

**첨단바이오의약품 시판 후 품질평가를  
위한 고려사항 [민원인 안내서]**

2023.12.



식품의약품안전처  
바이오생약국

## 지침서·안내서 제·개정 점검표

**명칭**

**첨단바이오의약품 시판 후 품질평가를 위한 고려사항 [민원인 안내서]**

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

|  |   |   |
|--|---|---|
| <b>등록대상 여부</b>   | <input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?   | <input type="checkbox"/> 예<br><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<br><input checked="" type="checkbox"/> 아니오       |
|  | <input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?   | <input type="checkbox"/> 예<br><input checked="" type="checkbox"/> 아니오       |
|  | <input type="checkbox"/> 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?   | <input type="checkbox"/> 예<br><input checked="" type="checkbox"/> 아니오       |
|  | <input type="checkbox"/> 외국 규정을 단순 번역하거나 설명하는 내용입니까?  | <input type="checkbox"/> 예<br><input checked="" type="checkbox"/> 아니오       |
|  | <input type="checkbox"/> 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?  | <input type="checkbox"/> 예<br><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. |   |   |
| <b>지침서·안내서 구분</b>  | <input type="checkbox"/> 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)   | <input type="checkbox"/> 예(☞지침서)<br><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)<br><input type="checkbox"/> 아니오 |
| <b>기타 확인사항</b>   | <input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?   | <input type="checkbox"/> 예<br><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.

2023년 12월 29일

담당자  
확 인(부서장)

신준현  
김민조

이 안내서는 첨단바이오의약품 시판 후 품질평가를 위해 일반적으로 준비 및 갖추어야 하는 사항에 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 안내서는 2023년 12월 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 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 지침서 등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전처 바이오생약국 첨단바이오의약품TF에 문의하시기 바랍니다.

☎ 전화번호: 043-719-3315

☎ 팩스번호: 043-719-3333

## 제·개정 이력

### 첨단바이오의약품 시판 후 품질평가를 위한 고려사항 [민원인 안내서]

| 연번 | 제·개정번호      | 승인일자        | 주요 내용 |
|----|-------------|-------------|-------|
| 1  | 안내서-1343-01 | 23. 12. 28. | 제정    |

# 목 차

|   |    |
|---|----|
| 1. 서론 .....                                     | 1  |
| 2. 품질시스템 .....                                  | 2  |
| 2.1. 품질경영 .....                                 | 2  |
| 2.2. 품질위험관리(Quality Risk Management, QRM) ..... | 3  |
| 2.3. 설계기반 품질고도화(Quality by Design, QbD) .....   | 3  |
| 3. 제조 관리 .....                                  | 5  |
| 3.1. 출발물질 관리 .....                              | 5  |
| 3.1.1. 시드 로트 .....                              | 6  |
| 3.1.2. 세포은행 .....                               | 7  |
| 3.1.3. 동물 세포·조직 등 관리 .....                      | 7  |
| 4. 품질관리 .....                                   | 8  |
| 4.1. 검체 관리 .....                                | 8  |
| 4.2. 표준품 관리 .....                               | 9  |
| 4.3. 안정성시험 관리 .....                             | 9  |
| 4.4. 위수탁 관리 .....                               | 10 |
| 5. 취급 및 보관 관리 .....                             | 11 |
| 6. 추적관리 .....                                   | 12 |
| 6.1. 원자재의 추적관리 .....                            | 12 |
| 6.2. 인체세포등의 추적관리 .....                          | 12 |
| 6.3. 품질 이상 발생 시 원인 분석을 위한 추적관리 .....            | 12 |
| 7. 데이터 관리 .....                                 | 13 |
| 7.1. 데이터 완전성 .....                              | 13 |
| 7.2. 밸리데이션 .....                                | 14 |
| 8. 변경관리 .....                                   | 15 |
| 9. 참고문헌 .....                                   | 17 |

# 1. 서론

이 안내서는 첨단바이오횰약을 안심하고 사용할 수 있는 안전한 환경을 조성하기 위한 맞춤형 관리체계 구축의 일환으로, 유통 중인 첨단바이오횰약의 ‘시판 후 품질평가’인 수거(현장) 품질 검사를 대비할 수 있도록 업계의 준비사항을 안내하기 위해 마련되었다.

식품의약품안전처가 수행하고 품목허가 업체가 따라야 하는 첨단바이오횰약에 대한 ‘시판 후 품질평가’는 첨단바이오횰약의 전주기 안전관리 체계를 구축하여 안전하고, 우수한 의약품이 환자에게 공급되도록 관리하는 것을 목표로 한다. 이러한 ‘시판 후 품질평가’가 원활하게 진행될 수 있도록 개발자와 제조업자는 이 안내서에서 제시하는 것들 이외에도 각 제제의 공통적인 특성 및 제품의 고유한 성질 등에 따라 추가적인 고려사항을 반영하여 제품의 제조공정 및 시험방법 등을 개발하고, 이를 적용하여 제품화 및 생산될 수 있도록 하여야 한다. 이를 위해 관련 가이드라인 (ICH Q8(R2), Q9, Q10, Q11)을 제품 개발시부터 고려하는 것이 권장된다.

‘시판 후 품질평가’ 시 첨단바이오횰약의 특성을 고려하여 실시간 시험, 인체세포 등의 다양성 및 제조공정의 특수성 등에 따른 평가가 이루어져야 하여, 품목허가자 및 제조업자는 ‘수거 품질 검사’ 또는 ‘현장 품질 검사’에 고려되어야 할 제조공정 및 시험법의 관리와 더불어 데이터의 완전성, 추적성에 대한 관리정책 수립 시 ‘시판 후 품질평가’에 대한 고려가 필요하다.

