

---

# 바이오의약품 제조공정 밸리데이션 가이드라인

---

(제3개정안)

2016. 9.



식품의약품안전처

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 식품의약품안전처 바이오생약국 바이오의약품품질관리과로 연락주시기 바랍니다.

전화번호 043-719-3651~3664, 3667

팩 스 043-719-3650

## 제·개정 이력

개정번호	가이드라인번호	승인일자	주요내용
0	B2-2003-3-001	2003. 1. 2.	제정
1	B2-2012-3-009	2012. 12. 29.	공정별 중요공정변수, 품질특성 고려사항 추가
2	B2-2014-3-004	2014. 12. 22.	사후 지속적인 모니터링 예시 추가 등
3	-	2016. 9.	전부 개정

# 목 차

1. 개요 .....	1
2. 적용범위 .....	1
3. 용어정의 .....	1
4. 공정 특성화(Process Characterization) .....	3
4.1. 공정의 개발 .....	3
4.2. 공정의 평가 .....	3
5. 공정 밸리데이션(Process Validation) .....	5
5.1. 전통적 공정 밸리데이션 .....	5
5.2. 공정의 확인 .....	6
5.3. 지속적 공정 확인 .....	7
5.4. 조합방식의 접근방법 .....	8
5.5. 설계공간 확인 .....	8
6. 고려사항(Considerations) .....	9
6.1. 일반적 고려사항 .....	9
6.2. Upstream 공정 .....	10
6.2.1. 공정별 중요품질특성 .....	11
6.2.1.1. 배양공정 .....	11
6.2.1.2. 회수공정 .....	12
6.2.2. Upstream 공정의 평가 .....	13
6.2.3. Upstream 공정의 확인 .....	13
6.2.4. 단회사용 장비의 사용 .....	13
6.2.5. 다중회수 관련 문제 .....	14
6.3. Downstream 공정 .....	14
6.3.1. 정제공정 중요품질특성 .....	15
6.3.2. Downstream 공정의 평가 .....	16
6.3.3. Downstream 공정의 확인 .....	17
6.3.4. 재가공 .....	17
6.3.5. 정치시간, 보관 및 운송 .....	17
6.4. 완제공정 중요품질특성 .....	18
6.5. 다중시설을 사용하는 생산 .....	19
7. 제조규모의 확대(Scale-up) .....	19

8. 공정의 변경 .....	20
9. 참고문헌 .....	20
<첨부 1> 일반적인 제조공정 밸리데이션의 절차 .....	22
1. 관련 용어의 정의 .....	22
2. 사전 준비 사항 확인 .....	22
3. 밸리데이션 실시계획서 작성 .....	22
4. 제조공정 밸리데이션 실시 .....	23
5. 밸리데이션 결과보고서 작성 .....	23
6. 공정 중 검체의 채취 및 분석방법 .....	24
<첨부 2> 밸리데이션에서의 품질위험관리(QRM) 적용[참고사항] .....	25
1. 품질위험관리 관련 용어 .....	25
2. 품질위험관리를 위한 팀구성 .....	26
3. 위험요소진단(Risk Assessment) .....	26
4. 위험요소조절(Risk Control) .....	27
5. 위험정보교환(Risk Communication) .....	27
6. 위험요소검토 및 문서화(Risk Review and Documentation) .....	27
7. 품질위험관리의 분석방법 .....	27

## 1. 개요

생물유래 원료를 사용하여 제조되는 바이오의약품은 화학합성의약품과는 달리 공정 변수가 다양하고 각별히 주의를 기울여야 하는 공정이 많다.

이 가이드라인은 바이오의약품의 제조공정별 중요한 공정변수와 품질특성을 고려한 공정밸리데이션의 설계와 검증에 있어서, 최근의 국제적 추세와 방향을 반영하여 제조 현장에서 참고할 수 있도록 하기 위해 마련하였다.

## 2. 적용 범위

이 가이드라인은 생물학적제제, 유전자재조합의약품 등 바이오의약품의 제조 공정에 적용한다.

「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표 1] ‘의약품 제조 및 품질관리기준’, [별표 1의2] ‘원료의약품 제조 및 품질관리기준’ 및 「의약품 제조 및 품질관리 에 관한 규정」(식품의약품안전처고시)에 제조공정 밸리데이션의 적용범위, 실시 방법 등을 규정하고 있다.

## 3. 용어 정의

이 가이드라인에서 사용되는 용어는 다음과 같이 정의한다.

- 3.1. “바이오의약품”이란 사람이나 다른 생물체에서 유래된 것을 원료 또는 재료로 하여 제조한 의약품으로서 보건위생상 특별히 주의가 필요한 의약품을 말하며, 생물학적제제, 유전자재조합의약품, 세포배양의약품, 세포치료제, 유전자치료제, 기타 식품의약품안전처장이 인정하는 제제를 말한다.
- 3.2. “공정밸리데이션(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.
- 3.3. “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.

- 3.4. “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.
- 3.5. “라이프사이클(Lifecycle)”이란 초기 개발부터 생산, 판매, 사용, 제품공급의 중단에 이르기까지 한 제품의 전주기에 걸쳐있는 모든 단계를 말한다.
- 3.6. “설계공간(Design Space)”이란 제품의 품질이 크게 변하지 않는다고 확신할 수 있는 부분을 말한다. 품질 보증과의 연관성이 증명된 공정변수와 투입변수(예, 물품 특성 요소)의 다차원적 조합과 상호작용을 포함하며, 설계 내에서의 작업은 변경으로 간주되지 않는다. 설계공간을 벗어나는 것은 변경으로 간주되며 일반적으로 규제기관에 변경 신청을 해야 한다. 설계공간은 신청업체가 제안하며 규제기관의 평가와 승인을 받는다.
- 3.7. “입증된 허용범위(Proven Acceptable Range, PAR)”란 다른 변수들은 계속 유지하면서 타당한 품질 허용기준에 적합한 제품을 생산할 수 있음이 입증된 범위 내에서 작업할 수 있는 공정변수의 특정된 범위를 말한다.

## 4. 공정 특성화(Process Characterization)

공정 특성화는 계획된 표준 공정 및 관리 문서에 반영될 상업생산 규모의 공정을 정의하는 활동이다. 이 단계의 목표는 제조하고자 하는 바이오의약품이 품질특성에 맞게 지속적으로 생산될 수 있는 상업생산 규모에 적합한 공정을 설계하는 것이다. 공정 특성화는 공정의 개발과 공정의 평가로 나눌 수 있다.

### 4.1. 공정의 개발(Process Development)

‘공정개발’의 목표는 얻고자 하는 품질의 제품을 지속적으로 생산할 수 있는 상업생산 규모에서의 제조공정을 수립하는 것이다. 공정개발은 향후 수행될 ‘공정의 평가’와 ‘공정의 입증’ 단계에서 적용할 허용기준과 조건을 정하는 데 필수적인 역할을 한다. 보다 자세한 사항은 ICH Q11을 참조한다.

