을 제시하고자 한다.

2. 적용범위

본 가이드라인은 생물 의약품 제조공정 밸리데이션에 적용한다.

「약사법 시행규칙」 [별표 2] ‘의약품 제조 및 품질관리기준, [별표 3] ‘생물학적제제등 제조 및 품질관리기준’ 및 「의약품등 밸리데이션 실시에 관한 규정(식품의약품안전청 고시)」에 따라 생물 의약품의 제조공정 밸리데이션의 적용범위, 공정별 실시방법 및 절차 등 세부사항을 규정하였다.

본문 중 ‘공정별 중요품질특성’은 세포배양방식의 제조공정을 중심으로 작성되었으나, 생물 의약품의 유사공정에도 적용가능하다.

3. 용어정의

본 가이드라인에서 사용되는 용어는 다음과 같이 정의한다.

3.1 “생물 의약품”이란 사람이나 다른 생물체에서 유래된 것을 원료 또는 재료로 하여 제조한 의약품으로서 보건위생상 특별히 주의가 필요한 의약품을 말하며, 생물학적제제, 유전자재조합의약품, 세포배양의약품, 세포치료제, 유

전자치료제, 기타 식품의약품안전청장이 인정하는 제제를 말한다.

- 3.2 “유전자재조합의약품”이란 유전자조작기술을 이용하여 제조되는 펩타이드 또는 단백질 등을 유효성분으로 하는 의약품을 말한다.
- 3.3 “제조공정 밸리데이션(Process Validation, PV)”이란 설정된 범위 이내에서 작업했을 때 사전에 설정된 규격과 품질 특성에 부합하는 의약품을 효과적이고 재현성 있게 생산할 수 있음을 검증하고 이를 문서화하는 것을 말한다.
- 3.4 “중요품질특성(Critical Quality Attribute, CQA)”이란 원하는 제품 품질을 보장하기 위하여 적절한 한도, 범위 또는 분포 이내에 있어야 하는 물리적, 화학적, 생물학적 또는 미생물학적 특징이나 특성을 말한다.
- 3.5 “중요공정변수(Critical Process Parameter, CPP)”란 변동이 발생하면 중요 품질특성 요소에 영향을 주므로 공정이 원하는 품질을 생산하도록 하기 위해 모니터 또는 관리해야 하는 공정 변수를 말한다.
- 3.6 “밸리데이션 종합계획서(Validation Master Plan, VMP)”란 밸리데이션을 적절히 실시하기 위하여 방법, 조직 및 실시대상 등 밸리데이션에 대한 전체적인 계획을 요약·정리한 것을 말한다.
- 3.7 “품질위해관리(Quality Risk Management, QRM)”란 제품수명 전체에 걸쳐 의약품의 품질과 관련한 위해의 평가, 관리, 정보교환, 검토를 위한 체계적인 과정을 말한다.
- 3.8 “밸리데이션 실시계획서(Validation Protocol, VP)”란 밸리데이션을 어떻게 실시할 것인가를 기술한 문서로서 측정해야할 변수, 판정기준, 특성 및 실시방법 등을 포함한 것을 말한다.
- 3.9 “밸리데이션 결과보고서(Validation Report, VR)”란 밸리데이션 실시 후 얻은 기록 및 결과와 이를 평가한 문서를 말한다.

4. 제조공정 밸리데이션 개요

생물의약품은 공정 특성상 불확정적 요소가 많이 내재되어 있어 제조공정 밸리데이션을 진행하기 위해서는 과학적이고 합리적인 공정변수와 관리지표 그리고 중요품질특성(CQA)의 선정이 필요하며, 이를 평가하기 위해 적절한 시험항목과 방법이 개발되어야 한다. 이러한 시험항목과 방법 그리고 실시 배치수의 선정은 연구개발과정에서 얻어진 지식과 연계할 수 있으며 품질위해관리(QRM)에 기반하여 선정할 수 있다. 생물의약품의 밸리데이션은 특별한 사유 및 근거가 없는 경우 일반적인 원칙을 적용하여 최소 연속 3배치의 공정을 검증하고, 밸리데이션의 규모가 복잡하지 않거나 어렵지 않은 경우 품질위해관리(QRM)를 생략할 수 있다.

제조공정 밸리데이션 기간 동안 수행된 모든 과정은 적절한 방법에 따라 문서화해야 한다. 먼저 제조공정 밸리데이션을 시작하기 전에는 밸리데이션 실시계획서(VP)를 작성하여 수행방법 및 절차 등을 명확히 한다. 수행과정 중 얻어진 각종 결과와 이탈사항, 변경사항 및 데이터 그리고 결과에 대한 해석과 결론을 종합하여 밸리데이션 결과보고서(VR)를 작성한다. 계획서와 보고서를 포함한 문서들은 관련된 조직과 품질(보증)부서가 검토하고 승인한다. 전체 공정을 포함하는 밸리데이션 종합계획서(VMP), 밸리데이션 실시계획서(VP), 개별 밸리데이션 결과보고서(VR)는 필요한 경우 통합하여 작성할 수 있다. 이러한 제조공정 밸리데이션 문서는 품목 허가를 위한 제출서류와도 부합할 수 있도록 신중하게 설계, 작성, 검토, 배포한다.

