# 바이오의약품
# 품질관리 직무 이해

보건복지부
Ministry of Health and Welfare

한국보건복지인재원
KOREA HUMAN RESOURCE DEVELOPMENT INSTITUTE FOR HEALTH & WELFARE

Part 1 바이오의약품 GMP 기본개념 7

1-1 바이오의약품 GMP 관련 법규 및 규정 8
1-2 바이오의약품 GMP 조직구조 및 직무 역할 12

Part 2 바이오의약품 vs 합성의약품 품질 비교 21

2-1 품질관리 기준 및 관리 항목 차이 22
2-2 공정 중 관리(IPC)의 차이 25
2-3 사례분석을 통한 실무적 차이 27

Part 3 품질관리(QC) 세부 업무 31

3-1 품질관리 주요 공정별 시험 항목 32
3-2 바이오의약품 분석 기초 36
3-3 시험방법 및 시험기록서 작성 방법 44
3-4 기준 일탈(OOS)/경향 일탈(OOT)관리 48

Part 4 품질보증(QA) 세부업무 51

4-1 QA 핵심 실무(변경관리, 일탈관리, 교육 등) 52
4-2 GMP 문서 관리 64
4-3 데이터 완전성(Data Integrity, DI) 68

# 목차

Part 5 밸리데이션 실무이해 73

5-1 밸리데이션 개념 및 절차 74
5-2 컴퓨터 시스템 밸리데이션 개요 83

Part 6 GMP 시설 및 환경 관리 87

6-1 청정구역 관리, 위생 및 교차오염 관리 88
6-2 설비 밸리데이션 및 유틸리티 관리 94

Part 7 품질관리 직무사례 및 취업전략 105

7-1 산업현장 인터뷰, 실무사례 106
7-2 채용 시 요구역량과 준비방향 116

Part 8 참고문헌 125

8-1 참고문헌 126

# 표목차


[표 1] 바이오의약품 분류 8
[표 2] 바이오의약품 GMP 가이드라인 목록('20.10 기준) 10
[표 3] 바이오의약품 품질관리 시험실별 주요 업무 19
[표 4] 합성의약품과 바이오의약품 차이 22
[표 5] 합성의약품과 바이오의약품 품질특성 차이 23
[표 6] 합성의약품 주요 시험 항목 23
[표 7] 바이오의약품 주요 시험 항목 24
[표 8] 합성의약품 공정검사(IPC와 QC) 항목 25
[표 9] 바이오의약품 공정검사(IPC, QC) 항목 26
[표 10] 합성의약품과 바이오의약품 근본적 차이 27
[표 11] 합성의약품과 바이오의약품 개발 과정 차이 27
[표 12] 합성의약품과 바이오의약품 제조공정 차이 28
[표 13] 합성의약품과 바이오의약품 품질관리 차이 28
[표 14] 복제의약품과 동등생물의약품 차이 29
[표 15] 바이오의약품 주요 공정별 품질 관리 시험 34
[표 16] 고성능액체크로마토그래피 시험 분류 38
[표 17] 기준 일탈과 경향 일탈 차이점 50
[표 18] 변경관리 대상 분류표 56
[표 19] 교육구분에 따른 작업원의 분류표(예시) 62
[표 20] 교육의 종류와 교육방법(예시) 63
[표 21] 시험방법 밸리데이션 파라미터 79
[표 22] 등급에 따른 부유입자 허용 미립자 농도 90
[표 23] 청정도 등급에 따른 미생물 오염에 대한 권장 한계 기준 90
[표 24] 제조용수 및 청정증기의 품질규격 101
[표 25] 제조용수의 검체채취 주기 예시 101

# 그림목차


[그림 1] 바이오의약품 GMP 조직 (예시) 12
[그림 2] GMP 제조소(공장) 세부조직 구성도 (예시) 14
[그림 3] GMP 위원회 조직도 (예시) 15
[그림 4] 제조(생산)부서의 파트별 주요 업무(예시) 16
[그림 5] 일반적인 품질관리 조직 17
[그림 6] 바이오의약품 제조공정 및 중요 포인트(Key로 표시) 32
[그림 7] 고성능액체크로마토그래피(HPLC) 구조 37
[그림 8] 가스크로마토그래프 구조 38
[그림 9] 생물학적 활성분석 (예시) 42
[그림 10] 효소면역분석의 세가지 방법 42
[그림 11] 생물학적활성 역가의 통계적 분석 43
[그림 12] Hierarchy of GMP Documents 44
[그림 13] 시험방법서 (예시) 46
[그림 14] 시험기록서(예시) 47
[그림 15] OOS/OOT Flow chart 48
[그림 16] 품질보증 기본 요소 52
[그림 17] 변경 관리의 일반적인 절차 57
[그림 18] 일탈 관리의 일반적인 절차 59
[그림 19] GMP 문서의 계층구조 65
[그림 20] 문서의 변경관리 절차 66
[그림 21] 적격성평가 Life Cycle 76
[그림 22] 다양한 운영환경에서 컴퓨터화 시스템의 구성 요소 관계도 84

Part 1

# 바이오의약품 GMP 기본개념

1-1 바이오의약품 GMP 관련 법규 및 규정
1-2 바이오의약품 GMP 조직구조 및 직무 역할

# 1-1 바이오의약품 GMP 관련 법규 및 규정

바이오의약품(생물의약품, biopharmaceutical)이란 살아 있는 생명체에서 직접 얻어진 의약품 또는 그 생물이 가진 생물학적 특징을 이용하여 제조된 의약품으로 질병의 예방과 진단 및 치료에 이용되는 물질을 총칭한다. 여기에는 화학적으로 특정될 수 있는 항생제, 효소저해제, 아미노산, 탄수화물 등 저분자량의 대사산물은 포함되지 않으며, 백신과 혈액제제 및 혈액 단백질 등이 대표적인 바이오의약품으로 분류되어왔다. 흔히 생물로부터 유래한 의약품들은 생물의약품, 생명공학의약품, 생물학적제제, 바이오의약품 등 다양한 이름으로 불리고 있으며, 이러한 용어들은 교대로 사용되기 때문에 서로 다른 의미로 받아들여질 수 있다.

**[표 1]** 바이오의약품 분류

| 분류 | 정의 |
|---|---|
| 생물학적 제제 | 생물체에서 유래된 물질이나 생물체를 이용하여 생성시킨 물질을 함유한 의약품으로써 물리적·화학적 시험만으로는 그 역가와 안전성을 평가할 수 없는 제제로, 백신, 혈장분획제제, 독소·항독소 등을 포함<br>• 백신: 치료 목적의 의약품과 달리 감염병의 예방을 위하여 건강한 영·유아나 일반인 등 불특정 다수에게 접종하는 의약품<br>• 혈장분획제제: 혈장을 원료로 일련의 제조 과정을 거쳐 얻어진 의약품<br>• 혈액제제: 혈액을 원료로 하여 제조한 「약사법」 제2조에 따른 의약품으로, 전혈, 농축적혈구, 신선동결혈장, 농축혈소판, 그밖에 보건복지부령으로 정하는 혈액 관련 의약품 등을 포함<br>• 독소·항독소: 보툴리눔 균에서 생산·분리·정제한 신경독소를 주성분으로 하는 제제 또는 항독소 기반 의약품 |
| 유전자재조합 의약품 | • 유전자조작 기술을 이용하여 제조되는 펩타이드 또는 단백질 등을 유효성분으로 하는 의약품을 뜻함<br>• 항체의약품, 펩타이드, 또는 단백질의약품 의약품 등을 포함 |
| 세포배양 의약품 | • 세포배양기술을 이용하여 제조되는 펩타이드 또는 단백질 등을 유효성분으로 하는 의약품 |
| 동등생물의약품 (바이오시밀러) | • 이미 제조판매 또는 수입품목 허가를 받은 품목과 품질 및 비임상, 임상적 비교 동등성이 입증된 의약품 |
| 개량생물의약품 (바이오베터) | • 아래 어느 하나에 해당하는 변경으로 이미 허가된 생물의약품에 비해 안전성·유효성 또는 유용성(복약 순응도·편리성 등)을 개선되었거나 의약 기술에 있어 진보성이 있다고 식품의약품안전처장이 인정한 의약품<br>– 유효성분의 종류 또는 배합 비율<br>– 투여 경로<br>– 제제학적 개선을 통한 제형, 함량 또는 용법, 용량<br>– 명백하게 다른 효능 효과를 추가 |

| 분류 | 정의 |
|---|---|
| 첨단바이오 의약품 | [약사법] 제2조 제4호에 따른 의약품<br>• 세포치료제: 사람 또는 동물의 살아 있는 세포를 체외에서 배양 · 증식하거나 선별하는 등 물리적, 화학적 또는 생물학적 방법으로 조작하여 제조한 의약품<br>• 유전자치료제: 유전물질의 발현에 영향을 주기 위하여 투여하는 것으로서 유전물질을 함유한 의약품 또는 유전물질이 변형 · 도입된 세포를 함유한 의약품<br>• 조직공학제제: 조직의 재생, 복원 또는 대체 등을 목적으로 사람 또는 동물의 살아 있는 세포나 조직에 공학기술을 적용하여 제조한 의약품<br>• 첨단바이오융복합제제: 세포치료제, 유전자치료제, 조직공학제제와 「의료기기법」 제2조제1항에 따른 의료기기가 물리적 · 화학적으로 결합(융합, 복합, 조합 등을 포함한다)하여 이루어진 의약품 |

출처: 첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률(법률 제17472호), 혈액관리법(법률 제16732호), 의약품 등의 안전에 관한 규칙(총리령 제1641호) [별표5], 생물학적제제 등의 품목허가심사 규정(식품의약품안전처고시 제2020-82호) 보툴리눔 독소 제제의 심사자료 작성 해설서[민원인 안내서], 식품의약품안전처 (2015.6),「첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 규칙」온라인 공청회 자료, 식품의약품 안전처 (2020.5.)—식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 홈페이지

바이오의약품들은 주로 주사제로 환자에 투여하기 때문에 반드시 무균상태를 유지하여야 한다, 그러나 재조합 단백질, 세포 및 유전자들은 가열멸균, 가스멸균 또는 이온화 조사멸균법 등을 실시할 수 없어서 최초 제품에 대한 멸균이 불가능한 경우가 대부분이다. 따라서 바이오의약품들은 제조 시부터 무균상태로 제조되고, 생산설비나 부형체 들은 별도로 멸균하여 바이오의약품의 생물부하(bioburden)를 최소화하여야 한다.

바이오의약품 관련 GMP 규정들은 의약품의 안전성 측면에서 강조되고 있으며 약사법 시행규칙, 의약품 등의 안전에 관한 규칙, 첨단재생바이오법, 원료 혈장 실태조사 및 보고에 관한 규정 등이 바이오의약품 GMP의 대표적인 규정들이라고 볼 수 있다. 이러한 바이오의약품 관련 규정들은 식품의약품안전처 홈페이지 중 의약품 안전나라를 살펴보면 GMP 규정, 특정제제 등 의약품 전반에 해당하는 가이드라인을 국가별로 살펴볼 수 있다.

특히, 첨단바이오의약품과 혈장분획제제들은 의약품 제조뿐만 아니라 원료의 채취 및 이송 단계에서 교차오염, 외래성 바이러스의 오염 등을 방지할 수 있는 환경을 유지하여야 한다.

바이오의약품 GMP 규정은 2010.10 한국바이오협회와 GMP 분과에서 정리한 “바이오의약품 GMP 규정 모음집”을 참고한다. 이 모음집은 약사법, 첨단재생바이오법, 의약품 등의 안전에 관한 규칙, 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 규칙 등 바이오의약품 관련 혈액제제, 백신제제, 유전자재조합의약품, 첨단바이오의약품 제조 및 품질관리 기준을 정리하여 제공하고 있다. 또한, 첨단바이오의약품도 별도로 GMP 규정에 대한 모음집을 발간해서 제공하고 있다. 바이오의약품 관련 국내와 글로벌 가이드라인은 [표 2]를 참고한다.

[표 2] 바이오의약품 GMP 가이드라인 목록('20.10 기준)

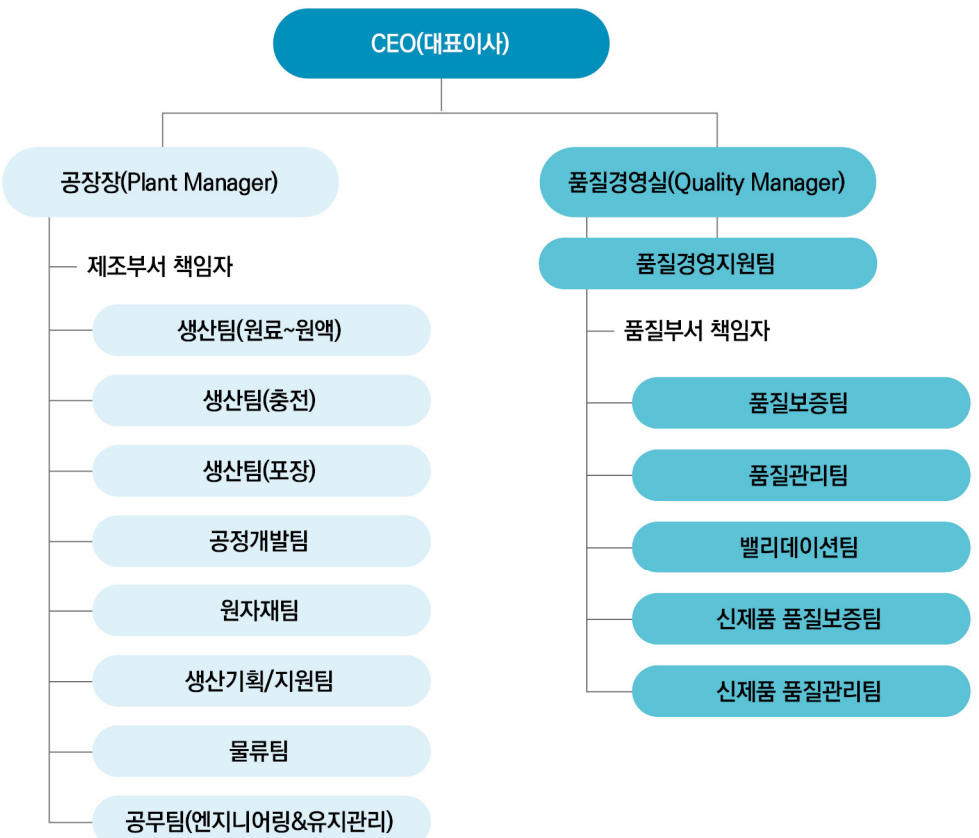
| 연번 | 명칭 | 담당부서 | 발간일 | 비고 |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 완전의약품 제조 및 품질관리기준(GMP) 가이던스(제2개정판 및 추보) [민원인 안내서] | 의약품품질과 | 2018. 4. 26. | 국내 |
| 2 | 원료의약품 제조 및 품질관리기준 가이던스 [민원인 안내서] | 의약품품질과 | 2020. 3. 20. | 국내 |
| 3 | 바이오의약품 서류 기반 GMP 평가 지침 | 바이오의약품품질관리과 | 2020. 1. 1. | 국내 |
| 4 | 바이오의약품 허가 신청 시 GMP 평가 지침 | 바이오의약품품질관리과 | 2020. 1. 1. | 국내 |
| 5 | 바이오의약품 제조공정 밸리데이션 가이드라인 [민원인 안내서] | 바이오의약품품질관리과 | 2016. 9. 30. | 국내 |
| 6 | 생물학적제제등 제조 및 품질관리기준(GMP) 해설서 [민원인 안내서] | 바이오의약품품질관리과 | 2019. 11. 29. | 국내 |
| 7 | 생물학적제제 제조·품질관리 생물안전 가이드라인 [민원인 안내서] | 바이오의약품품질관리과 | 2018. 9. 5. | 국내 |
| 8 | 첨단바이오의약품 제조 및 품질관리기준 가이드라인 [민원인 안내서] | 바이오의약품품질관리과 | 2020. 2. 25. | 국내 |
| 9 | 세포치료제 제조 및 품질관리기준 가이드라인 | 바이오의약품품질관리과 | 2016. 5. 20. | 국내 |
| 10 | 혈액제제 GMP 표준문서 모델 [민원인 안내서] | 바이오의약품품질관리과 | 2018. 10. 19. | 국내 |
| 11 | 혈액제제 제조 및 품질관리기준(GMP) 해설서 [민원인 안내서] | 바이오의약품품질관리과 | 2017. 5. 31. | 국내 |
| 12 | 폴리오 백신 제조소 생물안전가이드라인 | 바이오의약품품질관리과 | 2020. 5. 28. | 국내 |
| 13 | 결핵 백신 제조소 생물안전가이드라인 | 바이오의약품품질관리과 | 2020. 5. 28. | 국내 |
| 14 | Q11 Q&As Questions & Answers: Selection and Justification of Starting Materials for the Manufacture of Drug Substances | (ICH) | 2017. 8. 23. | 해외 |
| 15 | Q7 Q&As Questions and Answers: Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients | (ICH) | 2015. 6. 10. | 해외 |
| 16 | Q11 Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities) | (ICH) | 2012. 5. 1. | 해외 |
| 17 | Q10 Pharmaceutical Quality System | (ICH) | 2008. 6. 4. | 해외 |
| 18 | Q5E Comparability of Biotechnological/ Biological Products Subject to Changes in their Manufacturing Process | (ICH) | 2004. 11. 18. | 해외 |

| 연번 | 명칭 | 담당부서 | 발간일 | 비고 |
|---|---|---|---|---|
| 19 | Q7 Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients | (ICH) | 2000. 11. 10. | 해외 |
| 20 | Guidance on Classification of GMP Deficiencies | (PIC/S) | 2019. 1. | 해외 |
| 21 | PIC/S GMP Guide (Introduction) | (PIC/S) | 2018. 7. | 해외 |
| 22 | PIC/S GMP Guide (Part I: Basic Requirements for Medicinal Products) | (PIC/S) | 2018. 7. | 해외 |
| 23 | PIC/S GMP Guide (Part II: Basic Requirements for Active Pharmaceutical Ingredients) | (PIC/S) | 2018. 7. | 해외 |
| 24 | PIC/S GMP Guide (Related Annexes) | (PIC/S) | 2018. 7. | 해외 |
| 25 | PIC/S Guidelines on Excipient GMP Risk Assessment | (PIC/S) | 2018. 7. | 해외 |
| 26 | Validation of Asept ic Processes | (PIC/S) | 2011. 1. | 해외 |
| 27 | Good Practices for Computerised Systems in Regulated GXP Environments | (PIC/S) | 2007. 9. | 해외 |
| 28 | Isolators Used for Aseptic Processing and Sterility Testing | (PIC/S) | 2007. 9. | 해외 |
| 29 | PIC/S GMP Guide for Blood Establishments | (PIC/S) | 2007. 9. | 해외 |
| 30 | PIC/S Guide to Inspect ions of Source Plasma Establishments and Plasma Warehouses (Inspection Guide) | (PIC/S) | 2007. 9. | 해외 |

출처: 바이오의약품 GMP 규정 모음집, 한국바이오협회 GMP 분과

## 1-2 바이오의약품 GMP 조직구조 및 직무 역할

바이오의약품 제조회사(이하, 제약사)는 GMP 수행을 위한 조직으로 구성되어 있으며, 일반적인 바이오 제약회사의 GMP 부서는 공정개발부서, 품질경영부서(QA/QC), 생산(원료, 완제), 제조지원부서, 연구부서 등으로 구분된다. 의약품의 제조 및 품질(보증)관리를 주관하는 부서는 생산 및 품질경영부서이며 바이오의약품)의 조직구조는 아래 그림을 참조한다.




[그림 1] 바이오의약품 GMP 조직 (예시)

바이오의약품 제조소(*제약회사 GMP 공장을 통칭함.)의 조직 구성은 관련 법규에 따라 아래와 같이 구성한다. 의약품 제조업체는 관련 법규(*의약품 등의 안전에 관한 규칙 별표1. 의약품 제조 및 품질관리 기준, 3. 조직)에 따라 조직을 갖추어야 하며, 의약품 제조소의 GMP 조직은 크게 3가지 부서로 나눌 수 있으며, 제조부서, 품질부서, 제조지원부서로 나눌 수 있다.

### ○ 제조(생산)부서

제조부서는 주로 제품 생산이 이루어지는 부서를 의미하며, 세부적으로 원료의약품(DS, drug substance)제조, 완제의약품(DP, drug product) 제조, 완제의약품 포장으로 나눌 수 있다. 원료의약품 제조부서는 원료의 입고, 배양, 유효물질의 분리와 정제를 수행하는 부서이며, 완제의약품 제조부서는 원료의약품을 최종 제형으로 만들어 유리용기, 프리필드시린지, 멸균백 등에 충전하는 공정을 수행한다. 포장부서는 품질검사가 완료된 후 기 허가받은 인서트를 첨부하여 전용 포장 용기에 포장을 수행하는 업무를 수행한다.

### ○ 품질관리부서

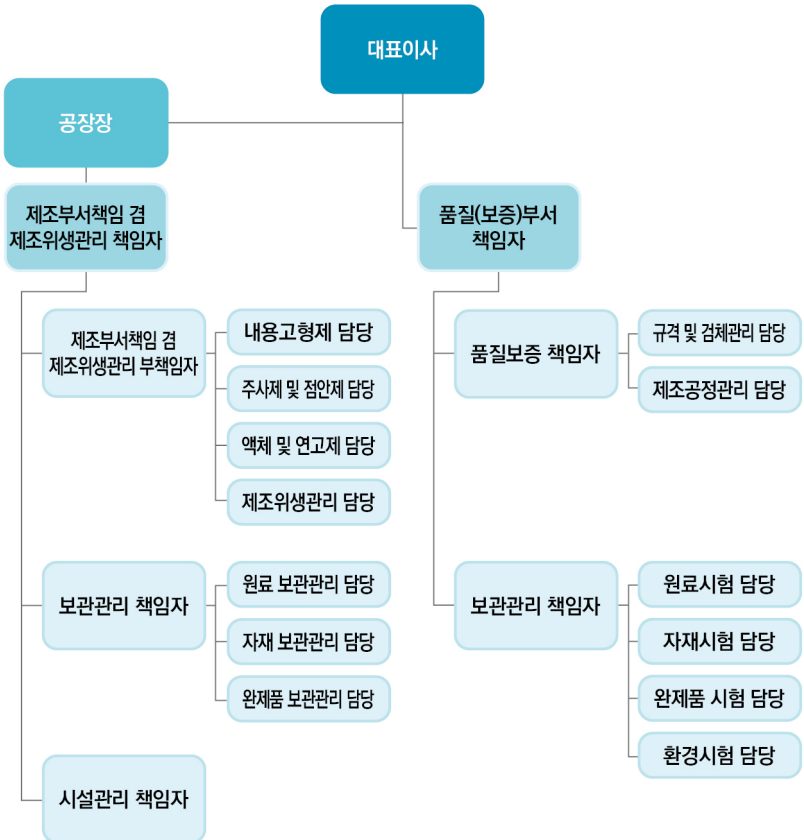
품질관리부서는 품질검사(QC, quality control)와 품질보증(QA, quality assurance), 밸리데이션(Validation) 부서로 나눌 수 있다.

### ○ 제조지원부서

제조지원부서는 제조관리(생산 계획 및 출하일정 관리, 원자재 관리), 제조시설 관리(공무), 물류팀 등으로 세분화할 수 있다.

### ○ GMP 조직

제조소의 GMP 운영 조직 중 제조부서(의약품 원료 및 완제 생산 부서를 의미)와 품질부서(품질관리, 품질보증)는 의약품 품질을 결정짓는 양대 부서로서 독립적으로 운영될 수 있도록 책임과 권한을 분명히 구분한다. 독립적인 운영을 위해서는 각각의 부서장(제조부서 책임자, 품질부서 책임자)이 서로 다른 사람(겸직 금지)이어야 하며, 특히 품질부서 책임자는 일반적으로 경영진의 직속 부서로서 조직의 체계상 생산 부서의 최상위 책임자인 공장장에게 보고하는 것이 아니라 경영진(대표이사 또는 품질경영 책임자)에게 직접 보고하는 체계를 수립해야 한다. GMP 운영 조직(제조소 GMP 조직, GMP 운영위원회)과 중요 직책의 업무분장은 문서로 규정한다. GMP 제조소 조직의 세부 구성은 아래 그림을 참조한다.

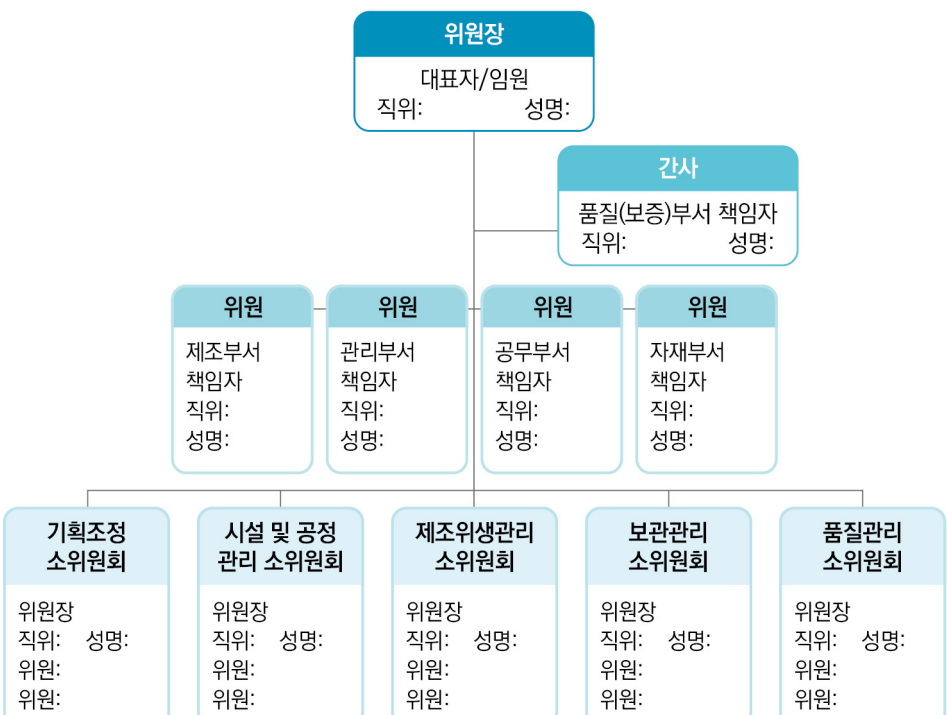



[그림 2] GMP 제조소(공장) 세부조직 구성도 (예시)

### ○ GMP 운영위원회

- 의약품의 품질을 보증하기 위하여 GMP 위원회를 구성한다. 위원장은 대표자 또는 제조소를 총괄하는 권한이 있는 사람(일반적으로 공장 장)으로 한다. 그 구성원은 제조소(공장) 조직상의 업무분장과 관련이 있는 업무를 맡아야 한다. 필요하면 소위원을 둘 수 있으나 소규모의 공장에서 필요 이상 조직을 복잡하게 하지 않도록 주의한다. 최근 PIC/S에서는 컨설턴트의 요건과 관리해야 할 사항을 제시하고 있다. 위원회의 결정 사항은 각 부서가 공동으로 기획하거나 결정하여야 할 일 또는 회사의 GMP 정책을 결정하는 일에 국한한다. 위원회의 임무를 제조소(공장) 조직상의 임무와 중복시켜 모든 것을 위원회에서 결정하게 하여 업무 효율을 저하하지 않아야 한다.
- GMP 위원회는 간사는 보통 품질보증부서 책임자가 맡게 되며, 위원장과 간사를 대표이사가 위촉하고, 제조부서 책임자, 보관부서 책임자, 시설관리 책임자 등을 포함한다. 이들은 각 소위원회 위원장이 된다. GMP 위원회는 GMP 운영에 관한 사항을 기록하고 조정하여, 시설 및 공정관리, 제조위생관리, 보관관리, 품질관리 및 품질보증 등의 사안에 대해 심의한다.

- 필요한 소위원회를 운영할 수 있는데 보통 기획 조정 소위원회, 제조위생 관리, 보관관리 소위원회, 시설 및 공정관리 소위원회 운영한다.
- 기획조정 소위원회는 각 소위원회의 업무를 조정하며, GMP 관련 기준 및 규정의 제정, 개정, 폐기하고, GMP 자율점검, 작업원의 교육 계획 수립 및 성과측정, 기타 기획관의 업무를 담당한다.
- 일반적으로 제조위생관리 소위원회는 제조위생관리, 작업소의 청정도관리, 공정 중 미생물 등의 오염관리, 작업원의 위생관리와 기타 위생관리 업무를 담당한다.
- 보관관리 소위원회는 보관소의 관리, 입고 및 출고관리, 보관관리와 기타 위생관리 업무를 담당한다.
- 품질관리 소위원회는 품질관리 시설의 관리, 원자재 및 완제품의 품질 관리, 품질관리 사항의 연구 및 지원, 불만처리, 반품처리와 기타 품질관리 관련 업무를 담당한다.
- 시설 및 공정관리 소위원회는 제조시설관리, 제조공정관리, 제조에 사용되는 설비 및 기계 기구의 적격성평가와 기타 시설 및 공정관리 업무를 담당하며, GMP 위원회 조직의 구성은 아래 그림을 참조한다.




※ 이 위원회 조직은 회사의 규모에 따라 위원의 수와 소위원회의 종류를 조정할 수 있다.

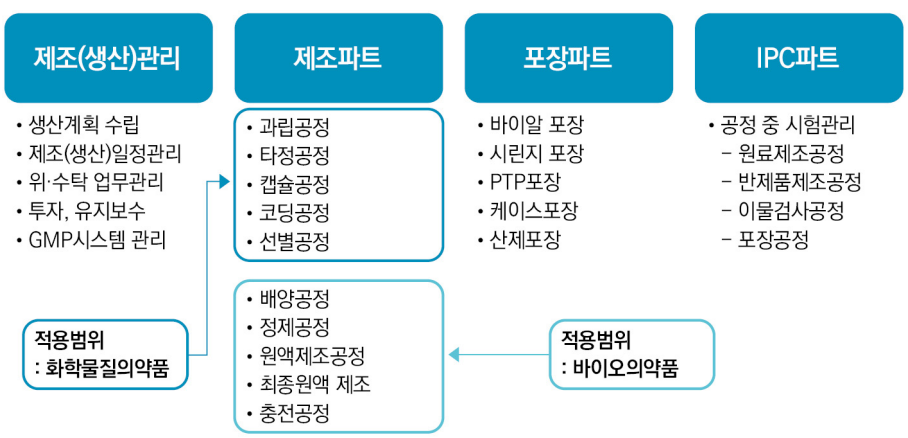
[그림 3] GMP 위원회 조직도 (예시)

### ○ 제조부서 조직 구성 및 역할

의약품은 크게 합성의약품과 바이오의약품으로 분류되며, 바이오의약품을 제조하는 부서는 원료의약품(DS; drug substance)과 완제의약품(DP; drug product)을 제조하는 부서로 나눌 수 있으며, 원료의약품 부서는 배양 공정(upstream process)과 정제공정(downstream process)으로 나눌 수 있다.

- 완제의약품 부서는 최종원액 제조공정, 충전공정, 포장공정, 공정관리 등으로 나누어지며, 제조 일정 및 제조 수량 등 제조부서의 전반적인 운영은 제조(생산) 지원 관리부서에서 업무를 맡아 진행한다.
- 공정파트는 의약품의 원료 및 완제품을 제조하는 부서이며, 화학물질 의약품과 바이오의약품의 특성에 따라 세부적인 공정은 다른 형태로 진행된다. 단, 무균의약품의 경우는 공통적으로 최종원액 제조공정과 충전 공정은 동일한 방법으로 진행되며, 세부 공정은 제품의 특성을 반영하여, 제조·품질에 영향을 미치지 않는 조건을 설정하여 공정을 진행한다.
- 포장파트의 경우 의약품이 최종 용기에 충전된 후 라벨 부착 및 제품의 특성을 반영하여 포장하는 업무를 진행한다.
- 공정관리(IPC)파트는 제조공정 단계별 제조·품질을 확인하는 시험을 진행하여 적부를 판정하고, 다음 단계로 제조 업무 진행을 결정하는 역할을 담당한다.

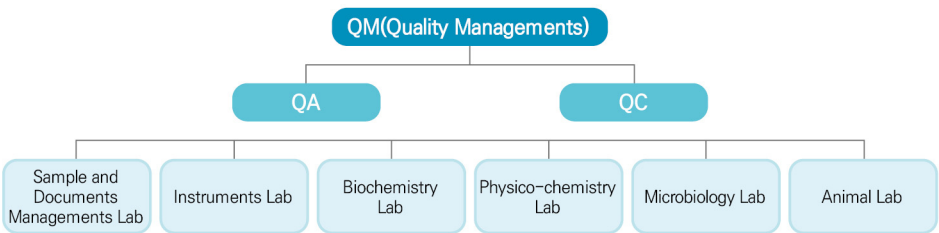
회사의 규모나 특성에 따라, 부서의 구성은 다를 수 있으나, 기본적인 업무는 GMP 기준에 적합한 범위 내에서 동등하게 적용된다. 제조(생산)부서의 파트별 업무는 아래 그림을 참조한다.




[그림 4] 제조(생산)부서의 파트별 주요 업무(예시)

### ○ 품질관리 조직 구성 및 역할

바이오의약품 품질관리 조직은 아래의 그림과 같이 시험실을 특성에 따른 조직으로 구성을 할 수 있다.




[그림 5] 일반적인 품질관리 조직

품질경영본부/실(quality managements headquater/department, QM)은 품질 보증팀과 품질관리팀을 모두 포함하는 조직으로 바이오의약품을 생산하는 회사의 GMP 관련 모든 사항을 책임지고 관리하는 부서이다. 품질관리팀의 주요 업무와 시험 특성에 따라 실험 특성에 따라 조직을 구성한다. GMP에서 강조하는 의약품의 안전성(safety)과 유효성(efficacy) 관련한 품질 평가 항목에 따른 시험은 다음과 같다.

- 의약품의 안전성 관련 분석 시험

  안전성과 관련된 시험은 의약품 제조에서 유래 되는 불순물 분석과 오염 물질에 대한 분석 시험이 해당한다. 불순물은 공정 관련 불순물과 제품 관련 불순물로 분류할 수 있다. 공정 관련 불순물은 상위 제조공정(upstream) 및 하위 제조공정(downstream)에서 유래 되는 불순물로 세포기질(숙주유래 단백질 또는 DNA), 배양 공정에서 발생 될 수 있는 유도물질, 항생제 또는 배지 성분 등을 예로 들 수 있다. 제품 관련 불순물은 제조 또는 제품 보관 중에 발생하는 분자의 변화된 물질을 말하며, 전구체와 일부 분해 산물로 생물학적활성, 유효성 및 안전성에 특성을 갖지 않는다. 불순물의 분석은 HPLC, capillary electrophoresis와 같은 정밀 기기분석 시험, 이화학적 분석시험 및 생물학적 분석 시험 등 다양하다, 공정 중 오염물질은 화학 또는 생화학적 물질 그리고 미생물과 같이 제조공정 동안 외부에서 유입되는 오염물질을 말한다. 외래성 바이러스나 마이코 플라즈마 오염과 같이 특별한 경우 포함된다.