공정개발에는 제조공정의 잠재적 설계를 도출하기 위한 연구가 포함된다. 공정개발 단계에서는 공정의 평가 및 입증 시에 검토되어야 할 각 공정 또는 단위작업에 투입되는 원자재 특성 및 공정변수와 당해 공정결과물의 품질특성, 세포 수 및 수율 등과 같은 성능지표를 정하여야 한다.

문서화된 사전 지식과 위험평가는 바이오의약품의 중요품질특성(CQA, Critical Quality Attributes)과 공정의 성능에 잠재적 영향을 줄 수 있는 원료(출발물질 포함), 시약, 용매, 공정 중 첨가제, 중간제품 등 원자재의 특성과 공정변수를 확인하고 정하는데 유용하게 사용할 수 있다.

### 4.2. 공정의 평가(Process Evaluation)

‘공정평가’는 개발된 제조공정 및 공정관리 기준에 따라 작업할 때 전체공정 및 각 공정·단위작업에서 얻고자 한 품질의 제품을 제조하기에 적절하게 설계되고 관리되는지를 확인하는 것이다. 성공적인 공정평가는 관리전략에 따라 사전에 정의된 작업 범위를 적용한 공정설계가 상업생산 규모에서도 적절하게 재현되는지를 보여 주어야 한다.

공정의 잠재적 중요도에 따라 투입물과 산출물을 정하여 시험하여야 하며 그에 대한 타당성을 기술하여야 한다. 시험을 수행하지 아니한 경우, 그것들이 제품의 품질에 영향을 미치지 않는 범위 내에서 유지된다는 타당한 이유를 설명할



필요가 있다.

공정평가는 설정된 공정과 공정관리 기준에 따라 수행했을 때 소규모 또는 상업생산 규모에서 최종제품이나 중간제품이 적절하게 생산되는지 각 단계에 대한 성능평가를 포함하여야 한다. 공정의 투입물과 산출물은 각 단계별로 기술되어야 한다. 이러한 자료는 계획된 투입 범위 내에서 작업했을 때 결과물이 적절한 품질 허용기준(즉, 미리 정해진 허용기준 또는 자체 기준) 내에 있고 입증된 허용범위(PAR, Proven Acceptable Ranges)가 적절한지를 증명해야 한다. 공정평가의 결과는 관리전략을 결정하기 위한 중요한 근거가 되며, '공정입증'을 위한 허용범위를 결정하는데 사용된다. 관리전략의 요소들은 공정입증의 결과에 따라 최적화될 수 있다.

플랫폼 자료 등 사전 지식은 보조적인 정보로 사용될 수 있다. 전반적 밸리데이션을 위한 이러한 자료의 활용은 예정된 상업생산 규모의 제조공정을 대표하는 자료로 인정할 수 있을 때 가능할 것이다.

특정 공정단계에서의 최악조건 평가는 그러한 조건에서 얻고자 하는 품질의 제품을 생산하기 위한 당해 공정의 견고성과 능력을 증명하거나 보조하기 위해 수행될 수 있다.

바이오의약품 제조공정의 개발 및 평가에 있어서 소규모생산 모델은 중요한 수단이다. 공정평가 기간 동안 소규모생산 모델은 제조규모에서 적용할 수 없는 정도의 원자재 투입 및 공정변수의 변동성을 평가할 수 있다.

소규모생산 모델은 제조공정의 적절한 대표성을 가질 수 있도록 설계되고, 수행되고, 궁극적으로 정의되도록 하여야 한다.

소규모생산 모델이 사용된 경우에 목적, 설계, 투입물 및 산출물에 관하여 설명되어야 하고 상업생산 규모에서의 타당성이 정의되어야 한다. 소규모생산 모델이 밸리데이션에 크게 영향을 줄 때, 대표성을 가진 투입물을 사용하는 동일한 조건 하에서의 작업과 상업생산 규모의 공정 산출물이 소규모생산 모델과 일치하는지 증명하여야 한다. 작업조건, 투입물 또는 산출물에서의 차이점이 발견되었을 때는 적절하게 언급되어야 한다. 발견된 차이점과 그에 대한 이해에 관하여는, 문서화 및 정의가 잘 되어 있는 경우라면 이러한 차이점들을 관리하는 방식(예, DOE(Disgn of Experiments)가 사용된 경우에 조정요소의 사용)이 받아

들여질 수 있다. 이러한 접근방식을 사용할 경우, 불확실성과 관련한 위험에 대해서는 관리전략을 사용하는 등 적절한 관리가 필요하다.

원자재 또는 공급업체의 변경 등으로 인해 특정 원자재가 제품 품질에 잠재적 영향을 줄 수 있는 가능성을 고려하여 원자재의 영향에 대하여 언급되어야 한다. 이러한 부분은 소규모에서, 가능하면 개발단계의 초기에 계획되어야 한다. 이 때 원자재가 제품 품질에 어떤 영향을 미치는지 그 연관성을 확인하기 위해 위험기반의 접근방법이 적용될 수 있으며, 제품의 라이프사이클 전반에 걸쳐 원자재와 관련된 위험이 관리되어야 한다.

## 5. 공정밸리데이션(Process Validation)

### 5.1. 전통적 공정밸리데이션

전통적 공정밸리데이션은 일반적으로 의약품 개발 또는 공정개발이 마무리되었을 때, 상업생산 규모로 제조규모를 확대한 후에 그리고, 품목허가 전에 수행된다. 만약 공정이 아직 상업생산 규모로 확대되지 아니한 경우에는 공정밸리데이션 라이프사이클의 일부로서 공정밸리데이션 연구가 시생산 배치에서 계획될 수도 있다. 시생산 배치의 크기는 상업생산 배치의 최소한 10%이어야 한다. 일반적으로 시생산 배치로는 완전한 밸리데이션을 실시하는 것이 곤란하므로 공정밸리데이션은 개별 품목별로 계획하여 상업생산 규모에서 수행되어야 한다. 이러한 경우에 브라케팅 방법을 사용할 수 있다. 공정밸리데이션 계획서에는 제조공정에 대한 설명, 시험항목 및 허용기준, 공정 중 현장에서의 추가적 관리사항에 대한 설명과 수집되는 자료가 포함되어야 한다.

바이오의약품의 품목허가 신청 시에 상업생산 규모에서의 밸리데이션 자료 제출이 필요하다. 이때 상업생산 규모에서의 연속 배치에 대한 자료를 제출하여야 한다. 배치 수는 공정의 변동성, 공정·제품의 복잡성, 개발단계에서 얻은 공정지식, 기술이전동안 상업생산 규모에서의 자료 및 전반적 제조경험 등을 토대로 결정하여야 한다. 별도 규정하지 아니한 경우 최소한 3개의 상업생산 배치의 자료가 제출되어야 한다. 시생산 배치 자료와 함께 동등한 공정에 의해 일관되게 제조된 제품의 제조이력 등이 뒷받침된다면 1개 또는 2개의 실생산 규모 배치 자료로 충분할 수 있다.