생물의약품의 제조공정은 화학합성의약품에 비해 더 복잡하다. 따라서 원액의 생산 공정과 완제의 생산공정의 차이점, 각 공정의 복잡성과 특이성, 공정 개발에 따른 공정 별 실시 시점의 차이 등을 고려하여 개별 공정 별로 밸리데이션을 계획하고 수행할 수도 있다. 단위공정 별로 밸리데이션을 수행할 경우라도 각 공정은 서로 연관성을 가지고 있어야 하며, 전체 공정의 일부로서 일관되게 유지·관리 되고 있다는 것을 판단하고 비교할 수 있어야 한다. 따라서

이 경우 전체 공정을 대상으로 단위공정의 내용을 포함하는 공정흐름도를 작성한 후 밸리데이션을 수행할 필요가 있다.

제조공정 밸리데이션의 경우는 실 생산 규모로 제조공정 밸리데이션을 실시해야 하나 바이러스 및 분순물 제거와 같은 일부 제조공정 밸리데이션은 해당 공정 특성 상 소규모를 실시할 수 있다. 공정을 소규모로 개발하고 이후 상업 생산 규모로 확대하는 경우 규모 확대의 영향을 고려한다.

5. 제조공정 밸리데이션의 절차

5.1 사전 준비 사항 확인

- ① 중요 시설, 설비, 시스템 및 장비의 적격성 평가 결과
- ② 중요 제조지원설비 (제조용수, 공기조화장치, 압축공기, 질소가스 등)의 적격성 평가/밸리데이션 결과
- ③ 제조공정 밸리데이션에 사용될 분석법의 시험방법 밸리데이션 결과
- ④ 작업원에 대한 교육 훈련 및 적격성 평가 결과

5.2 밸리데이션 실시계획서(VP) 작성

제조공정 밸리데이션 실시계획서(VP)에는 다음과 같은 항목 등을 포함하여 작성하고, 모든 관련 부서가 검토하고, 품질(보증)부서 책임자가 승인한다.

- ① 밸리데이션 목적
- ② 제조공정 요약
- ③ 제조 조건: 공정 (운전) 변수, 공정 한도 기준, 원료약품 및 분량 등
- ④ 수집 대상 데이터, 데이터 평가 시점과 방법
- ⑤ 중요 공정 단계별 시험항목 (공정 중 시험, 출하 승인 시험, 특성 분석 시험 등) 및 허용 기준
- ⑥ 검체 채취 계획: 단위 작업 및 특성 요소별 검체 채취 시점, 주기 및 검체 채취량

- ⑦ 실시 담당자의 성명
- ⑧ 실시 시간
- ⑨ 기타 밸리데이션 실시 기준 근거 등 필요한 사항
- ⑩ 일탈 발생 시 대처 방법과 부적합 데이터의 처리 방법

5.3 제조공정 밸리데이션(PV) 실시

제조공정 밸리데이션(PV)은 밸리데이션 실시계획서(VP)를 승인 받은 다음 실시한다. 제조공정 밸리데이션 실시 중 일탈이 발생한 경우 밸리데이션 실시계획서(VP)에 정해진 절차 또는 일탈관리절차에 따라 처리하며 관련된 모든 부서가 그 타당성을 평가하고, 품질(보증)부서 책임자가 승인한다.

5.4 밸리데이션 결과보고서(VR) 작성

제조공정 밸리데이션(PV)을 완료하면 밸리데이션 실시계획서(VP)의 준수 사항을 문서화하고 평가한 밸리데이션 결과보고서(VR)를 작성해야 한다. 제조공정 밸리데이션(PV) 수행 과정에서 수집한 데이터를 검토 대상에서 제외하려면 과학적 타당성에 대한 근거를 문서화 해야 한다. 밸리데이션 결과보고서(VR)에는 다음과 같은 항목 등을 포함할 수 있다.

- ① 실시계획서에서 계획한 모든 항목들의 결과 및 평가
- ② 평가 결과 해당 공정이 실시계획서에 규정된 조건에 부합하며 적절히 관리 상태에 있다는 결론
- ③ 실시계획서에서 계획하지 않았던 사항 및 평가
- ④ 일탈, 기준일탈 또는 공정의 유효성에 영향을 주는 기타 정보에 대한 요약 및 고찰
- ⑤ 실시계획서 대비 모든 변경 사항 및 시정 사항 (기준서 개정 및 관리 대책 등을 포함)

5.5 사후 지속적인 모니터링

제조공정 밸리데이션(PV)이 완료된 후 상업 생산하는 도중에도 공정이 밸리데이션이 된 상태를 유지하고 있음을 지속적으로 보증하는 모니터링 방

법을 고려한다. 이를 위하여 제품의 품질과 관련이 있는 공정 데이터를 지속적으로 수집하고 분석하는 프로그램을 구축할 수 있다.

