

제1판

방사성의약품 제조품질 관리 안내서

(Manufacture of Radiopharmaceuticals)

2010. 11. 30

I . 서론

본 안내서는 방사성의약품 제조를 수행함에 있어 좀더 자세한 정보를 제공하고 하는데 그 목적이 있다. 여기에 기술된 내용은 현재까지의 경험과 과학적 사실에 근거하여 현재의 식품의약품안전청이 타당하다고 생각하는 사항을 기술한 것으로 추후 과학 기술의 발전 등에 따라 추가적으로 수정될 수 있으며 관련 법령과 규정의 요건을 만족한다면 본 안내서에 기술되지 않은 다른 방법도 적용 될 수 있다.

여기에 기술된 내용은 법적인 구속력을 가지지 않으며, 방사성의약품 제조 및 품질 관리 기준에 대해 상세히 기술하여 방사성의약품 제조에 있어서 중요한 점을 밝히고자 한다.

본 안내서를 통해 방사성의약품 제조업자가 약사법 시행규칙 별표2의 요건을 좀 더 명확하게 만족시킬 수 있기를 바란다.

본 안내서에 앞서 약사법시행규칙 별표2(의약품 제조 및 품질관리 기준), 의약품등 밸리테이션 실시에 관한 규정 등을 참고하여야 한다.

Ⅱ. 방사성의약품 제조 품질 관리 안내서

1. 원칙

방사성의약품의 제조는 약사법시행규칙 별표2를 준수하여 실시하는 것을 권장한다. 이 안내서는 방사성의약품에 특별히 적용될 수 있는 부분을 구체적으로 언급하고 있다.

방사성의약품의 취급은 국제기준 및 기타 관련 법령에 따른 규제를 받을 수 있다.

이 안내서에 규정되지 않았으나 품질보증의 원칙을 달성할 수 있는 다른 수용가능한 방법이 있을 수 있다. 기타 방법은 밸리데이션을 거쳐야 하며 이 안내서에 있는 품질보증의 수준과 적어도 동등한 수준을 제공하여야 한다.

2. 서론

- 1) 방사성의약품의 제조와 취급에는 위험요소가 잠재되어 있다. 위험의 수준은 방사선의 종류, 방사선 에너지 및 방사성동위원소의 반감기에 따라 다르다. 교차오염, 방사성 이핵종의 잔류, 방사성 폐기물 처리에 특별한 주의의를 기울여야 한다.
- 2) 일부 방사성핵종은 보관기간(사용가능기간)이 짧기 때문에 품질관리시험을 완전히 마치기 전에 출하되는 방사성의약품도 있다. 이런 경우 담당 직원의 책임 및 품질보증 체계의 효율성에 대한 지속적인 평가를 포함한 전체 출하 과정을 정확하고 자세하게 서술해 놓는 것이 필수적이다.
- 3) 이 안내서는 다음과 같은 종류의 제품을 제조하고 품질 관리하는 산업체, 연구소, 병원 등에서 사용하는 제조과정에 적용할 권장한다.

- 방사성의약품
- 양전자방출단층촬영(PET)용 방사성의약품
- 방사성핵종 제너레이터

원자로, 사이클로트론에서 방사성핵종을 생산하는 과정은 비GMP 대상이며, 이후 화학공정 단계부터 GMP 관리 단계에 속한다.

- 4) 방사성의약품의 제조자는 GMP 적용 제조 단계와 특정 공정 및 제조단계가 어떻게 적용되는지 서술하고 명확히 하여야 한다.
- 5) 방사성의약품의 제조 시에는 방사선장해방어를 위한 원자력법을 준수하여야 한다.
- 6) 무균제제로 투여되는 방사성의약품은 무균의약품제제 제조 지침 안내서에 규정되어 있는 무균의약품 제조를 위한 무균 작업 조건을 준수하여야 한다.

