가이드라인 등록번호
[안내서-0887-01]

생물학적제제 제조·품질관리 생물안전 가이드라인 [민원인안내서]

2018년 9월

식품의약품안전처

바이오생약국 바이오의약품품질관리과

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭	생물학적제제 제조·품질관리 생물안전 가이드라인(민원인 안내서)

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	☐ 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	☐ 예 ■ 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 :)	
	☐ 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	☐ 예 ■ 아니오
	☐ 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	☐ 예 ■ 아니오
	☐ 1년 이내 한시적 적용 또는 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	☐ 예 ■ 아니오
	☐ 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	☐ 예 ■ 아니오
	☐ 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	☐ 예 ■ 아니오
	☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.	
지침서·안내서 구분	☐ 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	☐ 예(☞지침서) ■ 아니오
	☐ 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	■ 예(☞안내서) ☐ 아니오
기타 확인 사항	☐ 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	☐ 예 ■ 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	

상기 사항에 대하여 확인하였음.

2018 년 9 월 4 일

담당자
확 인(부서장)

이 안내서는 생물학적제제 제조·품질관리와 생물안전에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술 방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 또한, 본 안내서는 2018년 8월 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ "민원인 안내서"란 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

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

전화번호 043-719-3654

팩 스 043-719-3650

제·개정 이력

개정번호	가이드라인번호	승인일자	주요내용
0	[안내서-0887-01]	2018. 9. 4.	제정

목 차

1. 개요 ····· 1

2. 적용범위 ····· 1

3. 생물안전의 일반원칙 ····· 1

4. 미생물학적 위험성 평가 ····· 3

5. 일반적 고려사항 ····· 4

6. 인력 ····· 5

7. 시설 및 장비 ····· 6

8. 문서화 및 밸리데이션 ····· 15

9. 생산 ····· 16

10. 품질관리 ····· 17

11. 응급절차 ····· 17

참고문헌 ····· 19

1. 개요(Introduction)

질병을 일으키는 병원성 세균, 바이러스 등을 이용하여 제조하는 생물학적제제(백신, 독소, 항독소 등)는 그 제조 및 시험하는 과정에서 작업원의 안전뿐만 아니라 제품의 오염, 환경으로의 오염 등 방지를 위해 취급하는 시설 및 장비, 운영에 있어서 엄격한 관리가 필요하다.

이 가이드라인은 생물학적제제의 제조 및 품질관리에 이용되는 미생물의 종류와 특성을 고려한 생물안전등급(Bio-Safety Level, BSL)에 따라 갖추어야 할 시설·장비의 최소요건 및 관리기준에 참고할 수 있도록 하기 위해 마련하였다.

2. 적용범위(Scope)

이 가이드라인은 살아있는 병원성미생물을 이용하여 제조하는 백신, 독소 또는 항독소의 제조 및 품질관리에 적용한다.

다만, 생물안전성에 관하여 별도의 법령에 의해 따로 규정된 경우 이를 따라야 한다.

3. 생물안전의 일반원칙

"생물안전(biosafety)"이란 생물체 등을 취급함으로써 초래될 가능성이 있는 위험으로부터 취급자와 국민의 건강을 보호하기 위하여 적절한 지식과 기술 등의 제반제도 마련 및 안전장비·시설 등의 물리적 장치 등을 갖추는 포괄적 행위를 의미한다. 질병을 일으킬 수 있는 생물체인 병원체로 인하여 발생할 수 있는 사고 및 피해 즉, 생물재해를 방지함으로써 관련 취급자 및 국민의 건강한 삶을 보장하고 안전한 환경을 유지하는 것이 생물안전의 목표이다.

WHO의 실험실 생물안전지침(2004년)에 따른 감염성 미생물의 분류기준에서 다음 표와 같이 4단계의 생물안전 위험군으로 분류하고 있으며, 질병관리본부(KCDC)에서 발행한 실험실생물안전지침(2016년)에서는 생물체를 다음 표와 같이 위험군에 따라 분류하고 있다.