또한 시설·설비 및 유틸리티의 유지관리는 공정의 관리상태를 유지하는 중요한 요소이므로, 설비와 시설의 적격성평가 결과를 일정기간 평가하여, 재적격성 평가의 필요성과 수준을 결정할 수 있다.

5.6 공정 변경 관리

밸리데이션된 공정을 변경할 경우 변경관리 절차에 따라 실시한다. 품질(보증)부서에서는 변경사항이 제품 품질에 미치는 영향을 조사하고 평가하여 필요한 경우 재밸리데이션의 실시 여부를 결정한다.

6. 공정별 중요품질특성(CQA)

앞에서 기술한 바와 같이 생물·의약품의 제조공정 밸리데이션(PV)을 진행시키기 위해서는 공정별로 다양한 고려 사항이 있을 수 있다. 이 장에서는 세포배양방식을 이용한 의약품의 제조공정에서 중요품질특성(CQA)에 대해 좀 더 상세하게 기술하였다. 공정변수와 품질특성은 생물학적 반응에 대한 지식, 연구데이터, 공정 디자인, 공정 데이터, 원료 특성, 단위 공정의 연계성, 생산 데이터 등을 바탕으로 제품과 공정의 특성에 맞게 설정하고 아래의 설명과 예시를 참고하여 제조공정 밸리데이션을 진행할 수 있다.

6.1 배양공정

배양공정은 기본적으로 미생물, 세포 등의 생물체 성장을 위한 조건을 제공하고 목표하는 생물학적 활성 성분을 생산하기 위하여 개발·설계되며, 크게 균주/세포주 해동 단계, 플라스크 및 증식용 배양기가 사용되는 종배양(Seed Culture)단계, 대용량 생산용 배양기가 사용되는 본배양(Production Culture)단계로 구성된다.

균주/세포주 해동과 종배양 단계는 균주/세포주 접종을 시작으로 본배양을 위한 초기 농도에 충분히 도달할 때까지 증식시킴을 주목적으로 한다. 본배

양 단계는 증식된 균/세포를 주입한 후 초기 활성 농도의 범위를 확인하고, 온도·pH·산소농도·배지농도 등의 조건을 조절하며 균/세포의 농도·생존율·잔류배지농도·활성성분농도 등을 모니터링하여 다음 공정으로의 진행을 결정한다.

균주/세포주 해동 단계, 종배양 단계, 본배양 공정 단계에서 고려할 수 있는 공정변수들과 품질 특성들은 표 1.에 예시로 기술하였으나 이는 각 제품과 공정 특성에 알맞게 선정되어야 한다. 종배양 배지와 본배양 배지를 제조하는 공정 중에도 제조 온도, 보관 시간, 배지 영양분 농도, 삼투압, 미생물 부하 등의 공정변수와 품질특성을 고려한다. 이러한 배양 공정 변수는 최종 제품의 중요품질특성(CQA)인 제품 특성(아미노산 서열, 당질화 양상, 집합체, 전하 변이체 등)과 불순물 양상(숙주유래단백질(Host Cell Protein), 숙주유래 DNA, 엔도톡신, 미생물 부하, 마이코플라즈마, 외래성 바이러스 등), 순도 및 확인(펩타이드 맵핑, 이온교환크로마토그래피(Ion Exchange Chromatography), 크기배제크로마토그래피(Size Exclusion Chromatography) 등) 등에 영향을 줄 수 있다.

표 1. 배양공정의 중요공정변수와 중요품질특성 예시

단위공정	중요공정변수(CPP)	중요품질특성(CQA)
균주/세포주 해동	온도, 시간, 농도, 세포 생존율 등	-
종배양 (Seed Culture)	균/세포 농도, 온도, 배양시간, 용존산소농도, pH, 삼투압, 활성도 등	엔도톡신, 미생물 부하 등
본배양 (Production Culture)	용존 산소 농도, pH, 이산화탄소 농도, 온도, 삼투압, 균/세포 농도, 활성도, 추가 영양배지 부피·주입속도, 배양 시간 등	엔도톡신, 미생물부하, 마이코플라즈마, 외래바이러스, 활성성분수율 등

6.2 회수공정

회수공정은 일반적으로 균/세포의 배양액 또는 발효액에서 물리적/화학적/생화학적인 방법을 이용하여 균체나 상등액 등을 회수하는 공정이다. 동

물 세포배양(Mammalian Cell Culture)인 경우와 미생물 발효(Microbial Fermentation)인 경우에 따라 회수공정이 상이할 수 있다.

동물세포배양에서는 세포 배양액을 회수하기 위해 원심분리(Centrifugation), 여과(Depth/Microfiltration) 방법 등을 이용한다.