제조업의 중요한 단계는 필요한 추가적인 시험을 실시함으로써 확인해야 한다.

## 5.2. 공정의 확인(Process Verification)

바이오의약품에 대해서는 원칙적으로 예측적 공정밸리데이션이 적용되어야 한다. 소규모생산 모델로부터 얻어진 자료를 완전한 밸리데이션에 활용할 수 있는지 여부는 소규모생산 모델이 상업생산 규모에 대하여 적절한 대표성을 갖는지 증명할 수 있느냐에 달려있다. 소규모생산 모델이 이를 증명할 수 있는 경우에, 중요품질특성(CQA) 변동성의 근본원인에 대한 평가와 이해를 통해 공정확인을 위한 자료(예, 배치 수)를 줄일 수 있다.

품질특성요소, 성능지표, 공정변수 및 공정설계에 포함된 관리사항 등 공정밸리데이션 활동에 상시 관리시스템이 사용되어야 한다.

공정변경의 경우, 변경된 공정은 적절하게 재평가 또는 재밸리데이션되어야 한다. 일반적으로 이후 공정의 성능 또는 이후 공정에서 얻어지는 중간제품의 품질에 영향이 있음을 보여주는 증거가 없다면, 단순 변경사항의 재평가 또는 재밸리데이션 활동은 영향을 미치는 공정에 한정하여 실시할 수 있다. 2개 이상의 공정에 영향을 줄 수 있는 변경의 경우에는 더 광범위한 분석과 그에 따른 밸리데이션을 수행하는 것이 타당하다.

공정에 대한 평가와 확인이 통상적으로 연관성이 있음을 고려할 때, 뒷받침할 수 있는 자료가 적절하다면 평가와 확인 활동을 따로 할 필요는 없다.

‘공정확인’에서는 최종 제조공정 즉, 상업생산 규모의 공정이 효과적으로 수행되고 목표하는 품질의 제품이나 중간제품을 생산할 수 있음이 입증되어야 한다. 일반적으로 정상적인 작업조건과 공정변수의 범위 내에서 수행된다.

공정별 산출물과 배치 분석을 포함한 공정확인 자료에는, 상업생산 규모로 생산된 연속 배치의 적절한 수를 사용하고, 제조방법에 상세하게 기재된 배치 정의를 고려하여 표시하여야 하며, 연속 배치에 있어서 실패한 경우에는 적절하게 소명되어야 한다. 수행되어야 할 배치 수는 최소한 다음과 같은 몇 가지 요소에 따라 달라질 수 있다.

### (1) 밸리데이션 대상 공정의 복잡성

- (2) 공정 변동성의 수준
- (3) 해당 공정에 적용 가능한 실험자료 또는 공정지식
- (4) 일탈사항 및 배치 실패의 빈도와 사유

### 5.3. 지속적 공정 확인(Continuous Process Verification)

제조공정을 계속적으로 모니터링하고 평가하는 ‘지속적 공정 확인’이 전통적 공정 확인의 대안이 될 수 있는 접근방법이다. 이 접근방법의 사용은 확인 연구에 있어 더 적은 수의 배치를 사용할 수 있다.

지속적 공정 확인(CPV)은 사전에 특정한 변수 내에서 모든 중요품질특성(CQA)과 관리전략에 맞는 제품을 일관되게 생산할 수 있음을 확인하고 증명하기 위한 과학적이고 위험기반의 실시간 접근방법이다. 지속적 공정 확인을 위해서는, 각 배치에서 공정 및 제품 품질에 대해 광범위하게 in-line, on-line이나 at-line으로 적절하게 관리 및 모니터링해야 한다. 또한 입고된 원자재, 중간제품 및 완제품의 품질특성에 관련된 자료를 수집하여야 한다. 여기에는 특성요소, 공정변수 및 종료시점에 대한 확인과 중요품질특성(CQA) 및 중요공정변수(CPP)의 경향분석 자료가 포함되어야 한다. 공정분석기술(PAT, Process Analytical Technology) 시스템 및 다변량 통계적 공정관리(MSPC, Multivariate Statistical Process Control)도 지속적 공정 확인을 위한 도구로 검토될 수 있다.

지속적 공정 확인을 위해서는 공정에 대한 충분한 지식과 이해가 필수적이다. 그렇지만 지속적 공정 확인의 범위와 정도는 아래와 같은 여러 요소에 의해 영향 받을 수 있다.

- 유사 제품이나 공정으로부터 얻은 선행 개발 및 제조 관련 지식
- 연구개발 및 상업생산 경험으로부터 얻은 공정에 대한 이해의 정도
- 제품 또는 제조공정의 복잡성
- 공정 자동화 및 분석법의 수준
- 기존 제품의 경우 제품의 라이프사이클, 상업생산 공정의 견고성, 제조 이력

지속적 공정 확인 전략은 모니터링되는 해당 공정변수, 원자재 특성 및 분석법을 포함한 전략의 적절성과 적용가능성에 대하여 명시하여야 한다. 어떤 공정이 관리대상으로 고려되는지, 무엇을 근거로 결정할 것인지를 밝혀야 한다.

몇몇 예외적인 상황에서 동시적 밸리데이션이 고려될 수 있다. 이러한 경우에는 다음 사항을 증명하여야 한다.

- (1) 공정평가가 상업생산 규모 제조공정을 적절하게 대표할 수 있도록 수행되었음
- (2) 해당 공정이 의도한대로 수행되고 사전에 정한 허용기준에 적합한 완제품 및 반제품이라는 것을 관리전략으로 적절하게 확인될 수 있음

설계공간(Design Space)이 제시된 경우, 해당 설계공간이 상업생산 규모로 제조할 때 여전히 유효함을 입증하기 위한 허가 후 관리에 대한 계획이나 활동방안이 포함될 필요가 있다. 보다 자세한 사항은 ICH Q11을 참고한다.

#### 5.4. 조합방식의 접근방법(Hybrid Approach)

제조공정의 서로 다른 단계에서 전통적 공정밸리데이션 방법이나 지속적 공정 확인(CPV) 방법 가운데 하나를 적용할 수 있다. 이러한 경우 조합 방식의 타당성을 허가신청 자료에 설명하여야 하며, 각 공정별 적용한 밸리데이션 방법을 명확히 밝혀야 한다. 배치 크기와 배치 수에 관한 밸리데이션 기준은 사용된 지속적 공정 확인(CPV)의 정도에 따라 달라질 수 있다. 따로 정의하지 않은 경우에는 전통적 공정밸리데이션을 적용하여야 한다.