[표1] 생물안전 위험군의 분류기준

제1위험군	WHO	(개인 및 지역사회 위험성이 없거나 낮음) 사람이나 동물에게 질병을 일으킬 가능성이 없는 미생물
	KCDC	(건강한 성인에게 질병을 일으키지 않는 생물체) ※제2~4위험군에 해당되지 않는 종

제2위험군	WHO	(개인 위험성 보통, 지역사회 위험성 낮음) 사람이나 동물에게 질병을 일으킬 수 있으나 작업자, 지역사회, 가축이나 환경에 심각한 위해가 되지 않는 병원체. 노출될 때 심각한 감염을 일으킬 수 있으나 효과적인 치료와 예방조치를 취하면 감염확산이 제한된다.
	KCDC	(증세가 경미하고, 예방 및 치료가 용이한 질병을 일으키는 생물체) ※ *Clostridium botulinum*, *Clostridium tetani*, *Haemophilus influenzae*, *Mycobacterium bovis*(BCG주), *Vibrio cholerae*, *Hepatitis A virus*, *Hepatitis B virus*, *Hepatitis C virus*, *Herpes simplex virus*, *Influenza virus*, *Japanese encephalitis virus*, *Yellow fever virus vaccine strain 17D*, *Human papilloma virus*, *Measles virus*, *Mumps virus*, *Poliovirus*, *Human Rotavirus*, *Rabies virus*, *Rubella virus* 등
제3위험군	WHO	(개인 위험성 높음, 지역사회 위험성 낮음) 보통 사람이나 동물에게 심각한 질병을 일으키지만 대체로 감염자에게서 다른 사람에게 확산되지 않는 병원체. 효과적인 치료와 예방조치가 가능하다.
	KCDC	(증세가 심각하거나 치명적일 수 있으나, 예방 및 치료가 가능한 질병을 일으키는 생물체) ※ *Bacilus anthracis*, *Mycobacterium bovis*(BCG주 제외), *Mycobacterium tuberculosis*, *Hantaan virus*, *SARS-CoV*, *Yellow fever virus*, *Avian influenza virus affecting human*, *HIV*, *HTLV*, *Rabies virus*(wild strain) 등
제4위험군	WHO	(개인 및 지역사회 위험성이 높음) 보통 사람이나 동물에게 심각한 질병을 일으키고 사람 간에 직·간접적으로 쉽게 전이될 수 있는 병원체. 효과적인 치료와 예방조치가 일반적으로 불가능하다.
	KCDC	(증세가 매우 심각하거나 치명적일 수 있고, 예방 및 치료가 어려운 질병을 일으키는 생물체) ※ *Ebola virus*, *Marburg virus* 등

생물학적제제 제조소에서 수행하고자 하는 작업에 적절한 생물안전등급(BSL)을 결정하기 위해 고려할 사항은 취급하는 미생물 및 감염성물질 등에 의해 발생할 수 있는 잠재적 위해성이다. 이 때 생물안전 위험군에 속하는 미생물을 이용하여 작업하는 데 필요한 설계 특징, 건축물, 오염시설, 장비, 작업수행과 작업절차의 조합 등도 고려할 수 있다.

위해성 평가는 생물안전 위험군과 함께 적절한 생물안전등급을 설정하는데 고려해야 하는 다른 요소들도 고려하여 진행한다. 예를 들어, 제2위험군에 속하는 미생물은 일반적으로 생물안전등급 2의 시설, 장비, 안전작업 지침 및 절차를 필요로 할 수 있다. 그러나 특수 작업으로 고농도의 에어로졸이 발생한다면

필요한 안전확보를 위해서 에어로졸을 봉쇄할 수 있는 생물안전등급 3이 더 적절할 수 있다. 따라서, 취급하는 병원성 미생물에 대한 위험군에 의해 생물안전등급을 자동으로 지정하기 보다는 위해성 평가를 토대로 하여야 한다.

WHO의 시험실 생물안전 매뉴얼(2004년)에 따른 생물안전등급에 대한 기준을 요약하면 다음 표와 같다.

[표 2] 생물안전등급별 요건

	생물안전등급(Biosafety Level)			
	1	2	3	4
작업실의 분리	아니오	아니오	예	예
오염제거를 위한 작업실 기밀유지	아니오	아니오	예	예
환기 :				
- 내부로 공기유입	아니오	바람직함	예	예
- 공기조화시스템 제어	아니오	바람직함	예	예
- 배기전 HEPA필터 통과	아니오	아니오	예/아니오	예
이중문 출입	아니오	아니오	예	예
에어락	아니오	아니오	아니오	예
샤워실이 설치된 에어락	아니오	아니오	아니오	예
대기실	아니오	아니오	예	-
샤워실이 설치된 대기실	아니오	아니오	예/아니오	아니오
폐수 처리	아니오	아니오	예/아니오	예
고압증기멸균기 :				
- 작업현장 설치	아니오	바람직함	예	예
- 제조소내 설치	아니오	아니오	바람직함	예
- 양문형	아니오	아니오	바람직함	예
생물안전작업대(Biosafety cabinet)	아니오	바람직함	예	예
개인별 안전 모니터링 체계	아니오	아니오	바람직함	예

그러므로, 생물안전등급은 취급하는 미생물(병원성인자), 시설여건, 장비기준 및 작업을 안전하게 수행하기 위해 필요한 절차 등을 고려하여 정한다.