3. 품질 보증

- 7) 방사성의약품은 짧은 반감기가 있는 등 특수한 성격을 지니고, 소량생산 제품이며 특정 상황에서는 시험이 완료되기 전에 투여할 필요가 있기 때문에 제조에 있어 품질보증은 한층 더 중요하다.
- 8) 모든 의약품에 적용되는 것처럼 방사성의약품은 오염과 교차오염이 일어나지 않도록 잘 관리되어야 한다. 또한 환경 및 작업원 보호를 위하여 원자력법을 준수 하여야 한다. 이는 효율적인 품질 보증 시스템의 역할이 가장 중요함을 의미한다.
- 9) 출하 승인을 위해 시설과 공정 모니터링 결과 데이터를 엄격하게 기록하고 평가하는 것이 중요하다.

- 10) 방사성의약품의 제조에 적격성평가와 밸리데이션의 원칙을 적용하여야 하며 GMP와 방사선 안전관리 측면을 고려하여 적격성평가 및 밸리데이션의 범위를 위험성을 고려하여 결정하여야 한다.

4. 작업원

- 11) 모든 제조작업은 방사선 안전관리 규정에 능숙한 작업원의 책임 하에 이루어져야 한다. 방사성의약품의 제조, 분석관리 및 출하에 관여하는 작업원은 품질관리시스템의 방사성의약품의 특성에 대해 적절한 훈련을 받아야 한다. 제조관리자는 제품 출하에 대해 전반적인 책임을 진다.
- 12) 방사성의약품을 제조하는 구역에 종사하는 모든 작업원(세척과 유지보수에 종사하는 작업원 포함)은 해당 유형의 절차와 제품에 대해 적절한 훈련을 받아야 한다.
- 13) 제조시설을 연구 기관과 함께 사용하는 경우 연구 인력은 GMP규정에 대해 적절한 교육을 받아야 하며, 방사성의약품 제조에 어떠한 위해도 끼치지 않는다는 사실을 확인하기 위해, QA부서에서 제조시설 일부의 사용 계획을 검토하고 승인하여야 한다.

5. 시설 및 설비

일반

- 14) 방사성의약품은 방사선 관리 구역에서 제조하여야 한다. 모든 제조단계는 방사성의약품 전용 시설에서 이루어져야 한다.
- 15) 작업원, 원자재, 방사성 이핵종 등으로부터 교차오염을 방지하기 위한 조치를 규정하고 이해하여야 한다. 필요한 경우 폐쇄 설비를 사용하여야 한다. 개방설비가 사용되는 경우 또는 설비가 개방되어 있는 경우 오염

의 위험을 최소화하기 위해 주의를 기울여야 한다. 설정된 환경 청정도가 제조되는 제품의 유형에 적합한지를 위험 평가로 확인하여야 한다.

- 16) 제조구역에 출입 시에는 갱의실을 거쳐야 하며 허가된 사람만이 출입할 수 있다.
- 17) 작업공간은 성능적격성평가(PQ) 실시 시 방사능, 미립자 및 미생물 품질에 대해 규정대로 모니터링 하여야 한다.
- 18) 방사성의약품 제조에 사용되는 모든 시설 및 설비가 적격임을 확인하기 위해 예방 점검, 교정 및 적격성평가 프로그램을 실시하여야 한다. 이러한 활동은 자격을 갖춘 작업원이 실시하여야 하며 기록과 공정일지는 보관하여야 한다.
- 19) 시설 내 방사능 오염을 피하기 위해 주의를 기울여야 한다. 모든 방사능 오염을 탐지하기 위해 방사능 검출기 사용을 통해 직접적으로 혹은 정기적인 스왑을 통해 간접적으로 적절하게 관리하여야 한다.
- 20) 방사성의약품의 품질에 손상이 없도록 제품과 접촉하는 설비의 표면은 반응성, 침착, 흡착성이 없도록 만들어야 한다.
- 21) 개봉된 방사성 물질을 취급하는 구역에서 나온 공기의 재순환은 정당한 이유가 없는 한 피하여야 한다. 공기배출은 방사성 입자와 가스로 인한 환경오염을 최소화할 수 있도록 설계하여야 하며 미립자와 미생물 오염으로부터 제한 구역을 보호하기 위해 적절한 조치를 강구하여야 한다.
- 22) 방사성 미립자의 확산을 방지하기 위해 주변 구역에 비해 개봉된 방사성 물질 취급 작업공간의 압력을 낮출 필요가 있다.