#### 5.5. 설계공간 확인(Design Space Verification)

일반적으로 '설계공간'은 실험실 규모 또는 시생산 규모에서 개발될 수 있다. 제조규모를 확대하는 동안 상업생산 규모의 제조공정은 일반적으로 목표 주기 또는 정상작업범위(NOR, Normal Operating Range)로서 정한 설계공간의 특정 범위 내에서 실시되고 밸리데이션 된다. 제품 라이프사이클 동안에 설계공간 내의 한 영역에서 다른 영역으로의 이동(즉, 정상작업범위의 변경)은 설계공간의 초기 수립 단계에서는 확인되지 아니한, 높거나 알 수 없는 위험으로 나타날 수 있다. 이러한 이유로 인해, 그리고 설계공간이 당초 어떻게 확립되었는지, 그 공정이 어떻게 밸리데이션 되었는지에 대한 의존성 때문에 설계공간의 적절성에 대하여 확인하는 것과 새로운 작업범위에서의 모든 제품 품질특성요소가 설계공

간 내에서 여전히 유효하다는 것을 확인하는 것은 필수적이다. 여기에 사용된 용어가 “설계공간 확인(DSV, Design Space Verification)”이다.

만약 설계공간 개발과정에서 조사된 공정변수들이 제조규모에 영향이 없음을 보여주지 못하고 전통적 공정밸리데이션 방법으로 밸리데이션을 했다면 설계공간 확인이 요구될 것이며, 설계공간 확인 계획이 허가신청 자료에 포함되어야 할 것이다. 만약 지속적 공정 확인(CPV) 방법이 적용되었다면 제품 라이프사이클 전반에 걸쳐 설계공간의 유효성을 검증하는 것이 효과적일 수 있다. 이 경우에 설계공간 확인 전략은 지속적 공정 확인 전략의 일부로서 포함되어야 할 것이다.

설계공간 내에서의 변경과 이동 정도(즉, 밸리데이션된 지점으로부터의 거리나 고위험 또는 알 수 없는 위험을 가진 설계 공간의 새로운 영역)에 따라 확인 계획서에는 일상적인 모니터링 체계(예, 제조규모에 따라 달라지거나 장비에 따라 달라질 수 있는 품질특성 및 공정변수들의 시험 또는 모니터링)에는 포함되지 않은 품질특성 및 공정변수 관리방법이 포함되어야 한다. 설계공간의 모든 영역 또는 실패 영역을 전부 확인할 필요는 없다. 원칙적으로 설계공간의 1개 영역 이상을 확인해야 한다. 그러나 제품 라이프사이클 동안 승인된 설계공간 내에서의 정상작업범위(NOR) 조정의 필요성을 고려하는 단계적 방법을 적용할 수 있다.

## 6. 고려사항(Considerations)

### 6.1. 일반적 고려사항

바이오의약품 라이프사이클 동안 프로젝트 관리 및 과학적 지식을 확보하는 문서 관리를 적절히 수행하면 공정밸리데이션을 보다 효과적이고 효율적으로 실시할 수 있다. 다음에 기술한 업무방식은 공정 관련 정보를 체계적으로 수집하고 평가하며 제품 라이프사이클에 있어서 후기 단계에 이러한 정보를 보다 효율적으로 활용하는데 기여할 수 있다.

- 공정 설계, 산업약학, 분석화학, 미생물학, 통계학, 제조 및 품질보증을 포함하는 여러 분야의 전문가로 팀을 구성하여 공정밸리데이션을 추진하는 것

이 바람직하다. 경영진의 지원이 따르는 프로젝트 계획이 성공의 필수요소이다.

- 제품 라이프사이클 동안 제품과 공정에 관한 정보를 축적하기 위한 다양한 연구활동을 실시할 수 있다. 모든 연구활동은 타당한 과학적 근거에 따라 사전 계획을 세워 실시하고 적절하게 문서화해야 하며 해당 라이프사이클 단계에 맞는 적절한 절차에 따라 승인을 받아야 한다.
- 위험기반 의사결정 방식을 채택하여 추진하는 라이프사이클 방식의 공정밸리데이션에서 중요도는 이분법이 아니라 일련의 연속체로 보고 접근하는 것이 보다 유용하다.

모든 특성요소(Attribute)와 변수(Parameter)는 공정에서의 역할과 제품 또는 공정 중 원자재에 미칠 영향을 고려하여 평가해야 하며, 새로운 정보가 확보될 경우 재평가를 실시해야 한다. 이러한 특성요소나 변수에 대한 관리의 수준은 공정 자체와 공정 결과물에 미칠 위험수준을 감안하여 정한다. 다시 말하면, 위험도가 더 큰 특성요소나 변수에 대해서는 보다 높은 수준의 관리가 필요하다.

- 많은 바이오의약품의 경우에 제조공정이 복잡하게 얽혀있다. 배치(제조단위)를 구성하는 제품의 균질성과 배치 간의 일관성 확보가 공정밸리데이션 활동의 목적이다. 다시 말하면, 제조 산출물에 영향을 주고 의약품 공급문제를 유발하거나 공중위생에 부정적인 영향을 줄 수 있는 변동성의 발생원인으로부터 공정이 합리적으로 보호된다는 보증 활동이 밸리데이션이다.

## 6.2. Upstream 공정

Upstream 공정의 공정밸리데이션은 일반적으로 제조공정의 시작(예: WCB의 해동)부터 종료기준으로 정한 개체증배수준(PDL, Population Doubling Level) 이상에서의 최종 회수에 이르기까지 세포 배양 단계가 의도대로 수행된다는 것에 대한 평가와 확인을 포함한다.

세포 배양과 회수 단계에 있어서 조합방식의 접근방법을 고려한 밸리데이션은 부분적으로 그 공정 이후 단계에서 얻어지는 완제품이나 반제품의 분석에 따라

달라질 수 있다.

### 6.2.1. 공정별 중요품질특성(Critical Quality Attribute)

바이오의약품의 공정밸리데이션을 수행하기 위해서는 공정별로 다양한 고려사항이 있을 수 있다. 여기에서는 세포배양방식을 이용한 바이오의약품의 제조공정을 예로 들어 중요품질특성(CQA)에 대해 보다 상세하게 기술하였다. 공정변수와 품질특성은 생물학적 반응에 대한 지식, 연구 데이터, 공정 설계, 공정자료, 원료 특성, 단위공정의 연계성, 산출 자료 등을 바탕으로 제품과 공정의 특성에 맞게 설정하고 아래의 설명과 예시를 참고하여 공정밸리데이션을 진행할 수 있다.

#### 6.2.1.1. 배양공정

배양공정은 기본적으로 미생물, 세포 등의 생물체 성장을 위한 조건을 제공하고 얻고자 하는 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) 단계’로 구성된다.