‘시판 후 품질평가’와 관련된 근거 법령으로는 「약사법」 제38조(의약품등의 생산 관리의무 및 보고)·제69조(보고와 검사 등), 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제48조 (제조업자 등의 준수사항)·제85조(의약품등 품질의 관리)·제86조(수거 등)·제87조(약사 감시원의 직무 범위) 및 「첨단재생의료 및 첨단바이오횰약 안전 및 지원에 관한 법률」 제39조(보고와 검사 등)가 있다.

이를 통합하여 본 안내서는 ‘시판 후 품질평가’를 위해 일반적으로 준비 및 갖추어야 하는 사항과 고려되어야 할 사항들을 기술하였다.

## 2. 품질시스템

### 2.1. 품질경영

품질경영을 통해 효과적인 품질시스템의 수립, 충분한 자원제공, 역할과 책임 및 권한에 대한 정의, 조직 전체의 소통과 이를 구현할 수 있는 환경이 보장되어야 한다.

이를 위해 첨단바이오의약품의 개발단계에서부터 시판 후 품질평가까지 즉 첨단바이오의약품 전 주기 (Life Cycle) 동안 일관된 품질관리 정책 유지와 품질 개선을 위해서는 경영진의 참여가 필수적이며, 품질시스템을 갖추고 이를 바탕으로 한 품질 목표 달성의 책임은 경영진에게 있다.

따라서 경영진은 품질 목표를 수립하고 연구, 제조, 학술, 영업 등 관련 부서원들이 효과적으로 참여하여 품질 목표를 달성할 수 있도록 해야 하며, 첨단바이오의약품 제조 및 품질관리기준, 품질위험관리를 포함한 품질에 영향을 미칠 수 있는 모든 사항을 포함하여 관리해야 한다.

또한, 첨단바이오의약품 개발단계부터 임상시험용의약품, 시판까지 일관된 품질이 유지되는 첨단바이오의약품을 제조하고, 원자재 구매, 첨단바이오의약품 저장 및 유통, 사후 관리를 위해 경영진의 책임하에 첨단바이오의약품 제조 및 품질관리 기준 원칙과 지침을 수립하고 적용하여야 한다. 이때 경영진은 '시판 후 품질평가'를 위해 규제기관과 협조할 수 있는 다음과 같은 환경을 조성할 필요가 있다.

- 개발단계에서부터 연구데이터 신뢰성 확보를 위해 제조·품질의 장비 및 시설, 시약, 제조, 품질·특성 분석 방법 등에 대한 밸리데이션 및 적격성 평가를 가능한 실시하도록 경영전략 수립 및 적용.
- 또한 일반 의약품과는 달리 소량 생산, 짧은 사용기한, 자가사용 등 '시판 후 품질평가'에 한계가 있는 첨단바이오의약품의 한계를 극복하기 위해, 개발 초기에 직·간접적으로 품질평가가 가능하도록 제조공정을 설정 및 품질평가 방법 개발.
- 이 밖에 경영진은 품질위험관리, 설계기반 품질고도화 등을 기반한 품질정책을 확립하고, 지속적인 개선으로 점진적인 품질시스템을 개선.

## 2.2. 품질위험관리(Quality Risk Management, QRM)

품질위험관리(QRM)는 첨단바이오횰약품의 개발단계를 포함 전 주기에 걸친 품질관리 전략으로, 잠재적인 위험을 평가하고 통제함으로써 첨단바이오횰약품 품질 확보를 목적으로 한다. 첨단바이오횰약품은 일반적인 전통 의약품에 비해 품질위험관리 체계의 도입 및 적용에 어려움이 있지만, 현시점의 과학기술 수준을 적절히 반영하여 품질위험관리 대상인 첨단바이오횰약품의 개발 및 GMP 전반에서의 위해요소를 제거 또는 최소화하여야 하고, ‘시판 후 품질평가’에 대한 대응 전략 마련이 권장된다.

품질위험관리는 각 이해 관계자가 서로 다른 잠재적 위험을 인식하고 발생하는 동일한 위험에 대해 다른 발생 빈도(확률)를 적용하고 다른 위해 수준(심각성)을 부여할 수 있고, 이를 통해 품질관리와 향상의 최우선 원칙은 환자를 보호하는 것이어야 한다. 즉, 품질위험관리 원칙의 적용은 첨단바이오횰약품의 개발단계 및 제조, 품질관리, 시설·장비의 변경관리 등 GMP 전반에 하는 것이 중요하다.

즉, 효과적인 품질위험관리 접근 방식은 개발 및 제조 중에 잠재적인 품질 문제의 사전 예방과 위험 요소 최소화를 통해 최종적으로는 환자에게 고품질의 첨단바이오횰약품을 보장하는 것이어야 하며, 첨단바이오횰약품 품질에 영향을 줄 수 있는 모든 인자의 위험을 평가하고 관리하는 것이다.

특히, 품질에 대한 위험 평가는 과학적 지식을 기반으로 해야 하며 궁극적으로 환자 보호와 연계되어야 한다. 이를 위한 품질 위험관리 프로세스의 방법, 수행 및 문서화 수준은 해당 위험 수준에 상응하여야 한다.