무균 제조

23) 무균 방사성의약품은 무균충전제품과 사후멸균 제품으로 나눌 수 있다. 제조시설은 실시되는 작업의 유형에 맞는 적절한 환경 청정도를 유지하여야 한다. 제품 또는 용기가 환경에 노출될 수 있는 작업구역 내에서 무균제품을 제조할 때 청정요건은 무균의약품제조 제조 지침 안내서에 서술된 요건을 충족하여야 한다.

24) 방사성의약품의 제조에 있어 적절한 차압, 공기흐름 및 공기 품질을 결정하기 위해 리스크 평가를 적용할 수 있다.

25) 폐쇄 자동 시스템(화학합성, 정제, 온라인 무균여과)을 사용하는 경우 C 등급 환경(핫셀)에서도 가능하다. 핫셀은 폐쇄상태일 때 여과된 공기가 공급되고 높은 등급의 공기 청정도를 만족시켜야 한다. 무균 조작은 A 등급 구역에서 실시하여야 한다.

핫셀: 방사능물질을 제조하고 취급하는 차폐 워크스테이션이며, 핫셀을 아이솔레이터로 설계할 필요는 없다.

26) 제조를 시작하기 전에 멸균된 소모품의 조립은 무균환경 하에서 실시하여야 한다.

6. 문서화

27) 방사성의약품의 제조·품질과 관련된 모든 문서는 서면절차에 따라 작성, 검토, 승인, 배포되어야 한다.

28) 원료물질, 표시자재 및 포장자재, 중요 중간물질 및 완제방사성의약품의 규격을 설정하고 문서화하여야 한다. 제조공정에서 사용되는 기타 품목 중 공정보조제, 개스킷, 무균 여과 키트 등 품질에 심각한 영향을 미칠 수 있는 중요 품목에 대해서도 규격을 설정하여야 한다.

- 29) 출하와 보존기간 규격에 대한 기준을 포함한 방사성의약품에 대한 허용 기준을 설정하여야 한다(예: 동위원소의 화학적 동정, 방사능 농도, 방사성 순도, 비방사능).
- 30) 주요설비사용, 세척, 살균 또는 멸균 및 유지관리의 기록에는 날짜 및 시간과 작업을 실시한 사람의 서명과 함께 해당되는 경우 제품명과 제조번호가 있어야 한다.
- 31) 기록은 기간이 정해져 있지 않으면 최소한 3년간 보관하여야 한다.

7. 생산

- 32) 방사성 교차오염 또는 혼동의 위험을 최소화하기 위해 동일한 작업구역(즉 핫셀, LAF unit)에서 서로 다른 방사성 의약품을 동시에 제조하는 것은 피하여야 한다.
- 33) 컴퓨터 시스템 밸리데이션을 포함한 밸리데이션에 특별한 주의를 기울여야 한다. 새로운 제조공정에 대해서는 예측적 밸리데이션을 실시하여야 한다.
- 34) 중요 변수는 일반적으로 밸리데이션 이전 또는 도중에 확인하여야 하며 재현가능한 작업에 필요한 범위를 규정하여야 한다.
- 35) 무균충전제품에 대해서는 제균 필터의 완전성을 확인하여야 한다.
- 36) 방사선 피폭을 방지하기 위하여 직접용기에 라벨 부착 작업 대부분을 제조 이전에 하는 것은 허용된다. 라벨 부착이 무균성을 해하거나 충전된 바이알 육안 선별 작업을 방해하지 않는다면 무균상태의 빈 밀폐 바이알에 충전작업 이전에 부분적인 정보를 부착할 수 있다.