- 의약품의 유효성 관련 분석 시험

  유효성 분석은 바이오의약품이 정해진 생물학적 효과를 달성하는 제품의 특정 능력 또는 역량을 보여줄 수 있는 생리활성을 분석하는 시험으로 동물 기반 생물학적 분석법, 세포배양 기반 생물학적 분석법, 그리고 생화학적 분석법을 말한다.

- 면역학적 특성 분석시험

  면역학적 특성분석 시험은 항체가 목적 산물인 경우, 친화력, 결합 활성, 면역반응을 결정하기 위해 정제된 항원과 항원에 대한 항체 결합 측정법을 수행하는 것으로 웨스턴블럿, ELISA와 같은 면역학적인 시험방법을 말한다.

○ **바이오의약품의 품질관리 조직은 의약품의 안전성, 유효성 및 면역학적 특성을 확인할 수 있는 조직으로 구성되며, 각 시험실별 주요 업무는 아래와 같다.**

- 검체와 문서관리

  검체 및 문서관리는 생산 부서에 발생하는 공정 중 물질과 완제의약품 검체(시험용 검체, 안정성 검체, 보관용 검체)를 접수하고 각 시험실의 시험자들에게 배포하는 역할을 담당한다. 또한, 각 시험실에서 시험 결과에 대한 기록을 취합하여 제품별 시험 성적서를 작성하며 시험 일정 관리 업무를 수행한다. 그 외 보관용 검체 보관소 및 안정성 검체 보관소 등을 관리하고 필요시, 품질관리 전체 장비를 관리할 수 있다.

- 정밀분석기기 시험실

  정밀분석기기 시험실은 HPLC, GC, AAS, IR 등과 같은 정밀 분석 장비를 이용하여 의약품의 함량, 순도, 불순물의 잔존량 분석과 시약급 원자재의 약전(KP, EP, USP 등) 입고 시험을 한다.

- 생화학 분석 시험실

  생화학분석 시험실은 ELISA, 면역확산(immunodiffusion), 웨스턴 블럿과 같은 면역학적 시험과 SDS-PAGE, 단백질 함량과 같은 생화학적 분석 시험을 한다.

- 미생물 분석 시험실

  미생물 분석 시험실은 제조공정 및 완제품의 미생물학적 오염을 확인하는 시험을 한다. 바이오의약품 제조공정의 주요 미생물학적 오염원은 미생물, 바이러스, 그리고 마이코플라즈마 등이 있다. 주요 미생물학적 오염원을 확인하기 위해 약전 일반 시험법 중 무균시험, 미생물 한도시험, 엔도톡신 시험을 실시하고 생물학적활성을 확인하기 위해 세포배양 시험을 한다. 일부 세포치료제 및 첨단바이오의약품의 경우 배양법을 이용한 마이코플라즈마 시험과 외래성 바이러스 시험을 한다. 또한, 생물의약품의 경우 입고되는 원료에 대한 특정 바이러스 스크리닝 검사 및 공정 중 바이러스 검사를 한다. 특히 미생물 시험은 외부의 미생물 오염을 방지하기 위한 청정도가 관리되는 별도의 시험실에서 이루어져야 하고, 세포배양 및 바이러스 시험실은 생물안전이 보증되는 특수 시험실에서 이루어져야 한다. 단 미생물과 세포 배양 시험실은 교차오염을 방지하기 위해 각각 독립적인 공간에서 이루어져야 한다.

- 이화학분석 시험실

이화학분석 시험실의 주요 시험은 의약품 제조에 사용되는 원부자재의 입고 시험을 한다. 원부자재는 크게 1차 포장자재(제품 용기 및 마개), 부자재(시약류, 자재, 소독제), 2차 포장자재 및 라벨로 분류된다. 따라서 이화학 시험실은 의약품 제조소에 입고되는 모든 원부자재의 검체채취와 시험을 수행하고 있어 원부자재의 생산 부서 출하와 직접적 연관되어 있다고 볼 수 있다. 원부자재의 검체 채취는 통계적인 방법을 이용하여 검체를 채취하고 입고 시험은 약전(KP, EP, USP)에 따라 시험한다. 특히 원부자재의 검체 채취는 제조소의 원부자재 팀에 별도의 검체 채취실 두어 실시한다. 검체 채취 시설은 미생물학적 오염을 방지하는 청정도가 유지되는 시설(청정도 C등급 이상), 유독성 원자재 채취를 위한 후드, 부유 분말을 제거하기 위한 집진 시설을 갖추고 있어야 한다.

- 동물 실험실

동물 실험실은 실험동물을 관리하는 인원과 동물시험을 수행하는 인원으로 나누어진다. 바이오의약품 동물시험은 마우스, 기니픽, 토끼가 주로 사용된다. 동물 실험실은 온도, 습도, 차압이 유지되고 진동을 방지하기 위해 설계된 독립적인 건물에서 실시되는 것이 권장되고 있다. 동물 관리의 주요 업무는 실험동물 입고 검사(미생물학적 검사), 순화, 사육 업무와 시험 업무로는 이상독성부정시험과 발열성분석시험, 역가시험 등이 있다. 동물 시험실 운영은 수의사 자격을 득한 인원이 운영해야 하며 우수 동물 실험실 관련 규정을 준수해야 한다.

**[표 3]** 바이오의약품 품질관리 시험실별 주요 업무

| Lab | 주요 시험 및 업무 | 구분 |
|---|---|---|
| 검체 및 문서관리 | • 검체 접수 및 배포<br>• 시험기록서 취합 및 시험 성적서 작성<br>• 보관품 및 안정성 검체 관리<br>• 품질문서 관리<br>• 교육 관리 | - |
| 정밀분석기기 시험실 | • HPLC시험, GC시험, AAS시험<br>• Capillary electrophoresis, ICP, IR 시험 | 안전성/유효성 |
| 생화학시험실 | • ELISA 시험, Immunodiffusion,<br>• Protein contents test, pH, Osmolarity,<br>• 질량편차, 함량 편차, SDS-PAGE | 유효성 |
| 이화학시험실 | • 원부자재 입고 약전 시험(KP, EP, USP)<br>• 제조용수 이화학 시험<br>• 원부자재 검체 채취 | 안전성/유효성 |

| Lab | 주요 시험 및 업무 | 구분 |
|---|---|---|
| 미생물시험실 | • 무균시험, 미생물한도시험, 엔도톡신시험,<br>• 세포배양 시험, 바이러스 배양시험<br>• 균동정 시험, 제조환경/제조용수 시험 | 안전성 |
| 동물시험실 | • 이상독성 부정시험, 발열 시험, 역가시험<br>• 동물 관리 | 안전성/유효성 |

Part 2

# 바이오의약품 vs 합성의약품 품질 비교

2-1 품질관리 기준 및 관리 항목 차이
2-2 공정 중 관리(IPC)의 차이
2-3 사례분석을 통한 실무적 차이

## 2-1 품질관리 기준 및 관리 항목 차이

바이오의약품과 합성의약품의 품질 비교를 위해서는 두 의약품의 차이를 살펴봐야 한다. 아래의 표는 합성의약품과 바이오의약품의 차이를 보여준다.

**[표 4]** 합성의약품과 바이오의약품 차이

| | 합성의약품 | 바이오의약품 |
|---|---|---|
| 원료 | 합성화학물질 | 생명체유래 물질(세포, 조직, 유전물질 등) |
| 원료의 고려사항 | 품질(시험분석으로 확인 가능) | 시험분석으로 확인 가능한 품질 외에 공여(기증)자의 동의 등 윤리성, 감염질환 확인 등 안전성 확보 필요 |
| 구조 | 물리화학적 특성이 명확한 저분자 구조 | 정확한 특성 분석이 불가능하고, 활성과 구조가 일정하지 않음 |
| 제품의 안정성 | 대부분 온도·빛 등 환경에 안정적 | 온도·빛·pH 등 외부 환경에 민감, 미생물 오염에 취약 |
| | 대부분 36개월 | (세포 치료제 사례) 대부분 3일 이내<br>(유전자 치료제 사례) 영하 135℃에서 24개월 |
| 제조 | 간단한 화학적 합성으로 대량생산 | 복잡한 제조과정의 맞춤형 소량 생산 |
| | 원료, 공정, 설비 변화가 품질에 끼치는 영향이 비교적 적음<br>(제조공정의 변이성이 매우 낮음) | 원료, 공정, 설비의 변화가 의약품 자체를 변화<br>(제조공정의 변이성이 매우 높음) |
| | 상대적으로 복제가 쉽고 낮은 제조비용 | 복제가 불가능하고 높은 제조비용 |
| 치료 효과 | 비교적 명확한 약리 메커니즘, 대다수 사람에게 일관적 효과 기대 | (세포 치료제) 약리 메커니즘이 불확실<br>(유전자 치료제) 복합적인 메커니즘<br>환자에 따른 맞춤형 치료 가능 |
| | 대부분 질병의 증상 개선에 그침 | 질병의 근본적인 원인치료 가능 |
| 안전성 | 약물 특이적이거나 약물 대사와 관련된 이상반응 | 생명체유래 물질로 고유독성은 낮으나 면역거부반응, 종양발생 등의 이상반응이 있음. 특히 장기 안전성 결과는 매우 부족 |
| 비임상 시험 | 동물 시험을 통하여 약물의 독성 및 효과를 예측 가능 | 동물 시험으로 인체결과를 예측하는 데 한계 |
| 투약방법 | 대부분 경구·주사 등 일반적 투여 경로 | 대부분 주사 또는 주입, 이식 등 시술을 동반한 투여 |

출처: 바이오의약품, 라이프사이언스
자료: 식품의약품안전처

○ 의약품의 품질기준은 의약품이 일관된 안전성, 유효성, 품질을 확보하기 위해 반드시 충족해야 하는 시험 항목과 허용 기준"을 의미한다. 각국의 약전(Pharmacopoeia) (예: 대한민국약전(KP), USP, EP 등)에 명시되어 있고 제품별로 품목 허가 시 제출한 기준 및 시험방법으로 관리된다.

○ 바이오의약품과 합성의약품의 품질특성 차이는 아래와 같다.

**[표 5] 합성의약품과 바이오의약품 품질특성 차이**

| 구분 | 합성의약품 | 바이오의약품 |
|---|---|---|
| 구조 규명 용이성 | 구조가 명확히 규명 가능<br>(화학식으로 완벽하게 표현 가능) | 구조가 복잡해 완전한 규명 어려움<br>단백질의 접힘, 당화 등 다양한 변형 존재) |
| 품질 일관성 | 제조 과정이 단순하므로 일관성 높음 | 세포배양 등 생물학적 변동성이 커서 일관성 확보가 어려움 |
| 불순물 관리 | 화학 반응 중 생기는 불순물은 정량적 제어 가능 | 세포가 만들어내는 부산물, 단백질 변성 등 다양한 불순물 존재 가능 |
| 분석 방법 | HPLC, GC, MS 등으로 정밀 분석 가능 | 생물학적활성을 평가하는 복합적인 시험 필요<br>(생물학적 효력시험 등) |
| 품질 기준 | 정성·정량적 화학 분석 중심 | 구조적 특성과 생물학적 활성을 포함한 다차원적 품질 평가 |

○ 합성의약품은 화학적 구조가 명확하고 공정이 일정하여서 품질기준도 화학적 분석 중심으로 구성이 되어있다.

**[표 6] 합성의약품 주요 시험 항목**

| 구분 | 주요 품질시험 항목 | 목적 |
|---|---|---|
| 확인시험<br>(Identification) | IR, UV, HPLC, MS 등 | 유효성분 확인 |
| 순도시험<br>(Purity Test) | HPLC 불순물 분석, 중금속,<br>잔류 유기용매 등 | 합성 부산물 및 오염물 확인 |
| 함량시험<br>(Assay) | 정량적 분석<br>(HPLC, Titration 등) | 주성분 함량이 규정 범위 내인지 확인 |
| 용출시험<br>(Dissolution) | 정해진 시간 내 일정량 용출 확인 | 생체이용률 확보 |
| 수분, pH, 입도 등 | 제형의 물리화학적 특성 | 안정성 및 균질성 평가 |
| 미생물한도시험 | 멸균제제 외 제품에서<br>미생물오염 확인 | 품질위생 관리 |
| 안정성시험<br>(Stability) | 보관 및 유통기관 중 제품 구조 변성,<br>생리학적 활성 변화 평가 | 유효기간 설정 근거 |

- 합성의약품의 품질특성은 품질기준에서 명확한 기준이 제시되며, 의약품 제조소가 달라도 동일한 화학구조면 동일한 제품으로 인정 가능하다. 즉 동일한 품질기준으로 제조한 복제의약품이 많다고 볼 수 있다.

- 반면 바이오의약품의 품질특성은 세포, 단백질 등 생물학적 시스템으로 제조되기 때문에, 품질기준은 물리·화학적 특성과 생물학적활성을 모두 포함해야 한다.

○ 바이오의약품 품질기준의 특징은 생물학적활성(Biological activity) 자체가 품질의 핵심이 되며 화학적 구조만으로는 완전한 품질보증이 어렵다. 또한 세포주, 배양 조건, 정제공정이 바뀌면 제품의 특성이 달라질 수 있어 공정밸리데이션(Process validation)과 품질특성(Quality Attributes, CQA) 설정 및 관리가 필수적이다.

**[표 7]** 바이오의약품 주요 시험 항목

| 구분 | 주요 품질시험 항목 | 목적 |
|---|---|---|
| 확인시험(Identity) | 아미노산서열분석, 전기영동, 면역분석(WB, ELISA 등) | 동일 단백질인지 확인 |
| 순도시험(Purity) | SDS-PAGE, HPLC, SEC 크로마토그래피 등 | 응집체, 분해물, 변성단백질 확인 |
| 함량시험(Assay) | 단백질 정량(BCA, UV280), 효력시험 | 주성분의 함량 확인 |
| 생물학적 활성시험 (Potency/Bioassay) | 세포 기반 활성평가, 효소활성 등 | 약효를 반영하는 생물학적 기능 평가 |
| 당화패턴, 이성체비율 등 구조분석 | LC-MS, CE 등 | 구조적 미세 변이 확인 |
| 잔류세포단백, DNA, 항생제 잔류 등 | ELISA, qPCR 등 | 공정 중 잔류 물질 확인 |
| 미생물시험 (Sterility, Endotoxin) | 미생물한도시험, 엔도톡신 시험, 무균 | 미생물학적 오염 관리 |
| 안정성시험(Stability) | 보관 및 유통기관 중 제품 구조 변성, 생리학적 활성 변화 평가 | 유효기간 설정 근거 |

## 2-2 공정 중 관리(IPC)의 차이

의약품 제조 시 공정 단계별 공정검사(IPC, QC) 항목은, 의약품의 특성에 따라 화학물질 의약품 공정검사 항목과 바이오의약품 공정검사 항목으로 나뉘어 관리되고 있다. 제조 공정별 검사 항목은 제조 시 현장에서 검사하여 확인할 수 있는 공정 중 관리(In Process Control: IPC)와 검체를 채취하여 품질관리 부서에 시험을 진행하는 품질관리(Quality Control: QC)로 나뉘어 관리하고 있으며, 시험 항목은 공통 항목과 별도 항목으로 나뉘어 회사별로 기준을 정하여 관리하고 있다.

**[표 8]** 합성의약품 공정검사(IPC와 QC) 항목

| 제형 | 제조공정 | 검사항목 |
|---|---|---|
| 정제 | 과립/혼합 | 함습도 |
| | | 함량 |
| | 타정 | 질량편차<br>- 평균, 개별 |
| | | 붕해도 |
| | | 마손도 |
| | | 경도 |
| | | 두께 |
| | 코팅 | 평균질량 |
| | | 붕해도 |
| | | 함량 |
| 캡슐제 | 혼합 | 비용적 |
| | | 함습도 |
| | | 함량 |
| | 충전 | 붕해도 |
| | | 질량편차<br>- 평균질량<br>- 개별질량 |
| | | 함량 |

| 제형 | 제조공정 | 검사항목 |
|---|---|---|
| 액상 주사제 · 점안제 | 용수 | pH, 전도도, LAL, Test |
| | 조제 | pH |
| | | Filter Intergrity test |
| | | Bio-burden |
| | 충전 | 기밀도 |
| | | 실용량, 용량편차 |
| | | pH |
| | | 발열성물질 |
| | | 무균 |
| | | 불용성이물 |
| | | 불용성미립자 |
| 분말 주사제 | 충전 | 기밀도 |
| | | 함습도 |
| | | 질량편차 |
| | | 불용성이물 |
| | | 무균 |
| | | 발열성 |
| | | 함량(역가) |

출처: 제4 개정판 KGMP해설서(의약품제조 및 품질관리기준)(MFDS, 2008.01.

바이오의약품의 경우 원료의 출발 물질에 따라 제조공정(배양, 회수, 정제, 완제)의 특성이 달라지며, 원료의 특성에 따른 공정관리 및 품질시험 항목이 달라질 수 있다.

아래 표는 일반적인 생물의약품과 세포치료제의 특성에 따른 검사 항목에 대하여 기술하였으며, 공정 단계의 최종 결정에 따라 시험 항목이 가감될 수 있다.

**[표 9]** 바이오의약품 공정검사(IPC, QC) 항목

| 제형 | 제조공정 | 검사항목 |
|---|---|---|
| 생물의약품 | 배양 | 용존산소량(DO) |
| | | VOD(Viable Cell Density) |
| | | 미생물한도시험, 엔도톡신 |
| | | Glucose, Lactate(해당제품) |
| | | 마이코플라즈마, 외래바이러스, 활성성분 수율 등 |
| | 회수 | 회수율, 수율, 순도, 불순물, 숙주유래단백, 엔도톡신, 발현량 등 |
| | 정제 | 순도, 불순물, 함량, 역가, 엔도톡신, 미생물부하, 바이러스부하, 함량균일성 숙주유래단백질, 숙주유래 DNA, 잔류단백질 등 |
| | 완제 | 삼투압, 점도, 주성분함량, 조제균질성, 역가, 무균성, 충전량, 순도, 함량, 함습도, 성상, 기밀도, 불용성이물, 불용성미립자 등 |
| 세포치료제 | 세포분리 | 입고시험(조직) |
| | | 무균시험<br>- 그람염색<br>- 멤브레인필터법 |
| | | 조직의 용해상태 확인 |
| | 배양공정(1차) | 현미경을 통한 세포관찰<br>- 오염여부확인<br>- 세포부착여부확인<br>- 밀집도 확인<br>- 세포형태 확인<br>- 세포수 측정 |
| | 회수공정 | 세포배양액 품질시험<br>- 역가시험(세포사용)<br>- 마이코플라즈마부정시험(직접법, PCR)<br>- 외래성바이러스부정시험 |
| | 충전 및 포장 | 완제품 시험<br>- 성상<br>- 무균(직접, 그람염색)<br>- 총세포수, 생존율<br>- 엔도톡신<br>- 확인, 순도시험 |

출처: 생물의약품 제조공정 밸리데이션 가이드라인(MFDS, 2014.12.

## 2-3 사례분석을 통한 실무적 차이

합성의약품과 바이오의약품의 제품 사례를 중심으로 개발과정·생산과정·허가 과정·품질관리·규제 대응 측면에서 비교해 보면 많은 실무적 차이가 발생하는 것을 볼 수 있다.

### ○ 합성의약품과 바이오의약품의 차이

[표 10] 합성의약품과 바이오의약품 근본적 차이

| 구분 | 합성의약품 | 바이오의약품 |
|---|---|---|
| 유효 성분 | 화학적 합성으로 만드는 저분자 약물 | 세포배양 등 생물학적 공정을 통해 만드는 고분자 단백질 /세포/유전자 기반 약물 |
| 특징 | 구조 명확, 재현성 높음 | 고분자·복잡 구조, 공정 의존성, 변동성 큼 |
| 대표 제품 | 아세트아미노펜, 아토르바스타틴(리피토), 오메프라졸 | 인슐린, 항체치료제(허셉틴, 키트루다), CAR-T, 백신 등 |

### ○ 의약품 개발 차이

[표 11] 합성의약품과 바이오의약품 개발 과정 차이

| 항목 | 합성의약품(리피토) | 바이오의약품(허셉틴) |
|---|---|---|
| 타깃 발굴 | 콜레스테롤 합성억제 효과가 있는 HMG-CoA 효소 억제제 스크리닝으로 후보물질 선정 | HER2 수용체를 표적으로 하는 표적치료제로서 단클론항체의 구조 규명과 세포주 개발 |
| 리드 최적화 | 화학구조 수백~수천 개 빠르게 합성 | 동물세포 기반 항체의 친화도·특이도 |
| 전임상 | 안전성(독성)시험 중심의 연구화 | 면역원성 예측 어려움, 원료 세포 특성평가 필요 |
| 임상 | 전통적인 대규모 임상 | 특정 바이오마커(HER2) 기반 환자 대상, 신속승인 |
| 개발 기간 | 짧은 편(약 5~8년) | 길고 복잡(10년 이상 가능) |

### ➡ 실무적 차이 포인트

합성의약품 제형과 제제 개발은 화학전공, 약제학 전공 연구원 중심 R&D가 진행되는 반면 바이오의약품은 세포 생물학, 단백질공학, 유전체학, 생물학 등 생물학과 관련된 전공을 가진 연구원 중심의 R&D를 주도하고 있으며 세포주 개발, 세포배양 공정 조건 최적화 단계가 핵심적인 단계이다.

### ○ 제조공정 차이

[표 12] 합성의약품과 바이오의약품 제조공정 차이

| 항목 | 합성의약품(아세트아미노펜) | 바이오의약품(인슐린) |
|---|---|---|
| 제조 방식 | 유기화학 방식으로 정제 제형으로 제조 | 세포주로부터 배양, 정제, 포뮬레이션, 충전 과정의 제조 |
| 주원료 | 화학 합성 시약 | 살아있는 세포(CHO, E. coli 등) |
| 공정 특성 | 반복성과 재현성이 용이하며, 공정이 단순함 | 세포주의 특성, 배양 과정에서의 세포의 변화 가능성이 높고, 분리 및 정제 과정이 복잡함, 특히 오염관리과 중요함 |
| 규제 포커스 | 불순물 관리, 합성경로 변화 유무 | 세포주 특성 변화유무, 배양공정, 당쇄패턴(Glycosylation)과 같은 변동성 관리항목, 제조공정 중 미생물 오염 관리 항목 |

#### ➡ 실무적 포인트

바이오의약품은 배양 조건(온도, pH, 영양물질) 변화만으로 단백질 구조가 달라질 수 있어, 공정 개발 부서의 연구가 중요하고 실시간 공정관리와 제조의 일관성을 위한 PAT(Process Analytical Technology) 도입이 필수적이다.

### ○ 품질관리 차이

[표 13] 합성의약품과 바이오의약품 품질관리 차이

| 항목 | 합성의약품 QC | 바이오의약품 QC |
|---|---|---|
| 주요 시험 항목 | 순도, 함량, 결정형, 불순물 | 고차구조, 당쇄, 변형체, 응집체, 면역원성 |
| 시험법 | HPLC, GC, NMR 등 | SEC-HPLC, CE-SDS, Glycan profiling, Bioassay |
| Bioassay 필요 여부 | 거의 없음 | 필수(세포 기반 활력 시험) |
| 규제 환경 | 단순·정량적 | 기능적·정성적 시험 많음 |

#### ➡ 실무적 포인트

바이오의약품 품질관리는 세포 기반 생물학적 시험(cell based bioassay)을 통해 의약품의 생리학적 유효성 평가를 수행하는 것이 핵심이며, 합성의약품 보다 시험법 개발 및 밸리데이션에 더 많은 자원(인적, 비용, 시간 등)이 소요된다.

### ○ 안전성·면역원성 관리(사례)

: NSAID(이부프로펜) vs 항체치료제(옵디보)

합성의약품은 주로 간독성·신장 독성·대사체 독성을 관리하지만, 바이오의약품은 면역원성(항체 생성), 사이토카인 폭풍 등 생물학적 반응이 핵심리스크로 존재한다.

#### ➡ 실무적 포인트

바이오의약품은 비임상 면역반응 예측이 어려워, 임상 중 ADA(항약물항체) 모니터링이 필수적이며 생산공정의 아주 작은 변화도 면역원성에 영향을 줄 수 있어서 GMP 규정에 따른 변경 관리(Change Control) 절차가 매우 엄격하게 수행이 되고 있다.

### ○ 복제의약품(Generics)과 동등 생물의약품(Biosimilar)의 차이

**[표 14]** 복제의약품과 동등생물의약품 차이

| 항목 | 제네릭(오메프라졸 제네릭) | 바이오시밀러(허셉틴) |
|---|---|---|
| 기준 | 오리지널과 동일성<br>(동일 구조·함량·방출) | 고도의 유사성<br>(identical 불가) |
| 동등성 비교 | 생물학적 동등성 시험, 비교용출시험,<br>비교 용해시험 등 | 생물학적 동등성 외<br>임상 동등성 시험이 필요 |
| 개발 기간 | 2-3년 | 6-9년 |
| 허가 비용 | 상대적으로 매우 낮음 | 매우 높음(임상 요구) |

#### ➡ 실무적 포인트

바이오시밀러는 "비교 분석(analytical similarity)"시험을 수행하는데 많은 시간이 소요되며, 참조의약품 다수 배치와 정밀하게 비교 분석을 실시하는 것이 중요한 과정으로 볼 수 있다.

### ○ 허가·규제 문서 작성의 차이

- 합성의약품 CTD 기준: Module 2.3(품질 총괄), 3.2.S/C 상세, 비교적 단일 구조 정보 중심, ICH Q3A/B(불순물) 규정 따라 작성
- 바이오의약품 CTD 기준: Module 3.2.S.2.3에 세포주 정보, 유전자 서열, 배양 조건까지 상세 기준, 프로세스 특성화 자료 대량 요구. ICH Q5A–Q5E 규제가 핵심(Q5E는 비교성)

### ➡ 실무적 포인트

바이오의약품은 CMC(화학, 제조, 품질관리) 문서 작성이 프로젝트 전체 일정의 병목(Bottleneck)이 될 정도로 방대하며, CMC 인력이 핵심 인력으로 평가된다.

* CMC는 Chemistry, Manufacturing, Control의 약자로 연구개발에서 상용화에 이르기까지 모든 과정에 걸쳐서 의약품이 일정한 품질로 일관되게 관리하고 있음을 문서화해 입증하는 활동을 말하며, 전임상, 임상시험, 의약품 품목허가 시 필수적으로 제출되어야 하는 문서를 말한다.

Part 3

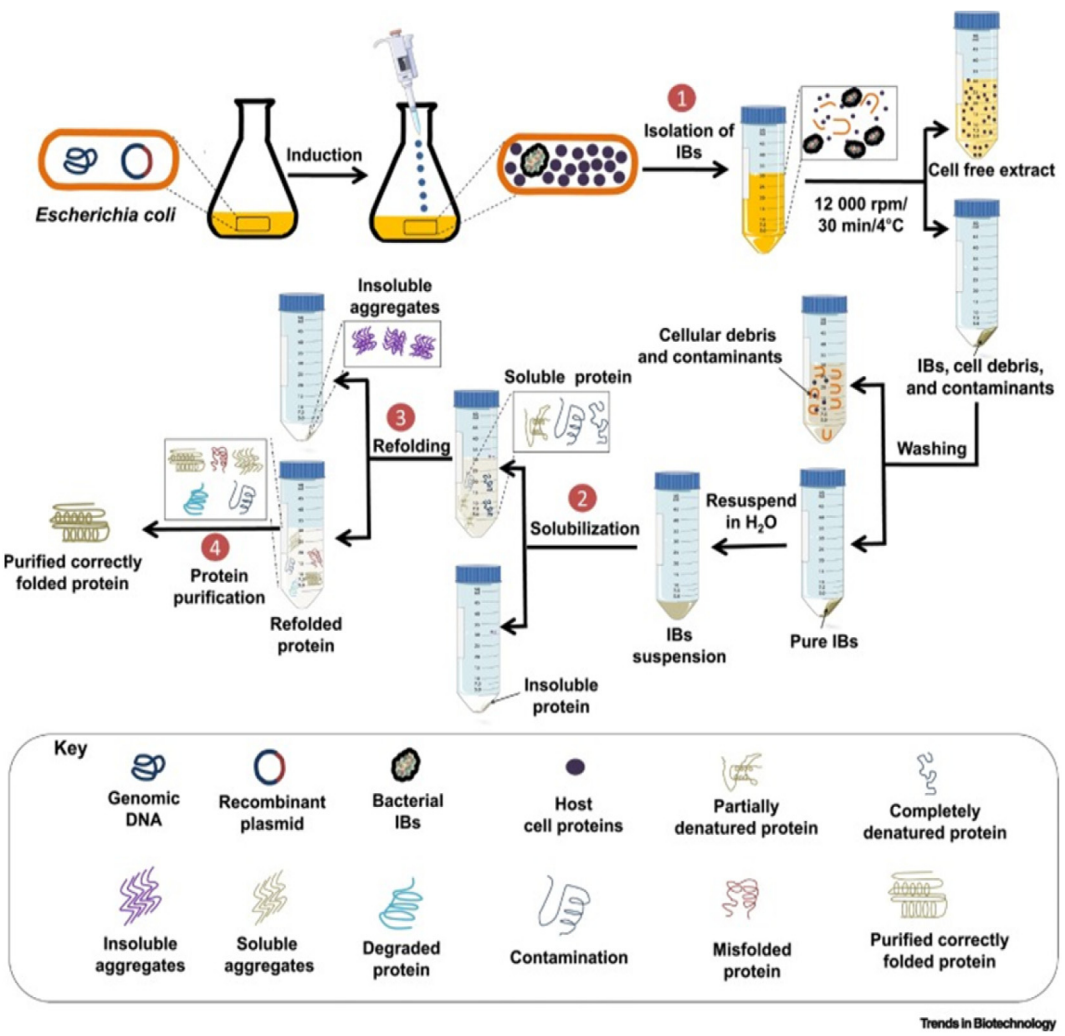
# 품질관리(QC) 세부 업무

3-1 품질관리 주요 공정별 시험 항목
3-2 바이오의약품 분석 기초
3-3 시험방법 및 시험기록서 작성 방법
3-4 기준 일탈(OOS)/경향 일탈(OOT)관리

## 3-1 품질관리 주요 공정별 시험 항목

바이오의약품은 세포주 배양, 정제, 원액, 최종원액, 충전, 완제품과 같이 여러 단계의 제조공정을 거쳐 만들어진다. 또한 제조 작업을 진행하는 동안 작업장의 무균환경을 유지하기 위한 제조환경 시험과 제조에 사용되는 제조용수에 대한 일일 모니터링 시험이 필수적으로 시행되고 있다.

○ 일반적인 바이오의약품(유전자재조합) 제조공정은 아래와 같다.




[그림 6] 바이오의약품 제조공정 및 중요 포인트(Key로 표시)

출처: Trend on Biotechnology

○ 유전자재조합 단백질 의약품의 경우, 주요 시험 항목은 위 그림에서 핵심 요소(key parameter)가 되는 항목에 대해서 중점적으로 품질관리 시험을 진행한다. 이러한 중요 포인트는 제조공정 중에 발생하는 불순물과 단백질과 같은 의약품 원료의 변성과 응집으로 환자에게 부작용이 발생할 수 있어 제품의 안전성 측면에서 중요하다.

- 공정별 시험 항목은 원자재 검사, 배양/발효 공정, 정제공정, 제형화/충전 공정, 완제품 품질검사로 수행되며, 제조부서에서 시행하는 공정 중 검사와 품질관리부서에서 수행하는 품질관리 시험으로 크게 나눌 수 있다.
- 원부자재는 의약품 제조에 직접적으로 사용되는 주원료인 미생물, 동물세포, 혈액, 생체 내 조직 등 다양한 생물학적 원료가 있다, 특히, 유전자재조합 과정으로 만들어진 세포주는 오염과 유전적 안정성 평가가 사전에 이루어져야 하며, 인체에서 유래된 생물학적 원료는 제조 작업자의 안전과 의약품의 안전성이 중요하기 때문에 입고 검사로 인체 유래 바이러스 검사는 필수적이다. 주원료 외 제조에 사용되는 각종 시약, 자재, 표시 자재와 기타 의약품 제조에 사용되는 자재가 있는데, 이를 부자재로 규정한다. 부자재 품질관리는 두 가지로 나누어 진행되는데, 입고 부자재에 대한 육안검사와 약전에 따른 이화학적 시험과 정밀 기기를 이용한 분석 시험을 포함한다. 육안검사를 위해서는 통계적인 검체채취 수량 결정 및 육안검사 항목 설정을 통해 외관검사 위주로 검사를 시행하고, 각 부자재에 대한 약전 규정에 따른 검사를 시행한다. 성상과 확인시험은 필수적으로 실시를 한다.
- 배양 및 발효 공정에 대한 품질검사는 주로 제조부서의 공정 중 검사 작업자들이 수행하며 배양/발효에 대한 용존산소, 용존 이산화탄소, pH 등 세포의 성장과 관련 중요한 공정 지표를 대상으로 검사를 시행하고 있다. 필요시 품질관리부서에 검체를 채취하여 품질관리 시험을 시행할 수 있다.
- 제형화 및 충전 공정에서 제형 화는 환자에게 투여가 될 수 있는 의약품의 최종 상태로 만드는 공정으로 포뮬레이션이라고 한다. 이 과정 또한 제조부서가 주로 시행하고 있다.
- 마지막으로 완제품 공정은 의약품 허가 시 승인받은 기준 및 시험방법에 따라 품질관리부서에서 검사를 수행하고 있다.

○ 바이오의약품 주요 공정별 품질관리 항목은 아래와 같다.