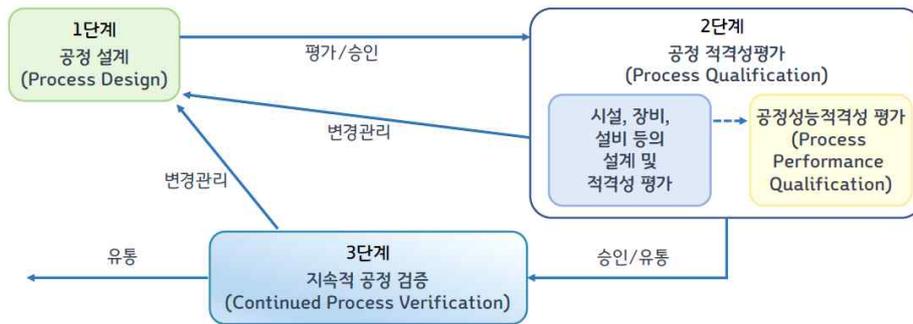
## 2.3. 설계기반 품질고도화(Quality by Design, QbD)

첨단바이오횰약품은 다른 의약품과는 달리 구조가 복잡하고 활성 및 기능이 완전히 규명되지 못하였으며, 제조공정, 장비, 설비의 변화가 첨단바이오횰약품 자체의 품질 특성을 변화시키는 특징이 있다.

따라서 첨단바이오의약품은 일관된 품질을 위해 공정변화에 유연하게 대처하고 전통적인 경험적 개발방식을 벗어나 목적한 치료 효과의 발휘와 품질 유지 및 향상을 꾀할 수 있는 설계기반의 체계적인 개발방식 도입이 필요하다.

이러한 체계적인 개발방식은 첨단바이오의약품의 품질 목표를 달성하고, 규제기관의 제품 이해도를 높이는 데 도움이 되며, 제품 전 주기에 걸쳐 축적한 지식과 자료를 바탕으로 제품과 공정 이해도를 높여 지속적인 개선을 가능하게 한다. 즉, 개발단계에 설계기반 품질고도화(QbD) 접근 방식을 적용 시, 제품 개발, 공정 및 분석법 개발, 공정 및 분석시험 실행, 임상·상업 제조에 이르는 전주기 관리가 가능하게 되고, 품질경영의 기반이 된다.

일반적인 QbD의 적용은 우선적으로 제품의 품질 목표(Quality Target Product Profile, QTPP), 주요품질특성(Critical Quality Attribute, CQA) 등을 확립, 결정하고 주요품질특성에 영향을 주는 물질 및 공정에 대한 위해도를 평가하고, 이후 공정 설계공간 개발, 공정 설계에 따른 공정 관리전략의 확립, 지속적인 공정 개선을 통한 제품의 전 주기 관리를 [그림]과 같이 하는 것이다.



[그림] 전주기 공정 관리 예시

개발이 완료된 첨단바이오의약품의 특성상 QbD 접근 방식의 품질관리체계 도입이 어려울 수도 있겠지만, 지속적인 제조공정 및 품질관리를 위해서는 QbD 접근 방식 도입에 대한 고려가 필요하다.

### 3. 제조 관리

침단바이오횰약품의 전주기 품질관리 관점으로 개발단계에서부터, 위해 관리 및 QbD 접근법을 활용하여 제조 수율 유연성의 확대, 수용 가능한 공정 범위의 설정, 교차위험 방지를 포함한 공정 흐름도의 설정을 준비할 필요가 있다. 이러한 전주기 품질관리 관점은 개발단계, 임상시험, 향후 품목허가 신청 시점 및 품목허가 이후의 변경관리와 규제기관의 '시판 후 품질평가' 대응을 위해 준비되어야 한다.

특히, 침단바이오횰약품의 특성상 제조에 투입되는 출발물질의 품질에 따라 완제품의 품질이 결정되는 경우가 대부분이기 때문에, '시판 후 품질평가'를 위해서 개발단계에서부터 출발물질에 대한 제조 및 품질관리를 적절히 수행하고, 사용되는 출발물질에 대한 품질 및 추적성 관리가 중요하다.

#### 3.1. 출발물질 관리

침단바이오횰약품에 사용되는 출발물질인 기증자(원료동물)의 혈액, 세포 및 조직은 수입, 기증, 채취와 동시에 미생물, 바이러스 등의 오염 여부 판정을 반드시 포함하여야 하고 필요에 따라 기증자 적합성 평가를 실시하여 적합한 것만을 출발물질로 사용하도록 하여야 한다.

각각의 출발물질은 기증자(원료동물)를 구별하고 추적할 수 있도록 고유번호를 부여하고, 출발물질과 접촉하는 물질 및 검사 결과 등이 기증자(원료동물)별로 관리되어야 한다. 고유번호를 통하여 기증자로부터의 바이러스 방출, 미생물, 혈청학적 감염성 전파 등의 위험인자를 줄일 수 있는 최소한의 식별 및 추적성을 보장하여야 한다.

이러한 출발물질 관리 시 고려되어야 하는 일반적인 사항은 다음과 같으며, 개별 제품의 특징에 따라 달라질 수 있다.

- 1) 사용되는 바이러스의 제조에 투입되는 출발물질(세포은행 및 바이러스 시드 로트 포함) 및 원자재의 품질을 보장하는 안전성 관리시스템
- 2) 복제능이 있는 벡터 또는 감염된 기증자로부터의 물질을 포함하는 검체 수집, 추가 및 이동 시 바이러스·감염물질의 유출·방출에 대한 대책