미생물 배양은 일반적으로 발효액을 원심분리(Centrifugation), 세포 파쇄(Cell Disruption), 단백질변형(Protein Refolding) 방법을 이용하여 회수한다.

표 2. 회수공정의 중요공정변수와 중요품질특성 예시

단위공정	중요공정변수(CPP)	중요품질특성(CQA)
원심분리(Centrifugation)	교반속도 및 시간 온도 등	회수율 등
여과(Depth/Microfiltration)	유속, 압력, 온도, 회수율 등	수율, 순도/불순물, 숙주 유래단백, 엔도톡신 등
파쇄(Cell Disruption)	파쇄온도, 파쇄압력 등	수율(파쇄율) 등
단백질 변형 (Protein Refolding)	교반속도, 온도 등	발현량, 순도 등

6.3 정제공정

정제공정은 일반적으로 회수 단계에서 얻은 공정액에 포함되어 있는 여러 가지 불순물을 적절한 방법과 절차를 거쳐 제거하는 공정이다. 불순물은 크게 다중체(Aggregation), 산화/환원체(Oxidized/Reduced Form), 분해물(Fragment) 등과 같은 제품 유래 불순물(Product-related Impurities)과 숙주유래단백질(HCP), 숙주유래 DNA, 외래성 바이러스 등 공정 유래 불순물(Process-related Impurities)로 나눌 수 있는데 이 불순물들은 그 물질에 특이적인 방법을 사용하여 제거한다.

일반적으로 사용하는 불순물 제거 방법으로는 크로마토그래피, 한외여과, 침전/반응, 바이러스 여과/불활화 등이 있으며 개개 불순물은 한 가지 방법 또는 두 가지 이상의 방법을 조합하여 제거하며, 전체 불순물을 원하는

수준까지 제거하는 데는 일반적으로 여러 단계의 단위 공정을 거쳐야 가능하다.

표 3. 정제공정의 중요공정변수와 중요품질특성 예시

단위공정	중요공정변수(CPP)	중요품질특성(CQA)
크로마토그래피 (Chromatography)	컬럼높이(Bed Height), 유속, 압력, 전도도, 온도 등	순도/불순물, 함량/역가, 엔도톡신, 미생물 부하, 바이러스 부하, 숙주유래단백질(HCP), 숙주유래DNA, 잔류단백질 등
한외여과 (Ultrafiltration)	*MWCO, **압력(TMP), 온도, pH, 전도도 등	순도/불순물, 함량/역가, 미생물 부하 등
침전/반응 (Precipitation/reaction)	용매 농도, 온도, pH, 반응시간 등	순도/불순물, 함량/역가, 숙주유래단백질(HCP), 숙주 유래 DNA 등
바이러스 불활화 (Virus Inactivation)	온도, pH, 시간, 용매 농도 등	순도/불순물, 함량/역가, 바이러스 부하 등
바이러스 여과 (Virus Filtration)	압력, 필터완전성 등	순도/불순물, 함량/역가, 바이러스 부하 등
원액여과 (Bulk Filtration)	여과압력, 필터완전성 등	미생물 부하 등
원액조제/충전 (Bulk Formulation/Filling)	교반속도, 충전량 등	함량균일성, 함량/역가, 미생물 부하 등

* MWCO: Molecular Weight Cut-off Size

** TMP: Trans-membrane Pressure

6.4 완제공정

최종원액의 조제공정은 원액 주성분, 흡착제, 버퍼 등을 혼합하는 과정으로 물리적, 화학적, 생화학적 반응이 일어나기 때문에 제품의 품질특성을 결정하는 중요한 공정이다.

무균여과공정은 최종 원액을 바이알이나 프리필드 등에 충전하여 멸균할 수 없는 경우 무균여과를 실시한다. 무균여과 공정에서 사용하는 필터는 Pore Size 0.22 μ m(또는 그 이하, 이와 동등한 미생물 제거 능력을 가진 필

터)를 사용한다.

충전공정은 바이알이나 프리필드 시린지 등에 약액을 담고 밀봉하는 과정으로 일반적으로 용기세척, 제조, 멸균, 충전, 밀봉단계 등으로 이루어진다.

동결건조 공정은 충전 및 동결건조가 무균 조건에서 이루어지기 때문에 이에 적합한 시설과 기기가 필요하다. 충전공정의 순도, 함량 특성 이외에 습도관련 품질특성이 특히 중요하다.

밀봉/캡핑은 기밀도 등을 확인한다.

이물검사는 완제공정의 최종단계로 전수 검사를 한다. 수작업이든 자동작업이든 이물검사공정은 적절하게 밸리데이션을 수행한다.