균주·세포주 해동과 종배양 단계는 균주·세포주 접종을 시작으로 본배양을 위한 초기 농도에 충분히 도달할 때까지 증식시키는 것을 주목적으로 한다. 본배양 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 단계에서 고려할 수 있는 공정변수들과 품질특성들은 표 1에 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, 미생물부하 등의 공정변수와 품질특성을 고려한다. 이러한 배양공정 변수는 최종 제품의 중요품질특성(CQA)인 제품 특성(아미노산 서열, 당질화 양상, 집합체, 전하 변이체 등)과 불순물 양



상[숙주유래단백질(Host Cell Protein), 숙주유래 DNA, 엔도톡신, 미생물부하, 마이코플라즈마, 외래성 바이러스 등], 순도 및 확인[펩타이드 지도, 이온교환 크로마토그래피(Ion Exchange Chromatography), 크기배제 크로마토그래피(Size Exclusion Chromatography)] 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, 용존산소 농도, 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

#### 6.2.1.2. 회수공정

회수공정은 일반적으로 균·세포의 배양액 또는 발효액에서 물리적·화학적·생화화적인 방법을 이용하여 균체나 상등액 등을 회수하는 공정이다. 동물세포 배양(Mammalian Cell Culture)인 경우와 미생물 발효(Microbial Fermentation)인 경우에 따라 회수공정이 다를 수 있다.

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

미생물 발효는 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

### 6.2.2. Upstream 공정의 평가

공정 평가 활동은 제조공정의 시작부터 종료기준으로 결정된 PDL 이상의 수준에 이르기까지의 세포배양 단계가 접종물, 회수물 뿐만 아니라 Downstream 공정 후 적절한 품질의 최종 원료의약품을 지속적으로 제조할 수 있는 능력이 있음을 증명하여야 한다. 세포 배양 공정을 밸리데이션할 때 몇 가지 측면을 고려하여야 한다.

이러한 활동은 특정 세포의 특성이나 지수에 대한 평가가 포함될 수 있다. 형태학적 특성, 성장 특성(PDL), 세포 수, 생존력, 생화학적 지표, 면역학적 지표, 얻고자 하는 제품의 생산력, 산소 또는 당 소모율, 암모니아 또는 젖산 생산율, 교반율, 작업량, 배지 공급, 생산의 인도 등을 예로 들 수 있다. 생산용 생물배양기(Bioreactor) 내에서 얻고자 하는 제품에 대한 산출 관리를 위한 모든 중요한 조건의 평가가 중요하다.

최종 발효·세포배양 사이클과 초기 회수에 적용하는 조건들은 적절하게 결정되어야 한다. 종료 허용기준은 수율, 최대 계대수 또는 PDL, 세포성장의 지속성, 생존율, 기간 및 미생물 순도, 최종 원료의약품의 품질의 지속성 등 타당한 정보에 의해 결정되고 정의되어야 한다.

### 6.2.3. Upstream 공정의 확인

공정확인인 성능 지표의 지속성을 확인하는 것과 작업조건 및 공정변수가 정상 범위 안에 있을 때의 품질특성을 확인하는 것에 중점을 두고 수행하여야 한다. 여기에는 연속배치의 적절한 수를 사용하여야 하며, 모든 배양단계와 Upstream 공정의 전체 기간을 포함해야 한다.

### 6.2.4. 단회사용 장비와 관련한 일반적 문제

평가에 단회사용 장비가 사용되었을 경우, 용출물과 추출물에 대해 고려하여야 한다. 자연상태, 잠재적 용출물의 양 그리고 불순물의 제거에 관한 정보가 제공되어야 한다. 여기에는 일반적으로 자료 이외에도 위험평가가 포함된다. 자료

가 실제 공정 조건 하에서 만들어질 필요는 없다. 예를 들어, 공급자의 자료 또는 대표적 모델 조건 하에서 생성된 자료는 적절할 수 있다. 공정평가 기간 동안에 소규모 연구는 용출 프로파일, 추출물 제거와 세포배양 성능에 불순물이 미치는 영향을 평가하기에 적절할 수 있다. 공정확인에 있어서는 상업적 규모 장비가 사용되어야 한다. 일회용 구성품이 제품 품질에 미치는 영향을 평가하기 위해 공정확인 배치의 제조에서 다양한 배치의 일회용 구성품이 적절하게 사용되어야 한다.

### 6.2.5. 다중회수와 관련된 일반적 문제

한 번의 세포배양으로부터 여러 번의 회수가 이루어질 경우, 배양기간 동안 세포계대의 증가가 품질과 배치 자체(즉, 첫 번째 회수에서 마지막 회수까지에서 얻어지는)와 배치 간(서로 다른 발효 배치들 또는 세포배양 사이클 간)의 지속성에 영향을 주지 않는다는 것을 증명하여야 한다. 그러한 증거는 회수단계 동안 지속됨이 증명되어야 하는 적절한 수율, 역가 등 성능지표의 분석과 이행 이후 수정, 주 세포 단백질(HCP, Host Cell Protein), DNA 등 품질 특성요소가 될 수 있다. 그러하지 아니한 경우에는 회수의 변동성을 관리할 수 있는 방안(예, 적절한 혼합 전략)이 제안되어야 한다. 품질 특성요소 분석의 특정 경우(예, 이행 이후 수정)에 있어서 대강의 조합이 어려울 수 있으며 제품의 완전성에 나이트 세포가 미치는 영향을 평가하고 종료 기준의 수립을 위한 과학적 근거를 제공하기 위해 세포배양 사이클의 초기, 중기 말기 단계를 대표할 수 있는 부분적이고 단회 회수의 소규모 정제가 필요할 것이다.

수 차례의 발효공정 또는 세포배양 사이클로 수행한 배치간 지속성의 확인은 장기간의 제조 기간으로 확장하는 많은 수량의 배치 생산이 필요하게 만들 수 있다. 그런 상황에서 제조업체는 허가신청 당시에 실시간 공정 입증을 통해 배치 지속성을 입증하기 위해 제한된 수의 배치를 포함하는 계획서를 제시할 수 있다.

## 6.3. Downstream 공정

Downstream 공정은 최종 회수 이후 첫 단계부터 시작되며 얻고자 하는 품질의 제품 생산까지 이어진다. 세포 파쇄를 위해 요구되는 단계, 중간제품의 농축 및 불순물 제거, 정제절차 또한 단백질 리폴딩이나 단백질 수율증가를 위한 잠재적 변형을 포함할 수 있다. 가장 흔하게는 다양한 크로마토그래피와 여과 방법이 사용된다. 어떤 경우에는 다른 단백질, 탄수화물이나 화학물질과의 접합, 폐길화 등 중간제품을 변형할 목적으로 사용되는 특정 단계들이 포함된다.