- 3) 모든 공정 단계에서, 원자재와 제품에 대한 불순물, 미생물 및 기타 오염으로부터의 보호와 적절한 오염관리 및 불순물 모니터링 전략
- 4) 인체세포등에 대한 채취·처리·운송·보관 등의 단계에서의 교차 오염
- 5) 인체세포등에 대한 추적성 확보를 위해 출발물질 라벨 관리
  - 추적성을 제공하는데 필요한 인체세포등의 종류, 기증자(원료동물) 고유식별번호, 채취일, 채취장소, 채취자, 채취량, 운송보관 조건 등 모든 관련 정보가 포함된 관리
- 6) 환자맞춤형 또는 자가사용 제품 인체세포등에 대한 혼입·혼용에 대한 방지 대책
  - 특정 문자가 포함된 고유번호가 표기된 라벨의 준비, 인쇄, 부착, 보관 및 적용과 관련된 주의사항 및 그 관리방안 마련 필요
- 7) 자가사용 제품의 경우, 고유한 환자 식별번호와 “자가사용에 한함”이라는 문구를 외부 표장에 표시하거나 외부 표장이 없는 경우 직접 포장에 표시
- 8) 1차 및 2차 포장 작업을 위한 절차 등을 설정할 때 교차오염, 혼입 등의 위험을 최소화(무균 또는 낮은 바이오버든 요구사항을 준수하고 분리 전략을 적용)
- 9) 일관성 있는 품질을 보장하기 위한 품질위험관리 기반의 제조공정 단계와 공정 특성별로 검증된 작업자에 의한 제조 등에 대한 관리
- 10) 미생물 및 기타 오염원 관리를 위한 공정 중 시험 및 작업자의 주기적인 무균공정 밸리데이션을 통한 검증

### 3.1.1. 시드 로트

마스터 및 제조용 바이러스 시드 로트를 구축하기 전에 제품 안전성에 잠재적인 영향에 대한 추적성 관리를 위한 최초 채취 및 유전물질 개발단계에서 사용되는 구성요소와 관련된 모든 내용이 문서화 및 기록되어야 한다.

개발 초기 단계에서부터 시드 로트의 미생물, 바이러스 등의 오염 여부를 반드시 확인하고, 바이러스의 배양조건(배지 및 첨가제 성분 포함), 세포 기질의 안정성, 원료동물의 관리, 활성 성분, 성장 곡선, (c)DNA sequencing, 단백질 정제, 단백질 정량, 로트 크기 등의 항목으로 적절한 특성을 분석하여 그 관리기준을 특정하여야 한다.

이러한 특성 분석 항목과 그 기준은 마스터 시드 로트와 제조용 시드 로트 간의 동등성 입증을 할 수 있도록 설정이 되어야 한다.

### 3.1.2. 세포은행

개발 초기 단계에서부터 마스터 및 제조용 세포은행의 일관적이고 동등한 특성을 유지하도록 구축해야 한다. 이러한 특성은 해당 세포 및 제품의 확인, 순도, 역가 시험과 미생물, 바이러스 등의 오염 여부를 반드시 포함하여야 하고 세포의 배양조건(배지 및 첨가제 성분 포함), 활성 성분, 세포 수 증식 수준(PDL, Population Doubling Level), 성장 곡선, 단백질 정제, 단백질 정량, 로트 크기 등의 항목으로 적절한 특성을 분석하여 그 관리기준을 특정하여야 한다. 이러한 특성 분석 항목과 그 기준은 마스터 세포은행과 제조용 세포은행 간의 동등성 입증을 할 수 있도록 설정이 되어야 한다.

일부 세포치료제인 경우, 마스터 및 제조용 세포은행을 거치지 않고 기증자의 인체 세포등으로부터 제한된 수의 계대배양을 통해 완제품을 생산할 수도 있다. 이러한 경우, 기증자 간의 변동성에 따라 제품의 품질이 변경될 수 있으므로 개발단계에서부터 (QbD를 기반으로) 생산 최적 계대 수, 배양 세포 수 범위 및 계대별 특성 등의 확립과 제조 공정 등의 밸리데이션 및 동등성 비교 시험 등을 기반으로 변동성 관리 방안, 특성 분석의 범위 및 그 기준, 제조 공정의 유연성 확대 방안 등을 확립해야 한다. 특히, 기증자의 변경, 기증자 간의 세포 수 등의 변동은 임상시험 및 허가자료에 반영되어야 한다.

### 3.1.3. 동물 세포·조직 등 관리

이종 세포·조직 및 장기가 제조에 사용되기 위하여 특별히 이러한 목적을 위한 별도 시설에서 사육된 동물에서만 채취되어야 하고 어떠한 경우에도 야생이나 도살장으로부터의 동물의 세포, 조직, 장기가 제조에 사용되어서는 안 된다. 또한, 건강 상태가 모니터링된 동물만 사용하여야 한다. 제조 단계에서 원재료에 대한 관리 준수 여부를 확인한 후 사용되어야 한다.

이러한 동물 세포·조직 및 장기에 대한 장기추적관리 및 품질관리시스템은 제품의 개발단계에서부터 시판 후까지의 전주기 동안 PIC/S GMP 이외의 동등한 수준의 규제와 국내법 등을 준수 및 관리되어야 한다.

## 4. 품질관리

첨단바이오횰약품은 출발물질에 내재된 변동성, 잠재된 위험성, 제한된 제조공정 및 배치 사이즈, 품질시험의 한계를 감안하여 위험기반 접근방법에 준하여 품질관리와 그 안전대책을 마련해야 한다. 이러한 안전대책의 예로는, 인체세포등의 채취 후 제품 품질에 영향을 미치는 기증자의 추가적인 건강 정보가 확인되는 경우를 대비하여 예측 가능한 위험에 대한 위험분석과 조치 사항 등의 마련이 포함될 수 있고, 이때 시정 및 예방 조치는 환자 안전을 비롯하여 작업원 관리 및 교차오염 방지, 추적관리 등의 내용을 포함하여야 한다.