표 4. 완제 공정의 중요공정변수와 중요품질특성 예시

단위공정	중요공정변수(CPP)	중요품질특성(CQA)
조제	교반시간, 교반조건, 온도, pH 등	삼투압(필요시), 점도(필요시), 주성분 함량, 조제 균질성, 역가 등
무균여과	압력, 필터완전성 등	무균성
충전	교반조건, 온도, 충전속도 등	함량 균일성(예, Al-gel 농도), 충전량, 무균성 등
동결건조	온도, 진공도, cycle time 등	순도, 함량, 함습도, 성장, 무균성 등
밀봉/캡핑	-	기밀도 등
이물검사	Rotation 속도, 조도 등	불용성이물, 불용성미립자 등

7. 공정 중 검체의 채취 및 분석방법

제조공정 밸리데이션(PV)에서는 평소 공정 보다 더 많은 검증과 평가가 여러 단계에서 집중적으로 진행되므로 많은 양의 검체를 채취하게 된다. 또한 다양한 시점과 방법으로 검체를 채취하기 때문에 검체 채취를 누락할 가능성이 높다. 이러한 누락을 방지하기 위해 실시계획서에 검체 채취에 대한 책임, 채

취 시점 및 방법을 포함한 검체채취계획(Sampling Plan)을 운영하는 것이 바람직하다. 또한 밸리데이션 실시 전에 검체채취계획을 작업자에게 충분한 교육을 실시한다. 검체채취계획에는 다음의 사항 등을 포함한다.

- ① 검체채취 절차
- ② 채취량
- ③ 검체채취 위치(공정을 대표하는 위치)
- ④ 검체채취 용기 및 도구
- ⑤ 평가 전에 보관이 필요한 경우 보관조건 및 기간

채취된 검체는 밸리데이션된 시험방법에 따라 시험한다. 이러한 분석은 정해진 시험의뢰 및 지시절차에 따라 진행하고 데이터의 계산 및 취합에 대해 철저한 검증이 필요하다.

8. 문서화

제조공정 밸리데이션(PV)에 관련된 문서는 관련규정 및 관련 가이드라인 등에 따라 작성한다. 또한 밸리데이션의 모든 기록 데이터에 대한 증빙자료를 보관한다. 평균 공정에서의 압력 및 온도기록과 같은 자동측정데이터는 증빙자료를 보관한다. 모든 기록 및 문서는 쉽게 읽을 수 있고, 지워지지 않도록 유지, 관리한다.

밸리데이션 관련문서는 제조일로부터 5년간 보존한다.

9. 참고자료

9.1 벨리데이션에서의 품질위해관리(QRM) 적용

4항에서 언급한 바와 같이 효과적이고 과학적인 제조공정 벨리데이션(PV)을 진행하기 위해서 품질위해관리(QRM) 활용을 고려할 수 있다. 이러한 품질위해관리(QRM) 방법을 벨리데이션에 적용할 경우 검증 대상의 선정과 평가가 과학적인 기반에 의해 이루어 질 수 있고 제한된 시간과 자원(Resource)을 효과적으로 활용할 수 있다. 제조공정 벨리데이션(PV)에서 품질위해관리(QRM)를 적용할 수 있는 방법에 대하여 다음과 같이 요약하였다. 이 방법의 적용은 해당 공정의 복잡성, 연구/개발의 능력, 실제 벨리데이션을 진행하는 조직의 가용 능력 등을 고려하여 그 적용 범위를 조정할 수 있다.

9.1.1 품질위해관리(QRM) 관련 용어

- 가. "위해요소진단(Risk Assessment)"이란 위해 관리 과정 내에서 위해 관련 의사결정을 뒷받침하기 위해 정보를 정리하는 체계적 과정을 말한다.
- 나. "위해확인(Risk Identification)"이란 정보를 체계적으로 활용하여 위해 질문 또는 문제 기술 방식에 따라 위해의 잠재적 요소(위해 요소)를 파악하는 행위를 말한다.
- 다. "위해분석(Risk Analysis)"이란 파악된 위해 요소와 관련된 위해를 추정하는 것을 말한다.
- 라. "위해평가(Risk Evaluation)"란 양적 또는 질적 척도를 활용하여 정해진 위해 기준에 대비해 추정 위해를 비교하여 위해의 중요도를 결정하는 행위를 말한다.
- 마. "위해요소관리(Risk Control)"란 위해 관리 결정을 이행하는 행위를 말한다.
- 바. "위해감소(Risk Reduction)"란 위해의 발생 확률 및 위해의 강도 완화를 위한 행위를 말한다.