**[표 15] 바이오의약품 주요 공정별 품질 관리 시험**

| 공정 | 공정별 시험 | 세부 시험 항목 |
|---|---|---|
| 원부자재 | • 원료 입고 시험 (세포주, 생물학적 원료)<br>• 바이러스 안전성 시험 | • 바이러스 오염 시험(HIV, HCV, HBV 등)<br>• 무균 또는 미생물 시험<br>• 세포주 특성 분석 시험(세포주 오염, 단백질 발현 안정성 등) |
| | • 부자재 입고 시험 | • 원자재 입고 검사 성상(육안검사) 확인시험(N-IR, Raman 등)<br>• 약전 규격 시험(KP, EP, USP), 미생물 한도 시험과 엔도톡신 시험<br>• 1차 포장자재(용기) 약전 규격 시험<br>• 2차 포장자재(패키지 육안검사)<br>• 표시 자재 시험(육안검사) |
| 배양/ 발효 | • 공정 중 품질관리 | • 세포 수 생존율 및 농도 분석<br>• 미생물 오염 분석 시험<br>• 단백질 함량, SDS-PAGE |
| | • 공정 중 검사 | • 용존산소, 용존 이산화탄소, pH<br>• 온도, 주요 배지 내 영양분의 농도 |
| 정제 | • 공정 중간체의 순도 및 농도 확인<br>: 각 정제 단계별 목표 단백질의 순도와 회수율을 측정<br>• 불순물 제거 효율 확인시험<br>: 숙주세포 유래 단백질(HCP) 및 DNA, 바이러스 등 공정 유래 불순물(배양 배지, 첨가되는 화학물질, 항생제 등) 잔존량 분석시험(Bioassay, HPLC, GC, Bio-LC)<br>• pH 및 전도도 측정(제조 부서)<br>: 정제 과정의 핵심 변수를 모니터링 | |
| 원액 | • 원액 품질관리<br>: 역가시험, 단백질 함량시험, 미생물한도시험, 확인 및 순도 시험, 주요 불순물 잔존량 평가 시험, 외래성바이러스 부정시험 | |
| 제형 및 충전 | • 무균성 모니터링<br>: 무균 공정 밸리데이션(배지 충전 시험) 등을 통한 제조 환경 무균상태와 작업자 무균 작업 능력 평가<br>• 필터 무결성 테스트<br>: 최종 여과 단계에서 필터의 손상 여부를 확인 | |
| 완제품 | • 성상 시험(육안검사, 색 비교, 동결건조 상태)<br>: 제품의 외관, 고유의 색, 동결건조 케이크 등을 육안검사<br>• 확인시험(HPLC, FACS, SDS-PAGE, 이화학적 분석 등)<br>: 주성분의 함량을 정량적 분석, 내용량 및 실용량, 함습도 | |

| 공정 | 공정별 시험 | 세부 시험 항목 |
|---|---|---|
| | • 순도시험:<br>: 주성분의 순도 및 불순물 함량을 정량적 분석<br>• 함량/역가 시험(HPLC, bioassay, 효소면역학적 시험)<br>: 유효성분의 함량 또는 생물학적활성(역가) 측정하는 항목으로 바이오의약품 품질관리에서 가장 중요한 항목<br>• 무균시험<br>: 제품에 미생물 오염 유무 최종 확인<br>• 엔도톡신/발열성 물질 시험(생화학적 분석, 동물실험)<br>: 환자에게 투여 시 발열 반응을 일으킬 수 있는 물질의 함량 측정 | |
| 안정성평가 | • 안정성 평가<br>: 제품의 유통 및 보관 기관 동안의 품질에 대한 안정성 및 일관성 유지 확인하는 평가항목으로 공정별 제품 보관 평가를 진행함<br>• 안정성 평가항목<br>: 기본적으로 공정별 시험항목에 따라 물리적, 화학적, 생물학적, 미생물학적 특성을 포함하여야 한다.<br>(ICH Q1A(R2) 권고시험항목) | |

## 3-2 바이오의약품 분석 기초

바이오의약품은 분석에 사용되고 있는 시험법은 이화학적 분석, 생화학적 분석, HPLC을 이용한 정밀 분석 시험, 세포를 이용한 생물학적 시험과 마지막으로 동물을 이용한 동물 시험법으로 구성이 되고 있다. 여기서는 정밀분석 시험(HPLC, GC), 생물학적활성 역가 분석 시험법 대한 기초 내용을 알아보도록 한다.

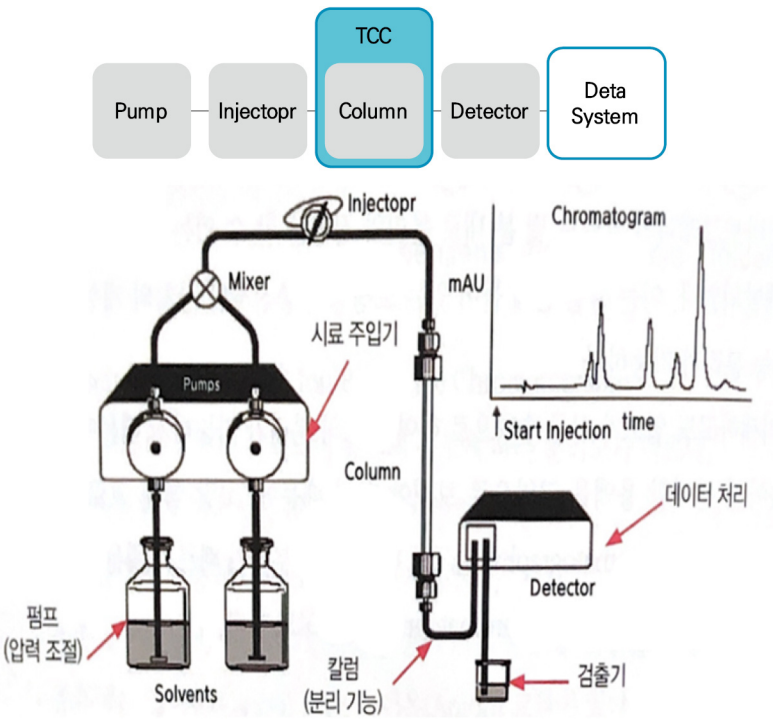
### ○ 정밀 분석 시험

정밀 분석 시험 중 제품의 확인 및 순도를 확인하는 시험방법으로 HPLC 분석 방법과 제조공정 중 발생하는 불순물을 분석하는 GC 분석 기초를 알아보고자 한다.

- 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 구성요소

  고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 시스템은 다음과 같은 핵심 구성요소로 구성된다.

  - 용매 저장소(Solvent Reservoir): 이동상으로 사용되는 용매(액체)를 저장하는 용기입니다. 분석 목적에 따라 한 종류 또는 여러 종류의 용매가 사용된다.
  - 탈기장치(Degasser): 용매에 녹아있는 기포(공기 방울)를 제거한다. 기포는 시스템 압력이나 유량에 영향을 주어 분석 결과의 재현 성을 떨어뜨릴 수 있으므로 필수적인 구성요소이다.
  - 펌프(Pump, 용매 송출 장치): HPLC 시스템의 “심장” 역할을 한다. 이동상을 일정한 유속과 고압(최대 6,000psi 이상)으로 시스템 전체에 안정적으로 공급한다. 정밀하고 일정한 압력 유지는 높은 재현성을 위해 매우 중요하다.
  - 시료 주입기(Injector 또는 Auto-sampler): 일정한 부피의 액체 시료를 고압의 이동상 흐름에 정확하고 재현성 있게 주입한다. 자동 시료 주입기(Auto-sampler)를 사용하면 여러 시료를 자동으로 분석할 수 있다.
  - 컬럼(Column, 분리관): HPLC 시스템의 “신장” 역할을 하며, 실제로 시료 성분들이 분리되는 핵심 부분이다. 일반적으로 스테인리스스틸 관으로 되어있으며, 내부에 고정상(매우 작은 입자 형태의 충진제)이 충진 되어있다. 시료 성분은 이동상과 고정상 간의 상호작용(친화도 차이)을 통해 분리된다.
  - 검출기(Detector): 컬럼을 통과하여 분리된 각 성분을 감지하고 전 기적 신호로 변환합니다. 시료의 농도에 비례하는 신호를 생성하며, 검출기 종류(예: UV-Vis, 형광, 질량분석기 등)는 분석하려는 성분의 특성에 따라 선택할 수 있다.




**[그림 7]** 고성능액체크로마토그래피(HPLC) 구조

출처: 고성능 액체 크로마토그래피를 통한 식물 조직 내 카로티노이드의 신속하고 민감한 분석 방법. 2024. www.genspark

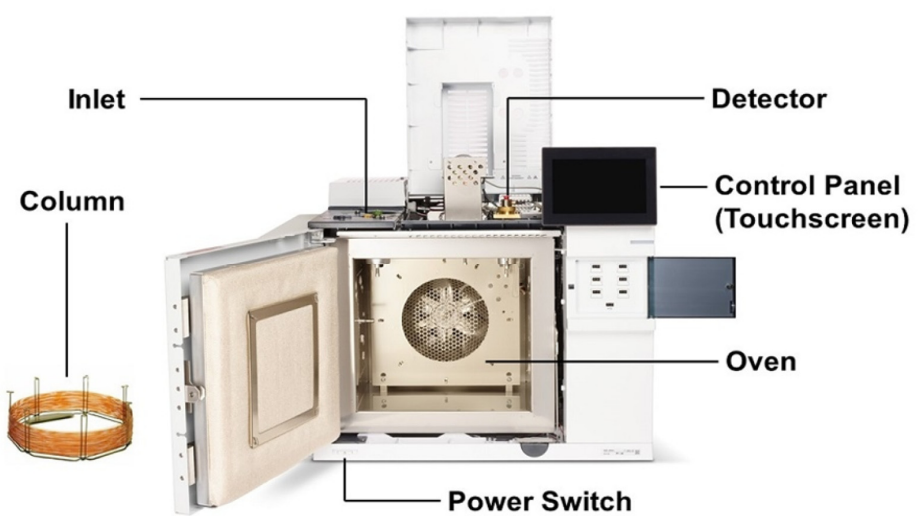
- 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)는 복잡하고 민감한 바이오의약 품의 품질관리 및 연구개발에서의 특성 분석에 필수적인 핵심 분석 기술이다. 단백질, 항체, 펩타이드 등의 거대분자로 이루어진 바이오의약품은 제조공정, 보관 조건 등에 따라 구조적 변형이 쉽게 발생하므로, HPLC를 통한 정밀한 분석이 안전성과 효능을 보장하는 데 결정적인 역할을 한다. HPLC는 바이오의약품의 연구개발 단계부터 최종 제품 출하까지 전 주기에 걸쳐 활용되며, 특히 품질관리 측면에서는 다음과 같은 목적으로 사용된다.
  - 순도 확인 및 불순물 분석: 원료의약품 및 최종 제품 내 주성분의 순도를 확인하고, 제조 또는 보관 과정에서 생성될 수 있는 불순물이나 분해 산물을 검출하고 정량
  - 안정성 평가: 장기 보존 시험 및 가속 시험을 통해 의약품의 유효기간 동안 품질이 유지되는지 평가하며, 보관기간 동안, 가혹조건에서의 의약품의 분해 산물을 확인
  - 특성 분석: 바이오의약품 고유의 물리화학적 특성(분자량, 전하, 소수성 등)을 분석하여 제품의 동일성과 재현성을 확인
  - 공정관리 모니터링: 제조공정 중 각 단계(배양, 정제 등)에서 생성물 및 불순물의 변화를 실시간으로 모니터링하여 공정을 최적화하고 일관된 품질을 유지 확인

- 바이오의약품은 분자 크기, 전하, 소수성 등 다양한 특성이 있으므로, 목적에 따라 여러 가지 HPLC 분석 모드가 선택적으로 사용된다.

**[표 16]** 고성능액체크로마토그래피 시험 분류

| 분석 모드 | 주요 원리 | 품질관리 적용 사례 |
|---|---|---|
| 크기배제 크로마토그래피(SEC) | 분자(분자량) 크기 차이에 따른 분리 | 단백질 응집체(Aggregates) 및 단편(Fragments) 정량 |
| 이온교환 크로마토그래피(IEX) | 성분 표면의 전하 차이에 따른 분리 | 전하 변이체 (Charge Variants) 분석 |
| 역상크로마토그래피(RP-HPLC) | 성분의 소수성(비극성) 차이에 따른 분리 | 순도 분석 및 펩타이드 맵핑 |
| 소수성 상호작용 크로마토그래피(HIC) | 성분의 표면 소수성 변화에 따른 분리 | 약물-항체 결합체(ADC) 분석 |

- 가스크로마토그래피
  - 가스크로마토그래피(GC)는 바이오의약품 분석에서 주로 원료 및 최종 제품의 품질관리 목적으로 사용되며, 특히 잔류 용매 및 휘발성 불순물 분석에 필수적인 기술이다.
  - GC 분석의 기본 원리 및 특징은 혼합물을 기화시켜 이동상(운반 기체)과 함께 컬럼을 통과시키면서 각 성분과 고정상 간의 친화 도 및 끓는점 차이를 이용해 분리하는 원리를 사용한다. 높은 분해능과 감도를 제공하며, 특히 휘발성이거나 열적으로 안정한 화합물 분석에 적합하다.




**[그림 8]** 가스크로마토그래프 구조

출처: Agilent homepage. www.agilent.com

- 바이오의약품 분야에서의 GC 활용을 살펴보면 바이오의약품은 단백질, 항체 등과 같이 분자량이 크고 열에 약한 경우가 많아 주성분 분석에는 주로 액체 크로마토그래피(HPLC)가 사용되지만, GC는 다음과 같은 특정 분야에서 중요한 역할을 한다.
  - 잔류 용매 분석: 의약품 제조 과정에서 사용되는 유기용매(Class 1, 2, 3 등)는 최종 제품에 일정 허용 기준 이하로 남아있어야 한다. GC는 이러한 미량의 잔류 용매를 정성 및 정량 분석하는 데 가장 일반적으로 사용되는 기술이다.
  - 휘발성 불순물 및 독소 분석: 휘발성 유기 화합물(VOC)이나 기타 잠재적 독소를 분리하고 식별하는 데 효과적이다. GC-질량분석기(GC-MS)와 결합하여 복잡한 매트릭스에서도 정확한 불순물 식별이 가능하다.
  - 원료 및 부형제 분석: 의약품 원료로 사용되는 특정 화합물의 순도 분석이나, 약용 식물 유래 성분 등 천연물 소재의 분석에도 활용된다.
  - 공정 모니터링: 제조공정 중 특정 단계에서 발생하는 가스 등 물리적 변수를 분석하여 세포 배양 공정을 이해하고 최적화하는 연구에 사용될 수 있다.

- GC 분석이 바이오의약품 분야에서 어떻게 활용되는지에 대한 상세 자료는 다음과 같다. 주로 헤드스페이스 가스크로마토그래피(HS- GC) 기법이 핵심적으로 사용되며 주요 적용 분야는 잔류 용매 분석(Residual Solvents Analysis)이다. 바이오의약품 제조공정에서는 다양한 유기용매가 사용되며, 이들은 최종 제품의 안전성(Safety), 유효성(Efficacy), 안정성(Stability)에 영향을 줄 수 있어 엄격하게 관리한다. GC는 이러한 잔류 용매를 분석하는 방법이며, 미국약전(USP)의 일반 시험법 〈467〉, 유럽약전(Ph Eur), 국제의약품 규제조화위원회(ICH)의 Q3C 가이드라인 등은 잔류 용매 허용 한도를 정하고 있으며, GC 분석법을 따르도록 권장하고 있다.
  - 용매 분류별 관리: 용매는 독성 수준에 따라 Class 1(피해야 함), Class 2(제한 농도 이하 허용), Class 3(저독성, 고농도 허용) 등으로 분류되며, GC 분석을 통해 각 class 허용 한도(ppm 단위) 준수 여부를 확인한다.
  - 바이오의약품(단백질 등)은 열에 약하고 복잡한 대사 과정을 가지고 있어 시료를 직접 GC에 주입하기 어렵다. 이 문제를 해결하기 위해 헤드스페이스 샘플링(Headspace Sampling) 방법이 주로 사용된다.

- GC 분석 원리는 액체 또는 고체 시료를 밀봉된 바이알에 넣고 일정 시간 동안 가열하면(평형화 과정), 시료 내 휘발성 성분(잔류 용매)이 기체상(Headspace)으로 증발한다. 이 기체 부분만을 채취하여 GC에 주입, 분석하며 다음과 같은 장점이 있다.

- 간단한 시료 전처리: 복잡한 매트릭스의 시료 자체를 주입하지 않아도 되므로, 컬럼 오염을 최소화하고 분석 효율을 높일 수 있다.
- 재현성 및 자동화: 자동화된 헤드스페이스 샘플러를 이용하면 우수한 재현성으로 다수의 시료를 처리할 수 있다.
- 비파괴 분석: 시료의 손상이나 변형이 거의 없이 휘발성 화합물만 포집할 수 있다.

- 일반적인 바이오의약품 잔류 용매 분석을 위한 GC 시스템 구성과 분석 절차는 다음과 같이 구성되며, 질량분석기(MS)를 결합하여 신뢰성을 높일 수 있다.
  - 장비: 헤드스페이스 샘플러가 장착된 GC(GC-FID 또는 GC-MS)
  - FID(불꽃 이온화 검출기)는 범용적이며 높은 감도를 제공하여 정량 분석에 주로 사용된다. MSD(질량분석 검출기)는 미지 성분 식별이 필요한 경우, 또는 피크가 겹치는 경우 특정 성분을 질량 스펙트럼으로 확인할 때 유용하다.

- 분석 대상 용매의 극성(Polarity)에 따라 적합한 분석컬럼(비극성, 중간 극성, 극성)을 선택하여 최적의 분리 조건을 선택하여 분석한다. 분석 절차는 다음과 같다.
  - 시료 준비: 표준 용액과 검체를 약전(USP 〈467〉 등) 가이드라인에 따라 특정 용매(예: DMSO, 물)에 희석하여 헤드스페이스 바이알에 준비한다.
  - 헤드스페이스 평형: 바이알을 일정 온도에서 일정 시간 가열하여 기체- 액체 평형에 도달시킨다.
  - 주입 및 분석: 헤드스페이스 가스를 GC에 주입하고, 각 성분의 유지 시간(Retention time)과 피크 면적을 바탕으로 정성 및 정량 분석을 수행한다.

- GC 분석시험은 바이오의약품 공정개발과 품질관리에 많이 활용되고 있다.
  - 공정관리: 제조공정 중 발생하는 잔류 용매 정도관리를 주기적으로 모니터링하여 제조공정의 일관성을 확인한다.
  - 미량 불순물 식별: GC-MS를 활용하여 예상치 못한 미량 불순물 이나 독소 성분을 식별하고 프로파일링할 수 있다.
  - 따라서 GC 분석은 바이오의약품의 주성분 자체를 분석하기보다는, 제품 품질과 안전성을 보증하기 위한 필수적인 분석 방법으로 매우 중요하게 활용되고 있다.

### ○ 생물학적활성 역가 분석 시험법

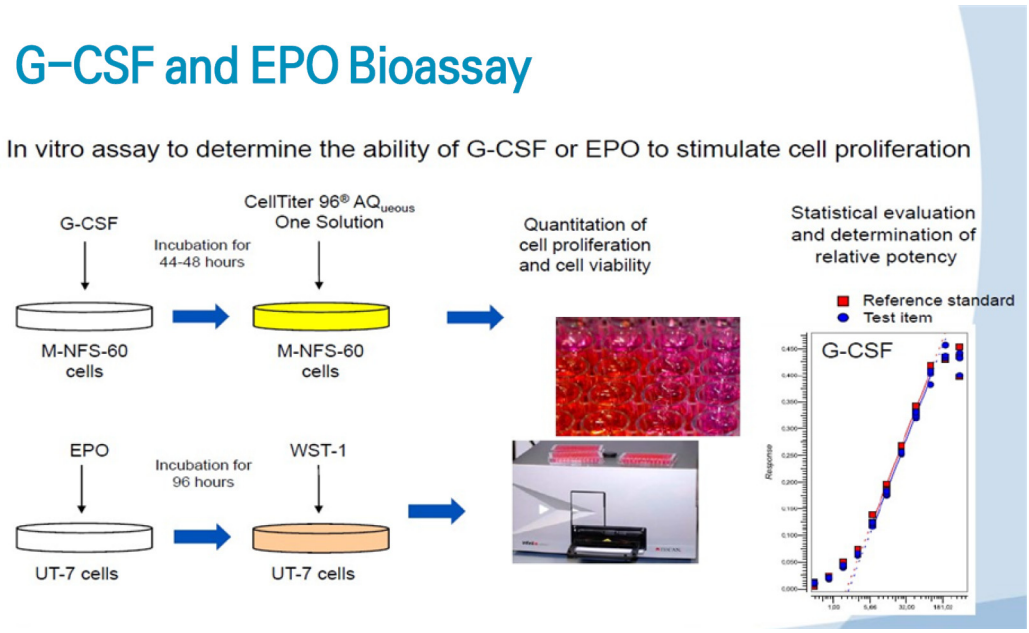
바이오의약품 품질관리 시험 항목 중 역가 시험(potency assay)은 단순히 유효성분의 함량를 측정하는 화학적 분석법과 달리, 바이오의약품이 체내에서 의도한 생물학적 기능과 생리학적 기능을 수행되는지를 in vitro 에서 확인하는 가장 핵심적인 시험 항목이다. 생물학적활성 역가 분석 시험법은 ICH Q6B 가이드라인에 따라 "제품의 관련 생물학적 특성과 연결된 속성을 기반으로 적절한 정량적 생물학적 분석(bioassay)을 사용하여 생물학적활성 을 측정하는 것"으로 정의된다.

바이오의약품에서 역가(potency)의 정의 및 중요성은 다음과 같다.

- **정의:** 사전에 정한 예측 치료 효과를 확인하기 위해 수행된 시험이나 임상 자료에서 관찰된 의약품의 치료적 활성을 의미한다.
- **역가 시험의 중요성**
  - 품질 일관성 보증: 각 생산 배치(Batch) 간 제품의 생리학적 활성이 일관되게 유지되는지를 확인한다.
  - 안전성 및 유효성 확보: 환자에게 투여되는 의약품이 예측된 효능을 발휘하여 치료 목표를 달성할 수 있도록 보장한다.
  - 규제기관 요구사항: FDA, EMA, 식약처 등 각국 규제기관은 바이오 의약품 허가 및 출시 시 역가 시험 데이터를 필수적으로 요구한다.
- **안정성 평가:** 장기 보존 중 제품의 생리학적 활성 저하 여부를 판단 하는 안정성 시험의 핵심 지표로 사용된다.

바이오의약품의 복잡한 작용기전(Mechanism of Action, MoA)을 반영하기 위해 다양한 방법이 사용된다.

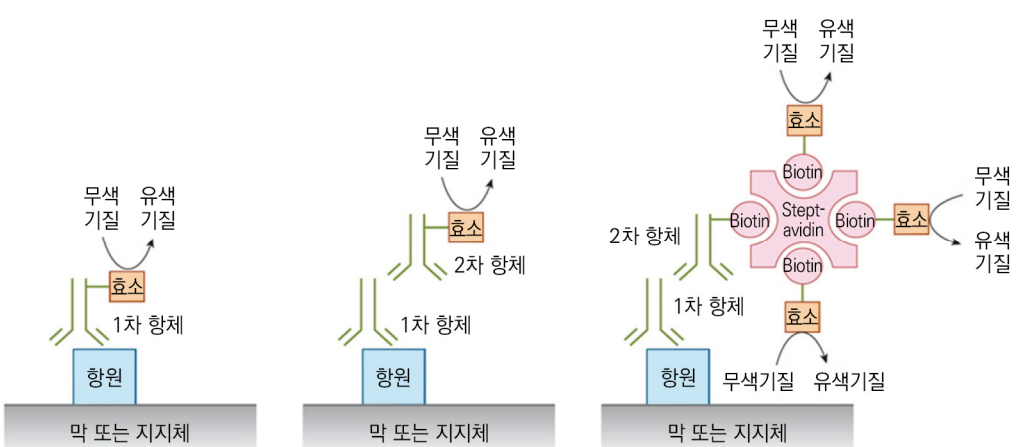
- **세포 기반 분석(Cell-based Assay)**
  - 가장 일반적이고 대표적인 방법
  - 살아 있는 세포주를 이용하여 약물 투여 시 나타나는 세포 증식, 세포 사멸, 특정 신호 전달 경로 활성화, 사이토카인 분비 등 생물학적 반응을 측정한다.
  - 실제 생체 내 반응과 높은 상관관계를 가지는 경향이 있어 선호된다.
  - 단점은 생물학적 시스템 특성상 시험 간 변동성(Variability)이 높을 수 있다.




[그림 9] 생물학적 활성분석 (예시)

출처: Bioassay in Biopharmaceutical developments, Charles liver, James Gombold

- 결합 분석(Binding Assay)
  - 항체의약품처럼 특정 표적 분자(수용체, 리간드 등)와의 결합력을 측정한다.
  - ELISA(효소결합면역흡착분석법), SPR(표면플라즈몬공명) 등의 분석 기법을 사용하며, 이는 활성의 초기 단계(표적 결합)를 반영한다.



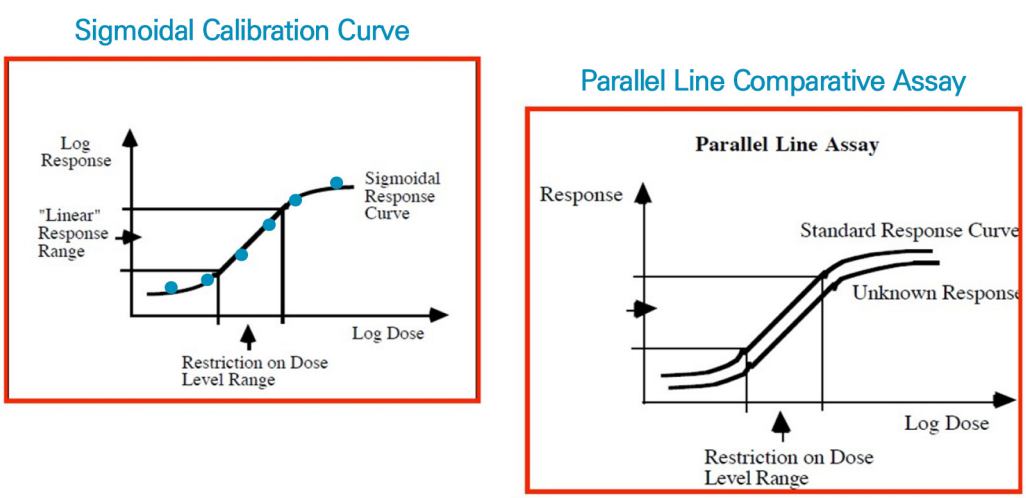

[그림 10] 효소면역분석의 세가지 방법

출처: 바이오의약품, 라이프사이언스

- 생화학적 분석(Biochemical Assay)
  - 특정 효소활성이나 단백질 분해 같은 생화학적 반응을 측정하는 방법이다.
  - 세포 기반 분석보다 단순하고 재현성이 높을 수 있으나, 복잡한 생물학적 효과를 완전히 반영하지 못할 수 있다.

생물학적활성 역가 분석 시험법은 분석 과정 중의 변동인자(세포의 농도, 세포의 상태, 분석 절차의 복잡성 등)와 발생되는 데이터가 많아 적절한 통계 법을 활용하여 역가를 결정한다.

- 표준물질(Reference Standard)과의 비교를 통해 시험한 검체의 역가를 결정한다. 시험대상 검체는 반드시 확립된 표준물질과 비교 하여 상대 역가(relative potency)로 통계 방법을 활용하여 계산한다.
- 용량-반응 곡선(Dose-Response Curve) 특성으로 여러 농도에서 얻은 반응 데이터를 바탕으로 용량-반응 곡선을 작성하며, 이 곡선의 기울기와 모양을 통계적으로 분석한다.
- 통계적 분석은 평행선 모델(Parallel Line Assay, PLA)이나 프로빗 분석(Probit Analysis) 같은 통계적 방법을 적용하여 데이터의 신뢰성을 확보하고 역가를 산출한다.



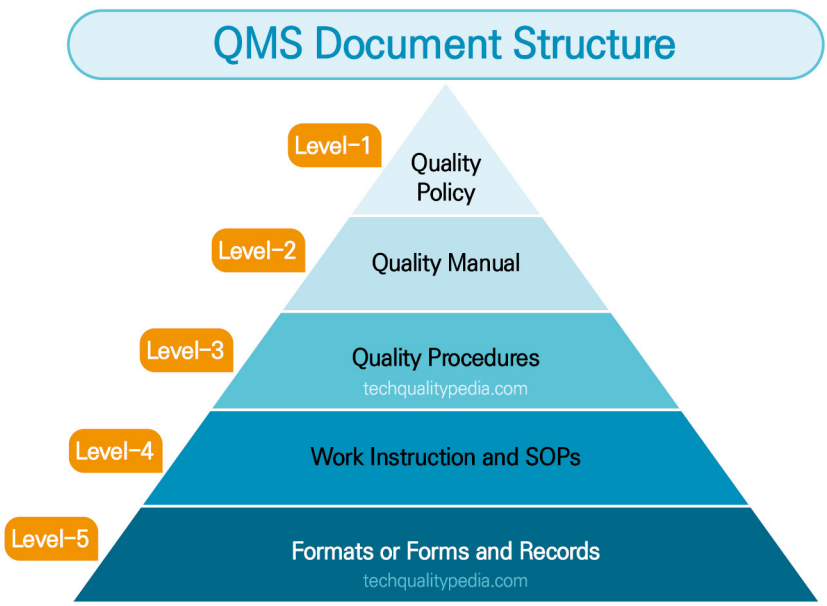

[그림 11] 생물학적활성 역가의 통계적 분석

출처: Bioassay in Biopharmaceutical developments, Charles liver, James Gombold

- 개발된 역가 시험법은 시험방법 밸리데이션의 정확성, 정밀성, 특이성, 직선성, 견뢰성 등을 모두 만족해야 하며, 특히 시험 과정 중 발생할 수 있는 의도적인 변화(완건성)에 대해서는 과학적인 근거 설정을 통해 수행되어야 하며 규제기관에서는 이 항목을 엄격히 지켜보고 있다.

## 3-3 시험방법 및 시험기록서 작성 방법

GMP 문서는 회사의 품질보증 시스템에서 의약품 제조 및 품질관리의 모든 활동이 표준화된 절차에 따라 이루어짐을 보증하는 가장 핵심적인 사항이다. 문서에 대한 체계도는 아래와 같다.




[그림 12] Hierarchy of GMP Documents

출처: https://techqualitypedia.com/qms-document-structure

시험방법서는 위 GMP 문서 구조 체계에서 Level 3에 해당하며, 시험기록서는 Level 4에 해당한다. 따라서 의약품 품질관리는 제품별 또는 공정별 시험방법에 따라 방법서를 준수해서 시험을 진행하고 그 결과를 시험기록서에 작성하여야 한다.

### ○ 시험방법서 정의

시험방법서는 원자재, 반제품 및 완제품의 품질검사에 필요한 시험 항목 별 각 시험방법에 대해 구체적이고 실제적인 세부 사항을 기술하여 시험자들이 표준화된 방법으로 제품의 품질을 일관성 있게 평가하기 위한 방법서를 말한다.

### ○ 시험방법서의 작성 원칙

- 시험방법서의 내용은 법규(허가 등)에 순응(compliance)하여야 한다.
- 시험방법서의 절차는 시험방법서 밸리데이션을 통해 표준화된 시험방법으로 작성한다.
- 시험과 관련하여 사용하는 전산 프로그램에 입력하는 사항은 전부 포함하여야 한다.
- 시험방법서의 작성 책임은 해당 업무의 책임자에게 있으며, 관련 담당자가 시험방법서의 내용에 따라 실시하였을 때 품질검사를 수행할 수 있도록 작성한다.
- 시험기록서 및 Lab Note 등도 시험방법서 작성 원칙에 따라야 한다.

### ○ 시험방법서 구성

- 개요 또는 목적

  시험 목적, 시험방법의 요약 및 시험하려고 하는 제품의 특성에 대하여 간략하게 기재하고 시험에 대한 원리를 작성한다.

- 적용 범위

  측정하고자 하는 제품의 공정명(배양공정, 정제공정, 충전공정, 완제품), 원부자재명(규격, 자재명), 기타 필요한 시험대상을 작성한다.

- 용어 정의

  약어 설명, 시험에 대한 설명 등을 작성

- 시약 및 시액

  시험에 사용되는 시약은 시약명, 등급, 분자구조(량), 구입처를 기재하고, 시액은 시액 조제에 필요한 재료와 조제 과정을 구체적으로 작성한다.

- 사용기기 및 기구

  시험에 사용되는 모든 기기 및 기구를 작성하고 모델명, 제조회사, 가동 및 사용조건을 작성한다.

- 시험방법

  시험방법은 시험자가 방법서의 내용대로 시험할 경우, 정확하고 신뢰성 있는 시험 결과가 산출되도록 구체적으로 작성한다, 시험방법은 시험 전 준비 사항, 표준액 및 검액 제조, 시험 과정, 시험 장비의 작동방법, 결과 계산 및 통계 분석 방법, 시험 결과를 전산 프로그램에 입력하는 과정을 모두 포함해야 한다.

- 판정기준

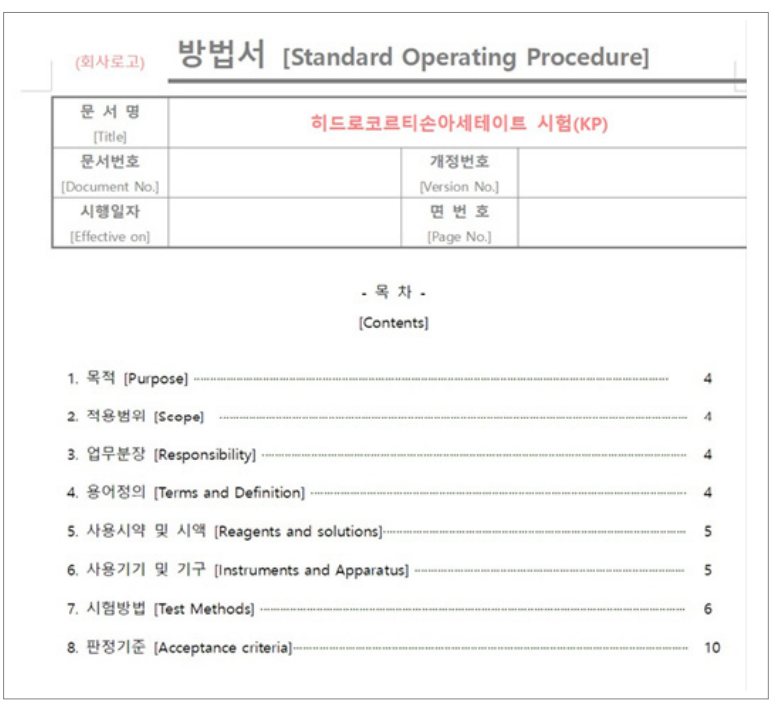
제품별 공정별 기준을 작성한다. 판정기준은 품목별 제품허가시 제출된 “기준 및 시험방법” 상의 판정기준, 약전 [일반시험법] 기준을 작성한다.