8. 품질 관리

- 37) 방사성의약품은 모든 화학시험 및 미생물시험이 완결되기 전에 제조기록을 평가하여 유통되고 사용될 수도 있다. 방사성의약품 전항목 시험분석 전후로 2개 이상의 단계로 나누어 실시될 수 있다.
- a) 출하대기 상태의 방사성의약품을 출하시키는 것을 승인하기 전에 제조조건과 지금까지 실시한 시험분석을 포함한 제조기록서를 지정된 사람이 평가
 - b) 제조관리자가 성적서를 발행하기 이전에 정상적인 절차에서 벗어난 모든 일탈이 문서화되고 정당화되고 적절히 처리되었는지 확인하면서 최종분석데이터를 평가. 제품을 사용하기 전에 시험결과가 없는 경우 제조관리자는 제품이 사용되기 전에 조건적으로 성적 발행을 하여야 하고 모든 검사결과가 나온 이후 최종적으로 승인하여야 한다.
- 38) 대부분의 방사성의약품은 단기간 내에 사용되므로, 방사성 보존기간과 관련하여 유효기간을 명확하게 표시하여야 한다.
- 39) 반감기가 긴 방사성핵종을 함유한 방사성의약품은 출하 및 제조관리자의 승인 이전에 모든 관련 허용기준을 만족하고 있는지 보여주기 위해 실험을 실시하여야 한다.
- 40) 시험용 검체들은 적절한 보관상태에서 방사능감쇠를 기다렸다가 시험수행에 들어갈 수 있다. 그러나 모든 시험들은 무균시험을 포함하여 가능한 빨리 수행할 것이 권장된다.
- 41) 제품이 출하되기 전에 고려하여야 할 제조 및 시험 데이터 평가의 세부 사항을 규정한 절차를 문서화 하여야 한다.

- 42) 허용기준을 만족하지 못한 제품은 불합격처리하여야 한다. 제품을 재가공하는 경우 그 절차를 미리 설정해놓아야 하며 완제품은 출하되기 이전에 승인기준을 만족시켜야 한다. 특별한 사유가 없는 한 반품된 제품을 재가공해서는 아니 되며 방사성폐기물로 처리하여야 한다.
- 43) 출하 후 기준일탈이 나오는 경우 제조관리자가 취해야할 조치를 절차로 기술해 두어야 한다. 기준일탈이 있는 경우 조사를 실시하여야 하며 차후 사고를 방지하기 위해 관련 수정 및 예방 조치를 취해야 한다. 이러한 과정은 문서로 기록하여야 한다.
- 44) 필요한 경우 사용 의사에게 정보를 제공하여야 한다. 이를 용이하게 하기 위해 방사성의약품에 대한 추적 시스템을 시행하여야 한다.
- 45) 출발물질의 품질을 확인하는 시스템을 마련하여야 한다. 출발물질, 자재, 중요공정 보조제는 승인받은 공급자로부터 구입하여야 한다.

9. 표준품 및 보관용 검체

- 46) 방사성의약품은 위험도 관리를 통해 달리 정당화되지 않은 경우 각 제조단위의 검체를 완제의약품의 유효기간이 만료된 이후 최소 6개월 동안 보관하여야 한다.
- 47) 개별 또는 소량 제조되는 제품 혹은 보관상 특별한 문제를 일으킬 수 있는 제품의 검체채취와 보존에 대한 기타 조건은 관련 규정에 따른다.

10. 유통

- 48) 방사성의약품의 경우 제품을 받은 사용기관에서 지정된 사람이 만족스러운 시험결과를 받고 평가할 때까지 제품을 투여하지 않는다면 일정한 조건 하에서 모든 시험결과가 나오기 전에 완제의약품을 출하할 수 있다.

방사성의약품 제조품질 관리 안내서

발 행 일 : 2010년 11월

편 집 위 원 장 : 의약품안전국장 장병원

편 집 위 원 : 식품의약품안전청 의약품품질과

이승훈, 김유일, 최승진, 김호동, 김정연, 강신국
성중호, 조민정, 서세은, 김정민, 박주현, 백 설
김복연, 허 정

발 행 부 서 : 의약품안전국 의약품품질과

연 락 처 : 식품의약품안전청 의약품안전국 의약품품질과

전 화 번 호 : 043) 719 - 2780, 2781

팩 스 번 호 : 043) 719 - 2750