- 사. “위해수용(Risk Acceptance)”이란 위험을 수용하고자 하는 결정을 말한다.
- 아. “위해정보교환(Risk Communication)”이란 의사결정권자와 다른 이해관계자 간 위험과 위해 관리에 대한 정보 공유하는 것을 말한다.
- 자. “위해요소검토(Risk Review)”란 (적절한 경우에) 위해에 관한 새로운 지식과 경험을 고려하여 위해 관리 프로세스 결과의 검토 또는 모니터링하는 것을 말한다.
- 차. “품질목표 제품프로필(Quality Target Product Profile, QTPP)”이란 의약품의 안전성과 유효성을 감안하여 원하는 품질을 보장하기 위해 달성해야 할 예측적 품질특성을 요약한 것을 말한다.
- 카. “실시간 출하 시험(Real Time Release Testing, RTRT)”이란 시험공정 데이터에 근거하여 공정 중 물품 및/또는 최종 제품의 품질을 평가하고 확인하는 것을 말하며, 일반적으로는 물품 특성 요소 평가와 공정 관리의 유효한 조합을 포함한다.
- 타. “설계 영역 (Design Space)”이란 제품의 품질이 크게 변하지 않는다고 확신할 수 있는 부분을 말한다. 품질 보증과의 연관성이 증명된 공정 변수와 투입 변수(예, 물품 특성 요소)의 다차원적 조합과 상호작용을 포함하며, 설계 내에서의 작업은 변경으로 간주되지 않는다. 설계 영역을 벗어나는 것은 변경으로 간주되며 일반적으로 규제기관에 변경 신청을 해야 한다. 설계 영역은 신청업체가 제안하며 규제기관의 평가와 승인을 받는다.
- 파. “제품수명(Product Life Cycle)”이란 초기 개발 단계부터 판매를 거처 그 제품이 중단되기까지 모든 단계를 말한다.

9.1.2 품질위해관리(QRM)를 위한 팀 구성

품질위해관리(QRM) 활동은 팀을 구성하여 진행한다. 팀 구성은 연구소, 생산, QC, QA, 인/허가 부서의 전문가를 참석시키는 것을 고려하되 반드시

의사 결정권자를 참여시킨다. 의사 결정권자는 각 기능별, 부서별 역할에 대한 원활한 조율을 실시하고 품질위해관리(QRM)에 따라 제조공정 밸리데이션(PV)이 효율적으로 운영되는지를 확인하고 필요한 자원을 효율적으로 활용할 수 있도록 한다.

9.1.3 위해요소진단(Risk Assessment)

이 단계에서는 생물의약품의 제조공정에서 위험성이 큰 부분은 위해를 확인하고 가정한 위험이 발생된 경우(위해요소 노출에 따른 위험분석 및 위해평가)의 위해요소진단을 진행한다. 이 위해요소진단 단계에서 고려해야 할 사항 3가지는 다음과 같다.

- ① 무엇이 잘못될 것 같은가? (심사 대상)
- ② 잘못될 가능성은 어느 정도인가? (발생 확률)
- ③ 잘못될 경우 그 심각성은 어느 정도인가? (심각성)

위해요소진단의 결과는 정량적인 추정이나 정성적인 기술이 될 수 있다. 위해평가 시 개별 공정 단계에서 위해의 발생 확률 및 심각성은 단순한 추측이 아닌 신뢰성 있는 데이터에 근거하는 바람직하고 이 경우 과거의 경험도 충분한 근거 데이터로 활용할 수 있다.

9.1.4 위해요소조절(Risk Control)

이 단계는 위해수용(Risk Acceptance)과 위해를 가능한 수준으로 낮추는 위해감소(Risk Reduction)를 결정하는 것이다. 올바른 판단을 위해서 다음의 질문 등을 활용할 수 있다. 이 단계를 통해 제조공정 밸리데이션(PV)의 실행 항목과 반복 횟수를 결정할 수 있다.

- ① 위해가 수용 가능한 수준보다 높은가?
- ② 위해를 제거하거나 낮추기 위해 필요 조치는 무엇인가?
- ③ 효과와 위해, 가용 자원 간의 적절한 균형을 위한 수준은 어느 정도인가?

④ 파악된 위험을 관리하는 도중에 새로운 위험이 나타나는가?

9.1.5 위험정보교환(Risk Communication)

이 단계는 의사 결정권자와 다른 이해 관계자간에 정보를 공유하는 단계이다. 여기에서 이해 관계자는 규제기관, 소비자, 회사 내 관련 부서 등을 포함한다. 필요한 경우 품질위해관리(QRM)의 전 단계에서 관련부서 또는 이해관계자간에 정보교환이 이루어 질 수 있다.

9.1.6 위험요소검토 및 문서화(Risk Review and Documentation)

제조공정 밸리데이션(PV)에서 검증할 항목 및 관리 방법을 위해 실시한 품질위해관리(QRM)는 지속적으로 진행할 것을 권장한다. 평가의 주기는 위험의 정도에 따라 탄력적으로 운용하도록 하며, 위험검토 시 논의 및 결정된 내용들은 문서화하여 QA에서 보관한다. 이러한 문서화 작업은 제조공정 밸리데이션의 실시계획서(VP)나 밸리데이션 종합계획서(VMP) 등과 병행 또는 단독으로 진행될 수 있다.