- 근거 또는 참고문헌

약전(대한민국약전/WHO 발행문서 / 미국약전 / 영국약전 / 유럽약전 / 일본약전), 자체 설정 기준(단행본, 논문)

### ○ 시험기록서 작성

- 시험기록서의 구성은 시험방법서의 내용을 축약해서 작성한다.
  - 시험 원리, 주요 시험재료, 시험방법, 결과 계산, 판정기준, 시험 결과의 내용이 포함된다.
  - 시험기록서의 상단에는 검체명, 시험 일자, 제조 번호, 시험자, 확인자, 시험의 적/부를 작성 및 확인할 수 있도록 구성이 된다.
  - Raw data, 사진, 계산 기록은 시험기록서에 첨부한다.
- 장기간 소요되는 시험과 여러 검체를 시험하는 경우, 시험 과정에 대한 구체적인 내용을 작성하기 위해서는 Lab Note 양식을 활용하여 구체적으로 작성해야 한다.
- 시험 결과의 작성은 시험 장비에서 발생되는 모든 데이터를 확인할 수 있도록 그대로 작성하는 것이 원칙이다.



(회사로고) 방법서 [Standard Operating Procedure]

| 문 서 명 [Title] | 히드로코르티손아세테이트 시험(KP) | | |
|---|---|---|---|
| 문서번호 [Document No.] | | 개정번호 [Version No.] | |
| 시행일자 [Effective on] | | 면 번 호 [Page No.] | |

- 목 차 -

[Contents]


1. 목적 [Purpose] ····· 4
2. 적용범위 [Scope] ····· 4
3. 업무분장 [Responsibility] ····· 4
4. 용어정의 [Terms and Definition] ····· 4
5. 사용시약 및 시액 [Reagents and solutions] ····· 5
6. 사용기기 및 기구 [Instruments and Apparatus] ····· 5
7. 시험방법 [Test Methods] ····· 6
8. 판정기준 [Acceptance criteria] ····· 10


[그림 13] 시험방법서 (예시)

방법서 제 방법-XX-XXX 호 " 역가시험" 분임 1

## 역가시험 기초기록서

| 검체명 | | 제조번호 | | 판정 | 적 · 부 |
|---|---|---|---|---|---|
| 시험일자 | | 시험자 | | 확인자 | |

1. 시험원리

2. 시험방법 및 결과

1) 시험방법 (Lab Note No. : )

(1) 1일차 : 세포배양

(2) 2일차 : 배지교환

(3) 3일차 : 검체 처리 (희석완충용액: )

검체희석 농도:

표준품 희석 농도:

세포내 단백질 추출: cell freezing 및 thawing 방법으로 세포를 파쇄(3회 반복)하고 50mM HCl을 처리한다.

(3) 4일차 : Enzyme Immunoassay 및 450nm에서 흡광도 측정

2) 결과계산 : ELISA Reader 프로그램을 이용하여 표준품과 검체의 ED50값을 구한다.
ED50은 아래의 4-parameter에 의해 계산된다.

방정식 Y= ((A-D)/(1+(X/C)^B))+ D

Y=웰 당 XXX의 fmole(2 웰 측정치의 평균값), D=세포내 XXX 농도의 최소값

A=세포내 XXX 농도의 최고값, X=XXX 농도(nM), C=ED50값, B=factor

3) 판정기준:

표준품의 생물학적 활성도를 100%으로 정한 경우 검체의 생물학적 활성도는 70%에서 130% 이내 이어야한다.

4) 결과

| | 1회 | 2회 | 3회 | 평균 |
|---|---|---|---|---|
| 표준품(ED50 nM) | | | | #DIV/0! |
| 검체(ED50 nM) | | | | #DIV/0! |
| Ratio | #DIV/0! | #DIV/0! | #DIV/0! | #DIV/0! |

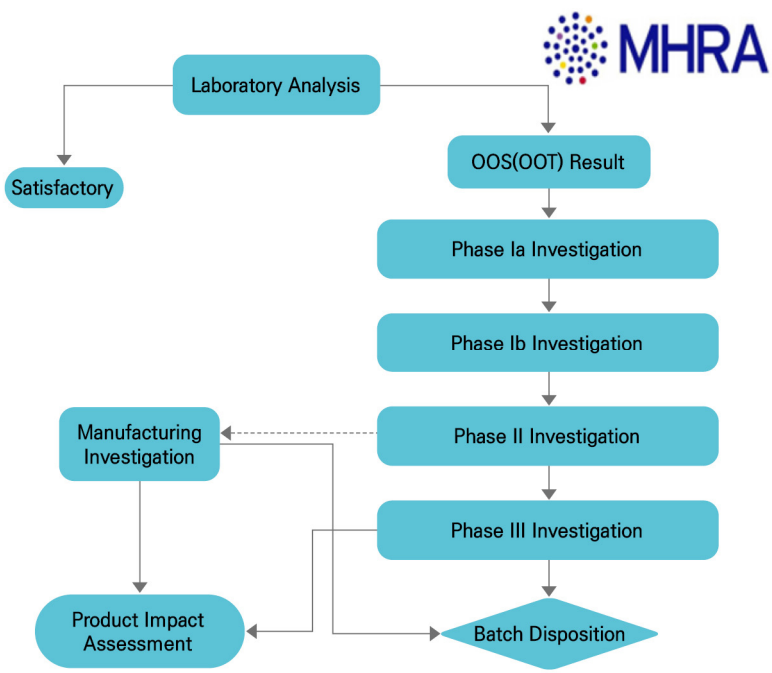
5) 시험 결과: #DIV/0! %

[그림 14] 시험기록서(예시)

## 3-4 기준 일탈(OOS)/경향 일탈(OOT)관리

바이오의약품 품질관리를 수행하는 과정에서 시험 결과가 판정기준에서 벗어 나는 경우와 시험 결과 기존의 경향과 다르게 나오는 경우가 있다. 이러한 경우는 제품 출하와 제품 품질에 대한 일관성에 크게 문제가 되기 때문에 철저한 조사가 필요하다.

○ 기준일탈(Out of Specification)과 경향일탈(Out of Trend)은 의약품 제조 및 품질관리(GMP) 시스템에서 제품 품질의 일관성을 보장하기 위한 핵심적인 개념입니다. 두 용어의 차이점과 프로세스을 알아보고자 한다.




[그림 15] OOS/OOT Flow chart

출처: MHRA, Out of Specification, 2013

### ○ 기준 일탈(Out of Specification, OOS)

- 정의

기준 일탈은 시험 결과가 합격 판정 기준(Acceptance Criteria 또는 specification)을 명백하게 벗어난 경우를 말한다. 이는 제품이 의도한 품질 속성을 충족하지 못했음을 의미하며, 명백한 품질 문제이다.

- 기준일탈 처리 절차

기준 처리 절차는 [그림 15]와 같은 절차로 진행한다. 기준일탈이 발생하면 시험자는 책임자에게 보고하고, 책임자는 1차 시험실 조사를 실시하여 시험방법, 시험실 장비, 시험자 실수 유무, 시험에 사용한 시약 및 재료 등의 조사를 통해 품질관리팀의 명백한 오류 여부를 확인한다(Phase Ia investigation)하고, 시험실 오류로 확인되면 오류를 수정하여 반복 시험을 실시하여 적부를 결정한다. 만일 시험실 오류가 확인되지 않으면 2차 시험실 조사(검체 채취 절차 및 과정 등)을 실시한다(Phase Ib investigation). 1차와 2차 조사는 품질관리팀 책임하에 실시한다. 1차 2차 시험실 조사 오류를 발견하지 않으면 품질보증부서 일탈 책임자의 주관하에 제조부서와 품질관리부서를 대상으로 재조사를 실시한다. 이 과정을 phase II investigation이라 하고 이 과정에 발생하는 재시험은 원인 분석 목적으로만 실시한다.

- 기준 일탈 규제 사항 및 프로세스

  - 법적 의무: GMP 규정 및 관련 가이드라인(예: FDA, EU-GMP, 식약처 가이던스 등)에서는 OOS 발생 시 철저한 조사와 재발 방지 대책을 요구한다.
  - 기준 일탈 발생 제품 처리: OOS가 확인되면 해당 제조 단위(Batch)는 시장 출시가 금지되거나, 심각한 경우 회수, 폐기 등의 조치가 필요할 수 있다.
  - 조사: OOS는 즉각적이고 공식적인 조사를 시작해야 합니다. 이 조사는 시험실 오류(계산 오류, 장비 오작동 등) 여부를 확인하는 1단계 실험실 조사부터 시작하며, 오류가 확인되지 않으면 제조 공정, 검체 채취 등 제조공정과 품질관리 전반에 대한 2단계 전면 조사를 진행합니다.
  - 문서화: 모든 조사 과정, 근본 원인 분석, 시정 및 예방조치(CAPA)는 철저히 문서화 되어야 하며, 규제기관의 실사 시 중요한 검토 대상이 된다.
  - 기준 일탈 사례

    : 어떤 의약품의 주성분 함량 판정기준이 90.0% ~ 100.0%로 설정되어 있고 시험 결과가 88.5%로 나온다면 이는 명백한 기준 일탈(OOS)이다. 즉 판정기준 범위(90%~100%)를 벗어났기 때문이다.

### ○ 경향 일탈(Out of Trend, OOT)

- 정의

경향 일탈은 시험 결과가 합격 판정 기준 범위 내에는 있지만, 과거 데이터의 일반적인 패턴이나 통계적 경향에서 벗어나는 경우를 말한다. 경향 일탈은 제품이 당장의 판정기준에는 적합하지만, 잠재적인 공정 불안정성이나 제품 품질 저하의 초기 신호일 수 있다.

- 경향 일탈 규제 사항 및 프로세스
  - 예방적 접근: OOT는 미래에 OOS가 발생할 수 있는 위험을 미리 감지하고 예방하기 위한 사전 관리의 개념이다.
  - 통계적 공정 관리: OOT를 정의하고 감지하기 위해서는 과거 데이터를 기반으로 한 통계적 관리 기준(예: 관리도, 추세선 등)을 수립해야 한다.
  - 조사 및 조치: OOS 만큼 즉각적인 제품 출하 중단 조치가 내려지는 경우는 드물지만, 경향을 벗어난 원인을 파악하기 위한 조사는 필요하다. 이를 통해 공정 최적화나 장비 유지보수 등의 장기적인 개선 활동을 유도해야 한다.
  - 안정성시험: OOT는 특히 장기적인 안정성시험 데이터 분석에서 매우 중요하게 다뤄진다. 유효기간에 따라 품질이 예상보다 빠르게 저하되는 경향이 관찰되면 OOT로 간주하고 조사를 진행한다.
  - 경향 일탈 사례

    : 기준 일탈과 동일한 의약품(기준 90.0% ~ 100.0%)의 과거 10개 제조 단위 시험 결과가 모두 98.0% ~ 99.5% 범위였다고 가정을 하면, 이번 제조 단위의 시험 결과가 91.0%로 나온 경우, 이 결과는 기준 범위(90% ~ 100%) 내에 있으므로 OOS는 아니지만, 이전의 시험결과와 경향 측면에서는(98 ~ 99.5%)에서 크게 벗어났으므로 경향일탈(OOT)로 분류된다.

### ○ 기준 일탈/경향 일탈 요약 및 차이점

**[표 17]** 기준 일탈과 경향 일탈 차이점

| 구분 | 기준 일탈(OOS) | 경향 일탈(OOT) |
|---|---|---|
| 판단기준 | 사전에 설정된 합격 판정 기준(Specification) | 과거 데이터의 통계적 패턴 또는 경향 |
| 결과 값 | 기준 범위 밖 | 기준 범위 안 |
| 품질상태 | 명백한 품질 부적합 | 잠재적 품질 위험 신호 |
| 조치 심각성 | 즉각적, 엄격한 조사, 제품 출하 영향 큼 | 주기적 평가, 예방적 조사, 제품 출하 영향 적음 |
| 규제 영향 | 규제기관 보고 및 철저한 실사 대상 | 품질 관리 시스템의 주요 관리 항목 |

두 개념 모두 의약품의 안전성과 유효성을 보장하기 위한 GMP 품질 시스템의 필수적인 부분이며, 제조업체는 이들을 식별하고 관리하기 위한 명확한 절차(SOP)를 문서화 하고 운영해야 한다. 최근에는 OOS보다 OOT의 관리를 더 중요하게 여기고 있고 여러 통계프로그램을 활용하여 품질에 대한 경향분석을 실시간 분석하고 있으며 OOT 발생 시 기준 일탈 처리 절차를 준용해서 원인 분석을 실시하고 의약품 품질을 안정적으로 유지할 수 있도록 재발 방지 대책을 강구하고 있다.

Part 4

# 품질보증(QA) 세부업무

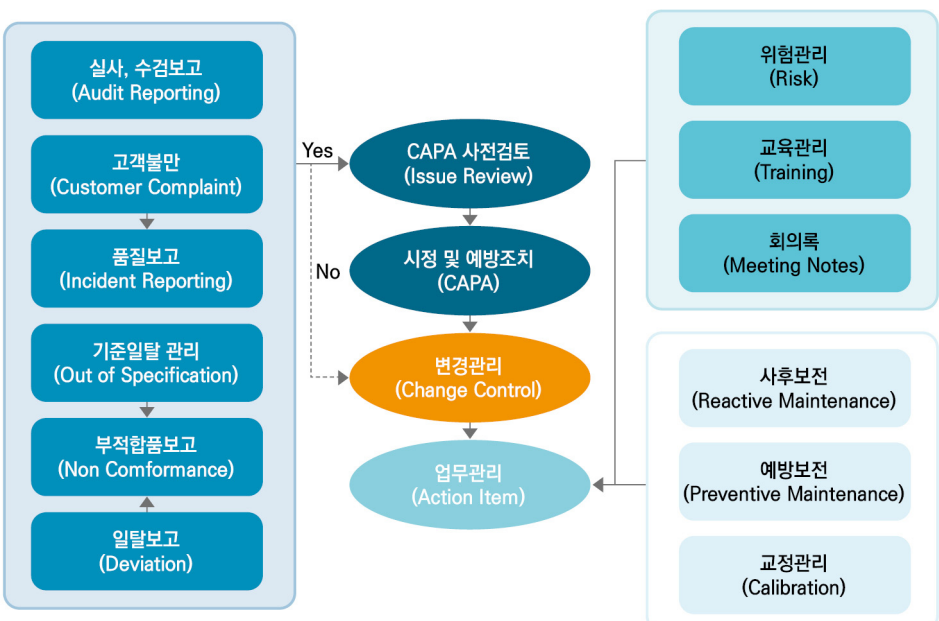
4-1 QA 핵심 실무(변경관리, 일탈관리, 교육 등)
4-2 GMP 문서 관리
4-3 데이터 완전성(Data Integrity, DI)

## 4-1 QA 핵심 실무(변경관리, 일탈관리, 교육 등)

의약품 품질 시스템이란 의약품의 품질과 관련하여 제조회사의 방향을 이끌고 통제하는 관리 시스템을 말하며, 품질보증(QA, Quality Assurance)은 의약품의 제조, 품질관리, 출하, 유통, 클레임, 반품 처리 등 GMP(우수의약품 제조 및 품질관리) 전반에 걸쳐 품질경영시스템을 총괄하는 것을 의미한다.

의약품 품질보증의 기본 요소는 시정 및 예방조치(CAPA)를 중심으로 변경관리(Change Control), 교육(Training)과 연결되게 되며, 해당 업무의 흐름은 GMP 시스템 구성요소에 반영되어야 한다.

각 구성요소의 주요 특성은 아래와 같으며, 이러한 기본개념은 품질보증을 위해 필수적으로 이해하고 활용해야 한다.




[그림 16] 품질보증 기본 요소

### ○ 실사, 수검 보고

실사와 수검 보고는 품질 관리 시스템, 제조공정, 관련 법규 및 규제 준수 여부를 평가하기 위해 수행되는 감사 과정의 일부로서, 구체적인 지적 내용과 발견된 문제들을 기록한 문서이다. 이 보고서에는 개선이 필요한 사항이 포함되며, 이러한 사항들은 시정 및 예방조치(CAPA)를 통해 체계적으로 관리하고 보완한다.

### ○ 품질 보고

품질 보고는 특정 기간의 품질과 관련된 데이터를 정리하거나 고객의 품질 불만 등 품질과 관련된 내용의 문서로서 제품의 품질수준, 문제 발생 현황, 개선 노력 등을 포함하여 경영진 및 관련 책임자에게 정보를 공유한다.

### ○ 고객 불만

고객 불만은 제품의 품질 문제, 고객 지원과 관련된 서비스의 미흡, 제품 사용에 대한 정보의 혼란이나 불충분 등에 의하여 발생할 수 있으며, 고객 불만의 처리는 고객과의 관계에 중요한 요소로 성공적인 품질관리의 핵심이다.

### ○ 기준 일탈 관리

기준 일탈 관리는 정해진 품질 기준이나 규정에서 벗어난 경우를 말하며, 기준 일탈에 대한 절차를 정의해 놓은 것이다. 기준일탈이 발생했을 때 문제의 원인을 분석하고, 재발 방지를 위한 개선 조치를 하는 과정을 포함한다.

### ○ 부적합품 보고

부적합품은 품질 테스트에서 기준 미달, 제조공정에서의 오류, 포장과 라벨링의 결함 등 제조 과정에서 품질기준, 규제 요건, 또는 고객의 요구사항을 충족하지 않는 제품을 의미하며 부적합품 보고는 이러한 품질기준에 부합하지 않는 제품을 기록하고 처리하는 과정이다. 이 보고서는 부적합의 원인, 영향, 시정 조치, 그리고 재발 방지를 위한 모니터링 계획 등을 포함한다.

### ○ 일탈 보고

일탈 보고는 특정 프로세스나 절차에서 규정된 기준을 벗어난 사례를 기록한 문서로써, 일탈의 근본 원인과 결과를 분석하고, 이를 해결하기 위한 조치를 제안하는 내용을 포함한다.

### ○ 위험 관리

위험 관리는 제품의 품질과 안전성을 보장하기 위해 잠재적인 위험 요소를 식별, 평가 및 관리하는 프로세스이다. 이 과정은 위험의 발생 가능성과 영향을 분석하여, 이를 최소화하기 위한 예방조치와 대응 전략을 수립해야 하며, 제품 개발, 생산, 유통 등 모든 단계에서 이루어진다.

### ○ 교육 관리

교육 관리는 직원들이 필요한 지식과 기술을 습득할 수 있도록 체계적인 교육 프로그램을 설계하고 운영하는 과정을 말한다. 교육 관리는 품질관리, 규제 준수, 안전 절차 등 다양한 분야에서

이루어지며, 직원들의 역량 강화를 통해 제품의 품질과 안전성을 높이는 데 기여한다. 또한, 교육 이수 기록을 관리하여 업무 자격 부여 적격성 평가 등에 활용할 수 있다.

### ○ 회의록

일반적인 회의에 대한 구체적인 내용을 기록하기 위해 작성한 문서로서, 회의의 목적과 주요 논의 사항을 명확히 정리하는데 목적이 있다. 이 문서에서는 각 부서 담당자가 수행해야 할 구체적인 업무와 해당 업무의 이행 기간을 명시하여 관리하며, 이러한 방식은 업무의 책임 소재를 분명히 하고, 진행 상황을 체계적으로 추적할 수 있도록 도와준다. 일반적으로 이러한 사항을 "To Do List"라고 칭하며, 이는 회의 후 각 담당자가 무엇을 해야 하는지를 명확하게 이해할 수 있게 한다. 또한, "To Do List"는 우선순위를 설정하여 중요 업무를 먼저 처리하도록 유도하고, 정기적인 검토를 통해 업무의 진행 상황을 점검하는 데 유용하게 쓰인다. 추가적으로 "To Do List"는 회의 참석자 간의 의사소통을 개선하고, 업무의 투명성을 높여 구성원들이 서로의 진행 상황을 쉽게 파악할 수 있게 하며, 이를 통해 조직적 문제해결 능력을 강화하고, 목표 달성을 위한 협업을 촉진할 수 있다.

### ○ 사후 보전

사후 보전은 문제가 발생한 후에 대응하는 방식으로, 장비나 시설의 고장이나 문제가 발생한 후, 이를 수리하거나 복구하는 과정을 말한다. 사후 보전의 문제는 장비의 가동 중단 시간에 따라 생산 손실을 초래할 수 있는 것이다. 따라서, 사후 보전을 최소화하기 위한 예방적 조치와 함께 계획적으로 관리해야 한다.

### ○ 예방보전

예방보전은 정기적인 점검과 조치를 통해 장비의 성능을 유지하고, 고장 발생 가능성을 낮추어 사전에 생산 중단을 방지하는 것을 목적으로 한다. 이 과정은 장비나 시설의 고장을 예방하기 위해 사전에 계획된 점검 및 유지보수 작업을 포함하며, 이를 통해 생산 중단을 방지하고 운영의 연속성을 확보하는데 목표가 있다. 최근에는 사후 보전보다 예방보전의 중요성이 더욱 강조되고 있다. 이는 품질 개선뿐만 아니라 생산성을 높이고 생산 차질 시 발생하는 기회비용 손실을 예방하고 있기 때문이다. 따라서, 데이터 분석을 통해 장비의 상태를 모니터링하고, 고장 예측 모델을 다양한 통계적 기법과 디지털 품질 관리 시스템을 활용하여 개발함으로써 사전 예측 능력을 높이고, 이를 통해 잠재적인 문제를 조기에 발견하고 신속하게 대응할 수 있는 효율적인 유지보수 전략을 수립해야 한다.

### ○ 교정 관리

교정 관리는 측정 장비나 기기의 정확성을 보장하기 위해 정기적으로 점검하고 조정하는 과정이다. 교정기기의 정확한 측정은 제품의 품질과 안전성을 결정짓는 중요한 요소이므로, 교정 관리는 각 교정기기에 맞게 정기적으로 기한 내 반드시 진행해야 한다. 이 과정은 장비가 규정된 기준에 부합하도록 유지하여, 품질 관리 시스템의 신뢰성을 확보하고, 제품이 일관되게 규정된 사양을 충족할 수 있도록 한다. 또한 교정 관리를 통하여 시험 등의 편차를 줄임으로써 품질 문제를 사전에 예방할 수 있으며, 비용 절감을 위한 운영 효율성의 경쟁력으로도 활용할 수 있다.

품질보증(QA, Quality Assurance) 업무 중 변경 관리, 일탈 관리, 교육 및 훈련은 핵심 실무로서 효과적인 업무 수행을 원활히 하기 위해 아래의 내용을 참조한다.

### ○ 변경 관리

변경 관리(Change Control)란 GMP 작업소에서 발생하는 제조 시설 또는 장비, 원자재, 제조 공정, 시험방법, 작업원의 업무, 제조 환경, 법적 규제 등의 변경 사항이 제품의 품질이나 공정의 재현성에 미치는 잠재적인 영향을 품질 위험평가(Quality Risk Management)를 통하여 평가하고 처리하는 포괄적인 활동을 말한다.

의약품의 제조에서 변경이 빈번히 발생되는 것은 바람직하지 않다. 의약품의 제조 및 품질관리를 위해 검증된 절차를 따라 수행하는 것이 품질의 일관성을 유지하는데 중요하기 때문이다. 그러나 불가피하게 제제의 개선 목적이나 품질 문제를 해결하기 위해 변경이 필요하다면 변경 관리 절차를 준수하여야 한다. 변경 관리 대상이 되는 예는 아래와 같다.

▶ 변경 관리 주요 대상(예시)

- 원료의약품의 물성 변경(제조원 변경 포함)
- 원료의약품의 제조 방법 또는 공급자의 변경
- 제조공정, 제조 단위의 변경
- 기계설비의 변경
- 자재의 변경
- 제조장소, 제조 지원 및 컴퓨터 시스템의 변경
- 청소 방법의 변경
- 기준 및 시험방법의 변경
- 기타 품질에 영향을 줄 수 있는 변경

변경 관리를 제대로 실시하지 않음으로써 발생할 수 있는 위험 요소는 많으며, 변경 항목별 세부 사항은 아래의 내용을 참조한다.

**[표 18] 변경관리 대상 분류표**

| NO | 구분 | 변경 항목 |
|---|---|---|
| 1 | 원·자재<br>(Material) | • 원료 처방 변경<br>• 원료(주성분, 부형제) 및 1차 포장자재의 제조원 변경<br>• 포장 형태 변경 예) 병포장/블리스터포장<br>• 포장 재질 변경 예) PET, HDPE, 유리 등 |
| 2 | 제조공정<br>(Process) | • 제조 공정 변경 예) 과립, 혼합 방법 변경 등<br>• 제조 단위(Batch Size) 변경<br>• 세척방법 변경 |
| 3 | 설비·기계<br>(Facility·Equipment) | • 제조 설비 변경 예) 과립기 변경 등<br>• Manufacturing location의 변경 예) 제조소 이전 등<br>• 제조지원 설비변경 예) Water System, HVAC System 등<br>• 작업소의 변경 예) 작업실 룸 번호, 용도변경, Lay-out 변경 등 |
| 4 | 컴퓨터 시스템<br>(Computer system) | • 전산 시스템(MES, RWS, LIMS, W MS)의<br>• 사용자 권한 변경<br>• 프로그램 변경 |
| 5 | 규격·기준<br>(Specification) | • 기준 및 시험방법 변경(원료, 제품)<br>• 포장 규격 변경<br>• 공정 검사 기준 변경<br>• 환경평가 기준 및 방법 변경 |

출처: 고등학교 GMP실무, 충청북도교육청, 2019

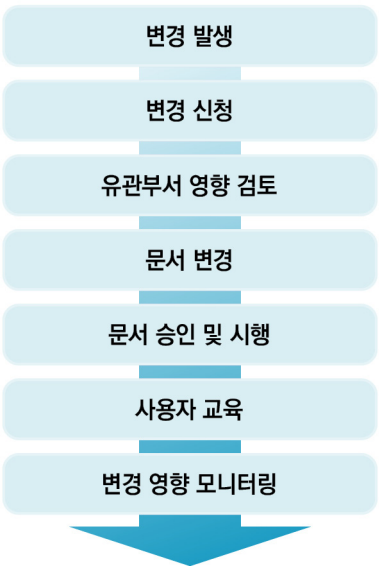
변경이 필요한 경우 제품의 품질 및 공정의 재현성에 미치는 영향을 과학적인 방법으로(시험, 밸리데이션, 안정성 시험 등) 평가하여야 한다. 변경에 대한 기안, 검토 및 승인의 절차는 별도의 지침으로 문서화되어야 하며 품질(보증)부서의 검토와 승인이 있어야 한다. 변경에 대한 영향성 검토를 실시 할 경우 아래의 사항을 참고한다.

▶ 변경 영향 검토 시 참고 사항

- 변경요청서의 항목 중 누락된 부분이나 첨부 자료의 적합 여부를 확인한다.
- GMP 규정에 벗어나는 항목이 없는지 확인하고, 제품의 품질에 미치는 영향에 대하여 위험도 분석(Risk Analysis)을 실시하여 변경 수준을 등급화한다.
- 변경의 적용 시 연관되어 수행하게 될 업무(예, 밸리데이션 수행 여부, 안정성 시험 진행 여부)의 범위를 설정한다.

변경 발생에 의한 문제를 해결하기 위해 변경이 필요하다고 판단되면 변경관리 절차를 통해 변경을 실시한다. 변경관리 절차의 예는 아래와 같다.

▶ 변경관리 절차(예시)




[그림 17] 변경 관리의 일반적인 절차

출처: 제약바이오 산업 품질문화/디지털 기반 품질관리(GMP)표준교재, 보건복지부, 2024

변경 관리 시스템은 제품 개발, 제조, 품질관리 및 규제 준수에 관련된 모든 변경 사항을 효과적으로 관리하는 체계적인 프로세스이다. 이 시스템은 추적성을 통하여 품질보증을 강화하고, 인위적 과오를 방지하며, 적시에 효과적인 방법으로 지속적인 개선을 지원하는 데 필수적이다.

GMP를 운영하는 회사에서는 효과적인 변경 관리 시스템을 구축하여 변경 사항을 적절하게 평가하고 승인 및 시행해야 한다. 이 시스템은 품질 위험관리를 통해 제시된 변경 사안을 면밀히 평가하고, 변경과 관련하여 규제기관에 제출한 서류의 허가 변경이 필요한지도 함께 검토해야 한다.

변경 사항의 평가는 관련 분야의 전문성과 지식을 갖춘 전문가들이 수행하며, 각 변경 사항은 기술적 타당성이 확보되어야 한다. 변경이 시행된 이후에는 변경 목표의 달성 여부와 제품 품질에 부정적인 영향이 없는지를 확인하기 위한 평가 작업은 필수적이다. 이러한 평가 작업은 제품 전 주기의 각 단계에 따라 체계적으로 관리되어야 하며, 체계적인 변경 관리 시스템은 제품 품질을 유지하고 지속적인 개선을 이루는 데 중요한 역할을 한다.

### ○ 일탈 관리(Deviation Control)

일탈(Deviation)은 승인된 지시 사항 또는 확립된 기준에서 벗어나는 상황을 말하며, 제조 또는 품질관리 과정에서 미리 정해진 기준을 벗어나 이루어진 행위를 의미하며, 기준 일탈(Out Of Specification)은 품질시험에서 설정된 시험기준을 벗어난 경우를 말한다. 일탈은 근본 원인의 규명, 시정 및 예방조치 등의 후속 절차가 문서화 되어야 한다.

일탈 관리(Deviation Control)란 일탈이 발생했을 때 문제의 근본원인을 분석하고, 재발 방지를 위한 개선 조치를 취하는 과정을 포함한다. 일탈 관리의 주요 목적과 대상은 아래 내용을 참고한다.

▶ 일탈관리 주요 목적

- 제조 또는 품질관리 과정이 관리상태에 있음을 증거하기 위함이다.
- 의약품을 제조 및 품질관리의 모두 과정에 있어 개선의 실마리를 찾기 위함이다.
- 제조자 및 규제기관 모두에게 품질에 대한 확신을 보장하는 수단이다.

▶ 일탈관리 주요대상(예시)

- 제조일탈: 제조과정에서 발생된 일탈
- 시험일탈: 시험과정에서 발생된 일탈
- 밸리데이션 일탈: 밸리데이션 및 교정 실시 과정에서 발생된 일탈
- 방법서 일탈: SOP에 언급된 사항을 미준수한 일탈
- 모니터링 일탈: 제조환경, 제조용수, 청정증기 및 공무부서에 모니터링하는 항목(차압, 온도 등)이 기준을 벗어난 경우

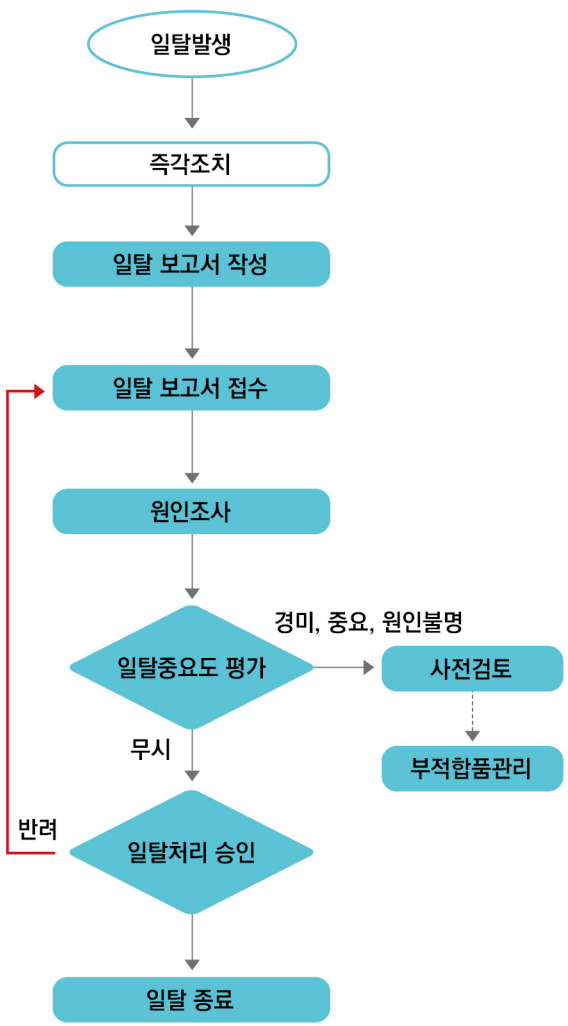
모든 일탈은 회사마다 정해진 절차에 따라 문서화 되어야 하며, 적절한 조사를 통해 근본 원인을 확인하고 의약품의 품질에 미치는 영향 여부를 분명히 하여 해당 제품의 출하 여부를 품질보증팀에서 최종 결정 및 승인하여야 한다. 일탈에 대한 문서화, 영향 평가, 최종 의사결정 등이 QA팀의 일탈 관리 업무에 대한 역할과 책임이다. 일탈 발생에 의한 문제를 해결하기 위해 일탈 관리가 필요하다고 판단되면 일탈 관리 절차를 진행한다.

### ○ 일탈 관리(Deviation Control) 절차 수행

일탈 처리는 크게 5단계로 구분되며, 일탈 발생 보고 및 조치, 일탈 접수 및 원인 분석, 품질 위험평가 및 원인 조사, 후속 조치결과, 일탈 종료의 절차로 진행되며 이에 대한 기록은 작성 및 보존한다.

#### ▶ 일탈 발생

- 의약품의 제조 및 품질관리 작업 중 일탈 사항을 발견하거나 발생시킨 팀원은 구두로 소속 부서장에게 해당 일탈 사실을 알린 후 일탈 보고서(보고 및 긴급조치)에 일탈 내용을 기록하고 보고한다.




[그림 18] 일탈 관리의 일반적인 절차

▶ 일탈 접수 및 원인 분석

- 일탈 처리 담당자는 일탈 보고서 작성에 하자가 없는 경우 일탈 보고서를 접수한 후 품질부서 책임자에게 보고한다. 접수 시 일보고서 접수 대장에 해당 사항을 작성한다. 품질부서책임자는 일탈 보고서의 내용을 검토, 승인하고 필요한 의견을 기술한다. 품질부서책임자는 일탈 처리 담당자와 해당 팀 관련자에게 일탈 피해 현황 및 품질위험분석, 원인 조사, 후속 조치 계획을 수립할 수 있도록 지시한다. 특히, 해당 일탈이 재발 된 것으로 판단한 경우, 보다 명확한 원인을 파악하여 재발하지 않도록 각별히 주의해서 조사 및 조치 계획을 수립할 수 있도록 한다.