### 6.3.1. 정제공정 중요품질특성(CQA)

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), 숙주 유래 DNA, 외래성 바이러스 등 공정유래 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), 숙주 유래DNA, 잔류 단백질 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, 반응 시간 등	순도/불순물, 함량/역가, 숙주 유래단백질(HCP), 숙주 유래 DNA 등
바이러스 불활화 (Virus Inactivation)	온도, pH, 시간, 용매 농도 등	순도/불순물, 함량/역가, 바이러스 부하 등
바이러스 여과	압력, 필터완전성 등	순도/불순물, 함량/역가, 바이

(Virus Filtration)		리스 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

### 6.3.2. Downstream 공정의 평가

얻고자 하는 제품을 생산하고 적절한 수준으로 공정 관련 불순물(예, 원하지 아니한 변성물, HCP, 핵산, 배지조성물, 단백질변성에 사용된 바이러스와 시약)을 제거하기 위해 수립된 정제절차의 능력은 철저하게 평가되어야 한다. 여기에는 일반적으로 각 불순물 검출을 위해 요구되는 적절한 분석방법의 확립이 포함되고 적절한 허용기준의 결정에 따른 각 단위작업에 대한 농축이나 제거능력의 평가가 포함된다. 특정 공정관련 불순물(예, HCP, DNA, 항생제)의 개별 정제단계의 제거 능력을 결정하는데 필요한 소규모 스파이킹 시험이 요구될 수 있다. 최악조건 또는 비표준 조건(예, 공정중 정체시간, 스파이킹 시험)으로 작업하면서 높은 수준으로의 불순물 제거를 제시한 정제 단계의 평가가 당해 공정의 완전성을 문서화하기 위해 수행될 수 있다. 저분자 배지성분 등 몇몇 성분에 대해서는 면역원성이나 독성 등 안전성 문제가 없다는 것을 보여주는 위험 근거 접근방식이 적용될 수 있다.

칼럼 적재 용량, 유속, 칼럼의 길이, 관류·세척 및 재생조건 등 공정 조건과 수율, 크로마토그래픽 프로파일 등 성능 변수·지표가 적절하게 평가되어야 한다.

칼럼은 또한 정제 능력(예, 제거, 아이소폼 분리 방법), 리간드의 용출(예, 염색, 친화성 리간드) 또는 크로마토그래피 재료(예, 레진)와 관련하여 기대되는 수명 전반에 걸쳐 평가되어야 한다. 특정 용출물 부재 시험은 어떤 레진에 대해서는 타당할 수 있으나, 적절한 정의가 필요하다. 정제사이클의 횟수와 관련하여서도 평가가 필요하다. 정제 공정의 평가와 허가신청 시 최대 사이클 횟수를 정하는데 소규모 시험이 적절할 수 있다. 이 때는 허가신청 시에 승인된 계획서에 따라 실시간 컬럼 성능 및 완전성을 확인하는 것을 기본으로 상업적 규모 입증

이 수행됨이 제시되어야 한다.

### 6.3.3. Downstream 공정의 확인

확인 활동은 공정중 중간제품과 완제품의 목표한 품질(즉, 당해 단계에서의 적절한 순도·불순물 프로파일)이 지속적으로 유지되도록 전체 Downstream 공정의 기대되는 성능을 확인하여야 한다. 이 과정은 공정변수 및 공정 결과물의 공정 중 실험결과에 의해 뒷받침되어야 한다.

### 6.3.4. 재가공(Reprocessing)

재가공은 예외적인 상황에서 고려될 수 있다. 예외적인 재가공 단계를 적용하는 데 있어서 필수적인 단계는 근본원인의 명확한 규명이다. 바이오의약품의 경우 일반적으로 이러한 상황이 장비의 기술적 실패나 크로마토그래피 칼럼의 기계적인 고장 등으로 인한 재여과, 재농축 단계에 한정되어 있으며, 이 역시 밸리데이션되어야 한다. 관련 문서에는 재가공이 적용될 수 있는 조건에 대한 상세한 설명과 그 재가공이 제품 품질에 영향이 없다는 증명이 포함되어야 한다. 이 증명은 상업적 생산규모 또는 적절한 소규모 모델에서 수행할 수 있다. 소규모 시험은 대규모 생산에서 재가공이 필요한 경우에 적용할 확인 계획과 함께 수행할 수 있다.

### 6.3.5. 정치시간, 보관 및 운송

공정 중간제품이 정치되거나 보관될 때, 구조적 및 미생물학적 관점에서 제품 품질에 미치는 정치시간 및 조건의 영향은 적절하게 평가되어야 한다. 평가는 통상 상업적 생산규모에서 실시간, 실제조건 시험으로 계획되어야 한다. 그렇지만, 구조적 안정성에 대해 평가하는 경우에는 소규모 시험도 대안으로 고려할 수 있다. 안정성 지표 분석 및 언급된 변수 예를 들어, 미생물학적 활성, 단백질 엉김 및 분해, pH 및 바이오버든의 선택은 제시된 최대 정치시간을 정하기 위하여 적용되어야 한다. 최악조건 하에서 계획된 시험은 제시된 조건의 적합성을 더 뒷받침하는데 사용될 수 있다.

중간제품과 완제품의 운송 및 이송은 GMP 기준에 따라 확인되어야 한다. 이 경우에 정해진 조건에 따라 운송되었을 때 중간제품이나 완제품의 품질이 유지 되는 것에 대한 증명을 포함하여야 한다.

#### 6.4. 완제 공정 중요품질특성(CQA)

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

무균여과공정은 멸균할 수 없는 경우 최종원액을 바이알이나 프리필드 등에 충전하기 직전에 무균여과를 실시하는 공정이다. 무균여과공정에서 사용하는 필터는 Pore Size 0.22 $\mu$ m(또는 그 이하, 이와 동등한 미생물 제거 능력을 가진 필터)를 사용한다.

충전공정은 바이알이나 프리필드 시린지 등에 약액을 담고 밀봉하는 과정으로 일반적으로 용기세척, 최종원액 조제, 멸균, 충전, 밀봉 등 단계로 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 전수검사를 한다. 사람에 의한 작업이든 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	회전속도, 조도 등	불용성이물, 불용성미립자 등
------	------------	-----------------

## 6.5. 다중시설을 이용한 생산

바이오의약품의 시장 수요에 맞추기 위해 추가적인 제조소의 승인이 필요할 수 있다. 신축 제조소에 구축된 공정은 일반적으로 장비와 추가 제조소의 규정을 조화시키기 위해 기 승인된 공정의 기술적 적용이 요구된다. 적용된 공정은 동등한 결과물을 얻을 수 있어야 한다.