첨단바이오횰약품은 각 제제의 특성을 고려한 시험 항목을 설정하며, 공정서 외 자사에서 설정된 시험 항목은 개발 과정에서부터 예비 기준과 함께 이에 대한 시험법 등을 QRM과 QbD을 고려하여 마련하고, 시험법 밸리데이션과 이를 바탕으로 한 시험 결과의 수집은 임상 초기부터 준비가 필요하다. 규제기관의 ‘시판 후 품질평가’ 시 일부 첨단바이오횰약품의 품질관리 유연성을 반영하기 위해서는 이들 자료의 축적이 매우 중요하다.

### 4.1. 검체 관리

출발물질의 희소성, 제한된 생산량 및 짧은 유효기간 등을 갖는 첨단바이오횰약품은 그 특성을 반영하여 참조 검체와 보관 검체를 정의해야 한다.

또한, 검체 종류, 검체량, 검체 보관 용기, 보관 조건(온습도, 보관시간) 등을 고려한 검체 채취 설계를 제품 개발단계에서 QRM으로 충분히 고려하여 설정하고 관련한 검증 자료를 구축하여야 한다.

최종 제품의 품질을 보증할 수 있는 공정 관리(공정 중 시험 (In-Process Control, IPC)) 및 특정 반제품, 완제품의 시험 검체를 적절히 참조 검체, 보관 검체, 출하 시험 검체 등으로 설정하는 것은 추후 ‘시판 후 품질평가’ 시 완제품을 검체로 검사할 수 없을 경우, 검체 선정 및 관리에 용이할 수 있다.

제조공정 단계별 검체 선정과 관련된 해당 자료는 일탈 발생 및 변경관리, 기술이전, ‘시판 후 품질평가’ 시 충분한 자료로 활용될 수 있어야 한다.

첨단바이오횰약품 제조를 위해 사용되는 생물 유래 원료 물질은 최종 제품에 포함되지는 않지만, 제조에 필수적으로 사용되며, 추후 잠재적인 위험성을 가질 수 있으므로

로 보관 검체 또는 자료로서 추적할 수 있도록 관리되어야 한다.

안정성시험 수행 과정 중에 추가로 발생하는 제품 품질 이슈 사항을 해결하기 위한 추가 시험 항목 적용 등의 여유분의 시험검체를 확보하여 안정성시험 설계가 필요하다.

## 4.2 표준품 관리

침단바이오의약품의 제제 특성 및 가변성을 고려한 시험법 특이적 관리 (assay-specific controls)를 함에 있어 공정서상의 표준 또는 기준물질이 유효하지 않다면, 과학적으로 적절히 검증된 물질을 표준품으로 개발하거나, 품질이 검증되거나, 검증할 수 있는 물질을 '자사 표준품("in house Standard")'으로 선정하여 사용할 수 있다. 이때 해당 자사 표준품에 대한 제조, 구입, 평가, 보관 등의 관리를 문서화하고, 관련 기록을 하여야 한다.

개발단계에서 사용되는 '연구용 표준품'의 확립 시에 QRM과 QbD를 기반으로 확립하는 것이 바람직하다. '연구용 표준품'은 임상시험 단계 및 허가자료 제출 자료 구축 전에 GMP 관리 수준에 적합한 표준품으로 전환이 필요하며, 치료적 확증 임상시험(임상 3상) 시, '자사 표준품'으로 확립 및 확정되어야 한다. '자사 표준품'의 변경 전/후 표준품 간 또는 제조배치 간의 동등성 및 적합성, 안정성시험에 관한 자료를 갖추고 있어야 한다. 이러한 자료는 기술이전, '시판 후 품질평가' 시 충분한 자료로 활용될 수 있어야 한다.

## 4.3 안정성시험 관리

침단바이오의약품의 안정성시험은 각각의 제제별·제품별 특수성을 감안하여 제조, 유통, 사용 시의 가변성을 고려한 시험전략이 개발단계에서부터 고려되어야 한다.

안정성시험 계획에 따라 품목허가 이후에서도 지속되는 안정성시험의 경우, 품목허가 후 제품 품질과 관련하여 확인 필요한 사안이 발생 시 안정성시험의 여유 검체를 통해서 추가 평가 항목을 설정 및 수행할 수 있도록 식약처와 협의하여 계획서를 수정하고 실시할 수도 있다.

품목허가 후, 실시하는 '시판 후 안정성시험'은 일반적으로 출하된 완제품으로 수행되어야 하며, 품목허가 시 제출된 안정성시험 계획서와 다를 수 있다. 단, 생산 단위 전량이 환자에게 투여되는 침단바이오의약품(자가사용 제품, 환자 맞춤형 제품)은 규

제기관과 논의하여 대체물질(즉, 건강한 지원자로부터 유래한 물질 또는 공정 산물 등) 또는 과학적으로 타당한 대체 접근 방식이 적용된 안정성시험 계획을 설계할 수도 있다. 이러한 자료는 전주기 품질관리 및 '시판 후 품질평가' 시 충분한 자료로 활용될 수 있어야 한다.

#### 4.4. 위수탁 관리(외부 위탁 시험관리)

첨단바이오의약품의 외부 위탁 시험 또는 시판 후 품질평가를 위해서는 설정된 품질 평가법이 객관적이고, 명확하여야 하며 재현성이 높아야 한다. 이를 위해서 가급적 범용의 첨단 분석 장비 및 분석 방법 사용하고 시험법 밸리데이션(Method Validation) 프로토콜 개발이 제품 개발단계부터 충분히 고려되어야 한다.

위탁자(의뢰자)는 수탁자(시험수행자)가 제공하는 시험 결과를 보증할 책임이 있으며, 위수탁 계약 및 품질협약(Quality Agreement)을 통해 업무 범위, 위·수탁자의 역할 및 준수 사항 등을 명확히 하고, 시험, 기기 및 시설, 원자재, 변경, 감사, 위탁, 문서, 보관 및 배송 등 품질 수준을 정하여야 한다. 또한 주기적인 수탁자 평가를 통해 시험수행의 적절성을 확인해야 하며 문서화하여야 한다.