▶ 원인 조사 및 후속조치 계획

- 후속 조치를 실시한 담당자는 일탈보고서(후속 조치 결과)에 후속 조치 결과를 기술한 후 작성된 일탈보고서(보고 및 긴급조치), 일탈보고서(원인 조사 및 후속조치 계획)를 첨부하여 품질보증팀 일탈처리 담당자에게 제출한다. 일탈 처리 담당자는 기술한 내용에 하자가 없음을 확인한 후 접수하고 품질부서책임자에게 제출하여 보고한다. 품질부서책임자는 일탈 보고서를 검토, 승인한 후 의견을 기술하여 일탈처리 담당자에게 전달한다.

▶ 일탈 종료 및 일탈 보고서 파일링

- 일탈 처리 담당자는 일탈 보고서 접수대장에 승인 내역을 기입 한 후 해당 일탈이 종료되었음을 관련 부서원들에게 알리고 해당 일탈 보고서를 철하여 문서보관실에 보관 관리한다.

일탈 관리 절차를 진행함에 있어 원인 조사 및 영향 평가, 시정 및 예방조치, 유효성 평가에 대하여 아래의 내용을 참조한다.

▶ 원인조사 및 영향평가

- 일탈 조사를 통해 일탈의 원인을 파악하고 발생된 일탈이 제품의 품질에 미치는 영향을 파악하여 일탈의 중요도를 아래와 같이 평가한다.
- 일탈 관리 영향평가(예시)
  - 무시(Negligible): 단순 오류 등 제품의 품질에 영향을 미치지 않는다고 판단되는 일탈이며, 사전 검토를 실시하지 않는다.
  - 경미(Minor): 제품의 품질에 직접 또는 간접적으로 영향을 미칠 수 있다고 판단되는 일탈이며, 사전 검토를 실시한다.
  - 중요(Major): 조치를 취하지 않을 경우 제품의 품질에 반드시 영향을 미치고 법적 준수 사항을 만족하지 못한다고 판단되는 일탈이며, 사전 검토를 실시한다.

▶ 시정 및 예방조치 수행(CAPA)

- 발생할 일탈 현상에 대해 시정 조치를 취하고 확인된 근본 원인을 제거하기 위한 예방 조치를 취하여 문서화를 진행한다.

▶ 유효성평가 수행

- 수행한 CAPA의 유효성을 평가하고 문서화를 진행한다.

### ○ 교육 및 훈련(Training)

의약품의 제조 및 품질관리에 관련된 모든 활동에 참여하는 작업원들은 자신들의 직무를 올바르게 수행할 수 있도록 적절한 교육 및 훈련을 받아야 한다. GMP에서의 교육은 반복 교육을 함으로써 작업원들에게 GMP 마인드를 인식하도록 하기 위함이다. 이는 특히, 무균 제제의 작업을 하는 작업자들에게 더욱 중요하며 무균제제 작업자들은 특별교육 프로그램을 통해 무균제제의 작업에 대한 자격검증을 받아야 한다.

약사법 시행규칙, 별표2. 의약품 등의 안전에 관한 규칙 별표1 제조 및 품질관리기준 14항 교육 및 훈련에는 다음과 같이 교육에 대한 규정을 하고 있다.

▶ 교육 및 훈련 관련 규정

- 교육책임자 또는 담당자를 지정하여 교육에 대한 전반적인 사항을 주관하도록 한다. 교육·훈련규정에는 교육대상, 교육계획, 실시방법, 평가방법 등이 포함되어야 한다.
- 효율적인 교육·훈련을 위해서는 의약품이 특수성, 제조관리, 품질관리, 제조위생관리 전반에 걸쳐 직종별, 경력별로 계획을 수립하여 체계적으로 실시하며, 특히 신입사원은 철저히 교육·훈련시킨 후 작업에 참여하도록 한다. 계약직 사원에 대해서도 작업 내용에 따라 교육·훈련을 실시한다.

▶ 교육·훈련규정에 포함되어야 할 내용

- **교육대상자의 구분**

  작업원의 지식, 의약품 제조관리 및 품질관리 업무 경험에 따라 작업원을 분류하여 교육을 실시한다(교육대상자의 구분예는 아래 표 참조). 교육대상자의 구분에 따라 교육의 내용 등을 정하여 실시한다.

- **교육의 종류**

  사내에서 실시하는 교육의 종류는 정기교육과 기타(수시) 교육으로 나누어진다. 정기교육은 교육 실시계획서에 따라 정기적으로 실시되는 교육으로 전체교육과 부서별 교육이 있다.

신입사원 교육과 계약직 사원에 대해서도 별도의 교육 실시계획서를 작성하여 교육을 실시한다. 기타의 교육은 GMP문서 제·개정에 따른 교육, 밸리데이션 실시 전 관련자에 대한 교육, 문제발생에 대한 교육, 소속 부서의 변경에 따른 부서별 교육, 참고 자료나 정보의 회람 등이 있다. 교육의 종류는 아래 표를 참조한다.

- **교육실시 방법**

  교육은 강의식, 회람식, 외부교육 참석, 주제 토론, 과제물 부여 등의 방법으로 실시한다. 전체교육의 경우 강의식 교육이 효과적이며, GMP문서의 개정 등과 같은 경우는 회람식 교육방법이 적당하다. 신입사원 교육 시 별도의 과제를 부여하거나 일지를 작성하도록 한다.

- **교육의 평가**

  교육을 실시한 경우 회람식 교육이나 외부교육 참석의 경우 등을 제외하고는 교육 결과를 평가한다. 평가방법은 시험평가, 구두평가, 실습평가 및 개인별 소감문 작성 등이 있다. 평가결과에 따라 재교육을 실시한다.

- **업무자격의 부여**

  업무종류에 따라 필요한 교육을 미리 정하여 해당업무에 배치되기 전 해당업무에 대한 교육을 실시하여 자격을 부여한다. 개인별 업무이력서를 작성하여 개인의 업무이력을 파악할 수 있도록 한다.

- **기록의 보관**

  교육실시 계획서, 교육실시 결과보고서, 강의 교안, 개인교육기록 카드, 개인 업무이력 등을 작성·보관한다.

**[표 19]** 교육구분에 따른 작업원의 분류표(예시)

| 작업원의 교육구분 | 해당자 | 분류조건 |
|---|---|---|
| S | 책임자 등 | 1. GMP위원장, 제조부서책임자, 품질(보증)부서책임자<br>2. 그 외 제조부서책임자 또는 품질(보증)부서책임자가 인정한 자 |
| A | 일반담당자 | 1. 의약품의 제조관리 및 품질관리에 관해서 경력이 3년 이상인 자로 S 이외의 자<br>2. 그 외 제조부서책임자 또는 품질(보증)부서책임자가 인정한 자 |
| B | 일반담당자 | 의약품의 제조관리 및 품질관리에 관해서 경력이 3년 미만인 자로 신입사원 교육이 끝난 자 |
| C | 신입사원 등 | 1. 다음에 해당된 자로 입사 또는 부서를 옮겨 신입사원 교육이 종료되기 이전의 자<br>가. 신입사원<br>나. 의약품의 제조관리 및 품질관리에 관계하지 않는 부서에서 이동한 자 |

| 작업원의 교육구분 | 해당자 | 분류조건 |
|---|---|---|
| | | 다. 다른 회사로부터의 채용자로 의약품의 제조관리 및 품질관리에 관한 업무를 하지 않은 자<br>2. 그 외 제조부서책임자 또는 품질(보증)부서책임자가 지정한 자 |
| D | 계약직사원 등 | 용역회사 등을 통해 채용된 자 및 아르바이트생 등으로 일시적인 계약직 사원으로 정식사원이 아닌 자 |

출처: 새GMP해설서 4개정판, 식품의약품안전처, 2008

**[표 20] 교육의 종류와 교육방법(예시)**

| 대분류 | 교육구분 | | | 교육방법 |
|---|---|---|---|---|
| 사내교육 | 일반교육 | 전체교육 | 1. 정기교육<br>2. 기타(수시)교육<br>가. Validation시 교육<br>나. GMP문서 제·개정시 교육 | 강의<br><br>강의 또는 회람<br>강의 또는 회람 |
| | | 부서별교육 | 1. 정기교육<br>2. 기타(수시)교육<br>가. Validation시 교육<br>나. GMP문서 제·개정시 교육<br>다. 소속 또는 배치가 변경된 경우, 파견근무의 경우 | 강의<br><br>강의 또는 회람<br>강의 또는 회람<br>* |
| | | 그 외의 교육 | 1. 문제발생 등에 대한 교육<br>2. 각종 자료 및 정보의 회람 | 강의 또는 회람<br>회람 |
| | 신입사원 교육 | 전체교육 | | 강의 |
| | | 부서별교육 | | * |
| | 계약직사원 교육 | 전체교육 | | 강의 |
| | | 부서별교육 | | * |
| 외부교육 | 의약품의 제조관리 및 품질관리에 관한 세미나·학회·연구회 | | | - |

출처: 새GMP해설서 4개정판, 식품의약품안전처, 2008

## 4-2 GMP 문서 관리

### ○ GMP 문서화의 중요성

미국, 유럽, 세계보건기구(WHO)에서 규제하는 GMP는 문서화의 중요성을 강조하고 있다. 이는 의약품의 품질관리 및 제조의 기초단위가 기록에 근거하기 때문이다. 우수한 문서는 품질보증 시스템의 필수적인 부분이기 때문에 GMP의 모든 부분에서 문서가 잘 갖추어져 있어야 한다.

#### ▶ 문서의 목적

- 문서의 목적은 제조 및 관리 방법과 모든 물품의 규격 및 절차를 규정하고, 제조와 관련된 모든 작업자가 무엇을 언제 해야 하는지를 알도록 하며, 의약품의 출하 승인을 결정하는데, 필요한 모든 정보를 제공하는 데 있다.
- 외부의 실사를 받거나 자체적인 조사 활동 진행 시에 증거 문서를 확보하고 추적을 가능하게 하며, 조사에 필요한 감사 추적 자료와 기록서를 제공하는 데 있다. 문서는 전부 또는 일부가 통합된 상태일 수도 있으나, 일반적으로는 별개로 존재한다.
- 원료의 구입에서 제조, 포장, 출하에 이러는 전 공정을 문서화하여 문제가 발생되었을 때 신속하게 원인을 파악하고 대응할 수 있으며, 모든 작업자가 동일한 절차에 따라 업무를 수행할 수 있다.

#### ▶ 문서의 작성 및 배포

- 문서는 제조 및 판매 허가 서류 내용과 일치해야 하며 신중하게 설계, 작성, 검토, 배포되어야 한다.
- 작성된 문서는 관련 책임자가 승인하고 서명과 일자를 기재한다.
- 문서의 변경은 품질보증부서의 승인 없이 변경해서는 안 된다.

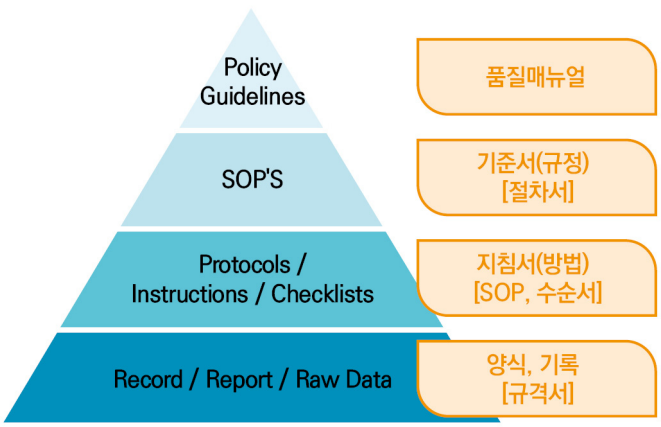
#### ▶ 문서 작성 시 고려 사항

- 문서는 모호하지 않게 작성되어야 한다.
- 제목, 특성, 목적이 명확하게 제시되어야 한다.
- 일정한 순서와 형식에 따라 문서를 구성해야 하며 누구나 점검하기가 쉬워야 한다.
- 복사된 문서도 선명하고 판독성이 있어야 한다.
- 마스터 문서를 복제하여 작업용 문서를 만들 때는 복사 과정에서 오류가 발생하면 안 된다.
- 기재 사항은 명확하고 읽을 수 있으며 지워지지 않아야 한다.

- 수행한 업무의 데이터 기록을 위한 공간이 충분해야 한다.
- 문서에 입력한 내용을 변경할 때에는 서명하고 일자를 기재한다.
- 원래의 정보는 읽을 수 있어야 하고 가능하면 변경의 사유도 기록해야 한다.

### ○ GMP 문서체계

GMP 문서는 일반적으로 계층적 구조를 가지며, 품질정책 문서, 기준서, 지침서, 양식 및 기록 문서로 구분하며, 아래 그림을 참조한다.

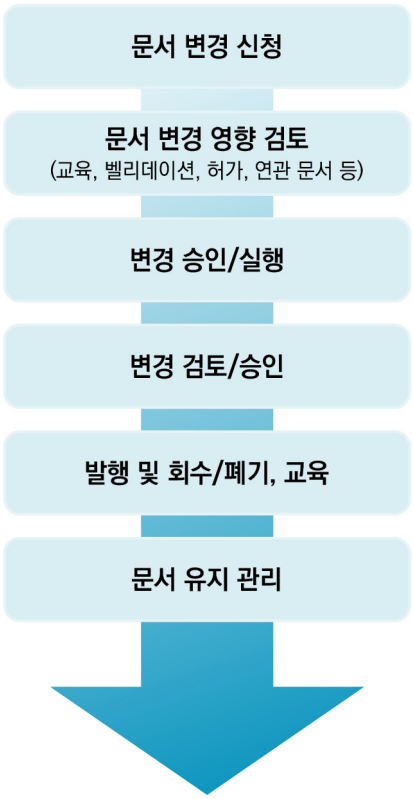



[그림 19] GMP 문서의 계층구조

품질정책 문서는 품질매뉴얼(Quality Manual, QM), 제조소 총람(Site Master File, SMF)이 대표적이며, 기준서는 4대 기준서(제조관리, 제조위생, 품질관리, 제품 표준서)를 의미하며, 지침서는 표준작업 방법서와 계획서를 의미한다. 방법서와 계획서는 업무 수행을 하기 위한 절차 문서이며, 이 절차에 따라 업무를 수행했다는 근거로서 기록서 및 보고서, 기초데이터가 가장 하위의 문서를 구성한다.

### ○ GMP 문서관리 절차

GMP(Good Manufacturing Practice) 문서관리 절차는 문서의 생성, 검토, 승인, 배포 및 보관을 포함한 전반적인 관리 프로세스를 체계적으로 정의한다. 문서의 변경 사유가 발생 할 경우 아래의 절차에 따라 변경을 진행한다.




[그림 20] 문서의 변경관리 절차

▶ 문서 변경에 따른 주의 사항

- 문서 변경 사유가 발생할 경우, 해당 변경이 미치는 범위에 대해 유관 부서의 의견을 수렴한 후, 각 분야의 중간 검토자들의 확인을 받는다.
- 검토가 완료된 문서는 승인자가 최종적으로 내용을 검토하고, 해당 문서가 내부 규정 및 정책에 부합하는지를 확인한다.
- 승인 절차가 완료된 문서는 관련부서 및 이해 관계자에게 배포되며, 배포된 문서는 철저한 버전 관리와 사용자 권한 설정을 통해 민감한 정보에 대한 접근을 제한해야 한다.
- 문서 변경 사항에 대해서는 관련 직원들에게 교육을 실시하여 조직 내 모든 이해관계자에게 명확한 지침을 제공하고, 변경 사항에 대한 인식을 높여 인위적 과오 발생을 최소화해야 한다.

▶ 문서의 검토

- 모든 문서는 규제기관의 요구사항에 따라 주기적으로 검토하고 최신 상태로 유지해야 하며, 문서의 유효성을 확인하고 필요시 업데이트 또는 폐기해야 한다. 전자 기록을 포함한 문서는

해당 제품의 사용기한 경과 후 1년간 보존해야 하며, 다만 밸리데이션, 안정성, 적격성 평가 등을 포함한 문서는 품목 허가(신고)가 유지되는 동안 보존해야 한다.

### ▶ 문서의 보관

- 모든 기록문서(전자 기록을 포함한다)는 해당 제품의 유효 기한 또는 사용기한 경과 후 1년간 보존하여야 한다. 다만, 별도로 규정하는 경우 그 사유와 보존 기한을 명확하게 정하여야 한다.
- 전자문서 시스템의 경우에는 허가된 사람만이 입력, 변경 또는 삭제할 수 있으며 자기테이프, 마이크로필름, 백업 등의 방법으로 기록의 훼손 또는 소실에 대비하고 필요시 판독 가능한 방법으로 출력하여야 한다.

### ▶ 전자문서관리시스템(GMP-EDMS)

- 제약바이오산업에서 활용되는 전자 문서 관리 시스템(EDMS, Electronic Document Management System)은 문서의 생성, 저장, 관리 및 추적을 효율적으로 지원하는 소프트웨어로 기업의 규제 준수와 문서 관리의 필수적인 기반을 형성하고 있다. EDMS는 연구개발, 생산, 생산관리, 품질관리, 품질보증 등 다양한 부서에서 발생하는 모든 디지털 형식의 문서를 일관된 체계 하에 저장하고 통합적으로 관리한다.

## 4-3 데이터 완전성(Data Integrity, DI)

데이터(Data)는 완전(Integrity)하고 일관되며 정확하여야 하고, 출처를 확인할 수 있으며, 판독이 가능하고, 발생과 동시에 기록된 원본이거나 사본을 말한다. 데이터가 우연하게 또는 의도적으로 변경되거나 파괴되지 않도록 보존하고, 데이터의 특성이 데이터 전주기 동안 유지되어야 한다.

품질 문화와 관련된 평가 지침(품질관리 기준서 등 4대 기준서)을 중심으로, 최근 데이터 완전성(Data Integrity, DI)에 대한 관리 규정이 강화되고 있으며, 항목별 주요 평가 사항을 제시하고 있다.

**○ 데이터 완전성(DI) 관리 규정 항목별 주요 평가 사항**

▶ 품질경영

- 경영진의 책임하에 품질경영시스템 수립·운영에 관한 사항
- 데이터 완전성 취약 분야에 대한 품질위험관리 실시에 관한 사항

▶ 자동화 장치 등의 관리

- 자동화 장치 등의 관리
- 컴퓨터 시스템으로 관리되는 데이터의 접근권한 설정
- 보안 유지에 관한 사항
- 데이터 생성, 변경, 삭제 시 점검 기록(audit-trail) 정보의 유지 사항

▶ 품질(보증)부서 책임자

- 제품 품질과 관련된 모든 기록의 검토·승인 실시에 관한 사항

▶ 문서의 작성

- 모든 작성(입력)된 기록의 완전성 유지에 관한 사항

▶ 문서의 관리

- 시험 결과 재구성이 가능한 기록의 보관에 관한 사항

▶ 컴퓨터 시스템 밸리데이션

- 컴퓨터 시스템 정상 작동의 보증을 위한 검증에 관한 사항

▶ 시험 관리

- 시험 결과와 과정을 모두 포함한 기록의 보관에 관한 사항
- 품질시험 일련의 모든 기록을 포함한 검토·승인에 관한 사항

▶ 자율점검

- 데이터 완전성 관리를 포함한 자체 실사에 관한 사항

▶ 교육 및 훈련

- 모든 작업자에 대한 데이터 완전성 교육실시에 관한 사항

데이터 완전성(DI)을 확보하기 위한 품질 문화는 제약·바이오 회사에서 품질 유지를 위한 핵심 요소이다. 신뢰할 수 있는 데이터 문화를 조성하는 것은 품질보증에 대한 책임 있는 접근 방식으로 볼 수 있으며, 이러한 신뢰성과 윤리적 행동에 대한 기대는 고의적인 위조, 무단 변경, 데이터 파기와 같은 행위를 사전에 예방할 수 있도록 해야 한다.

경영진은 데이터 신뢰성과 관련된 문제, 오류 및 실수를 자유롭게 전달할 수 있는 환경을 조성해야 하며, 윤리강령 및 행동강령과 같은 지침을 통해 직원들이 데이터 완전성에 대한 기대를 이해하고, 이를 시정하거나 예방할 수 있도록 해야 한다. 또한, 데이터 완전성 정책은 서면으로 명확히 문서화 되어야 하며, 이 정책과 절차의 준수 여부는 정기적으로 경영진에 의해 검토되고 보고되어야 한다.

데이터는 정기적인 관리 검토를 통해 중요도와 우선순위에 따라 관리되어야 하며, 모든 데이터는 개인별로 추적 가능해야 한다. 이러한 관리 방침은 데이터 거버넌스 조치와 연계되어야 하며, 모든 데이터는 ALCOA+ 원칙에 따라 관리되어야 한다. ALCOA는 데이터 완전성을 확보하기 위해 필요한 데이터의 속성을 나타내는 약어로, 각각 Attributable(귀속성), Legible(가독성), Contemporaneous(동시성), Original(원본성), Accurate(정확성)의 첫 글자로 구성된다. ALCOA+는 여기에 Complete(완전성), Consistent(일관성), Enduring(지속성), Available (가용성)을 추가한 것이며, ALCOA++는 ALCOA+에 Traceable(추적성)을 포함한 것이다.

▶ Attributable(귀속성)

- 데이터의 출처나 작성자를 알 수 있어야 한다.

▶ Legible(가독성)

- 육안 또는 전자적인 방법으로 읽기 쉬워야 한다.

▶ Contemporaneous(동시성)

- 데이터가 생성되는 현장에서 실시간으로 기록되어야 한다.

▶ Original(원본성)

- 원본 또는 유효 사본(True Copy) 이여야 한다.

▶ Accurate(정확성)

- 결과와 기록은 정확하여야 한다.

▶ Complete(완전성)

- 정보가 손실되거나 삭제되지 않아야 한다.

▶ Consistent(일관성)

- 데이터 전주기의 정의, 생성, 수집 및 관리의 프로세스가 마련되어야 한다.

▶ Enduring(지속성)

- 데이터 전주기 동안 손상되지 않고 내구성이 유지되도록 관리되어야 한다.

▶ Available(가용성)

- 데이터는 필요할 때마다 쉽게 검토를 할 수 있도록 항상 저장되어야 한다.

▶ Traceable(추적성)

- 데이터는 데이터 전주기 동안 추적이 가능해야 한다.

### ○ 데이터 완전성 관리 조직

제약·바이오기업의 데이터 완전성(DI) 시스템 구축 및 정착, 관리를 위하여, 경영진은 다음의 사항을 충족하는 전담 조직을 구성하여 운영하여야 한다.

#### ▶ 데이터 완전성 관리 전담 조직

- 경영진 책임하에 데이터 완전성 관리 업무만을 수행한다. 데이터 완전성 관리 업무 이외의 업무에 종사할 수 없다.
- 데이터 완전성 전담 조직에 할당된 임무를 적절하고 효율적으로 수행할 수 있는 능력을 가진 충분한 수의 인원을 보유한다.
- 데이터 완전성 전담 조직 구성 시 제조 및 품질관리 업무와의 관련 여부와 관계없이 IT 업무 담당자로만 구성할 필요는 없으며 IT 업무 담당자의 포함 여부는 자체적으로 정하여 구성한다.
- 데이터 완전성 관리 업무를 적절하고 효율적으로 수행하는 데 영향을 끼칠 수 있는 어떠한 다른 부서와도 독립적인 지위를 가져야 한다.

#### ▶ 데이터 완전성 관리 T/F 조직

원칙적으로는 데이터 완전성 전담 조직이 신설되어야 하나, 부득이한 경우 제조업체 사정에 따라 별도의 T/F 조직을 구성하여 운영할 수 있으나 임시직인 대안이다.

- '데이터 완전성 관리 업무만을 하는 별도의 T/F 조직'은 업무적으로 완전히 독립되어 데이터 완전성 관리 업무만을 하는 조직을 의미한다.
- 경영진의 책임하에 데이터 완전성 관리 업무만을 별도로 수행하는 조직의 성격은 동일 하다.
- 현재 기존 부서에서 데이터 완전성 관리 업무를 실시하는 경우에는 경영진의 책임하에 데이터 완전성 관리 업무만을 하는 별도의 T/F 조직 형태로 운영하면 인정된다. QA 부서원으로 데이터 완전성 T/F 조직을 구성할 수 있으나, 데이터 완전성 관리 업무만을 전담으로 수행해야 한다.
- 데이터 완전성 관리 업무를 위해 첨단바이오의약품 제조업체 자체적으로 필요한 인력을 산출하여 전담 조직을 구성해야 한다.

제약·바이오기업 GMP 현장에서의 데이터 완전성의 세부적인 적용은 식품의약품안전처의 분야별 가이던스에 따라 업무를 진행한다. 분야별 가이던스는 3종(바이오의약품 분야, 첨단바이오의약품 분야, 의약품 분야)으로 작성되었으며, 식품의약품안전처 홈페이지를 통해 민원인들에게 배포하여 현장에 적용할 수 있도록 하였다.

Part 5

# 밸리데이션 실무이해

5-1 밸리데이션 개념 및 절차
5-2 컴퓨터 시스템 밸리데이션 개요

KOHI

# 5-1 밸리데이션 개념 및 절차

## ○ 밸리데이션의 개념

### - 밸리데이션의 정의

밸리데이션의 정의는 국가마다 차이가 있는데 이를 정리하면 '밸리데이션이란 어느 특정한 제조공정, 방법, 기계·설비 또는 시스템이 사전에 설정된 기준에 적합한 결과를 일관성 있게 얻을 수 있다는 것을 보증하기 위하여 검증하고 문서화하는 것'이라고 말할 수 있다. 밸리데이션을 수행하기 위해서는 적격성평가가 선행되어야 하며, '적격성평가'란 밸리데이션의 하나의 범주로 제조소, 시스템 또는 기계설비가 목적한 대로 정상으로 작동하고 실제로 원하는 결과를 얻는다는 것을 입증하고 문서화하는 활동을 의미한다.

즉, 적격성 평가는 기계·설비의 관점에서 일관성 평가하는 것이고, 프로세서 관점에서 일관성을 평가하는 것은 밸리데이션이라 할 수 있다.

### - 밸리데이션의 역사

1970년대까지 FDA에서는 최종제품의 품질검사만 통과하면 의약품의 판매에 제제가 없었으나, 1970년대 LVP(Large volume parental preparation) 수액제제에 의한 사망사고가 반복되었음. 원인 조사 결과 멸균 공정에서 문제점이 발견되었으며, 이 문제를 해결하기 위해서는 제조공정 전반에 대한 품질을 확보해야 의약품의 품질을 보증할 수 있어 1987년에 전체 의약품 전체 제조공정에 대한 밸리데이션을 실시하도록 가이드라인을 제제 발표하였다. 현재는 WHO, FDA, EU, ASEAN이 개정된 GMP에서 밸리데이션 규정을 적용하였으며, 대한민국은 품목별 사전 GMP와 함께 2008년 신약 및 전문의약품, 2009년 일반의약품, 2010년 원료의약품의 밸리데이션을 단계적으로 의무화 하였다.

### - 밸리데이션의 필요성

제약회사 제조부서와 품질부서에서 근무하는 사람의 주된 목적은 기준에 적합한 우수한 품질의 제품을 일관되게 제조하는 데 있으며, 밸리데이션은 이러한 목적을 달성하는 기본 수단이다. 밸리데이션 보다 더 효과적인 품질보증 프로그램은 없다. 밸리데이션에 대한 투자는 자격을 갖춘 사람에 대한 투자와 마찬가지로 탁월한 결과를 가져올 수 있다. 미국 FDA는 밸리데이션의 목적과 중요성에 대하여 다음과 같이 기술하고 있다.

"제품의 품질보증을 달성하기 위해서는 고품질 원료의 선정, 제품과 공정의 적절한 설계, 공정의 관리, 반제품 및 완제품의 시험을 포함한 많은 요인에 대하여 세심한 주의를 기울여야

한다. 오늘날 의약품은 매우 복잡하고 다양하기 때문에 몇 가지 이유로 인하여 일상적인 제품의 시험만으로는 제품의 품질을 제대로 보증하지 못하는 경우가 있다. 즉, 시험법의 감도가 좋지 않은 경우, 제조공정이 적정하다는 것을 보여주기 위해서 파괴시험을 해야 하는 경우, 그리고 제품의 안전성과 유효성에 나쁜 영향을 미칠 수 있는 모든 변경 사항을 표현하지 못하는 경우 등이 있다.

품질보증의 기본 원칙은 사용 목적에 적합한 제품의 제조를 목표로 하는 것이며, 그 원칙은 다음과 같다.

- 첫째, 제품의 품질, 안정성 및 유효성이 설계되어야 한다.
- 둘째 품질은 제품의 검사와 시험만으로는 보증되지 않는다.
- 셋째 제조공정의 각 단계를 잘 관리하여 제품이 모든 품질 및 설계기준에 적합할 수 있는 확률을 극대화해야 한다.

공정밸리데이션은 이러한 품질보증 목표를 달성하는데 있어서 핵심 요소이다. 제조업소가 연속적으로 작업하는 모든 제조 단위가 적합으로 될 수 있는 고도의 신뢰성을 수립하기 위해서는 공정과 공정관리의 세심한 설계와 밸리데이션을 통해서 가능하다. 공정을 성공적으로 밸리데이션을 하게 되면 반제품과 완제품에 대한 집중적인 시험 의존도를 줄일 수 있다. 그러나 대부분의 경우 제품의 시험은 품질보증이라는 목표를 달성하는데 중요한 역할을 하는 것도 사실이다. 다시 말하면 밸리데이션과 제품의 시험은 상호보완적인 것이다."

실제로 제약회사는 밸리데이션을 실시함으로써 기준에 적합한 제품을 일관되게 제조할 수 있게 되며 시험의 한계와 품질보증, 제조요인 변동의 배제, GMP의 기반 구축, 기계설비의 평가, 공정의 최적화, 제조원가의 절감, 품질비용과 부적합품의 감소, 국제기준 요건 충족 등의 이점을 얻을 수 있다.

GMP는 1963년 US FDA가 cGMP를 제정·공포한 이후 1969년 WHO가 총회에서 CMP를 발표하고 가맹국에 대하여 이를 채택하는 동시에 국제 상거래에 있어서 의약품의 품질에 관한 증명제도를 권고함으로써 GMP 활동이 활발히 이루어졌다. 그 이후 WHO, FDA, EU, ASEAN 등이 GMP를 개정하여 밸리데이션을 추가 규정하였으며 별도의 밸리데이션 기준·지침을 발표하였다. 이제 밸리데이션은 국제적으로 통용되는 의약품의 품질을 보증하기 위해서 필수적인 요건이 되었다.

- 밸리데이션의 종류

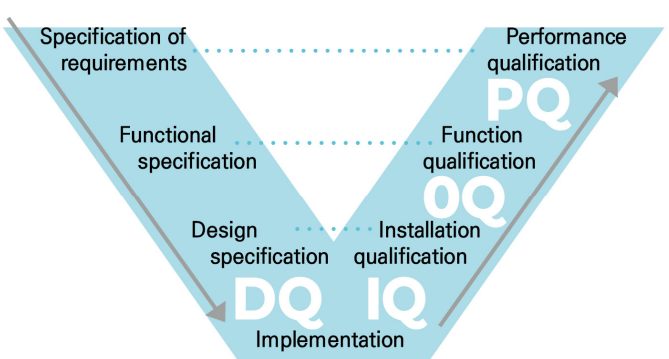
밸리데이션은 공정밸리데이션(Process Validation, PV), 시험방법밸리데이션(Analytical Method Validation, AMV), 세척밸리데이션(Cleaning Validation, CV), 컴퓨터 시스템 밸리데이션(Coumputer System Validation, CSV), 제조지원시스템 밸리데이션(Support System Validation)의 5가지로 나눌 수 있다. 각각의 밸리데이션 항목은 서로 독립적으로 수행되나 서로 유기적으로 연관되어 하나의 공정 표준화를 이룬다.

공정밸리데이션이 수행되기 위해서는 제조소, 설비, 시스템 등의 적격성 평가가 선행되어야 하고, 공정 파라미터를 측정하기 위한 계측기의 교정이 완료되어야 한다. 제조공정 수행에 대한 결과물의 적합함을 입증하기 위한 중간체와 최종 제품의 시험방법 또는 공정밸리데이션이 수행되기 전에 완료되어야 하며, 제조 환경이 적합함을 증명하기 위하여 제조지원 시스템 및 시스템을 운영하는 소프트웨어가 밸리데이션되어 있어야 한다. 마지막으로 완료된 세척 밸리데이션은 제조단위 간 교차오염 및 간섭에 의한 밸리데이션 수행의 오류를 사전에 차단한다. 밸리데이션은 설비 및 시스템의 적격성평가 수행이 전제되어야 하며, 모든 밸리데이션이 완료되어야 해당 제품이 밸리데이션 되었다 라고 평가할 수 있다.

## ○ 밸리데이션 절차

- 적격성평가(Qualification) 절차 및 수행

밸리데이션을 수행하기 위한 선결 조건으로 적격성 평가를 실시 하여야 한다. 적격성평가는 설계 적격성평가(Design Qualification, DQ), 설치 적격성평가(Installation Qualification, IQ), 운전 적격성평가(Operational Qualification, OQ), 성능 적격성평가(Performance Qualification, PQ)의 순서로 진행된다.




[그림 21] 적격성평가 Life Cycle

출처: Business Technology, https://www.bt4all.com/

• 설계 적격성평가(DQ)

설계가 의약품 제조 및 품질관리 기준에 부합되는지 입증하고 문서화 하는 것으로 사용자 요구규격서(User Requirement Specification, URS) 요건을 설계 적격성평가 동안 입증한다. 사용자는 공급자에게 사용자요구규격서(URS)를 제시하여, 기능규격(Functional Specification, FS)과 디자인규격(Design Specification, DS)을 제시받고, 사용자 요구규격서(URS)와 비교하여 설계 적격성평가(DQ)를 수행한다. 이 단계에서는 공급업체서 작성된 설계 문서를 기반으로 URS에서 요구한 기능, 공정, 재어, 재질, 계측기 및 기록계, 유지 보수 등에 해당하는 항목의 적절성을 확인한다.

• 설치 적격성평가(IQ)

설치 또는 변형된 상태의 시설, 시스템, 설비가 승인된 설계문서 및 제조업체의 권고 사항에 부합함을 확인하여 문서화하는 단계이며, 설치 적격성평가(IQ)를 평가하기 위해서는 사용자 요구규격서(URS), 건물, 설비, 기기, 배관 등의 완성 도면이 비치되어야 한다. 설치 적격성평가(IQ) 최소한 다음 사항을 포함한다.