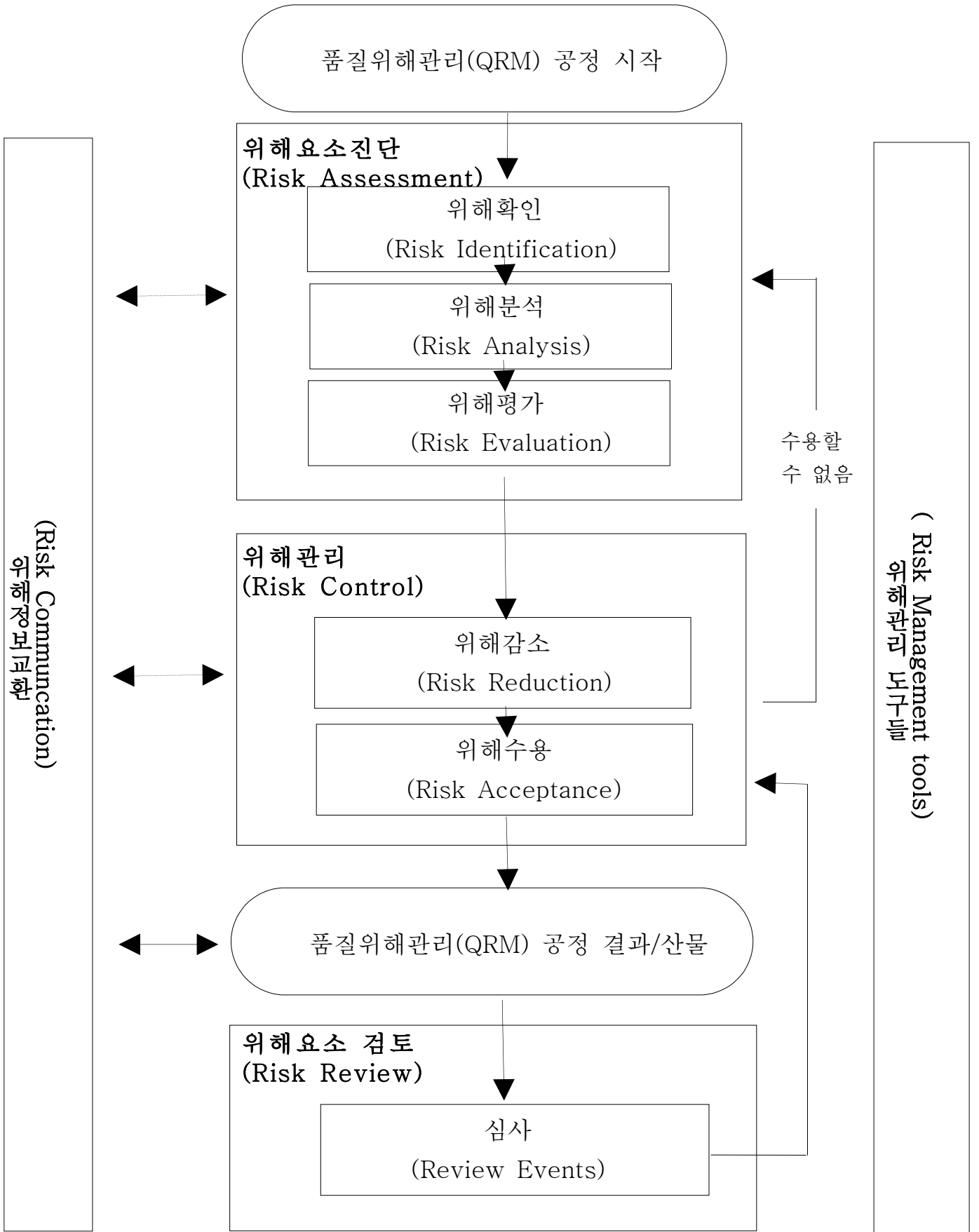
9.1.7 품질위해관리(QRM)의 분석방법

위해관리 절차에서의 분석 방법에 사용되는 분석기법은 여러 가지가 있다. 그 목적 및 용도에 따라 흐름도(Flow Charts), 점검시트(Check Sheets), 프로세스 맵핑(Process Mapping), 원인-결과도(Cause and Effect Diagrams)를 포함한 기본적인 위해관리 분석방법을 사용 할 수 있다.

또한 상세적인 분석을 위해 FMEA(Failure Mode Effects Analysis), FMECA(Failure Mode, Effects and Criticality Analysis), FTA(Fault Tree Analysis), HACCP(Hazard Analysis and Critical Control Points), HAZOP(Hazard Operability Analysis), PHA(Preliminary Hazard Analysis), Risk Ranking and Filtering 등의 기법을 활용할 수 있다.

또한 관리도, 시험계획법, 히스토그램, 파레토차트, 공정능력분석 등의 전문적인 통계적 방법을 활용할 수도 있다.