위탁자는 수탁자에 대해 다음의 요소를 기준으로 평가하고 적합할 경우 위탁하여야 한다.

- 수탁자는 해당 시험의 결과를 보증할 수 있는 적절한 품질관리 체계가 있어야 하며, 평가가 가능하여야 한다.
- 해당 시험이 생산된 제품의 품질평가에 영향을 끼치지 않는다는 것을 입증하기 위해 사용 장비 및 시험방법에 대해 적격성 평가와 밸리데이션이 적절히 수행되어야 한다.
- 위탁자는 수탁자가 수행한 작업에 대해 적절한 수준의 품질관리 체계를 입증할 수 있어야 하며, 품질평가에 대한 최종 책임을 진다.

수탁자는 규제기관의 '시판 후 품질평가' 중 '현장 검사' 실시에 대한 통보를 받은 즉시, 그 사실을 위탁자에게 즉시 통보하여, '현장 검사'가 원활하게 진행될 수 있도록 조치하여야 한다.

## 5. 취급 및 보관 관리

첨단바이오횰약품은 대량 생산이 어렵고, 희귀·난치 질환자를 대상으로 하는 자가 또는 환자 맞춤형 치료제인 경우도 많아 취급 및 보관 관리는 품질시스템에서 중요하고 '시판 후 품질평가' 중 '수거 검사'의 검체 관리를 위한 주요 고려 대상이 된다.

많은 첨단바이오횰약품의 특성상 냉장 또는 냉동 상태로 보관 및 운송이 이뤄지고 있고, 이를 위한 완제품 보관실(장비), 콜드체인(Cold Chain) 등은 제품의 특성에 맞게 선정 및 유지·관리하여야 한다. 냉장 또는 냉동 상태인 첨단바이오횰약품의 경우 완제품의 보관에서부터 환자에게 투여되기 직전까지의 운송, 보관, 취급까지 첨단바이오횰약품의 품질에 영향을 줄 수 있는 모든 요소에 대한 밸리데이션을 실시하고, 첨단바이오횰약품 취급·보관·운송과 관련된 장비, 수단, 표준작업지침, 관련자 교육 등에 대한 전반적인 취급 및 보관 관리시스템을 확립하여 품질시스템에 반영하여야 한다.

첨단바이오횰약품의 개발단계부터 완제품의 품질에 영향을 미칠 수 있는 온도, 빛, 진동, 소음 등의 요소들을 사전에 평가하여 취급 및 보관조건을 설정 및 관리하고, 장기보존(안정성)시험, 운송 밸리데이션, 사용 안정성시험(In-use stability) 등을 통해 입증하여야 한다. 이때, 개발단계부터 첨단바이오횰약품의 주요품질특성(CQA)에 영향을 줄 수 있는 인자들을 예측·평가하여야 하고 품질위험관리(QRM)에 기반한 접근 방식과 QbD 적용이 권장된다. 특히 첨단바이오횰약품은 실험실에서 행한 사용 안정성 시험(In-use stability)을 기반으로 설정된 취급 및 투여 방법이 임상시험 및 제품 시판 후 평가 등을 통해 변경될 가능성이 높기 때문에 실제 환자에 적용하는 환경을 개발단계에서부터 전반적으로 고려하여야 한다. 첨단바이오횰약품의 제조공정 중 공정 산물의 취급, 보관, 운송 방법 등도 동일한 수준으로 관리되어야 한다.

원료의약품, 완제의약품 등의 1차, 2차 포장, 운송을 위한 포장과 관련된 절차와 운송 방법, 운송 중 취급, 사용 방법 등에 대해 문서화하고 관리하여야 한다. 냉장, 냉동 의약품 운송에 사용되는 용기, 냉매 등은 첨단바이오횰약품 품질에 영향을 주지 않는 것으로 선정하고, 사용 전 성능 평가와 교체 주기, 사용 이력 등을 관리하여야 한다. 온도기록 장치는 검·교정이 완료된 것을 사용하고, 의약품 운송 완료 후 온도 기록을 남겨 보관하여야 한다.

전문 운송업체를 이용할 경우, 사전에 운송업체 평가를 통해 적합성을 평가하여야 하며, 운송 용기, 운송 차량, 온도 기록 장치, 온도기록 형태(결과지), 의약품 식별,

보안 관리 방법 등을 마련하여야 한다.

완제품의 장기보존(안정성)시험, 운송 밸리데이션, 사용 안정성시험(In-use stability) 등의 자료를 기반으로 작성한 허가사항을 표시 자재에 명확하게 기재하여야 한다.

## 6. 추적관리

### 6.1. 원자재의 추적관리

첨단바이오횜약품 제조 및 품질관리를 위해 사용되는 생물 유래 원료물질에는 소태 아혈청(FBS, Fetal Bovine Serum), 트립신, 분해효소, 성장인자, 사이토카인 등이 있고 이러한 생물 유래 물질이 생산에 사용된 자재(예, 고분자물질로 된 배양 용기, 배양 도구) 등이 있을 수 있다. 특히, 생물 유래 물질이 포함되거나 제조에 사용된 원자재는 첨단바이오횜약품의 최종 제품에는 포함되지 않지만, 제조에 필수적으로 사용되며, 추후 잠재적인 위험성을 가질 수 있으므로 사용 전 충분한 자료를 확보하여 검토하여야 한다. 첨단바이오횜약품 제조에 사용한 생물 유래 물질과 연관이 있는 원자재는 그 위험도에 따라 추적할 수 있도록 관리되어야 한다. 따라서, 첨단바이오횜약품의 제조 및 품질관리에 사용되는 원자재가 생물 유래 물질이거나, 해당 원자재의 제조에 생물 유래 물질이 사용된 경우 해당 원자재의 입고, 불출, 사용, 폐기까지의 과정을 관리 및 기록하여야 한다.