▶ 설치 적격성평가(IQ) 포함사항

✓ 설계 도면 및 규격 문서에 대비하여 구성품, 장치, 설비, 배관 및 서비스가 정확하게 설치되었는지 확인
✓ 사전에 정한 기준과 대조하여 정확하게 설치되었는지 확인
✓ 공급업체의 운전 및 사용에 대한 설명서와 유지관리 요건 수집 및 대조
✓ 장치 교정
✓ 구성 물품의 확인

• 운전 적격성평가(OQ)

일반적으로 설치 적격성평가(IQ)에 이어서 실시한다. 그러나 시설, 장비의 복잡성에 따라 설치 적격성평가(IQ)와 운전 적격성평가(OQ)를 통합하여 수행할 수 있다. 운전 적격성평가(OQ)는 다음 사항을 포함한다.

▶ 운전 적격성평가(OQ) 포함사항

✓ 시스템이 설계대로 운전됨을 보증하기 위하여 공정, 시스템 및 설비에 대한 지식기반으로 개발된 시험
✓ 상한 및 하한의 운전기준 또는 최악조건을 확정하는 시험

운전 적격성평가가 성공적으로 완료되면 표준 운전절차서 및 표준 세척절차서, 작업원 훈련, 예방적 유지관리 요건도 완료한다.

• 성능 적격성평가(PQ)

설치 적격성평가 및 운전 적격성평가(OQ)가 성공적으로 완료되면 성능적격성평가(PQ)를 실시한다. 그러나, 경우에 따라서는 성능 적격성평가(PQ)를 운전 적격성평가(OQ) 또는 공정밸리데이션(Process Validation, PV)과 연계하여 수행하는 것이 적절할 수 있다. 성능 적격성평가(PQ)는 다음 사항을 포함한다.

▶ 성능 적격성평가(PQ) 포함사항

✓ 제조물질, 적합한 대체 물질 또는 모의제품을 사용하여 최악의 제조단위 크기가 정상 운전 조건에서 동등하게 작동됨을 증명하는 시험, 공정관리를 확정하기 위한 검체 채취 빈도의 타당성을 입증한다.

✓ 운전 범위를 확인한 개발 단계의 근거 문서를 활용할 수 없다면 계획한 공정의 운전 가능 범위를 포함하여 시험을 실시한다.

• 재적격성평가(Re-Qualification)

적격성평가 완료 후 일정 기간이 지난 후 설비, 시설, 지원설비 및 시스템이 관리상태로 유지되고 있음을 확인하기 위하여 적절한 주기로 평가한다. 재적격성평가가 필요하여 특정 주기로 수행하는 경우, 그 주기의 타당성을 입증하여야 하고 평가 기준을 규정한다. 또한, 시간이 경과함에 따라 경미한 변화의 가능성을 평가한다.

– 밸리데이션(Validation) 절차 및 수행

적격성평가가 완료되면 다음의 순서로 밸리데이션을 실시한다. 컴퓨터 시스템 밸리데이션(Computer System Validation, CSV), 시험방법 밸리데이션(Analytical Method Validation, AMV), 세척 밸리데이션(Cleaning Validation, CV), 공정 밸리데이션(Process Validation, PV)의 순서로 진행한다.

• 컴퓨터 시스템 밸리데이션(Computer System Validation, CSV)

컴퓨터화된 시스템이 미리 설정된 요구사항과 규격에 따라 일관되게 작동하며, 의도된 목적에 적합하다는 것을 문서화된 증거로 입증하는 체계적인 절차를 의미한다.

• 시험방법 밸리데이션(Analytical Method Validation, AMV)

의약품등의 품질관리를 위한 시험방법의 타당성을 미리 확인하는 과정을 말하며, 의약품등의 시험방법에 대한 밸리데이션을 실시하는 목저은 의약품등의 품질관리시험에 이용하는 시험방법이 의도한 목적에 적합한 시험방법임을 증명하는 것이다.

### ▶ 시험방법 밸리데이션의 적용범위

✓시험방법의 적용 범위는 의약품의 원료 규격에 설정된 확인시험

✓순도시험: 불순물의 정량시험 및 한도시험

✓정량시험: 원료, 제품 중 유효 성분, 제품 중 기타 특정 성분의 정량시 험(예, 보존제 등), 제제균일성시험(예, 휴효성분 등), 용출시험(예, 유효성분) 중 분석법

### ▶ 시험방법 밸리데이션 실시항목

✓시험방법 밸리데이션의 대상이 되는 시험법에 대해서는 8가지 항목(특이성, 정확성, 정밀성, 검출한계, 정량한계, 직선성, 범위, 완건성)을 실시하여 그 적합성을 확인한다. 단, 각 시험방법에 따라 평가해야 할 파라미터는 아래 표를 참조하여 밸리데이션을 수행한다.

**[표 21]** 시험방법 밸리데이션 파라미터

| 분석법 종류<br>밸리데이션 파라미터 | 확인시험 | 순도시험 | | 정량시험<br>- 용출시험(중 정량시험에 한함)<br>- 함량시험/효능시험 |
|---|---|---|---|---|
| | | 정량시험 | 한도시험 | |
| 정확성 | - | + | - | + |
| 정밀성 | | | | |
| 반복성 | - | + | - | + |
| 실험실내 정밀성 | - | +(1) | - | +(1) |
| 특이성(2) | + | + | + | + |
| 검출한계 | - | -(3) | + | - |
| 정량한계 | - | + | - | - |
| 직선성 | - | + | - | + |
| 범위 | - | + | - | + |

출처: 의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인, 식품의약품안전평가원, 2015

✓파라미터 설정시 아래 내용을 참조하여 설정한다.

- 일반적으로 평가할 필요가 없는 것

+ 일반적으로 평가할 필요가 있는 것

(1) 실험실간 정밀성(재현성, Reproducibility)이 평가되는 경우 실험실내 정밀성(Intermediate Precision)은 필요하지 않음

(2) 한 가지 분석법으로 특이성을 입증할 수 없는 경우 다른 분석법을 추가로 사용하여 특이성을 입증할 수 있음.

(3) 필요시 설정

• 세척 밸리데이션(Cleaning Validation, CV)

승인된 세척 절차가 설비에 사용된 이전 제품이나 세척제를, 과학적으로 설정한 허용할 수 있는 최대 전이(carry-over) 수준 이하로 재현성 있게 제거할 수 있음을 문서화한 증거를 말한다.

### ▶ 세척 밸리데이션의 적용범위

✓ 제품: 기계, 설비 등에 잔류물질(전 작업 의약품, 세척제)이 적절하게 세척되었는지를 품목별로 검증하여야 한다.

✓ 기계, 설비: 일회용이 아닌 것으로서 제품과 직접 접촉하는 각각의 기계, 설비는 최소 3번의 연속적인 CV를 실시하여야 한다.

✓ 전용장비: 오직 하나의 제품 생산에만 사용되는 장비는 주성분의 잔류량에 대해서는 CV가 요구되지 않는다. 다만, 육안검사, 분해산물, 미생물 및 세척제 잔류에 대한 검토는 필요하다.

### ▶ 세척 밸리데이션의 목표 물질

✓ CV 목표 물질은 주성분 및 세척제이다. 세척제란 세척 대상이 되는 목표 물질을 제거하는데 사용되는 유기용매, 세제 등을 말한다. 즉, 이들 주성분 및 세척제는 세척 후 잔류하여서는 안 되거나 기준 이하여야 한다.

### ▶ 세척 밸리데이션의 검체채취 방법

✓ 가장 일반적인 검체채취 방법은 직접 검체채취 방법인 스왑방법(Swap sampling)이다. 멸균한 면봉을 용매에 충분히 적신 후 세척이 끝난 설비나 장비의 표면을 닦아서 검체를 채취하는 방법이다. 다른 방법은 헹굼(Rinse)액을 사용하는 린스 샘플링 방법이다. 이것은 목표 물질이 헹굼액에 용해된다는 가정하에 세척이 끝난 설비나 장비에 헹굼액을 통과시켜 회수된 헹굼액을 분석하는 것이다.

### ▶ CIP 및 COP

✓ CIP는 Cleaning In Place의 약자로서 정치세척이라고 한다. 기계 장치를 분해하지 않고 설치되어 있는 상태에서 세척하는 것을 말하는 것으로서 해당 기계 장치가 CIP를 할 수 있도록 설계함으로써 간단한 조작으로 자동 세척을 할 수 있다. COP는 Cleaning Out of Place의 약자로서 기계 장치를 분해하여 세척 장소로 이동한 다음 세척하는 것을 말한다.

### ▶ CHT와 DHT

✓ CHT는 Clean Hold Time의 약어이다. 영어의 의미 그대로 장비를 세척 완료한 후 청결 상태가 유지되는 시간을 말하는 것이다. 만약 청결 상태가 1주일 유지된다면 그 세척방법의 CHT는 1주일이 된다. CHT가 1주일인 경우에는 그 기간이 지나면 세척을 다시 하여야 한다.

✓ DHT는 Dirty Hold Time의 약어로서 작업 후 청소를 하지 않은 상태로 방치하더라도 교차 오염이나 미생물 오염이 발생할 가능성이 없는 시간을 정하는 것이다.

### ▶ CV 시험방법 및 허용기준

✓ CV 대상이 되는 목표 물질의 시험방법은 해당 분석법이 공정서에 수재된 방법인 경우에는 그에 따르지만 그렇지 않을 경우에는 AMV를 실시한 후 시험해야 한다.

✓ 허용 기준은 주성분과 세척제의 기준이 다르며, 세척제의 경우는 검출되는 세척제가 있어서는 안 된다. 즉, 잔류량이 없어야 한다. 주성분의 경우는 잔류 허용 기준 설정을 통상 다섯 가지 방법에 의해 계산한다. 첫째 1일 치료량에 근거하는 경우와 둘째 독성 자료에 근거하는 경우, 셋째 일반 한도값에 근거하는 경우, 넷째 스왑 한도값 및 다섯째 헹굼 한도 값이다. 주성분의 잔류량을 분석할 수 없는 특별한 경우에는 허용기준을 최종 헹굼액의 기준을 적용하여 설정할 수 있다. 최종 헹굼액이 정제수인 경우는 정제수의 허용기준에 따르고 주사용수가 최종 헹굼액인 경우는 주사용수의 허용기준에 따른다.

- **공정 밸리데이션(Process Validation, PV)**

확립된 변수 내에서 작동되는 공정이 미리 설정된 규격 및 품질 속성에 부합하는 의약품을 생산하기 위해 효과적이고 재현성 있게 수행될 수 있다는 문서화 된 검증을 말한다.

### ▶ 공정 밸리데이션의 종류

✓ 예측적 밸리데이션(Prospective Validation): 신규허가품목 대상

의약품을 판매하기 전에 실시하는 밸리데이션으로 예측적밸리데이션을 실시한 제품을 판매하기 위해서는 실 생산 규모의 연속 3 Batch에 대하여 실시하고 분석한 다음 전체적인 평가에서 3 Batch 모두 적합해야 한다. 각 공정의 잠재적 위험 요소를 조사, 분석하여 그 확률과 정도를 검토 후 실시한다.

✓ 동시적 밸리데이션(Concurrent Validation): 기 허가(신고)품목 대상

부득이한 사유로 예측적 밸리데이션을 실시하지 못한 경우에만 의약품을 제조·판매하면서 실시하는 밸리데이션으로서 제품을 판매하기 위해서는 실 생산 규모의 연속 3 Batch에 대하여 실시하고 분석한 다음 전체적인 평가에서 3 Batch 모두 적합해야 한다.

✓ 재 밸리데이션(ReValidation)

이미 밸리데이션이 완료된 공정에 대하여 정기적으로 실시하거나, 중요 변경 발생 시(원자재, 제조방법, 제조공정 및 제조 설비 등의 변경) 실시한다. 정기적으로 실시하는 재밸리데이션 주기는 회사의 사정에 따라 다르지만 무균제제는 3년 비무균제제는 5년 주기로 재 밸리데이션을 권장하고 있다.

✓ 예측적 밸리데이션(Prospective Validation): 신규 허가품목 대상

의약품을 판매하기 전에 실시하는 밸리데이션으로 예측적 밸리데이션을 실시한 제품을 판매하기 위해서는 실 생산 규모의 연속 3 Batch에 대하여 실시하고 분석한 다음 전체적인 평가에서 3 Batch 모두 적합해야 한다. 각 공정의 잠재적 위험요소를 조사, 분석하여 그 확률과 정도를 검토 후 실시한다.

### ▶ 공정 밸리데이션의 계획서 포함사항

✓ 공정에 대한 간략한 설명 및 관련 표준 제조기록서 정보
✓ 임무 및 책임
✓ 중요 품질속성의 요약
✓ 중요공정변수 및 관련 기준의 요약
✓ 밸리데이션을 실시할 동안 조사 또는 점검할 다른 비중요 속성 및 변수와 그 포함 이유의 요약
✓ 측정, 점검, 기록 관련 장비를 포함하여 사용할 설비 및 시설 목록과 교정 상태
✓ 시험방법 및 시험방법 밸리데이션 목록
✓ 제안된 공정 중 관리와 그 허용기준 및 각 공정 중 관리 항목의 선정 이유
✓ 추가 시험 항목 및 그 허용기준
✓ 검체 채취 계획 및 그 근거
✓ 결과의 기록 및 평가 방법
✓ 해당되는 경우, 제조단위의 출하 및 승인절차

### ▶ 연속적 공정 검증

✓ 제품이 설계기반 품질고도화 접근법으로 개발되고 확립된 공정관리 전략으로 제품 품질을 고도로 보증할 수 있음을 개발 단계에서 과학적으로 확립한 경우에는 전통적 공정밸리데이션 대신에 연속적 공정 검증을 사용할 수 있다.

✓ 공정을 검증할 수 있는 방법을 규정하고 제품구현 여부를 확인하기 위하여 입고하는 물품에 대해 요구되는 속성, 중요품질속성 및 중요 공정변수에 대하여 과학적 관리전략을 수립하며 정기적으로 평가한다. 연속적 공정 검증은 공정 분석 기술과 다변량 통계적 공정 관리 도구를 사용할 수 있으며 각 제조업자는 공정이 품질이 확보된 제품을 일관되게 생산할 수 있음을 높은 수준으로 보증하기 위해 필요한 제조 단위의 수를 결정하고 그 타당성을 입증해야 한다.

## 5-2 컴퓨터 시스템 밸리데이션 개요

### ○ 컴퓨터 시스템 밸리데이션의 정의

컴퓨터 시스템 밸리데이션(Computer System Validation, CSV)은 컴퓨터화된 시스템이 미리 설정된 요구사항과 규격에 따라 일관되게 작동하며, 의도된 목적에 적합하다는 것을 문서화된 증거로 입증하는 체계적인 절차를 의미한다.

의약품의 개발, 제조, 포장, 시험 및 보관 등에 사용하는 컴퓨터 시스템이 GMP 규정에 적합하도록 하는데 그 목적이 있으며, 시스템이 언제나 계획한 대로 규정된 기능을 계속 수행하는지 증명하는 하나의 과정이다. 즉 시스템 요구사항이 설계에 반영되었는지를 검증하고 설계, 제작 및 구축 과정이 순서에 근거하여 명확하게 수행되어야 한다. 요구되는 기능은 테스트를 실시하여 검증하여야 하며 운용 후에도 올바르게 이용되는지를 확인하여 밸리데이션 상태가 유지되는지를 정기적으로 확인한다. 그리고 시스템을 신뢰하기 위하여 컴퓨터 시스템의 관리방법 및 순서를 규정한다.

### ○ 컴퓨터 시스템 밸리데이션의 개요

- 컴퓨터화 시스템(Computerized System)

  컴퓨터화 시스템(Computerized System)은 제조공정을 제어하는 공정자동화시스템(Process Automation System), 제조실행시스템(Manufacturing Execution System, 이하 MES)이나 시험실 정보관리 시스템(Laboratory Information Management System, 이하 LIMS)과 같이 정보처리기술(IT)을 응용한 정보관리시스템(Information System), 또는 시험 분석 기기(Analytical Instrument)나 개인용 컴퓨터에서 단순한 문서 작성을 목적으로 사용하는 응용프로그램(Desktop Application) 등 다양한 유형이 있다.

  한편, 컴퓨터 시스템은 이를 구동하는데 필요한 하드웨어와 소프트웨어 이외에 그 유형에 따라 해당 시스템의 제어를 받는 기기 설비나 주변 장치 또는 네트워크와 운영 인력이 함께 구성되어 운영하게 되는데, 이와 같은 통합적 구성을 총칭하여 컴퓨터화 시스템(Computerized System)이라고 한다.

  다음 그림은 컴퓨터화 시스템의 다양한 운영환경에서의 각 구성 요소와 그 관계를 개념적으로 설명하고 있다. 컴퓨터화 시스템은 컴퓨터 시스템 부분과 컴퓨터 시스템에 의해 제어되는 대상이 되는 기능 또는 프로세스 부분으로 구성되어 있다.

**[그림 22]** 다양한 운영환경에서 컴퓨터화 시스템의 구성 요소 관계도

출처: 완제의약품 제조 및 품질관리기준 가이던스, 식품의약품안전처, 2021

### ○ 컴퓨터 시스템 밸리데이션 수행

컴퓨터 시스템 밸리데이션(CSV)의 단계는 설계적격성평가(DQ), 설치적격성평가(IQ), 운전적격성평가(OQ), 사용적격성평가(PQ)의 단계로 나누어진다.

- 설계 적격성평가(DQ)

  설계 적격성평가(DQ)는 사용자 관점에서 기능상의 요구사항, 상세한 설명 그리고 개발과 구입방법(예, 공급에체의 평가 및 선정)을 기술한다. 또한 사용자의 요구사항(컴퓨터 시스템에서 사용자가 필요한 요구사항)이 시스템의 기능설계와 추적 가능한 연관성을 가지는가를 확인하고, 시험 가능한 내용을 중심으로 검증하며 소프트웨어 개발기준에 적합하고 유용하며 타당한지를 검토하여 그 결과를 문서화한다.

  ▶ 공급업체 평가 구성요소(예)

  ✓ 회사개요
  ✓ 조직, 역할, 책임
  ✓ 직원교육 및 훈련경험

✓ 핵심제품, 서비스 이력 및 개발계획
✓ 제조공정의 븐 구축 상황(품질절차, 내부감사, 구매)
✓ 제품 및 프로젝트 관리
✓ SoftWare 라이프사이클(전주기) 프로세서 및 성과물
✓ 라이프사이클 지원 프로세서
✓ 서비스제공 프로세스
✓ 사용자 교육훈련
✓ 제품지원, 유지관리(문서관리, 제품관리, 유지관리, 변경관리)
✓ 보안
✓ 협력업체 활용 여부

- 설치 적격성평가(IQ)

설치 적격성평가(IQ) 단계에서는 시스템 즉, 소프트웨어와 하드웨어의 조합에 의해 특정 기능을 수행하는 것들이 설계 명세서에 따라 제조, 설치, 설정되는지를 검증하고 그 결과를 문서화한다.

- 운전 적격성평가(OQ)

운전 적격성평가(OQ) 단계에서는 외부 공급업체에 의한 예비 승인 동안 시스템이 시스템 설명서에 따라 제조, 개발, 설치되었음을 검증한다. 적절한 시험 조건을 시험 계획서에 문서화한다. 복잡한 정도에 따라 단계별로 시험해야 하는데 이는 각각의 하드웨어와 소프트웨어 구성 요소를 더 복잡한 구조로 조립하기 전에 시험한다는 의미이다.

- 성능 적격성평가(PQ)

성능 적격성평가(PQ) 단계에서는 시스템이 기능적인 면에서의 요구사항과 조작 과정에 따라 작동되고 적절한 성능, 보안 요건이 만족하는지 그리고 업무가 다양한 조건과 환경에서 실수나 시스템 보안상에서의 고장·파손 또는 시스템 에러를 처리하는 경우 적절하게 제어할 수 있는지 여부를 검증하고 그 결과를 문서화한다.

### ○ 컴퓨터 시스템의 사용 및 유지

컴퓨터 시스템 밸리데이션(CSV) 정상적인 완료 후 사용 단계에서는 Audit Trail, 보안관리, 정기 평가 등을 수행한다.

- Audit Trail(제어시스템, 자료조작 방지프로그램)

Audit Trail은 컴퓨터 시스템의 자료 조작 방지를 목적으로 컴퓨터 시스템을 사용하는 단계에서 의약품의 제조 및 분석에 사용되어 입력된 데이터가 어떤 변환 과정을 거쳐 출력되는지의 과정을 기록하여 추적하는 것을 말한다. Audit Trail 관련 주의 사항은 아래를 참조한다.

▶ Audit Trail 주의 사항

✓ 변경 또는 삭제 기록 입력 시
✓ 데이터 변경 또는 삭제 시 그에 대한 사유를 문서화한다.
✓ 점검기록은 일반적으로 이해할 수 있는 형식으로 전환가능하고, 정기적으로 검토한다.
✓ 필요시 제어시스템 기록 자료를 규제 당국에 제출하여야 한다.

▶ 보안관리 주의사항

✓ 권한 있는 작업자에게만 컴퓨터 시스템 접근을 허용해야 하며 컴퓨터 시스템 앞에 암호 등을 기록해서 누구든지 접근이 가능해지게 해서는 안 된다.
✓ 열쇠, 출입카드, 개인비밀번호, 생체인증, 보관구역 제한 등의 출입방지 방법을 설정한다.
✓ 접근권한의 생성, 변경 및 삭제는 추적성을 위해 기록(설계 시 반영)되어야 한다.

- 정기 평가

컴퓨터 시스템 밸리데이션(CSV) 완료된 시스템은 정기적으로 평가하여 시스템이 유효한 상태인지 확인하여야 한다. 쉽게 생각할 수 있는 요소로서는 정기 평가 시에는 PC의 모니터에 나타나는 시간을 맞추는 것도 잊지 말아야 한다. 모니터의 시계가 차이 나는 경우가 많이 발생하기 때문이다.

Part 6

# GMP 시설 및 환경 관리

6-1 청정구역 관리, 위생 및 교차오염 관리
6-2 설비 밸리데이션 및 유틸리티 관리

## 6-1 청정구역 관리, 위생 및 교차오염 관리

우수한 품질이 보장된 의약품을 제조하기 위해서는 의약품 제조공정의 각 단계에서 미생물 및 기타 오염으로부터 원자재, 반제품, 완제품이 보호되도록 관리하여야 하며, 작업소 내에서 취급하는 제품 및 수행되는 공정과 그 작업환경을 고려, 적절한 공기조화장치를 사용하여 해당 작업장의 청정등급을 효과적으로 유지할 수 있도록 하여야 한다.

의약품의 제조품질관리를 위한 설정된 제조환경(청정등급, 온도, 습도, 미생물 등)을 유지하여, 제품의 오염을 방지하기 위해, 관련 규정(의약품 등 제조소의 시설기준 등)에 적합한 공기조화 시스템이 적용된 클린룸시설의 구축 및 운영이 필요하다.

### ○ 클린룸의 설계 및 건설

클린룸의 설계 및 건설에 아래의 세부항목을 참조한다.

- 제조시설의 설계
  - 제조시설은 작업절차에 따른 논리적인 작업 순서와 연계되고, 요구되는 청정도 수준에 충족하도록 설계되어야 한다.
  - 마찬가지로 작업 환경과 장비 및 원료에 대한 공간 배치는 다른 제품 또는 각 제품의 원료간의 혼동위험을 최소화하고, 교차오염을 피하며, 제조 또는 관리 단계를 누락하거나 잘못 적용할 위험을 최소화하는 데 적합하도록 설계하여야 한다.

- 제조시설의 배치
  - 제조시설의 배치는 원료 및 장비의 공정 단계에 따라 멸균한 것과 멸균하지 않고 사용한 것이 분리되도록 하여야 한다.
  - 이것이 불가능한 경우, 비멸균 및 사용된 원료/장비의 취급은 적시에 분리하고, 적절한 세척 방법을 적용하여야 한다.

- 공기조화장치
  - 제조구역은 취급하는 제품, 수행되는 작업, 외부환경에 대해서 적절한 공기조화장치(온도, 필요한 경우 습도 유지, 공기여과를 포함한)를 사용하여 효과적으로 환기되어야 한다.
  - 공기조화기는 제조소 내 서로 다른 작업구역 사이에서의 교차오염 위험을 방지할 수 있도록 설계, 건설 및 유지관리 되어야 하고, 공기조화장치는 구역에 따라 특정할 수도 있다. 제품의 특정 위험에 따라 전배기 시스템의 사용이 고려되어야 한다.

- 청정구역의 노출 표면
  - 청정구역에서 노출된 모든 표면은 미생물 또는 미립자의 방출 또는 축적을 최소화하고 세척제 및 소독제를 반복적으로 사용할 수 있도록 매끈하고 불침투성 이어야 하며 파손된 부분이 없어야 한다.
  - 먼지가 쌓이는 것을 막고, 청소를 쉽게 하기 위해 청소하기 어려운 후미진 부분이 없도록 하고, 돌출된 부분, 선반, 벽장 및 설비를 최소화하여야 한다. 문도 청소가 어려운 후미진 부분이 없도록 설계하여야 하며 이러한 이유로 미닫이문은 바람직하지 않을 수 있다.
  - 보조천장(중천장)은 그 위 공간에서 오염물질이 떨어지는 것을 방지하기 위해 밀폐되어야 한다.
  - 배관, 덕트 및 기타 제조지원 설비는 후미진 부분, 밀폐되지 않은 틈, 청소하기 어려운 표면이 없도록 설치하여야 한다.

- 에어락과 갱의실
  - 청정/봉쇄 구역은 양쪽 문이 동시에 열리는 것을 방지하기 위하여 인터락이 설치된 에어락을 사용하거나 적절한 절차에 따라 접근되어야 한다.
  - 에어락의 마지막 단계는 에어락을 통해 들어가는 구역의 비작업 시 청정등급과 동일한 등급이어야 한다.
  - 갱의실은 에어락 방식으로 설계되어야 하고, 갱의 단계에 따라 물리적으로 분리하여 사용하여야 한다.
  - 작업복장의 미생물 및 미립자 오염을 최소화하여야 한다.
  - 갱의실은 여과된 공기로 효과적으로 씻어내야 한다.
  - 청정구역에 들어갈 때와 나올 때 별도의 갱의실을 사용하는 것이 바람직할 때도 있다.
  - 일반적으로 수세 시설은 첫 갱의 단계에 해당하는 갱의실에만 설치하여야 한다.

### ○ 무균적 환경 및 청정도 관리

시설은 목적하는 공정작업에 적합하여야 하고, 무균적 환경을 보장하기 위해 적절히 관리 되어야 한다. 무균환경 보장을 위한 방법은 제품의 모든 특정 위험 및 제조 공정을 고려하여 적절하게 구현되어야 한다. 완제품을 최종단계에서 멸균하지 않는 경우에는 특별한 주의가 필요하다.

- 주요 청정구역 관리
  - 주요 청정구역은 제품이 환경에 노출되는 구역이며, 무균적 조건을 보장하도록 설계되어야 한다. 중요한 청정구역의 인접 지역 공기 또한 적절히 관리되어야 한다(배경 청정구역). 청정구역은 적절한 성능을 가진 필터에 의해 여과된 공기가 공급되어야 한다.

- 청정등급은 제품과 제조공정에 따른 특정 위험도, 특히 공정이 개방식 또는 폐쇄식 시스템하에서 수행되는지를 고려하여 결정하여야 한다.
- 청정작업실 및 청정공기장치는 ISO 14644-1에 따라 분류한다. 적격성평가의 경우, 부유입자는 0.5 ㎛ 크기와 같거나 더 큰 것을 측정한다. 측정은 비작업 시와 작업 시로 구분하여 수행하여야 한다.
- 각 등급에 따른 부유입자 최대 허용 농도는 다음 표를 참조한다.

**[표 22]** 등급에 따른 부유입자 허용 미립자 농도

| 등급 | ㎥당 최대 허용 미립자 수<br>(0.5 ㎛ 크기와 같거나 큰 최대 허용 미립자 농도, 개/㎥) | | |
|---|---|---|---|
| | 비작업 시 (㎥당) | 작업 시 (㎥당) | ISO 분류 등급<br>(비 작업 시/작업 시) |
| A | 3,520 | 3,520 | 5/5 |
| B | 3,520 | 352,000 | 5/7 |
| C | 352,000 | 3,520,000 | 7/8 |
| D | 3,520,000 | 정의되지 않음 | 8 |

출처: 첨단바이오의약품 제조 및 품질관리기준 가이드라인, 식품의약품안전처, 2020

- 청정작업실의 적격성평가 시 작업 중 청정작업실에 대한 미생물 모니터링이 이루어져야 한다.
- 청정구역에서는 입자 발생 가능성이 있는 용기와 원자재의 사용을 최소화하여야 한다.
- 각 등급에 따른 미생물 오염에 대한 권장 한계기준은 다음 표와 같다.

**[표 23]** 청정도 등급에 따른 미생물 오염에 대한 권장 한계 기준

| 등급 | 부유균<br>cfu/㎥ | 낙하균 (지름 90mm)<br>cfu/4hours[1)] | 표면균 (지름 55mm)<br>cfu/plate |
|---|---|---|---|
| A[2)] | < 1 | < 1 | < 1 |
| B | 10 | 5 | 5 |
| C | 100 | 50 | 25 |
| D | 200 | 100 | 50 |

주1) 낙하균은 4시간 미만으로 노출시킬 수 있다. 낙하균이 4시간 미만으로 노출되는 경우 표의 한도를 그대로 사용해야 한다. 낙하균 측정 플레이트는 주요 작업 지속시간동안 노출시켜야 하고, 4시간 이후마다 교체해야 한다.

주2) A등급의 경우 예상 결과는 0 cfu로 검출되어야 하고, 1 cfu 또는 그 이상의 경우는 조사를 수행해야 한다.

출처: 첨단바이오의약품 제조 및 품질관리기준 가이드라인, 식품의약품안전처, 2020

### ○ 위생 및 교차오염 관리

높은 수준의 개인위생 및 청결은 필수적이며, 위생관리 체계가 수립되어야 한다. 제조 및 보관 구역에서 음식 및 음료 섭취, 껌 씹는 행위 또는 흡연뿐만 아니라 음식물 또는 개인약품의 보관은 금지되어야 한다.

노출된 제품뿐만 아니라 제품과 접촉하는 장비부품에 대해서 작업원의 손으로 직접 접촉하는 것을 피해야 한다.

제조구역에 출입하는 모든 작업원은 관련된 제조 활동에 적합한 청결한 작업복장을 착용하여야 하며, 작업복장을 적절한 시기마다 교체 착용해야 한다. 필요한 경우 수행할 작업에 적합한 추가적인 보호복장(예, 머리, 얼굴, 손 및/또는 팔 덮개 등)을 착용하여야 한다.

작업복장과 그 품질은 공정과 작업구역의 청정등급에 적절하여야 하며, 오염 위험으로부터 작업원과 제품을 보호할 수 있도록 착용하여야 한다.

- **청정등급별 작업복장의 착용 및 위생관리**

  - D등급

    : 머리카락 및(해당 시) 수염, 콧수염을 가려야 한다. 일반 보호 복장과 적절한 신발 또는 덧신을 착용하여야 한다. 청정구역 외부에서 오염 물질이 유입되지 않도록 적절한 조치를 취하여야 한다.

  - C등급

    : 머리카락 및(해당 시) 수염, 콧수염을 가려야 한다. 적당한 신발이나 덧신, 옷깃이 목 위로 올라오고 손목 부위에서 묶을 수 있는 원피스나 투피스형 복장을 착용하여야 한다. 작업복장은 섬유질이나 미립자를 방출해서는 안 된다.

  - A/B등급

    ✓ 멸균 모자는 머리카락 및(해당 시) 수염, 콧수염을 완전히 가려야 하며, 작업복장의 옷깃 안으로 넣어야 한다.

    ✓ 얼굴에는 박리된 피부와 입자가 떨어지지 않도록 멸균된 마스크와 멸균된 보호안경1)을 착용하여야 한다.

    ✓ 적절하게 멸균된 분말이 발생하지 않는 고무 또는 비닐(합성고무) 장갑과 멸균 또는 소독된 신발(덧신)을 착용한다.

    ✓ 바지 하단은 신발(덧신) 안에 넣고 소매는 장갑 속으로 넣는다.

✓ 작업복장은 섬유질이나 미립자를 방출하지 않아야 하며, 몸에서 떨어지는 미립자가 유포되지 않아야 한다.

✓ 외부 복장을 B와 C등급 작업실로 이어지는 갱의실에 반입해서는 안 된다. A/B등급 구역의 모든 작업원은 청정구역에 입실할 때 마다 청정(멸균된) 보호복장(마스크 및 보호안경 포함)을 제공받아야 한다. 다른 제조단계/다른 배치를 위해 청정구역에서 퇴실하고 재 입실하는 경우에 대한 필요성은 작업의 위험도에 의해 결정되어야 한다.

✓ 작업 중 장갑은 주기적으로 소독하여야 한다. 청정구역에서 입실 및 퇴실할 때 작업복장의 완전성에 대하여 육안 검사를 하여야 한다.

✓ 청정구역 작업복장은 나중에 떨어질 수 있는 추가 오염 물질이 생기지 않도록 세척하고 적절하게 취급하여야 한다. 봉쇄된 구역에서 작업할 때, 해당 봉쇄구역을 벗어나기 전에 보호복장을 제거하여야 한다.

### ○ 교차오염 방지

- 청정구역에서의 교차오염의 방지

  • 청정구역에서 손목시계 및 장신구 착용, 화장을 할 수 없다.

  • 교차오염 위험을 최소화할 필요가 있는 곳에서는 모든 인원의 이동을 제한하여야 한다.

  • 일반적으로, 작업원(또는 다른 사람)은 살아있는 미생물, GMO, 독소나 동물에 노출되는 구역에서 다른 제품, 비활성화 제품 또는 다른 생물체를 취급하는 구역으로 바로 이동하지 않아야 한다. 이러한 이동이 불가피한 경우에는 적절한 통제 조치(위험을 고려하여)를 적용하여야 한다.

  • 작업원이 청정작업실에서 다른 청정작업실(높은 등급에서 낮은 등급 또는 낮은 등급에서 높은 등급)로 이동할 경우에는 적절한 소독 조치를 취하여야 한다. 또한 관련 청정도 등급별로 필요한 작업복장의 착용 요건을 준수하여야 한다.

  • 청정구역에서의 활동(특히 무균작업을 수행하는 경우)은 최소화하여야 한다. 과도한 활동으로 인해 미립자와 미생물이 지나치게 방출되는 것을 방지하여야 한다.

  • 청정구역에는 최소 인원만 있어야 한다. 검사 및 관리는 청정구역으로부터 가능한 멀리 떨어진 곳에서 실시하여야 한다.