그림 1 품질위해관리(QRM) 개략도



9.2 공정의 개발

상업생산에 적용된 여러 가지 공정변수를 평가하고 검증하는 제조공정 벨리데이션(PV) 단계에서는 대상 공정이 확정되어 있어야 한다. 이러한 공정은 잘 확립된 연구/개발과정을 통해 여러 가지 공정변수 및 제품 특성이 확보되고, 기술 이전을 통해 상업생산이 진행되는 제조소로 이전되는 절차를 거친 공정을 말한다. 이 장에서는 이러한 공정 개발에 대해 고찰해 보고자 한다.

제조공정 벨리데이션(PV)을 통해 확인해야 하는 생물의약품 생산공정의 중요 공정변수(CPP) 및 중요품질특성(CQA)은 공정의 개발 과정을 통해 설계된다. 이러한 공정 디자인 단계에서는 개발 단계의 소규모 생산에서 설계된 중요공정변수(CPP) 및 중요품질특성(CQA)이 제조단위를 증가시키는 과정에서 오는 주요한 변경(공정능력, 기기, 원료 등)의 영향에 대해서도 충분한 평가를 고려한다. 변경된 공정변수 및 중요품질특성(CQA)의 적절성 여부는 제조공정 벨리데이션(PV) 진행 전에 시험 생산 등의 방법으로 검증하여 확인할 수 있다. 공정의 개발 과정은 다음의 요소를 포함할 수 있다.

- ① 품질목표 제품프로필(QTPP)의 정의
- ② 잠재적인 중요품질특성의 확인
- ③ 제조공정의 선정
- ④ 관리전략의 정의

공정 개발을 위한 좀 더 향상된 접근방법인 설계에 의한 품질 관리에서는 추가적으로 다음과 같은 요소들을 포함할 수 있다. (이런 체계적인 접근법은 제품수명 관리를 통한 지속적인 공정 개선을 촉진할 수 있음)

- ⑤ 제품의 중요품질특성(CQA)에 영향을 줄 수 있는 물질 속성 및 공정 변수의 확인, 기능적인 관계에 대한 이해를 통한 체계적인 평가, 이해 및 조정
- ⑥ 품질위해관리(QRM)와 연계하여 제품과 공정에 대한 이해 증진을 통해,

적절한 관리전략을 확립(예: 설계영역(Design Space) 설정, 실시간 출하 승인 제안 등)

공정 개발의 주요 요소로는 중요품질특성(CQA)과 설계영역(Design Space)을 고려할 수 있다. 먼저 중요품질특성은 일반적으로 원료약품, 부형제, 반제품 및 완제의약품의 품질을 보증하기 위해 적절한 한계 기준, 범위 및 분포 내에 있어야 하는 물리/화학적, 생물/미생물학적인 성질 및 특성이다. 품질목표 제품프로필(QTPP) 및 사전 지식을 통해 정해진 잠재적인 중요품질특성(CQA)은 제품 및 공정 개발 과정에서 사용되며, 의약품의 조성과 제조 공정이 정해지고 계속적으로 개선되어 가면서 수정될 수 있다. 또한 설계영역(Design Space)은 제품 품질을 보증하기 위해 증명된 입력변수(예: 물질 속성) 및 공정 변수의 다차원적인 조합 및 상호 작용을 의미한다. 이러한 설계영역 내에서의 변화는 변경으로 관리하지 않을 수 있다.

이와 같이 위해관리 및 공정 개발 실험을 통해 설계 영역에서의 변수가 제품 중요품질특성(CQA)에 미치는 영향을 이해할 수 있으며, 계속적으로 원하는 제품 품질을 얻기 위한 범위를 확인할 수 있다. 실험실 수준 및 파일럿 수준에서 얻어진 설계 영역이 상업 생산을 위한 제조단위에서도 적절한지, 제조단위 증대과정에서 어떤 잠재적인 위해가 있는지를 공정 개발 단계에서 평가하는 것이 향후 공정관리를 수월하게 할 수 있다.

10. 참고문헌

- 10.1 의약품등 밸리테이션 실시에 대한 규정(식약청고시 제2012-75호)
- 10.2 「약사법 시행규칙」 [별표 2] 의약품 제조 및 품질관리기준
- 10.3 「약사법 시행규칙」 [별표 3] 생물학적제제 등 제조 및 품질관리기준
- 10.4 Guidance for Industry, Process Validation: General Principles and Practices (FDA, 2011.1)
- 10.5 Production and quality control of medicinal products derived by recombinant DNA technology (EMA, 1994.12)
- 10.6 Guideline on process validation(EMA, Draft, 2012.10)
- 10.7 ICH Q8: Pharmaceuticla Development (2009.8)
- 10.8 ICH Q9: Quality Risk Management (2005.11)
- 10.9 Validation of Pharmaceutical process (Informa Healthcare)
 - Chapter 34 Validation of Recovery and Purification Process
 - Chapter 35 Validation of Process Chromatography
 - Chapter 36 Cell culture Process Validation