서로 다른 제조소에서 제조된 의약품의 동등성에 대한 성공적인 증명에 추가적으로, 새로운 제조소에서의 공정이 밸리데이션된 상태임을 증명하여야 한다. 이전 밸리데이션의 타당성이 논의되어야 한다. 적절한 경우, 그 모델이 기대한대로 성능을 보여주는 것인지 재증명을 해야 할 수도 있다. 일반적으로는 전체 공정에 대한 재평가가 필요하지 않지만, 공정 확인 시험은 허가신청 자료에 포함되어야 한다. 그 제조소가 주 제조소가 아니며 종전 밸리데이션 시험이 새로운 제조소에 대해서도 적절한 대표성이 있다는 것을 증명하는 것과 관련하여, 실시간 공정 확인이 제출되어야 할 공정 확인 자료의 양을 줄여줄 수 있다. 유사한 원칙이 동일 제조시설 내 새로운 제조 라인이 추가될 때도 적용된다.

새로운 공정(예, 새로운 정제 단계의 추가, 크기제한 크로마토그래피를 이온교환 크로마토그래피로 교체하는 것, 같은 한 단계를 다른 것으로 교체)을 사용함으로써 생산을 최적화하는 것은 하나의 대체가능한 공정으로 고려될 수 있으나 변경허가를 받아야 한다. 만약 2개 이상의 제조소가 사용된다면, 서로 다른 2개의 공정이 동시에 수행되는 것을 막기 위해서 제조소간 공정이 조화된 상태로 유지됨을 보증할 필요가 있다.

## 7. 제조규모의 확대(Scale-up)

오랜 시간과 많은 비용이 소모되는 시험을 반복하지 않기 위해서는, 실험실 규모에서 시생산 규모를 거쳐 상업생산 규모로 확대할 때, 적절하게 설계된 개발 및 공정최적화 연구기간 동안 정보를 수집하는 것이 필수적이다. 이런 정보는 품질의 변화없이 제조규모 확대를 달성할 수 있다는 점을 증명하는 근거가



된다.

배치 크기의 범주를 정하고자 한다면, 배치 크기의 차이가 최종제품 특성에 부정적인 영향을 주지 않는다는 점을 증명해야 한다. 공정이 제조규모에 독립적인 것으로 증명되지 않는 한, 허가 이후에 추가적인 제조규모 확대를 하려면 공정밸리데이션 계획에 기술된 공정변수들을 재밸리데이션할 필요가 있다.

## 8. 공정의 변경관리(Change Control)

밸리데이션된 공정을 변경할 경우 명확하게 정해진 변경관리 절차에 따라 실시한다. 품질(보증)부서 및 유관부서(생산부서 등)에서는 변경사항이 제품 품질에 미치는 영향을 조사하고 평가하여 필요한 경우 재밸리데이션의 실시 여부를 결정한다.

## 9. 참고문헌(References)

- 1) 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표 1] 의약품 제조 및 품질관리기준, [별표 1의2] 원료의약품 제조 및 품질관리기준, [별표 3] 생물학적제제 등 제조 및 품질관리기준
- 3) 「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」 [별표 1] 무균의약품 제조, [별표 2] 생물유래의약품의 원료 및 완제의약품 제조, [별표 13] 적격성평가와 밸리데이션
- 4) Guidance for Industry, Process Validation: General Principles and Practices (FDA, 2011.1)
- 5) Guideline on process validation for the manufacture of biotechnology-derived active substances and data to be provided in the regulatory submission(EMA, 2016.4)
- 6) Guideline on process validation for finished products-information and data to be provided in regulatory submissions(EMA, 2014.2)
- 7) ICH Q8 : Pharmaceutical Development (2009.8)

- 8) ICH Q9 : Quality Risk Management (2005.11)
- 9) ICH Q10 : Pharmaceutical Quality System(2008.6)
- 10) Validation of Pharmaceutical process (Informa Healthcare)

## <첨부 1> 일반적인 제조공정 밸리데이션 절차

### 1. 관련 용어의 정의

- 가. “밸리데이션 실시계획서(Validation Protocol, VP)”란 밸리데이션을 어떻게 실시할 것인가를 기술한 문서로서 측정해야할 변수, 판정기준, 특성 및 실시방법 등을 포함한 것을 말한다.
- 나. “밸리데이션 결과보고서(Validation Report, VR)”란 밸리데이션 실시 후 얻은 기록 및 결과와 이를 평가한 문서를 말한다.

### 2. 사전 준비 사항 확인

제조공정 밸리데이션을 수행하기 위하여 아래와 같은 사항을 확인한다. 해당 내용은 밸리데이션 실시 계획서에 포함 시키거나 또는 보고서에 포함하여 사전 준비사항들이 공정 밸리데이션 수행 이전에 완료되었는지를 확인한다.

- 가. 중요 설비, 시스템의 적격성 평가 결과 : 해당 설비, 시스템이 공정의 요구 사항에 따라 설계 (재질, 용량, 기능 및 구성) 되었는지와 해당 운전 범위 및 성능 요구사항에 부합하는지를 확인한다.
- 나. 작업원에 대한 교육 훈련 및 적격성 평가 결과 : 무균공정 작업자처럼 필요한 경우 제조 공정 밸리데이션에 참여하는 작업자 및 시험자에 대하여 해당 업무를 수행하기 위한 적절한 교육 및 적격성 평가를 완료하여야 한다.
- 다. 중요 제조지원설비 (제조용수, 공기조화장치, 압축공기, 질소가스 등)의 적격성 평가/밸리데이션 결과
- 라. 제조공정 밸리데이션에 사용될 분석법의 시험방법 밸리데이션 결과

### 3. 밸리데이션 실시계획서(VP) 작성

제조공정 밸리데이션 실시계획서에는 다음과 같은 항목 등을 포함하여 작성하고, 모든 관련 부서가 검토하고, 품질(보증)부서 책임자가 승인한다. 승인된 계획서를 변경하고자 할 때도 관련부서의 검토 후 품질(보증)부서 책임자가 승인한다.

가. 밸리데이션 목적

나. 제조공정 요약

다. 제조 조건: 공정 (운전) 변수, 공정 한도 기준, 원료약품 및 분량 등

라. 수집 대상 데이터, 데이터 평가 시점과 방법

마. 중요 공정 단계별 시험항목 (공정 중 시험, 출하 승인 시험, 특성 분석 시험 등) 및 허용 기준

바. 검체 채취 계획: 단위 작업 및 특성 요소별 검체 채취 시점, 주기 및 검체 채취량

사. 분석 방법 및 분석법 밸리데이션 목록

아. 밸리데이션 참여자 목록 및 교육기록

자. 실시 시간

차. 밸리데이션 결과의 적합여부를 판단할 수 있는 기준과 근거자료

카. 이탈 발생 시 대처 방법과 부적합 데이터의 처리 방법

#### 4. 제조공정 밸리데이션(PV) 실시

제조공정 밸리데이션은 승인된 밸리데이션 실시계획서에 따라 실시한다. 제조공정 밸리데이션 실시 중 이탈이 발생한 경우 밸리데이션 실시계획서에 정해진 절차 또는 이탈관리절차에 따라 처리하며 관련된 모든 부서가 그 타당성을 평가하고, 품질(보증)부서 책임자가 승인한다.