4. 미생물학적 위험성 평가(Microbiological risk assessment)

생물안전등급을 설정하기 위해 위험성 평가는 반드시 필요하다. 위험성 평가에 활용할 수 있는 여러 가지 방법이 있지만 가장 중요한 요소는 전문적인 판단이다. 위험성 평가는 취급하고자 하는 미생물의 특성과 사용하는 장비 및 이와 관련한 절차, 이용 가능한 봉쇄장비와 시설 등을 가장 잘 이해하고 있는 사람에 의해

수행되어야 한다.

제조업자 또는 제조관리자는 위험성 평가를 주기적으로 적절히 수행하게 하고 검토할 책임이 있다. 또한, 위험도에 영향을 줄 수 있는 새로운 과학적 자료나 문헌을 통해 알게 된 정보를 고려하여 수정하여야 한다.

미생물학적 위험성 평가를 실시하는데 가장 도움이 되는 방법 중 하나는 미생물의 생물안전 위험군 목록이다. 그러나 위험성 평가 시 단순히 위험군 분류만을 참고하는 것만으로는 불충분하며, 다음 요소들도 고려하여야 한다.

1) 미생물의 병원성 및 감염량
2) 노출 시 잠재적 결과
3) 감염의 자연 경로
4) 조작으로 인한 다른 감염 경로 (주사, 공기, 섭취)
5) 환경에서 미생물의 안정성
6) 미생물의 농도 및 조작대상 농축물의 양
7) 적합한 숙주의 존재 (사람 또는 동물)
8) 동물실험 정보 및 시험실 획득 감염 보고서 또는 임상보고서
9) 계획된 작업활동 (초음파처리, 분무, 원심분리 등)
10) 미생물의 숙주 범위를 확대하거나 알려진 효과적 치료법에 대해 미생물의 민감성을 변경시킬 수 있는 미생물의 유전자 조작
11) 효과적인 예방 또는 치료 방법의 이용 가능성

위험성 평가 중에 확인된 정보를 토대로 계획한 작업에 생물안전등급을 다시 정하고, 적합한 보호 장비를 선정하며 작업의 안전한 수행을 위해 안전지침을 포함한 표준작업절차를 개발할 수 있다.

5. 일반적 고려사항

생물안전 제2위험군 이상에 해당하는 미생물(이하 '생물안전 관리대상 미생물'이라 한다)을 의약품의 제조 또는 품질관리에 사용(보관, 접종, 배양, 분리, 회수)할 때 제품의 품질 뿐만 아니라 작업자 및 주변환경에 대한 안전에 관하여도 특별한 주의를 기울여야 한다. 특히, 생물안전 제3위험군 또는 제4위험군 미생물이 의도하지 않게 해당 미생물이 작업자 또는 외부환경으로 누출될 경우에 지역사회의 건강에 매우 중대한 위해가 발생할 수 있다.

생물안전 관리대상 미생물을 이용한 의약품 생산시 원칙적으로 약사법령에서 정하고 있는 GMP(제조 및 품질관리기준)에 적합하도록 하여야 한다. 특정 백신의

경우에 WHO에서 별도의 가이드라인을 제공하고 있으므로, 이를 참고하여 제조 및 품질관리를 수행하는 것이 필요하다.

이 지침은 바이오의약품 GMP, 질병관리본부의 실험실 생물안전지침, WHO의 실험실 생물안전/생물보안 매뉴얼 등 관련 법규 및 규정과 함께 통합하여 읽어야 한다.

감염성이 있는 미생물에 의한 제품의 오염과 국민보건 관리를 위해 잠재적 사고 발생시 처리하기 위한 응급절차를 갖춰야 한다.

6. 인력

생물안전 관리대상 미생물 취급지역에서 작업하는 인력은 해당 미생물의 특성에 대한 이해와 작업을 적절하게 수행할 수 있는 능력을 갖추었는지 여부를 확인하는 등 주의를 기울여 선발하여야 한다.