### 6.2. 인체세포등의 추적관리

첨단바이오횜약품 제조에 필요한 인체세포등을 직접 취급하거나, 인체세포등 관리업자로부터 공급받는 경우 기증자, 인체세포등 채취, 기증자 적합성 평가 결과, 처리 등에 관한 사항을 추적 가능한 상태로 제공받아야 한다. 인체세포등에 관련의 기록은 10년간 보관되어야 하며, 장기추적조사 대상인 경우에는 최대 30년간 기록을 보관하여, '시판 후 품질평가' 시 충분한 자료로 활용될 수 있어야 한다.

### 6.3. 품질 이상 발생 시 원인 분석을 위한 추적관리

제품의 품질 이상 발생 시 원인 분석을 위해 필요한 제조 공정 및 품질관리, 사용된 원자재, 공정별 작업한 작업원의 정보, 해당 시점에서의 시설 및 장비의 상태 등에 관련된 기록은 상호 추적이 가능한 상태로 기록되고 보관되어야 한다. 이러한 자료

들은 부가적으로 해당 자료의 데이터 완전성을 위한 점검 기록(audit trail)의 적용이 필수적이다. 일탈의 원인조사, 시정 및 예방 조치를 위해서 개발단계에서의 자료도 필요할 수도 있기 때문에 개발단계의 자료도 해당 첨단바이오의약품의 생애주기가 끝나는 시점까지 GMP 관리 수준과 동일하게 관리되어야 할 필요가 있다. '시판 후 품질평가' 시 기준 일탈 및 기타 일탈 등이 발생한 경우 신속한 원인 분석을 위해 관련된 여러 자료들은 명확하고, 연관성 있게 목록화하여 관리하는 것이 권장된다.

## 7. 데이터 관리

### 7.1. 데이터 완전성

첨단바이오의약품 품질의 신뢰성 강화를 위해 첨단바이오의약품 개발, 제조, 시판, 사후 관리에 대한 전주기 데이터 완전성 관리가 필요하다. 또한, '시판 후 품질평가'에 대한 최종 결과와 그 판정에 주요 확인 대상이기 때문에 제품 생산 전 단계 및 시험 등과 관련된 데이터의 관리가 중요하다. 이를 위해 경영진은 데이터 완전성 정책의 도입과 환경 조성, 지속적인 관심과 관리를 기반으로 신뢰성 있는 데이터 획득 및 관리의 체계를 조성하여야 한다.

데이터 완전성의 관리 범위에는 첨단바이오의약품 품질에 영향을 미칠 수 있는 모든 요소가 고려되어야 하며, 수기 데이터에서부터 제조 또는 품질 장비에서 생성되는 전자적 생성 데이터, 데이터 보관 관리 영역 등과 같이 관련 모든 분야가 포함되기 때문에 전반적인 관리가 필요하다.

일관된 데이터 완전성 관리를 위해 첨단바이오의약품의 종류, 제조 방법 등에 따른 제품별 관리방안이 필요할 수 있다. 이를 위해 품질위험관리, QbD 접근방법을 고려하여 데이터 완전성 관리 범위를 검토하고 적용하고 관리 방법 등을 문서화하여야 한다.

경영진을 포함한 첨단바이오의약품 개발, 제조, 영업, 운송 등 데이터에 직·간접적으로 관련된 모든 직원을 대상으로 데이터 완전성에 대한 운영정책, 절차, 위험성 등을 정기적으로 교육·훈련하여야 하고, 경영진은 데이터 완전성 확보를 위한 환경 조성 및 유지할 수 있도록 하여야 한다.

## 7.2. 밸리데이션

첨단바이오횰약품에 대한 시험 항목과 기준은 각 제제의 특성을 고려하여 설정되어야 하며, 이에 따른 해당 시험법 밸리데이션의 파라미터는 시험의 목적을 적절히 반영하여 임상 초기부터 준비하여 임상시험 등을 거치며, 재검토 및 조정되어야 한다. 품질관리를 위한 시험방법은 첨단바이오횰약품의 전주기 동안 지속적인 검증과 보완을 통해 첨단바이오횰약품의 잠재적인 위험성을 최소화하고 품질 향상을 도모할 수 있도록 개선이 되어야 한다. 이와 더불어 시험에 사용되는 시험 장비의 적절한 유지관리, 적격성 평가 및 시험의 효율성 등을 향상시킬 수 있는 적절한 장비의 도입에 대한 고려가 필요하고, 시험을 위한 표준물질이 확립되어야 한다.

‘시판 후 품질평가’를 위해서 시험법 밸리데이션 설계 시 재현성(Reproducibility)을 적절하게 반영하여야 한다.

일부 첨단바이오횰약품은 짧은 유효기한, 시험수행 가능한 검체 혹은 제품의 양이 제한되어, 주성분이나 완제품에 대한 출하 승인 단계에서 시험을 수행하는 것이 불가능함이 인정된다. 이러한 경우 QRM을 근간으로 한 QbD 접근 방식으로 강화된 공정 밸리데이션과 시험법 밸리데이션을 통해 시험실시 시점, 시험 검체로 대체물질의 사용과 같은 보완이 가능할 수도 있다. 즉, 공정 밸리데이션을 통해 제조공정이 관리대상 파라미터의 일정한 범위 내에서 일관된 결과를 도출할 수 있음을 증명된 경우 공정 중 시험(IPC) 축소를 통한 수율 관리로 검체량을 관리할 수 있고, 공정 중 시험으로 배치 출하 승인 시험 대체가 가능할 수도 있다. 이와 같은 방법으로 완제품의 주요 품질특성과의 연관성이 입증된 공정 밸리데이션 자료가 있는 경우, 완제품 시험 대신 핵심 반제품의 시험결과로 대체 가능하므로, 첨단바이오횰약품의 ‘시판 후 품질관리’에 필요한 검체의 한계를 극복하는 방법의 하나로 고려해 볼 수 있다.