  • 첨단바이오의약품의 품질에 영향을 줄 수 있는 작업원에 대한 건강 상태가 확인되어야 하고, 제품의 품질에 악영향을 미칠 수 있는 감염질환에 걸렸거나 피부에 아물지 않은 상처가 있는 작업원은 첨단바이오의약품 제조와 관련된 작업에서 제외 시켜야 한다.

- 작업원의 건강관리는 작업의 위험도와 연계하여 실시하여야 한다. 필요시에 제품의 특정 위험을 고려하여 제조, 유지관리, 시험, 내부관리 및 동물실험에 참여하는 작업원은 예방접종을 받아야 한다.
- 제품 및 제품의 제조에 사용된 원자재의 알려진 위험에 따라 작업원을 보호하기 위한 별도의 다른 조치가 필요할 수도 있다.

- 청소 및 소독
  - 청정구역의 교차오염 방지를 위하여 세척제·소독제의 잔류물 제거를 포함한 청정구역에 대한 적절한 세척·소독은 필수적이다.
  - 훈증은 청정구역 내 접근이 어려운 곳의 미생물 오염을 감소시키는 방법으로 효과적일 수 있다. 소독제 사용 대상에 대한 유효성을 확인하여야 한다.
  - 내성 균주로 변이를 피하고, 광범위한 생물학적 오염원을 제거할 수 있도록 두 가지 이상의 소독제 사용을 권장한다. A등급 및 B등급 구역에서 사용되는 소독제 및 세척제는 멸균되어야 한다.

## 6-2 설비 밸리데이션 및 유틸리티 관리

제조지원 설비란 의약품제조에 직·간접적인 영향을 미칠 수 있는 시설, 장비, 시스템을 말하며 클린룸, 공기조화기시스템, 제조용수시스템, 가스시스템(압축공기, 질소, 산소, 이산화탄소 등)이 대표적이다.

제조지원 설비밸리데이션이란 공기조화기시스템(HVAC) 및 제조용수공급시스템 등 의약품의 제조를 지원하는 시스템에 대하여 검증하고 문서화하는 밸리데이션을 말한다.

### ○ 공기조화기시스템(HVAC) 밸리데이션

공기조화기시스템(HVAC) 밸리데이션은 설치적격성 확인, 운전적격성 확인, 성능적성 확인의 순서로 진행된다.

- 설치 적격성평가(IQ)

설치 적격성평가(IQ)는 공조기의 계기나 필터류가 정해진 규격의 것이 사용되고 미리 정해진 장소에 승인된 지침서대로 설치되어 있는 것을 검증하고 문서화 하는 것을 말한다. IQ의 평가 항목은 크게 3가지이다.

▶ 설치 적격성평가(IQ) 평가항목

- ✓ 시스템의 설치 상태를 도면과 비교, 검토
- ✓ 계측기 교정 확인
- ✓ 공기조화장치(AHU), 열교환기, 냉각코일, 댐퍼, 공급팬 인버터, HEPA 필터 등 중요 부품의 설치 확인
- ✓ 중요 부품의 재질 확인
- ✓ 시스템의 구조, 배관 및 덕트 관련 문서 확인
- ✓ 공급자의 HEPA 필터의 성적서 확인

- 운전 적격성평가(OQ)

운전 적격성평가(OQ)는 공조 조건을 만들어 주는 각종 기기나 필터가 설계규격에 따른 범위로 운전할 수 있다는 것을 검증하고 문서화 하는 것이다. 미리 정해진 제조환경을 확보하기 위해 필요한 주요 요소는 다음의 4가지이다.

▶ 제조환경 확보를 위한 주요 사항

✓HEPA Filter가 제대로 부착되고 규격대로 성능을 발휘한다.
✓환기 횟수를 결정하기 위한 풍량이 설계대로 공급되고 있다.
✓설계대로 실내압력을 확보할 수 있다.
✓설계대로 온습도를 유지할 수 있다.

OQ 과정을 통해 이상의 내용을 확인 함으로써 설계된 청정도를 달성할 수 있다. OQ의 확인 항목은 아래의 3가지이다.

▶ 운전 적격성평가(OQ) 평가 항목

✓공조 설비 TEST(AHU 확인, 제습기 확인)
✓HEPA Filter 풍속 및 기류 측정(사용 풍량 및 기류 확인)
✓컨트롤시스템 확인 및 At rest 상태의 환경시험(경보장치, 온습도, 차압, 환기횟수, 부유입자의 확인, Recovery Test 등)
✓계측기의 정보 및 교정 유효성 확인
✓표준작업방법서의 작성 및 작업자 교육
✓건물관리 시스템과의 연결성 확인
✓장착된 HEPA 필터 완전성 확인
✓작업실 간의 차압 유지 확인
✓공기흐름 방향의 확인

HVAC에 대한 OQ가 완료되면 PQ에 앞서 2가지 밸리데이션(훈증 및 작업원 갱의절차)을 완료하여야 한다. 훈증 밸리데이션 및 갱의절차 밸리데이션이 적합한 경우 HVAC PQ를 실시한다.

- 성능 적격성평가(PQ)

HVAC의 성능 적격성평가(PQ)는 훈증을 통해 작업실의 살균이 종료되어 미리 정해진 인원의 작업자가 규정되어 있는 복장으로 작업실에 있는 상태(In operation)에서 청정도나 온습도가 설계대로 유지되고 있는지를 검증하고 문서화하는 단계이다. 청정도에 대해서는 작업자의 동작과 제품에 대한 영향을 고려하면서 측정 위치를 확정하여야 한다.

온습도에 대해서는 운전 적격성평가(OQ)시에 이용된 온습도 Data와 현장 온습도계와의 상관관계가 설정되어 있다면, 새롭게 작업실 내에서 측정을 할 것이 아니라 현장에 설치되어있는 온습도계로 기록을 해도 가능하다.

빌딩관리시스템(Building Management System, BMS)을 사용하는 경우에는 BMS의 데이터를 결과로 활용한다. BMS란 작업소의 공기조화기 시스템을 자동으로 제어하고 온도, 습도, 차압, 제조지원설비의 주요 인자를 감시하여 데이터를 입력, 생성, 처리, 출력, 전송 및 저장을 하는 자동화 장치로서 많은 회사들이 이 시스템을 도입하여 운영하고 있다. 공기조화기 시스템(HVAC)의 PQ는 3단계(Phase I, II, III)를 거쳐서 이루어지는데 3단계가 완료되기까지는 약 12개월이 소요된다. 각 단계 별 업무 수행 사항은 아래의 내용을 참조한다.

### ▶ PQ-Phase I

✓ 기간: 1주(연속5일)

✓ 평가항목

- 성능적격성평가 준비상태 확인
- 환경모니터링(부유입자, 부유균, 낙하균, 표면균)
- 온습도, 실시간 차압

✓ Phase I 단계에서는 평가위치를 합리적으로 선정하여 해당 지역에 대한 mapping을 하여 1주(5일 이상) 평가한다. 필요한 경우 측정 항목에 따라 기간을 조정할 수 있다.

### ▶ PQ-Phase II

✓ 기간: 16주(4주는 1주간 간격으로 4회, 12주는 2주간 간격으로 6회)

✓ 평가항목

- 환경모니터링(부유입자, 부유균, 낙하균, 표면균)
- 온습도, 실시간 차압

✓ Phase II 단계에서는 Phase I 단계에서는 실시한 결과를 바탕으로 평가결과 적합한 경우 최악조건에 해당되는 위치를 포함한 측정위치를 재조정하여 1주 이내 간격으로 재평가를 실시한다. 연속 4주간 측저한 자료에 문제가 없을 경우 2주 이내 간격으로 12주간 실시하고 연속 12주간 측정자료에 문제가 없을 경우 4주 간격 이내로 8주간 실시하여 문제가 없을 경우 Phase III 단계로 넘어간다.

### ▶ PQ-Phase III

✓ 기간: 8개월(월1회)

✓ 평가항목

- 환경모니터링(부유입자, 부유균, 낙하균, 표면균)
- 온습도, 실시간 차압

✓ Phase III 단계에는 Phase II 단계에서 관측된 자료를 바탕으로 정기적인 시험 위치와 시험주기 및 평가 주기를 정하여 실시한다.

### ○ 제조용수 시스템(Water System) 밸리데이션

의약품 제조에 적절하게 설계된 제조용수 시스템을 통해 설정된 품질 규격에 적합한 제조용수를 연속적으로 일관성 있게 생산할 수 있어야 한다. 공정 용수에 대한 정의는 제품 및 공정에 따른 특정 요구조건에 근거하여 선정되어야 한다. 일반적으로 제조용수 시스템 설계 시에는 아래 항목을 고려해야 한다.

▶ 제조용수 시스템 설계 시 고려 항목

- ✓공급 원수의 수질
- ✓목적하는 용수의 품질 규격
- ✓요구되는 사용량
- ✓분배 루프(loop)의 개수 및 구성
- ✓사용점의 위치
- ✓제품을 시판하고자 하는 해당 국가의 품질 규격

제조용수 시스템은 제조, 저장 및 분배 시스템으로 크게 나뉠 수 있으며, 정의된 품질수준을 만족하는 제조용수를 제조하고 유지하기 위한 단위 공정 선정 및 조합 등은 설계에 따라 다양할 수 있으며, 이에 대해 반드시 밸리데이션이 수행되어야 한다.

제조용수 및 청정증기 시스템에 대한 밸리데이션은 각 회사의 밸리데이션 종합계획(Validation Mater Plan)의 일부로 수행하며, 밸리데이션의 일반적 절차를 따라 설계 적격성평가, 설치 적격성평가, 운전 적격성평가, 성능 적격성평가를 단계별로 진행한다.

- 설계 적격성평가(DQ)

  이 단계에서는 용수 제조지원 시스템이 사용자요구규격에 부합되게 시스템이 설계되었는가를 검토하기 위해 성능 규격 및 설계규격 등을 검토하며, GMP에 적합하게 설계되었음을 문서화해야 한다.

- 설치 적격성평가(DQ)

  신규 설치 또는 변경된 용수 제조지원 시스템의 설치 상태가, 특히 아래 항목 등이 사용자 요구규격을 만족하는가를 확인하는 것이며, 반드시 이에 국한되지는 않는다.

  ▶ 설치 적격성평가(IQ) 평가항목

  - ✓준공 도면 및 규격과 현재 설치된 설비(equipment), 배관 및 각 구성 요소, 계측기기 등에 대한 일치 여부 확인

✓ 설치된 계측기에 대한 교정 확인
✓ 재질 성적서
✓ 공급업체의 조작 및 운전에 대한 매뉴얼, 유지관리 사항에 대한 취합 및 확인
✓ 용접관련 문서의 확인(적용될 경우)
✓ 세척 및 표면안정화 보고서(적용될 경우)

- 운전 적격성평가(OQ)

신규 운전 적격성평가는 공정, 시스템 및 해당 설비 등이 상한과 하한의 작업 조건 및 흔히 최악조건에서의 운전 및 작동이 설계규격과 일치하는가를 확인하기 위한 것이며, 반드시 이에 국한되지는 않는다.

▶ 운전 적격성평가(OQ) 평가항목

✓ 계측기 교정 및 교정 유효성 확인
✓ 최악조건을 포함한 한계 조건 및 정상 조건에서의 시험
✓ 기계, 설비 또는 시스템의 조작, 운전 및 유지관리
✓ 표준작업방법서 확인 및 작업원 교육

- 성능 적격성평가(PQ)

성공적인 설치 적격성평가, 운전 적격성평가 이후 진행되는 과정으로, 해당 시스템을 정해진 작업 조건에 따라 운전할 때, 원하는 품질수준의 용수 또는 청정 증기를 일관성 있게 제조할 수 있음을 확인하는 것이다. 경우에 따라 일부 항목은 운전 적격성평가와 함께 수행되기도 하며, 시스템의 계절적인 영향 등을 평가하기 위해 1년 동안 모니터링을 하며 단계별 진행 사항은 다음과 같다.

▶ 성능 적격성평가(PQ) 평가항목

✓ Phase Ⅰ

운전 적격성평가 단계에서 개발된 전처리 및 제조 시스템의 각 구성요소에 대한 세척 및 살균 방법, 주기 등에 대한 최적화 및 이를 재확인을 하기 위한 단계이며, 각 구성요소의 단위공정 단계별 및 저장 탱크를 포함한 모든 사용점에서 매일 검체를 채취하여 검사하게 되는 데, 보통 2주 ~ 4주간 진행한다. 본 과정을 통해 관련 표준작업방법서가 최종 확인 및 승인되어야 한다.

✓ Phase Ⅱ

Phase Ⅰ 단계에서 확인된 작업 범위 내에서 운전되었을 경우 일관된 품질의 용수 및 청정 증기를 제조할 수 있다는 것을 확인하기 위함이다. Phase Ⅰ에서와 동일한 검체 지점의

검체 채취, 주기, 기간 등을 사용하여 추가적으로 2주 ~ 4주 동안 실시 한다. 본 과정을 통해 Phase I 에서 개발된 SOP가 옳다는 것을 증명해야 한다.

✓ Phase III

검체 채취 지점, 주기, 규격 등은 기 규정된 관리절차에 따르며, 적어도 1년 동안 진행함으로써, 계절에 따른 원수 품질변화에도 불구하고 일관된 품질의 제조 용수 및 청정증기가 제조됨을 확인한다. 각 사용점에 대해서는 1주일에 적어도 1회 검체 채취/검사한다. 단, 이 경우 매일 최소 1개 검체 채취/검사함으로 그 경향을 파악할 수 있어야 한다.

유틸리티 관리는 공기조화시스템관리와 제조용수 시스템관리로 분류되고 각 유틸리티의 유지 보수도 포함이 된다.

### ○ 공기조화기 시스템 관리

#### - 공기조화장치 시스템의 모니터링

▶ 모니터링 시 고려 사항

✓ 시스템의 성능 적격성평가가 완료되면, 공기조화장치 시스템에 대한 일상 모니터링을 시작한다. 환경모니터링 데이터의 일상적, 주기적 검토와 분석은 공정 안정성을 확보하기 위해 필수적이다.

보통 성능 적격성평가는 광범위한 시험 항목 및 강화된 검체 채취 주기 및 빈도로 일반 모니터링 주기보다는 짧게 수행된다. 그러나 일상 모니터링은 설비가 지속되는 동안 연속적으로 이루어지므로 보통 초기 적격성평가보다는 간소화된 검체 채취 주기로 실시할 수 있다. 위험요소 분석 또는 성능적격성평가 자료에 근거한 일상 모니터링 프로그램에는 최소한 아래 사항이 포함되도록 계획한다. 일상 모니터링의 자료는 계절에 따른 변화, 제조, 유지관리, 청소 활동 등의 영향을 반영한다.

- 수행될 시험 항목 및 그에 대한 검체 채취 위치
- 검체당 채취되어야 할 최소 검체량
- 측정 주기
- 검체 채취당 필요한 측정 횟수
- 허용기준, 경고 및 조치 수준

✓ 모니터링 기간 동안에 발생한 관리 기준에 대한 일탈이 관리되어야 한다. 시스템 관리의 효율성을 높이기 위해 허용 기준외에 경고수준과 조치수준을 설정하여 관리하는 것이 필요하다. 경고수준 및 조치수준은 모니터링 프로그램 관련 가이드라인이나 과거의 데이터에 근거하여

설정한다. 경고수준과 조치수준의 관리는 문서화된 절차에 따라 진행하고 일관적이면서 잘 변하지 않는 방법을 사용한다. 일관성을 갖추기 위해서는 논리가 뒷받침되어야 한다. 어떠한 조사가 진행되었는지, 적당한 후속 절차가 진행되었는지를 문서화해야 한다.

▶ 허용기준

✓공기조화장치 시스템의 품질규격은 관련된 국내외 규정을 참조하여 설정하고 작업실과 직접 연결이 되는 경우 해당 작업실의 청정등급 기준에 따른다.

### ○ 공기조화장치 시스템의 유지 보수

시스템을 초기 검증된 상태로 유지하기 위해 적절한 유지보수 프로그램을 마련하고 시행해야 한다. 유지 보수 프로그램에는 기기 및 설비의 구입으로 부터 관리에 이르기까지 절차가 준비되고, 연간 유지 보수 계획을 포함해야 한다. 기기 및 설비에 대한 점검 및 부속품 교체는 연간유지보수 계획에 따라 점검 및 교체하는 것이 바람직하다. 특히 HEPA 필터 교체 등과 같은 시설에 중요한 효과를 줄 수 있는 활동시 추가적인 시험을 통해 초기 검증된 상태가 유지되고 있음을 확인하고 문서화 되어야 한다.

### ○ 공기조화기 시스템 변경관리

밸리데이션이 완료된 시설 및 설비, 시스템 등에 대해 변경이 발생될 경우 변경관리 절차를 따라 진행해야 한다. 해당 변경이 제품의 품질에 미칠 영향에 대해 평가되어야 하며, 이 결과 새로운 밸리데이션 실시 여부 및 실시 수준 등이 결정된다.

### ○ 제조용수 시스템 관리

- 제조용수 및 청정증기의 품질 규격
  - 밸리데이션이 완료된 이후라도, 일관된 품질의 제조용수 및 청정증기가 연속적으로 제조되고 있음을 확인하기 위해 주기적으로 모니터링해야 한다.
  - 제조용수 및 청정증기의 요구되는 품질규격은 다음과 같다. 품질규격의 시험 항목은 자사의 허가 기준, 제제 특성 및 시판 대상 규제기관의 기준 등을 고려하여 결정한다.

**[표 24]** 제조용수 및 청정증기의 품질규격

| 시험항목 | 정제수 | 주사용수 | 청정증기 |
|---|---|---|---|
| 총유기탄소 (ppb) | ≤ 500 | ≤ 500 | ≤ 500 |
| 전도도 (㎲/cm) | ≤ 1.3 (25 ℃) | ≤ 1.3 (25 ℃) | ≤ 1.3 (25 ℃) |
| 미생물 | ≤ 100 (CFU/mL) | ≤ 10 (CFU/100mL) | ≤ 10 (CFU/100mL) |
| 엔도톡신 (EU/mL) | - | 〈 0.25 | 〈 0.25 |

출처: 생물학적제제등 제조지원설비 밸리데이션 및 유지관리 가이드라인, 식품의약품안전처, 2008

- 검체 채취
  - 검체 채취 빈도는 밸리데이션 결과와 제조용수의 품질 요구조건 등에 근거해야 하며, 대표성을 갖는 위치에서 검체를 채취한다. 제조시스템의 구성요소 중 전처리 단계에서의 검체 채취가 정기적으로 이루어져야 하며, 주기는 사용점에서의 주기보다 긴 주기로 적용할 수 있다. 제조용수 및 청정증기에 대한 품질 모니터링을 위해 아래와 같은 주기로 검체를 채취할 수 있다. 단, 아래 주기는 최소한의 요구사항이며, 검체 채취 위치 및 사용 목적 등에 따라 다르게 적용될 수 있다.

**[표 25]** 제조용수의 검체채취 주기 예시

| 제조용수 | 검체 채취주기 | 검체량 | 비 고 |
|---|---|---|---|
| 상수 | *1회/1월 | ≥1mL | |
| 정제수 | *1회/2주 | ≥1mL | |
| 주사용수 | 1회/주 | 100~300mL | 매일 최소 1 곳 이상의 사용점에서 검체를 채취하여 1주일 내에 모든 지점이 포함되도록 채취한다. |
| 청정증기 | *1회/주 | | |

* 채취 주기는 밸리데이션 결과에 따라 조정할 수 있다.

출처: 생물학적제제등 제조지원설비 밸리데이션 및 유지관리 가이드라인, 식품의약품안전처, 2008

- 경고 및 조치 수준(Alert and Action Levels)
  - 경고수준 및 조치수준은 제품의 합격·불합격을 판정하는 규격과는 다르게, 제조용수 및 청정 증기의 품질수준을 정량화하여 각 한계에 따른 대응절차 등을 규정하기 위해 활용된다.
  - 경고 및 조치수준은 경향분석을 통해 시스템의 일반적이고, 표준적인 작업 범위를 따라 설정하며, 흔히 모니터링 프로그램 관련 가이드라인이나 과거 데이터의 통계적 분석을 통해 설정할 수 있다. 경고수준 및 조치수준 설정을 위한 일반적인 접근 방법은 아래를 참조한다.

▶ Cut off value 접근법

✓ 특정 위치에 대한 모든 시험 결과를 히스토그램으로 정리하고 배열하였을 때, 선택된 값보다 경고수준은 1%, 조치수준은 5% 높은 값으로 설정한다. 또는, 다른 백분위수를 사용한다. 최근 100개의 모니터링 결과를 선택한 후, 95번째와 99번째에 해당하는 값을 사용하여 경고 및 조치수준을 설정하는 방법

▶ 정규분포(Normal distribution) 접근법

✓ 많은 량의 데이터가 있는 경우에 흔히 적용된다. (포아송 분포는 적은 량의 데이터를 위해 사용된다.) 데이터의 평균($\mu$)과 표준편차($\sigma$)를 구한 후, 경고수준은 $\mu+2\sigma$를, 조치수준은 $\mu+3\sigma$로 설정한다.

▶ Non-parametric tolerance limit 접근법

✓ 전형적인 정규분포를 따르지 않고, 특히 0에 많이 치우친 결과를 나타내는 환경 모니터링 데이터에 활용될 수 있다. 경고수준은 $\gamma$=0.95, P=0.95의 공차 한계(Tolerance limit)를 적용하여 설정하고, 조치수준은 $\gamma$=0.95, P=0.99의 공차 한계(Tolerance limit)를 적용하여 설정한다.

  - 상기의 접근법 이외에도 이항분포, 포아송 분포, 와이블 혹은 지수분포 등에 근거한 많은 모델들이 가능하며, 해당 데이터에 가장 적합한 분포 모델을 결정한다.
  - 설정된 경고수준과 조치수준에 따라 정기적으로 경향분석을 실시해야 하며, 기술적 진보, 개선, 사용 패턴의 변화 또는 다른 변화 등을 반영하여 수정될 수 있다.
  - 경고 수준의 초과는 시스템에 대한 이상 가능성을 의미하며, 시정조치가 필요하지는 않으나, 원인 분석이 필요한 수준이다.
  - 조치수준 초과는 해당 시스템의 비정상 또는 품질규격과 관련된 문제가 발생됨을 의미하며, 즉각적인 원인 분석 시정 및 예방조치가 필요하다. 추가적인 검체 채취 및 미생물 동정 등이 원인분석을 위해 수행될 수 있다. 원인 분석, 시정 및 예방조치를 위한 일련의 과정 등을 문서화한다.

- 온라인 모니터링
  - 온라인을 통한 연속 모니터링은 방대한 데이터에 대한 활용방안이 확립되고, 모니터링 시스템 내의 계측기의 교정 등을 포함한 유지관리가 연속적으로 이루어지고 있는 경우, 성능 적격성 평가 또는 일상 모니터링 시에 활용될 수 있다. 데이터의 활용 방안이란 특정 기간 동안의 최대값 또는 특정 시간에서의 측정값을 대표값으로 정한다는 등의 정책이 수립되어야 함을 의미하며, 온라인 모니터링 결과가 실제 사용 지점에서의 결과값과 큰 차이가 없음이 밸리데이션 등을 통해 확인되고 문서화되어야 한다.

### ○ 제조용수 시스템의 유지보수

제작사의 권고나 자사의 관리 규정에 따라 동일 규격의 부품을 교체하거나 세척, 살균, 윤활유 및 냉각수 보충, 수리 등을 포함하는 설비, 시스템, 시설 등에 취해지는 정기적 또는 비정기적 활동을 의미한다.

- 세척 및 살균
  - 용수 공급라인, 검체 채취 지점, 사용하지 않는 가지관, 호스 등은 주기적으로 세척 및 살균되어야 한다. 만약 용수 시스템의 살균을 열수로 실시할 경우, 이를 밸리데이션 한다. 그러나, 만약 화학 약품이나, 공장 스팀 등을 사용할 경우, 화학물질 잔존량에 대한 검사를 실시해야 한다. 살균 주기는 시스템 모니터링 결과 중 미생물 시험 데이터를 활용하여 경보 체계를 설정하며, 미생물 억제 수준이 경고 수준 이내에서 운영될 수 있도록 주기를 설정한다. 특히 정제수의 경우 또는 초여과 시스템에 의한 주사용수 제조 시, 상온에서 제조하고, 저장하고, 순환하게 되므로, 미생물로 이루어진 바이오필름(biofilm)이 생기기 쉬운데 이것은 생균이나 발열성물질의 일종인 엔도톡신(endotoxin)의 근원이 될 수 있다. 따라서 자주 살균하고, 미생물 모니터링을 하여 사용점에서 미생물학적 품질이 적합하도록 관리되어야 한다.
- 표면안정화 처리
  - 스테인레스스틸 표면을 가공할 경우, 용접을 통해 기 존재하던 피막을 파괴하여, 부식 방지 기능이 훼손된다. 특히 열이 가해지거나 또는 장기간 금속 표면과 접해 있던 잔존물이 있는 경우 더욱 심하게 훼손된다. 표면안정화는 금속의 부식 방지 표면을 다시 재생시켜 주는 한 가지 방법이며, 표면안정화 처리 이후 세척을 실시해야 한다.

### ○ 제조용수 시스템 변경관리

밸리데이션이 완료된 시설 및 설비, 시스템 등에 대해 변경이 발생될 경우 변경관리 절차를 따라 진행해야 한다. 해당 변경이 제품의 품질에 미칠 영향에 대해 평가되어야 하며, 이 결과 새로운 밸리데이션 실시 여부 및 실시 수준 등이 결정된다.

Part 7

# 품질관리 직무사례 및 취업전략

7-1 산업현장 인터뷰, 실무사례
7-2 채용 시 요구역량과 준비방향

# 7-1 산업현장 인터뷰, 실무사례

## ■ 항체 의약품 생산 전문가

### 1. 산업현장 인터뷰

바이오의약 생산센터에서 동물세포 배양 및 정제공정을 통해 항체 의약품 원료를 생산하는 팀장을 맡고 있으며, 항체 의약품 생산 전반의 생산시설 설계부터 GMP 규제 준수 경험과 신규제품 건설 프로젝트 참여 경험을 보유하고 있다. 가이드라인 등과 같은 규제의 이해가 중요하기에, 회사 내부에서 지원하는 미국 연수 프로그램에 참가하였고, 제품의 공급 비중이 글로벌로 확대되기에, 지속적인 국제 가이드라인에 대한 이해와 현장 GMP 운영 능력의 강화가 필요해지고 있다.

프로젝트 경험으로는, 생산시설 설계, Qualification, Validation 등 신규 건설 프로젝트에서 핵심 역할 수행했으며, 이러한 프로젝트를 성공적으로 완수하기 위해서는 GMP Regulation 및 청정실 운영, 공정 최적화 관련 경험과 지식이 필요하다.

### 2. 실무 사례

#### ○ 공정 및 프로젝트 경험

신규 생산시설 설계부터 설비 선정, 구매, 설치 및 Qualification까지 전반적인 프로젝트 관리에 참여하였으며, 15,000L 배양기 설치 과정을 통해 장비 특성과 운영 기술을 습득하였다.

#### ○ GMP 및 규제 대응

국내외 GMP 규제기관의 Audit 대응 경험과 GMP 교육, 세미나 참석을 통해 실무 지식과 규제 준수 역량을 강화하였다. 무균 공정 밸리데이션과 공정 최적화 작업도 지속적으로 수행 중이다.

#### ○ 교육 및 자기 개발

회사 내부 및 외부 교육 프로그램에 꾸준히 참여하며 GMP 기준과 공정 개선 기술을 습득하였다.

## ■ 신약 개발 프로세스 지원 전문가

### 1. 산업현장 인터뷰

현재 담당 업무는 신약 개발 프로세스 지원팀의 팀장으로서 바이오의약품(항체, 재조합단백질, 펩타이드, 핵산 등)의 액상 및 동결건조 제형 Pre- formulation 개발과 연구, 안정성 평가 업무를 총괄하고, 또한 국내 바이오 의약품 개발사의 제형 개발 프로젝트를 수행하며 임상 진입에 필요한 안정된 제형을 제작하고 있다.

직무 선택 과정은 대학에서 생화학과 생명공학을 전공한 후 기초과학 연구를 수행하며 의약품 개발에 관심을 가지고 대학원 진학하였다. 이후 미생물 유전체사업단에서의 연구개발 경험과 미국 CRO 회사에서 단백질 의약품 제형개발 경험을 쌓으며 전문가로 성장하고, 국내 바이오의약품 제형 개발 분야 전문가가 되기 위해 박사학위 취득 및 해외연수를 통해 전문 기술을 습득하였다.

경력 요약 및 직위 변화는 대학원 시절부터 미생물 유전체 및 단백질 분석 연구에 집중했으며, 미국 CRO 입사 후 단백질 제형 관련 전문 지식을 획득하였고 다양한 제형개발 업무 및 리더십을 수행 중이다.

### 2. 실무 사례

#### ○ 제형 개발 및 안정성 평가

펩타이드, 단백질 항체 의약품 등 다양한 바이오의약품의 액상 및 동결건조 제형 개발에 참여하였으며, Pre-formulation 개발과 제형 최적화를 통해 제품의 안정성 확보에 기여하였다. 임상 진입 전 요구되는 안정화된 제형을 체계적으로 설계하고 평가하고 있다.

#### ○ 국내외 협력 및 전문 기술 습득

미국 CRO의 전문 기술을 도입하고, 국내 규제기관 GMP 기준에 따른 연구개발 및 문서화 업무를 수행하였다. 또한 학회, 세미나 참여와 다양한 워크숍을 통하여 최신 제형 기술과 안정성 평가법을 지속적으로 업데이트하고 있다.

#### ○ 프로젝트 리더십

다수의 바이오의약품 제형개발 프로젝트에서 팀장 시절에는 연구개발을 총괄하며, 현장 내 업무 분담과 교육, 문서 관리 등을 체계적으로 관리했던 경험이 있다.

## ■ 품질관리(QC) 운영 관리자

### 1. 산업현장 인터뷰

전사 품질혁신 담당자로서 제조 현장의 문제 해결과 고도화 프로젝트를 주도하며, Supply Chain Management(SCM), 설비·자재·공정 관리 등 품질 관련 광범위한 업무를 수행하고 있으며, IT 시스템(ERP, LIMS, MES)과 GMP 규정 준수를 기반으로 전사 품질 시스템 혁신과 원가 절감에 기여하고 있다.

직무 선택 과정은, 대학 시절 화학, 생화학 연구 경험과 병원 진단검사의학 보조 업무 등 다양한 체험을 통해 QC 업무에 흥미를 갖게 되었으며, 적극적인 학습과 리더십 개발로 업무 역량을 키워왔다. 그리고 해외연수 및 미국 실리콘밸리 기업 경험도 직무 이해와 글로벌마인드 확장에 큰 도움이 되었다.

이직 및 직위 변화는 QC 시험자 및 관리자로서 7년 이상의 실무와 관리 경험을 쌓았으며, 품질관리 기획과 혁신 업무를 전사 품질혁신 담당자로 확대하였다. QC 경험과 품질 혁신 업무를 통해 폭넓은 시야를 갖추었고 현재는 고도화된 품질관리 체계 구축 업무를 수행 중이다.

### 2. 실무 사례

#### ○ 품질 문제 해결 및 혁신 프로젝트

실험실 기기분석(HPLC, GC, UV 등)과 시험법 밸리데이션, 데이터 무결성(Data Integrity) 확보를 위한 ALCOA 원칙 적용, LIMS 시스템 도입 및 IT 기반 품질관리 프로세스 혁신을 수행하였다.

품질문제 발생 시 원인 분석과 개선 조치를 체계적으로 진행하며, 효율적인 업무 프로세스를 위한 정책 수립과 문서 관리에 집중했다.

#### ○ 데이터 관리 및 IT 역량 강화

LIMS 구축을 주도하고, 데이터 신뢰성 확보를 위한 교육과 투자 계획을 수립하여 IT 시스템과 품질관리(GMP) 간의 연계성을 높였다. 해외 세미나 참여와 글로벌 회사와의 협업을 통하여 글로벌 수준의 품질 통제 시스템 운영 노하우를 축적하였다.

#### ○ 리더십과 조직문화

조직 내 품질혁신 문화를 조성하고 팀원과 타 부서 간 협업을 강화하는 데 노력하였고, 토론과 소통을 통한 문제 해결 역량을 발휘하며, 개인 역량 개발 및 성장을 지원하는 환경을 주도하였다.

## ■ 품질관리(QC) 시험자

### 1. 산업현장 인터뷰

현재 수행 직무는 단백질 제품 QC 관리 업무를 담당하고 있으며, 제품 농도, 성장, Endotoxin, 순도, 활성도 등 세부 지표들을 측정하고 적합 여부에 따라 CoA(Certificate of Analysis)를 작성한다. 신규 합성 유전자의 발현 test, 3L fermenter 배양과 실험동물(mouse) 관리도 부가적으로 수행한다.

직무 선택 과정은 고등학교 시절부터 생명과학에 관심을 가지고 바이오학과 관련 전공으로 진학하였다. 대학 진학 후 전공을 살려 취업하였으며, 현재까지 관련 전공을 활용한 직무를 수행하고 있다.

경력 요약 및 직위 변화는 첫 직장에서는 최종 제품 포장 업무를 맡았으나 적성에 맞지 않아 이직, 이후 생산 업무와 연구소 이동을 통해 QC 시험과 다양한 실험을 경험하며 실력을 인정받은 후 승진하였다.

### 2. 실무 사례

**○ QC 시험 및 실험 진행**

단백질 제품 QC 시험을 위해 생명공학 및 화학 계열 지식을 활용하며, CoA 작성 등 문서 작업에 필요한 워드·엑셀 활용 능력을 갖추어야 한다. 신규 유전자 발현 테스트 및 3L fermenter 배양 관리, 실험동물 관리에 대한 실무를 병행하기도 하였다.

**○ 품질관리 업무의 자세**

단순 반복 실험이지만 성실하게 꾸준히 수행하는 자세가 중요하며, 꼼꼼하고 주어진 업무를 묵묵히 완수하는 태도가 요구된다.

## ■ 이화학 분석 전문가

### 1. 산업현장 인터뷰

현재 공정 중 검체(In-process, IPC)에 대해 이화학적 분석을 담당하고 있으며, 주요 업무는 배양 공정 중 검체의 친화성 크로마토그래피를 이용한 역가 분석 및 정제공정 중 검체의 총 단백

질 함량을 분석하는 것이다. 분석 시간이 제한된 검체의 특성상, 생산 부서와 협업을 통해 빠르고 정확한 분석을 수행한다.

직무 선택 과정은 대학 내 바이오캠퍼스에서 이화학 분석 관련 장비 및 이론 실무 능력을 경험하였기에, 바이오 배양공정과 분리정제 과정 전반에 대한 이해를 바탕으로 이화학적 분석이 필요한 검체 분석 업무를 선택하였다.