#### 5. 밸리데이션 결과보고서(VR) 작성

제조공정 밸리데이션을 완료하면 밸리데이션 실시계획서의 준수사항을 문서화하고 평가한 밸리데이션 결과보고서를 작성해야 한다. 제조공정 밸리데이션 수행과정에서 수집한 데이터를 검토대상에서 제외하고자 하는 경우에는 이에 대한 과학적 타당성에 대한 근거를 문서화 해야 한다. 밸리데이션 결과보고서에는 다음과 같은 항목 등을 포함하도록 한다.

가. 실시계획서에서 계획한 모든 항목들의 결과 및 평가

나. 평가 결과 해당 공정이 실시계획서에 규정된 조건에 부합하며 적절한 관리 상태에 있는지 여부에 대한 결론

- 다. 실시계획서에서 계획하지 않았던 사항 및 평가
- 라. 이탈, 기준이탈 또는 공정의 유효성에 영향을 주는 기타 정보에 대한 요약 및 고찰
- 마. 실시계획서 대비 모든 변경 사항 및 시정 사항 (기준서 개정 및 관리대책 등을 포함)

## 6. 공정 중 검체의 채취 및 분석방법

제조공정 밸리데이션에서는 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, 채취 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.

- 가. 검체채취 절차
- 나. 채취량
- 다. 검체채취 위치(공정을 대표하는 위치)
- 라. 검체채취 용기 및 도구
- 마. 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.

## <첨부 2> 밸리데이션에서의 품질위험관리(QRM) 적용

효과적이고 과학적인 제조공정 밸리데이션을 진행하기 위해서 품질위험관리를 활용을 고려할 수 있다. 이러한 품질위험관리 방법을 밸리데이션에 적용할 경우 검증 대상의 선정과 평가가 과학적인 기반에 의해 이루어 질 수 있고 제한된 시간과 자원(Resource)을 효과적으로 활용할 수 있다. 제조공정 밸리데이션에서 품질위험관리를 적용할 수 있는 방법에 대하여 다음과 같이 요약하였다. 이 방법의 적용은 해당 공정의 복잡성, 연구·개발의 능력, 실제 밸리데이션을 진행하는 조직의 가용 능력 등을 고려하여 그 적용 범위를 조정할 수 있다.

### 1. 품질위험관리(QRM) 관련 용어

- 가. “품질위험관리(Quality Risk Management)”란 제품 라이프사이클 전체에 걸쳐 의약품의 품질과 관련한 위험의 평가, 관리, 정보교환, 검토를 위한 체계적인 과정을 말한다.
- 나. "위험요소평가(Risk Assessment)"이란 위험 관리 과정 내에서 위험 관련 의사결정을 뒷받침하기 위해 정보를 정리하는 체계적 과정을 말한다.
- 다. “위험확인(Risk Identification)”이란 정보를 체계적으로 활용하여 위해 질문 또는 문제 기술 방식에 따라 위험의 잠재적 요소(위험 요소)를 파악하는 행위를 말한다.
- 라. “위험분석(Risk Analysis)”이란 파악된 위험 요소와 관련된 위험을 추정하는 것을 말한다.
- 마. “위험평가(Risk Evaluation)”란 양적 또는 질적 척도를 활용하여 정해진 위험 기준에 대비해 추정 위험을 비교하여 위험의 중요도를 결정하는 행위를 말한다.
- 바. “위험요소관리(Risk Control)”란 위험 관리 결정을 이행하는 행위를 말한다.
- 사. “위험감소(Risk Reduction)”란 위험의 발생 확률 및 위험의 강도 완화를 위한 행위를 말한다.

- 아. “위험수용(Risk Acceptance)”이란 위험을 수용하고자 하는 결정을 말한다.
- 자. “위험정보공유(Risk Communication)”이란 의사결정권자와 다른 이해관계자 간 위험과 위험 관리에 대한 정보 공유하는 것을 말한다.
- 차. “위험요소검토(Risk Review)”란 (적절한 경우에) 위험에 관한 새로운 지식과 경험을 고려하여 위험 관리 프로세스 결과의 검토 또는 모니터하는 것을 말한다.
- 카. “밸리데이션 종합계획서(Validation Master Plan, VMP)”란 밸리데이션을 적절히 실시하기 위하여 방법, 조직 및 실시대상 등 밸리데이션에 대한 전체적인 계획을 요약·정리한 것을 말한다.

## 2. 품질위험관리(QRM)를 위한 팀 구성

품질위험관리(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 품질위험관리(QRM)에 따라 제조공정 밸리데이션(PV)이 효율적으로 운영되는지를 확인하고 필요한 자원을 효율적으로 활용할 수 있도록 한다.

## 3. 위험요소진단(Risk Assessment)

이 단계에서는 생물의약품의 제조공정에서 위험성이 큰 부분은 위험을 확인하고 가정한 위험이 발생된 경우(위험요소 노출에 따른 위험분석 및 위험평가)의 위험요소진단을 진행한다. 이 위험요소진단 단계에서 고려해야 할 사항 3가지는 다음과 같다.

- 가. 무엇이 잘못될 것 같은가? (심사 대상)
- 나. 잘못될 가능성은 어느 정도인가? (발생 확률)
- 다. 잘못될 경우 그 심각성은 어느 정도인가? (심각성)

위험요소진단의 결과는 정량적인 추정이나 정성적인 기술이 될 수 있다. 위험평가 시 개별 공정 단계에서 위험의 발생 확률 및 심각성은 단순한 추측이

아닌 신뢰성 있는 데이터에 근거하는 바람직하고 이 경우 과거의 경험도 충분한 근거 데이터로 활용할 수 있다.

#### **4. 위험요소조절(Risk Control)**

이 단계는 위험수용(Risk Acceptance)과 위험을 가능한 수준으로 낮추는 위험 감소(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.

가. 위험이 수용 가능한 수준보다 높은가?

나. 위험을 제거하거나 낮추기 위해 필요 조치는 무엇인가?

다. 효과와 위험, 가용 자원 간의 적절한 균형을 위한 수준은 어느 정도 인가?

라. 파악된 위험을 관리하는 도중에 새로운 위험이 나타나는가?

#### **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 품질위험관리(QRM)의 전 단계에서 관련부서 또는 이해관계자간에 정보교환이 이루어 질 수 있다.

#### **6. 위험요소검토 및 문서화(Risk Review and Documentation)**

제조공정 밸리데이션(PV)에서 검증할 항목 및 관리 방법을 위해 실시한 품질 위험관리(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.

#### **7. 품질위험관리(QRM)의 분석방법**



위험관리 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 위험관리 분석방법을 사용 할 수 있다.

또한 상세적인 분석을 위험 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 품질위험관리(QRM) 개략도