‘시판 후 품질관리’를 위해 규제기관 또는 지정된 시험기관으로의 검체 운송·보관조건은 첨단바이오횰약품의 품질에 중대한 영향을 줄 수 있으므로 운송·보관조건(예, 온도, 용기의 형태 등)에 대한 검증 후 그 조건과 방법은 문서로 규정되어 관리되어야 하고, 이후 규제기관의 요청에 따른 지정 검체를 전달시 적용 및 활용될 수 있어야 한다.

## 8. 변경관리

첨단바이오의약품의 특성상 제품 개발 초기부터 시판 후까지 전주기에 대한 변경관리를 진행함에 있어, 변경관리는 QRM(품질위험관리)과 QbD(설계기반품질)를 기반으로 설정된 설계공간(Design Space) 이내와 설계공간 이외의 변경관리가 수행될 수 있다.

QbD를 통하여 확립 가능한 설계공간(Design Space)은 간단하게 아래와 같은 예시를 들 수 있다.

- 출발물질, 원료의약품 및 동물 유래 물질 등의 성분과 관련된 변수 및 특성
- 마스터세포은행(Master Cell Bank, MCB), 제조용세포은행(Working Cell Bank, WCB), 시드 로트의 변경, 제조 공정 및 공정 과정 중의 관리 범위
- 품질시험 기준, 방법 및 주기 등
- 장비, 설비 및 시설의 작동 범위, 조건

확립된 설계공간과 현재의 제품 및 공정에 대한 이해를 포함하여 QRM을 통해 변경관리전략을 확립 및 변경안을 평가하는 것을 권장하며, 시판 후 허가와 관련한 변경관리 평가 시에도 고려가 필요하다. QbD를 통한 제품 또는 공정 가변성을 확보하여 가변성 범위 내, 즉 설계공간 내의 공정 성능 및 제품 품질 성능을 변경하고자 하는 경우, 변경할 내용을 QRM에 따른 정당성을 기재하여 변경관리 등급 수준을 낮출 수 있으며, 이를 통해 규제기관의 허가변경 대상이 아닌 제조업체의 품질시스템 변경관리 관점에서 변경할 수도 있다.

첨단바이오의약품의 경우, 출발물질, 원재료 등으로 사용되는 생물 유래 물질과 제조공정의 미세한 변화에도 제품의 물리적, 화학적, 생물학적 변화뿐만 아니라 완제품의 품질시험 항목 및 기준에도 매우 큰 영향을 미칠 수 있다. 이러한 위험성을 관리하기 위하여 인체세포등의 출발물질, 생물 유래 물질 및 원료물질 등은 기증자에 따라 관리기준이 다양하게 설정되거나, 변경될 수도 있다. 개발, 기술이전, 시판 후 등의 첨단바이오의약품 전주기 단계에서 주요 변경관리 대상에 해당하는 것은 변경관리 시스템을 통한 변경 이력 관리를 필수적으로 실시하고, 개발단계에서부터 시판 후에도 어떠한 항목 및 내용이 변경되었는지에 대하여 위험관리 등을 실시하여 변경이

제품에 대한 지속적인 품질 유지 및 제품에 의해 환자에게 어떠한 이익과 실익이 있는지 검토, 검증, 해당하는 경우 안전성, 유효성 확인, 승인 등의 내용이 기록되어야 하며 제품 제조 및 품질관리에 반영되어야 한다.

이러한 사항들은 '시판 후 품질평가' 시에도 주요 고려 대상이기 때문에 관련 자료를 활용할 수 있도록 관리하여야 한다.

## 9. 참고문헌

- 1) 「약사법」 (법률 제18307호)
- 2) 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률」 (법률 제17472호)
- 3) 「첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 규칙」 (총리령 제1909호)
- 4) 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 (총리령 제1650호)
- 5) 「인체세포등 및 첨단바이오의약품의 허가 및 안전 등에 관한 규정」 (식품의약품안전처 고시 제2021-20호)
- 6) 「의약품 등의 표준품관리규정」 (식품의약품안전처 예규 제196호)
- 7) 첨단바이오의약품 제조 및 품질관리기준 가이드라인, 식품의약품안전처, 2020
- 8) 바이오의약품 설계기반 품질고도화(QbD) 모델 개발 안내서[민원인안내서], 식품의약품안전처, 2021
- 9) 세포치료제 세포은행 평가 가이드라인[민원인안내서], 식품의약품안전처, 2021
- 10) 세포치료제 품질관리 시험항목 설정 가이드라인, 식품의약품안전처, 2023
- 11) 2023년 식품의약품안전처 표준품 종합안내서, 식품의약품안전평가원, 2023
- 12) PIC/S GMP Guide Annex 2A, Manufacture of Advanced Therapy Medicinal Products for Human Use, 2021
- 13) PIC/S GMP Guide Annex 1, Manufacture of sterile medicinal products, 2022
- 14) ICH Q8(R2) (Pharmaceutical Development), 2009
- 15) ICH Q9(R1) (Quality Risk Management), 2021
- 16) ICH Q10 (Pharmaceutical Quality System), 2008
- 17) ICH Q11 (Development and Manufacture of Drug Substances), 2012