경력 요약 및 직위 변화는 입사 초기 공장의 한 공정에서 검체를 분석하는 업무를 담당하였으나, 회사 규모가 커지면서 모든 공정의 검체 분석 업무를 확대 수행하고 있다. 또한 자신뿐 아니라 다른 직원들이 분석 결과를 검토하고, 최종 결과 결정을 위한 QC 관리자 역할도 겸하는 중이다.

### 2. 실무 사례

**○ 검체 분석 수행**

공정 중 여러 검체에 대해 크로마토그래피, 단백질 분석법 등 다양한 이화학적 분석법을 적용하여 성분을 분리하고 정량하는 업무를 수행한다. 분석 프로세스는 생산 일정에 맞춰 신속하고 정확하게 진행되어야 하며, 결과에 따라 공정 내 조정이 이루어진다.

**○ 타 부서와 협업**

분석 시간과 공정 조건에 제한이 있어 생산 부서와 긴밀하게 협조하며, 분석 결과의 신뢰성을 확보하기 위한 품질관리와 기술 지원 업무도 병행한다.

## ■ 미생물 분석 전문가

### 1. 산업현장 인터뷰

지방유래 줄기세포 치료제 회사의 품질부서에서 입사 초기 신입사원으로 시작하여 미생물 분석과 이화학 분석을 담당하고 있으며, 세포와 배양액, 화장품의 품질시험과 문서 업무, 품질 관리 전반을 수행하며 GMP 및 cGMP 기준 적용에 노력하고 있다.

직무 선택 과정은 생명과학과 미생물학이 있는 대학에 진학해 미생물학을 전공하였고, 대학원 진학과 회사 입사를 고민하였지만, 회사 입사를 통한 실무 경험을 토대로 전문성 개발에 중점을 두었다. 입사 초기부터 GMP 시스템 이해와 품질시험 업무에 집중하며 전문가로 성장하고 있다.

### 2. 실무 사례

**○ 품질시험 및 분석 수행**

ALLO-ASC-Sheet FDA IND를 위한 품질관리 시험으로 무균시험, 마이코플라스마 부정시험, 외래성 바이러스 부정시험, 순도 역가시험, 엔도톡신 시험 등 다양한 미생물 시험과 문서 작업을 수행하고 있다.

**○ 검증과 문서관리**

자사에 맞는 시험법 변경과 밸리데이션을 실시하여 시험에 대한 신뢰성을 높이고, 시험 관련 문서화 업무를 표준화하였다.

**○ 협업 및 전문성 강화**

GMP 관련 내부 교육과 외부 교육을 통해 전문성을 지속해서 키우고, 부서 간 협업을 원활히 하면서 업무 효율성을 높이고 있으며, 또한 시험법 및 품질관리 개선에 기여하고 있다.

## ■ 품질보증(QA) 관리자

### 1. 산업현장 인터뷰

국내 글로벌 제약회사 QA 부서에서 CMC(Chemistry, Manufacturing, Control) 관련 품질보증 업무를 담당하고 있으며, 의약품 생산에 필요한 원료부터 제조공정, 품질관리(QC 시험)에 이르는 제조·품질 업무의 핵심 역할을 수행하며, FDA, EMA, 식약처 등 규제기관 허가를 기반으로 의약품이 생산·유통·판매될 수 있도록 관리하고 있다.

직무 선택 과정은 대학에서 생명과학을 전공하였으며, 코로나19 팬데믹 등 바이러스 및 바이오 산업에 대한 관심이 증가하는 시기에 제약산업과 바이오 분야에 진입하게 되었다. 구체적 직무 정보는 교수와 경험자 조언을 통해 습득했으며, 제조 및 품질 관리 분야에 중점을 두고 경력을 쌓았다.

이직 및 직위 변화는 처음 대기업 제약사 QA에 입사 후 다양한 품질보증 업무를 경험했으며, 중견기업에서 폭넓은 업무 범위를 맡아 실무 역량을 강화했다. 약 7년의 품질보증 업무를 통해 문제 해결과 Issue 대응 능력을 키웠고, 현재는 GMP 및 cGMP compliance 업무에 중점을 두고 있다.

## 2. 실무 사례

### ○ 품질보증 업무 수행

QMS, CAPA, OOS, 일탈관리 등 GMP 문서 및 내부 품질관리 시스템을 운영하고, 규제기관 감사 대응과 공급업체 감사, 제품 리콜 관리까지 다양한 품질 관련 업무를 수행하고 있다.

CTD 작성, EDMS 관리, Annual Product Quality Review(APQR) 시행 등 문서화 작업과 품질시스템 유지관리를 통해 전사적인 GMP 준수 환경을 조성해야 한다.

### ○ 지속적 직무 역량 개발

GMP 가이드라인(ICH, FDA Guidance for Industry, Technical Report 등)을 지속적으로 학습하고 업무에 반영하며, 최신 규제 동향에 따른 업무 프로세스 업데이트가 중요하다. 국내외 교육 및 세미나 참여를 통해 전문성을 지속해서 높이고 있다.

### ○ 문제 해결 및 협업

Issue 발생 시 체계적 해결 방안을 모색하고, 관련 부서와 협력하여 Root Cause 분석 및 개선 활동을 주도하며, 변화하는 규제 환경에 빠르게 적응하는 능력을 갖추고 있다.

# ■ 세포치료제 품질보증(QA) 관리자

## 1. 산업현장 인터뷰

현재 수행 직무는 세포유전자치료제 개발 회사에서 품질보증 담당자로 근무하며, 임상 1상 IND(임상시험계획) 승인과 임상 의약품 생산 단계 관련 품질보증 업무를 수행한다. GMP 컴플라이언스(변경, 일탈, OOS, 문서관리, 출하, 실사 대응 등)에 관한 전반적인 업무를 담당하고 있다.

직무 선택 과정은 4차 산업혁명에 따른 바이오 분야의 중요성 증대를 인지하고 생물학을 전공하였다. 대학에서 미생물학을 전공하며 바이오 의약품 관련 지식을 쌓았고, 졸업 후 신약 개발과 품질보증 분야에 관심을 가졌다. 제조 및 품질 관련 직무 활동을 경험하며 품질보증 직무에 지원하여 전문성을 키웠다.

경력 요약 및 직위 변화는 유전자치료제 제조 수립 및 품질보증 체계 수립 업무를 경험하며 GMP 문서 작성과 실사 대응 등을 수행하였다. 이후 임상 의약품 제조 단계 품질보증 업무를 담당하며 IND 허가 지원 및 GMP 실태조사 대응까지 폭넓은 업무를 수행하고 있다. 3년 재직 후 대리 직급으로 승진하였으며, 현재 품질보증 전체 업무를 통합하여 관리하는 역할을 맡고 있다.

## 2. 실무 사례

### ○ 품질보증 업무 수행

품질관리(QC) 시험에서 발생하는 변경관리, 일탈 처리, OOS 대응, 문서 관리 및 출하 승인 등을 진행하며, 품질시스템과 GMP 컴플라이언스에 따라 내부 심사와 실사에 대응하고 있다. MFDS 품목 허가 자료 작성과 CTD(Common Technical Document) 작성, GMP 실사 대응 업무도 함께 하고 있다.

### ○ 부서 간 협업과 문서관리

제조, 품질관리, 시설관리, RA 부서와 긴밀히 소통하며 품질보증 업무를 수행하며, 최신 GMP 가이드라인과 규제 동향을 학습해 업무 절차를 개선하고 문서화 업무의 정확성을 높이기 위해 노력하고 있다.

### ○ 자기개발

사내외 GMP 관련 교육과 세미나에 적극 참여하며 품질 관련 최신 지식을 업데이트해야 하며, 스스로 ICH Guideline, FDA Guidance for Industry, Technical Reports 등을 찾아 학습하는 등 업무 전문성을 강화하고 있다.

## ■ GMP 문서관리 전문가

## 1. 산업현장 인터뷰

품질보증 부서에서 문서관리 담당자로 근무하며, 환경모니터링 담당 업무도 겸임하고 있다. GMP 임상센터의 밸리데이션 문서 및 GMP 문서 보관과 관리, 양식 발행, 라벨 발행 업무를 수행하며 무균공정 밸리데이션과 공정 밸리데이션 환경모니터링을 실시하고 있다.

직무 선택 과정은 고등학교 시절 관심을 가지고 흥미를 느낀 생명과학과 화학 과목을 바탕으로, 바이오캠퍼스에서 동물실험 자격증을 취득하며 전문학사를 마쳤다. 대전 연구소에서 생산 제품의 기초지식과 생산과정을 배우고, GMP 임상센터부터 GMP 제조소 허가 실사까지 다양한 경험을 쌓으며 문서관리 역량을 키웠다.

이직 및 직위 변화는 대전 연구소에서 생산공정과 GMP 임상센터에서 환경모니터링 업무를 약 4~5개월 수행 후 품질보증 부서로 발령받아 현재는 문서관리와 라벨 발행 업무를 맡아 활약하고 있다.

### 2. 실무 사례

#### ○ 문서관리 업무 수행

GMP 관련 문서의 제정, 승인, 시행, 개정 등 전 과정을 이해하며 문서의 보관과 양식 발행을 담당하며, 특히 무균공정 밸리데이션 및 공정 밸리데이션 환경모니터링을 통해 생산과정이 GMP 기준에 부합하는지 관리하고 있다.

#### ○ 교육 및 실무 경험

교육보다 실무 중심으로 업무를 익히며 짧은 기간에 빠르게 관련 지식을 습득하였다. 실제 현장에서의 다양한 경험이 업무 이해도를 크게 높였고, 선배 및 동료들과의 원활한 대인관계가 업무 적응에 도움을 주었다.

#### ○ 자기 개발과 태도

신입 사원으로서 배우는 자세를 갖추고, 배우려는 사람에게는 더 많은 지도와 기회가 주어짐을 인식하며 겸손하고 열심히 임하는 태도가 필요하다.

## ■ 생산 설비 Validation 전문가

### 1. 산업현장 인터뷰

현재 수행 직무는 국내 바이오의약품 생산센터에서 완제 생산과 관련된 생산설비 Validation 업무를 주로 담당하고 있다. 생산에 필요한 장비(충전기 등), 지원 설비(제조용수, 공조 등), 소프트웨어와 하드웨어가 설계된 목적에 맞게 설치·운전되고 있음을 확인하고, 이를 규정된 허용기준에 따라 입증하는 업무를 수행하고 있다.

직무 선택 과정은 고교 문과 출신임에도 생명공학(생명공학과)으로 진학하여 시작은 늦었으나, 현장 실습과 선·후배들의 조언을 통해 바이오 및 화학 의약품 분야에 관심을 갖고 직무를 선택하게 되었다. 학교 프로그램 참여를 통해 관련 산업 정보와 경험을 쌓으며 최종 진로를 확정하였다.

첫 직장은 의료기기 및 보틸리눔 톡신 생산 회사로 신입 입사해 생산설비 및 분석기기 Qualification과 밸리데이션 수행 업무를 담당하였다. 이후 현재 바이오의약품 생산센터로 이직해 생산설비 Validation 업무를 수행하며 경력을 확장하고 있다.

## 2. 실무 사례

### ○ 업무의 전문성 확보

생산 설비의 적격성평가를 포함한 Qualification과 Process Validation, Mapping Test 등을 수행한다. 이는 생산에 필요한 장비·설비가 의도한 목적대로 설치되고 작동하는지를 검증하는 작업을 수행 중이며, 컴퓨터 시스템 밸리데이션이 포함하여 진행하고 있다.

### ○ 부서 간 협업

Validation은 제품 허가와 밀접한 관련이 있으며, 다양한 부서와 협업하여 관련 법규와 가이드라인을 준수하고 계획대로 진행하는 것이 중요하며, 일탈 가능성을 최소화하기 위해 철저한 문서화와 데이터 관리, 협조 체계가 필요하다.

### ○ 교육 및 자기 개발

업무 수행에 필요한 문서작성 능력, 데이터 관리 능력, GMP 관련 교육에 집중하며 철저한 계획성과 꼼꼼함을 배양하고 있다. 이러한 역량이 Validation 업무의 핵심이라는 인식을 가지고 적극적으로 자기 개발에 임하고 있다.

## 7-2 채용 시 요구역량과 준비방향

### ■ 신약개발 프로세스 지원 전문가

#### 1. 채용 시 요구역량

**○ 전문 지식**

- 생화학, 생명공학, 단백질 공학 및 구조생물학에 대한 깊은 이해
- 바이오 의약품 제형 개발에 필요한 생화학, 냉동공학 기본 지식
- 액상 및 동결건조 제형 설계, Pre-formulation 및 안정성 평가 기술
- 관련 규제 및 GMP 기준에 대한 충분한 이해

**○ 실무 능력 및 기술**

- 제형개발 연구 및 실험 설계, 데이터 분석 능력
- 연구소 및 제조 현장에서 협업과 의사소통 능력
- 문서화, 연구 결과 보고 및 품질 시스템 운영 경험
- 문제 해결과 Trouble shooting 역량

**○ 기타 역량 및 준비사항**

- 영어 독해 및 전문 용어 습득을 통한 해외 자료 이해 및 소통
- 학술 세미나 및 산업 트렌드에 대한 지속적 관심과 학습
- 다양한 바이오 의약품 제형 관련 워크숍과 교육 프로그램 참여
- 실험 및 분석 장비 운용 능력 강화

#### 2. 준비 방향

대학원 이상의 관련 전공 심화 학습과 함께, 실험실 및 산업체 경험 확대가 필수적이다. 미국 등 해외 연구 기관과의 협업 경험이나 해외연수도 경쟁력을 높일 수 있다. 또한 GMP 교육을 포함한 규제 지식 습득 및 문서 관리 능력 배양에 노력해야 한다. 글로벌시장 진출을 대비하여 영어 능력도 함께 개발하는 것이 좋다.

## ■ 항체 의약품 생산 전문가

### 1. 채용 시 요구역량

#### ○ 전문 지식 및 기술 역량

- 미생물학, 분자생물학, 생화학, 기초 화학 지식
- 미생물 및 동물세포 배양, 정제공정 및 장비 운영 이해
- GMP 관련 기준과 규제에 대한 체계적 이해 및 적용 능력
- 품질관리, Validation, Qualification 경험
- 실무 능력 및 의사소통

#### ○ 생산공정 설계 및 운용 경험

- QA/QC 절차 이해 및 디테일한 문서화 능력
- 팀 내외 협업, 프로젝트 관리 및 문제 해결 능력
- 영어 문서 독해 및 기본적인 회화 능력

#### ○ 산업 현장 적응력 및 기타 장비 기술 습득 의지

- GMP 워크샵 및 정기교육 참여를 통한 지속적 자기개발
- 다양하고 복합적인 공정 경험을 통한 유연한 사고와 실행력

### 2. 준비 방향

#### ○ 기본 지식 강화

생명과학, 미생물학, 분자생물학 등 관련 전공 분야 및 GMP 기준과 제약 산업 규제 이해를 핵심적으로 학습한다.

#### ○ 현장 실무 경험 확대

연구소, 생산 현장에서 OJT, 인턴십, 연수 프로그램 등을 통해 공정 밸리데이션, 무균 공정, 품질관리 등 실무 역량을 높인다.

#### ○ 국제 규제 및 문서화 능력 함양

GMP 관련 서류 작성, Audit 대응, Validation 관련 문서화 스킬을 키우고, 영어 독해 및 커뮤니케이션 역량을 향상시킨다.

○ **프로젝트 경험 및 리더십 개발**

인턴 등의 기회가 있다면, 소규모 프로젝트부터 참여 등을 통하여 현장에 대한 이해(설비 설치, 검증, 시험 수행 경험 등)와 관리자 역할을 맡을 시 리더십 개발 등에 대하여 노력해야 한다.

○ **지속적인 자기개발**

관련 세미나, 워크샵, GMP 교육에 적극 참여하여 최신 규제 동향과 기술 변화를 꾸준히 습득하고, 최신 바이오 의약품 생산 기술 및 규제 변화에 지속적 관심이 필요하며, 유연하게 대응해야 한다.

## ■ 품질관리(QC) 운영 관리자

### 1. 채용 시 요구역량

○ **전문 지식 및 기술 역량**

- GMP 법규, 품질관리 가이드라인 및 국제 규제기관 요구사항에 대한 이해
- 분석기기 운영 및 시험법 개발, 시험법 밸리데이션 경험
- 데이터 무결성(Data Integrity), LIMS 등 품질데이터 관리 체계 운영 경험
- 통계 분석과 데이터 해석 능력 및 품질 시스템 개선 경험
- 리더십 및 소통 능력

○ **문제 해결 중심의 주도적 업무 수행 태도**

- 팀원과 부서 간 원활한 커뮤니케이션 및 설득 능력
- 프로젝트 관리 및 전략적 기획 역량

### 2. 준비 방향

전공 분야(화학, 생화학, 품질관리) 교육 강화와 GMP, 품질 관리 교육을 이수하고, 실험실과 산업체에서의 분석기기 활용 및 시험 경험 축적 그리고 LIMS, 데이터 무결성 관련 GMP기초 교육 및 실습 프로젝트 참여 등이 도움이 될 것이다. 그리고 영어 독해 및 해외 문헌 학습으로 글로벌 품질 트렌드 습득을 위한 노력과 다양한 프로젝트 참여를 통한 협업과 리더십 경험이 요구된다.

QC 관리 업무는 단순 반복 작업이 아니라 데이터 분석과 시스템 운영, 품질 혁신을 포괄하는 복합적 역할임을 인지해야 하며, 업무 난이도 및 지식 요구 수준이 계속 높아지고 있으므로, 입사

전 GMP, 품질 규제, IT 시스템 운영에 대한 기본 이해를 갖추고, 입사 후 꾸준한 교육과 자기 계발을 병행해야 한다. 자기 주도적으로 문제를 발굴해 해결하는 자세와 리더십, 그리고 부서 간 협력 추진 능력이 성공적인 직무 수행의 핵심이고 직무 선택 시 자신의 성향과 역량, 장래 목표를 명확히 하고, 해당 분야 내 다양한 직무 특성과 필요 역량을 충분히 비교·검토하는 것이 중요하다.

## ■ 품질관리(QC) 시험자

### 1. 채용 시 요구 역량

**○ 기본 지식 강화**

- 생명공학 및 화학 계열의 기초 지식
- 단백질 제품 QC 시험 및 분석 방법 이해
- CoA 작성과 문서 작업을 위한 워드, 엑셀 활용 능력
- 꼼꼼하고 성실한 업무 수행 태도

### 2. 준비 방향

생명공학 및 화학 분야의 전공 지식을 심층적으로 강화하고, 실험실 및 품질 관리 관련 인턴십을 통해 실제 업무 경험을 쌓는 것이 중요하다. 또한, 효율적인 문서 작성 능력과 체계적인 데이터 관리 역량을 향상시켜야 한다. 이 직무에서는 단순 반복적인 업무를 묵묵히 수행하는 성실성과 높은 집중력이 큰 자산이 되며, 꾸준한 집중력이 성공적인 업무 수행의 핵심 요소이다.

## ■ 이화학 분석 전문가

### 1. 채용 시 요구역량

**○ 전문 지식 및 기술 역량**

- 생명공학, 화학 관련 기초 이론 지식
- 크로마토그래피, 단백질 정량 등 이화학적 분석 방법 숙련
- 생산공정 전반에 대한 이해 및 공정 중 샘플링 절차 인지
- 분석 장비 운용 능력과 데이터 해석 능력
- 협업 및 커뮤니케이션 능력

### 2. 준비 방향

생명공학, 화학, 제약 관련 전공 지식을 심층적으로 강화해야 하며, 분석 장비 사용법을 숙지하고 인턴십이나 실험실 연구를 통해 실험실 실무 경험을 쌓는 것이 중요하다. 또한, GMP(Good Manufacturing Practice) 및 공정관리의 기본 지식을 습득하고, 현장 및 생산 공정에 대한 이해를 높이기 위해 관련 부서와의 협력 경험을 확대해야 한다. 업무 효율성을 향상 시키기 위해 절차 및 시간 관리 능력을 개발하는 것도 필수적이며, 이화학 분석 업무는 분석 장비 운용뿐만 아니라 결과를 신속하고 정확하게 처리하는 능력이 중요하다.

## ■ 미생물 분석 전문가

### 1. 채용 시 요구역량

**○ 전문 지식 및 기술 역량**

- 미생물 분석 및 이화학 분석에 관한 기본 이론 및 실무 능력
- GMP 및 cGMP 규정에 대한 이해와 적용 능력
- 품질시험법, 무균시험, 마이코플라스마 시험 등 주요 시험법 숙련도
- 시험법 밸리데이션 및 문서관리 능력
- 자가 학습 능력과 변화하는 규정에 대한 신속한 적응력

### 2. 준비 방향

지원하고자 하는 분야의 전공 지식을 강화하고, 대학 또는 그 외 교육을 통한 현장 실습 등 실무 능력을 배양하는 것은 매우 중요하다. 더불어, GMP 관련 교육 및 시험법 관련 교육에 적극적으로 참여하고 품질관리 문서화 및 규정을 숙지해야 한다. 글로벌 규제에 대응하기 위해 영어 독해 능력과 전문 용어 습득에도 노력해야 하며, 변화에 적극적으로 대응하는 자기주도적 학습 태도를 함양해야 하는 것이 좋다. 지속적으로 변화하는 의약품 품질 및 규제 환경에 대응하기 위한 방안으로 입사 후 초기에는 다양한 업무를 경험하며 전문성을 넓히는 자세가 중요하다.

## ■ 품질보증(QA) 관리자

### 1. 채용 시 요구역량

**○ 전문 지식 및 기술 역량**

- 생명과학, 화학, 바이오 관련 전공 지식
- GMP 및 품질보증 관련 법규, 가이드라인 이해 및 적용 능력
- 문서관리 시스템(EDMS, CTD, APQR 등) 운영 경험
- 문제 해결능력 및 Issue 트러블슈팅 경험
- 감사 대응 및 내부감사 수행 경험
- 영어 독해 및 전문 문서 해석 능력

### 2. 준비 방향

- 대학 및 대학원 과정에서 생명과학, 바이오 관련 전공 심화
- GMP 교육, 품질보증과 관련한 직무 교육
- 현장 인턴십 및 품질보증 관련 실무 경험 축적
- 품질 시스템 및 문서작성 관련 프로젝트 참여를 통한 실무 능력 강화
- ICH 가이드라인, FDA, EMA 기술문서 학습과 영어 독해 능력 배양
- 지속적 자기계발 및 최신 규제 변화 파악에 힘쓰는 태도 함양

품질보증 직무는 문서화와 법규 준수를 중심으로 한 체계적인 업무가 중요하므로, 꼼꼼함과 정확성, 그리고 변화에 대한 신속한 적용 능력이 성공적인 경력 개발의 핵심이다. 업무가 다변화되고 까다로워지는 만큼, 문제 발생 시 적극적이고 논리적인 문제 해결 태도도 중요하다.

품질보증(QA) 관리자는 의약품 제조 및 품질관리 전 과정을 규제 기준에 맞게 통합 관리하는 중추적 역할을 수행한다. 전문 지식과 실무 역량, 커뮤니케이션과 문제 해결 능력이 모두 요구되며, 지속적인 학습과 업무 경험을 통해 역량을 키우는 것이 중요하다.

## ■ 세포치료제 품질보증(QA) 관리자

### 1. 채용 시 요구역량

#### ○ 전문 지식 및 기술 역량

- 생명과학, 바이오, 화학 전공 지식과 GMP, cGMP 관련 규정 이해
- 문서관리, 변경관리, 일탈처리, 품질시스템 운영 능력
- CTD 작성 및 MFDS, FDA 등 규제기관 실사 대응 경험 또는 지식
- 부서 간 협업과 의사소통, 문제 해결 역량
- 영어 독해 및 전문 문서 분석 능력

### 2. 준비 방향

- 대학에서 생명과학, 바이오 관련 전공 심화 후 GMP 관련 교육 이수
- 인턴십, 또는 제조현장에서 품질보증 및 제조 품질관리 업무 경험 축적
- GMP 가이드라인, ICH, FDA 문서 및 최신 규제 동향 학습
- 프로젝트 및 품질시스템 관련 문서 작성 실습 및 경험
- 다양한 부서와 협업 경험을 통한 커뮤니케이션 능력 강화
- 자기주도적 학습과 꾸준한 업무 역량 개발

품질보증은 제조 및 품질관리 전반에 걸친 핵심적 역할로 세밀한 문서화와 규제 준수가 중요하다. 따라서 꼼꼼함과 책임감, 그리고 지속적인 자기계발 의지가 필요하며, 변화하는 글로벌 규제 환경에 유연하게 대응하는 자세가 필수적이다.

## ■ GMP 문서관리 전문가

### 1. 채용 시 요구역량

#### ○ 전문 지식 및 기술 역량

- 생명과학 및 화학 관련 기초 지식 보유
- GMP 문서 작성, 승인, 관리 과정 이해
- 문서 보관 및 양식 발행, 라벨 관리 실무 능력

- 환경모니터링 및 밸리데이션 개념 이해
- 빠른 업무 습득 능력과 세심한 업무 처리 능력
- 원활한 대인관계와 협업 능력

### 2. 준비 방향

- 관련 전공(생명과학, 화학 등) 기초 지식 확립
- 대학 내 실험실 및 현장 실습, 인턴십 등 실무 경험 쌓기
- GMP와 관련한 규정, 문서관리 교육 이수
- 업무 이해도를 높이기 위한 현장 견학과 학습
- 적극적이고 겸손한 태도로 업무에 임하는 자세
- 커뮤니케이션 능력 향상을 위한 노력

문서관리 업무는 이론 학습뿐 아니라 실무 경험을 통해 빠르게 습득하는 것이 중요하며, 업무 수행 중 어려움이 있더라도 협력하는 태도와 학습 의지를 갖는 것이 성장의 핵심이 되고 있다.

## ■ 생산설비 Validation 전문가

### 1. 채용 시 요구역량

#### ○ 전문 지식 및 기술 역량

- 생명과학, 생명공학, 의약품 생산 관련 기초 지식
- GMP 및 Validation 관련 법규, 가이드라인 이해
- 생산설비 Qualification 및 Process Validation 경험 또는 교육 이수
- 문서작성 및 데이터 관리 능력과 꼼꼼한 업무 태도
- 부서 간 협업 능력과 문제 해결 능력

### 2. 준비 방향

- 관련 전공(생명공학, 생화학, 제약 등) 심화 학습
- GMP 및 Validation 관련 교육 및 인증 프로그램 참여
- 연구소나 제조현장에서 인턴십, 현장 실습 등의 실무 경험 축적

- 다양한 프로젝트 경험을 통한 협업과 문제 해결 역량 강화
- 최신 규제 및 가이드라인에 대한 지속적 학습과 적용
- 문서작성 및 데이터 관리 능력 개발에 집중

Validation 업무는 단순 작업이 아닌 세밀한 계획과 협조가 요구되는 중요한 업무이므로, 체계적인 사고와 꼼꼼한 업무 처리 능력, 그리고 유관 부서와의 원활한 소통 능력이 필수적이다. 경험이 부족해도 관련 교육과 현장 경험을 통해 역량을 충분히 키울 수 있다.

Part 8

# 참고문헌

8-1 참고문헌

## 8-1 참고문헌


1. 바이오헬스 산업 혁신전략 (대한민국 정책브리핑, 2021.11.)
2. 한국 바이오헬스산업의 현황 및 이슈 (홍정은, 한국바이오협회 한국바이오경제연구센터, 2017.1.)
3. 한국 바이오헬스산업 규모 분석 (이민주, 한국바이오협회 한국바이오경제연구센터, 2018.6.)
4. 지질 나노입자(Lipid Nanoparticle), 기초연구본부 선정 R&D 이슈 연구동향(12)(한국연구재단, 2022.11.)
5. 2025 글로벌 바이오헬스산업 시장규모(2019~2030) (한국보건산업진흥원, 2025.4.)
6. 바이오헬스 기업 인재 수요 가이드북 (보건복지부, 한국보건산업진흥원 2024.12.)
7. 바이오헬스산업 활성화를 위한 제언 (유명희, 한반도선진화재단 선진화 정책시리즈, 2017.2.)
8. 바이오헬스 산업 혁신 방안 (관계부처 합동, 2022.7.)
9. 바이오 헬스 분야 중장기 R&D 투자전략 수립 연구 (김홍열, 한국생명공학연구원, 2021.12.)
10. 바이오제조 혁신전략 (산업통상자원부, 2024.4.)
11. 바이오헬스 산업의 넥스트 노멀 (한국보건산업진흥원, 2021.8.)
12. 합성생물학 월간동향 (국가생명공학정책연구센터, 2025.3.)
13. 항체-약물 접합체란 무엇인가? (김한조, 대한내과학회지, 2023.3.)
14. 의료기기 전주기 지원 가이드라인 (한국보건산업진흥원 외, 2024.8.)
15. 의료기기 시장진출 통합 가이드라인 2025 (한국보건산업진흥원 외, 2024.12.)
16. 2020년 바이오분야 직업정보 및 경력설계 가이드라인(생산 및 품질분야) (한국바이오협회, 2020.12.)
17. 키메라 항원 수용체(Chimeric Antigen Receptor, CAR)기반 항암면역 T 세포치료제 (김찬혁, 생화학분자생물학회, 2019.4.)
18. 첨단바이오의약품 제조 및 품질관리기준 가이드라인(식품의약품안전처, 2020.02.)
19. 생물학적제제등 제조지원 설비 밸리데이션 및 유지관리 등에 관한 가이드라인(식품의약품안전처, 2008.12.)
20. 의약품제조소 시설기준(구조·설비) 안내서(식품의약품안전처, 2010.12 .)
21. 바이오의약품 제조업체 데이터완전성[Data Integrity] 평가지침(식품의약품안전처, 2020.7.)
22. 첨단바이오의약품 데이터 완전성 안내서[민원인 안내서](식품의약품안전처, 2023.1.)
23. 완제의약품 제조 및 품질관리기준 가이던스(민원인 안내서)(식품의약품안전처, 2021.6.)
24. 의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인(식품의약품안전평가원, 2015 .12.)
25. 바이오의약품학 2판 (김홍진외, 라이프사인언스, 2023.3)
26. 바이오의약품 GMP 규정 모음집 (한국바이오협회, 2020.10.)
27. 2019 첨단바이오의약품 분야별가이드라인 모음집 (식품의약품안전평가원, 2018.12.)
29. 생물의약품 제조공정 밸리데이션 가이드라인(MFDS, 2014.12.)
30. USP 35 〈1045〉 Biotechnology derives Articles
31. 생물학적 역가시험 통계처리 매뉴얼(식품의약품 안전처, 2015)

32. 대한민국 역전 12개정, 일반정보, 생물학적 시험결과 의 통계분석 기법
33. ICH Q6B, 생명공학/생물의약품 시험절차 및 판정기준
34. 제조지원설비 등 밸리데이션 프로토콜(식품의약품안전처, 2009.2.)
35. 실전 GMP(방규호, 신일서적, 2019.1.)
36. 제약공학개론(제약공학편찬위원회, 자유아카데미, 2020.12.)
37. 알기쉬운 GMP 용어집(식품의약품안전처, 2012.1.)
38. Bioassay in Biopharmaceutical developments, Charles liver, James Gombold, PPT.
39. FDA/EU GMP Compliance for Laboratories Lab Compliance for QC or CRO labs, 2011, Dr. Ludwig Huber, Agilent Technologies.
40. Fundamental Techniques in cell culture, SIGMA-ALDRICH
41. Sustainability report 2023 (SAMSUNG BIOEPIS, 2022.12.)
42. Antibody drug conjugate: the "biological missile" for targeted cancer therapy (Fu Z et al., Nature, Signal Transduction and Targeted Therapy, 2022.3.)
43. Lipid Nanoparticle-Mediated Delivery of mRNA Therapeutics and Vaccines (Swingle KL et al., Trends Mol Med., 2021.6.)
44. mRNA therapeutics: beyond vaccine applications (Bhat B et al., Trends Mol Med., 2021.9.)
45. Global Manufacturing of CAR T Cell Therapy (Levine, B et al., Mol Ther Methods Clin Dev., 2017.3.)

※ 관련 web-site

- 대한민국 정책브리핑, https://www.korea.kr
- 한국바이오협회, https://koreabio.org
- 보건복지부, https://www.mw.go.kr
- 한국보건산업진흥원, https://www.khidi.or.kr
- 바이오인(BioIN), https://www.bioin.or.kr
- 첨단재생의료포털, https://www.k-arm.go.kr
- 대통령직속국가바이오위원회, https://www.pbc.go.kr
- 산업통상자원부, https://www.motie.go.kr
- 한국바이오의약품협회, https://www.kobia.kr
- 한국디지털헬스산업협회, https://kodhia.or.kr
- 한국과학기술기획평가원, https://www.kistep.re.kr
- 한국의약품수출입협회 https://www.kpta.or.kr
- 식품의약품안전처, https://www.mfds.go.kr
- 식품의약품안전평가원, https://www.nifds.go.kr
- 의료기기 전자민원창구, https://emed.mfds.go.kr
- 한국의료기기안전정보원, https://www.nids.or.kr

- 한국바이오산업정보서비스, https://www.kbiois.or.kr
- 삼성바이오에피스, https://www.samsungbioepis.com
- 삼성바이오로직스, https://samsungbiologics.com
- 셀트리온, https://www.celltrion.com
- 생화학분자생물학회, https://www.ksbmb.or.kr
- 국가전임상시험지원센터, https://portal.kribb.re.kr
- 국가임상시험지원재단, https://www.konect.or.kr
- 의약품안전나라 의약품통합정보시스템, https://nedrug.mfds.go.kr
- 한국제약바이오협회, https://www.kpbma.or.kr
- 한국의약품시험연구원, https://www.kptr.or.kr
- European Research Council, https://erc.europa.eu
- Thermo Fisher Scientific, https://www.thermofisher.com

[※ GMP 주요 용어의 정의 및 해설: 알기 쉬운 GMP 용어집, 식품의약품안전처, 2012.1 참고]

## 바이오의약품 품질관리 직무 이해

2025년 12월 발행
발 행 처 보건복지부, 한국보건복지인재원
주 소 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명 2로 187 오송보건의료행정타운
전 화 TEL. 043-710-9000 FAX. 043-710-9119
홈페이지 www.kohi.or.kr
디 자 인 ㈜옵스웨이

ⓒ 본 교재의 무단복제행위를 금합니다.

이 교재는 저작권법에 의해 보호를 받는 저작물이므로 보건복지부, 한국보건복지인재원의 동의 없이는 무단전재와 복제를 포함한 어떠한 형태나 수단으로도 이 책의 내용을 이용할 수 없습니다.