작업원의 건강진단은 고용하기 전과 고용 후 미리 정해진 스케줄에 따라 실시하고 필요한 예방접종을 받는 것을 권장하며, 제품의 품질 또는 봉쇄절차에 부정적 영향을 줄 수 있는 건강상태(예, 면역결핍)의 변화가 있을 때 관련 작업에서 배제하여야 한다.

생물안전 관리대상 미생물이 제조나 시험에 사용되는 지역에 종사하는 청소, 유지보수 또는 품질관리 인력을 포함하는 모든 작업원은 해당 미생물의 취급과 관련하여 추가적인 훈련과 정기적인 재훈련을 받아야 한다. 여기에는 생물안전 절차와 함께 위생 및 미생물학적 정보와 훈련내용이 포함되어야 한다.

생물안전 관리대상 미생물 취급지역 내에서 종사하는 작업원은 이 지침 이외에도 WHO 실험실 생물안전 매뉴얼, 질병관리본부 실험실생물안전지침 등에 기술되어 있는 갱의절차, 작업기준, 미생물학적 기준과 함께 작업에 관련된 응급상황, 생물위해 및 다른 위해 발생시 대응하는 절차에 대하여 훈련을 받고 수행할 수 있어야 한다.

작업원에게는 잠재적 노출을 최소화할 수 있는 시설 및 장비가 제공되어야 한다. 감염성 미생물의 누설이나 방출이 발생한 경우에 작업원의 갱의 및 응급 오염 제거에 관한 절차가 반드시 마련되어 있어야 한다.

위험평가에 근거하여 적절한 보호복장과 장비가 선정되어야 하며, 연무발생 가능성이 매우 높은 작업을 수행하는 곳에서는 호흡장치가 사용되어야 한다. 보호복장은 재사용 또는 폐기 전에 밸리데이션된 절차에 따라 오염이 제거되어야 한다.

생물안전 관리대상 미생물 취급지역 내에서는 항상 물·공기가 스며들지 않는 장갑을 착용하여야 하며, 그 지역 외로 배출시에는 폐기물 오염제거 절차를 거쳐 폐기하여야 한다. 이중으로 장갑을 착용하는 것을 권장한다. 바깥 쪽(2차) 장갑은 잠재적인 감염성 물질을 취급한 후에 벗어서 제거하여야 하며, 안 쪽(1차) 장갑은 그 지역을 나올 때 제거하여야 한다. 이중으로 장갑을 착용하지 않는 경우에는 잠재적인 감염성 물질을 취급한 후 장갑을 제거하고 적절한 절차를 거쳐 손을 소독한 후 새로운 장갑을 착용하여야 한다.

손은 생물안전 관리대상 미생물 취급지역에서 퇴실 할 때 반드시 씻고 소독하여야 한다. 수세시설은 작업원 출입구역에 가급적 자동감지식으로 설치하여야 한다. 수세시설을 대신하여 밸리데이션된 무수(화학적) 수세시스템을 사용할 수 있다.

생물안전 관리대상 미생물 취급지역에서는 다음 사항이 포함된 미생물 취급 기준을 적용하여야 한다.

- 음식섭취, 음료섭취, 흡연 및 화장 금지
- 구강-피펫팅(pipetting) 금지
- 살아있는 미생물이 포함된 물질을 수작업으로 이송하거나 혼합할 때, 연무 발생을 최소화 할 수 있는 방법 적용
- 날카로운 도구 사용시 안전수칙 적용
- 살아있는 미생물이 포함된 물질 누출 후 작업대에 대한 오염제거
- 수리 또는 유지보수를 위해 해당 지역으로부터 장비반출 전 오염제거

7. 시설 및 장비

시설은 제품, 작업원 및 주변환경에 대한 위험을 통제할 수 있는 방법으로 설계되어야 한다. 이러한 설계는 작업원 보호를 위한 생물안전작업대(BSC), 아이솔레이터, 탱크와 이송배관, 물리적 벽에 의한 위험지역의 분리, 하수 처리장치, 감염성 미생물의 우발적 노출로부터 외부환경을 보호할 수 있는 에어락 및 차압 등과 같은 적절한 장치를 이용함으로써 이루어질 수 있다. 이러한 시스템은 제품을 외래성 인자로부터 보호하고 불활화가 수행된 반제품의 교차오염 방지를 위한 안전장치가 될 수 있다.

7.1. 일반 요구사항

살아있는 생물안전 관리대상 미생물이 존재할 수 있는 물질은 통제된 지역 내에서 취급되어야 한다. 수리 또는 유지보수를 위한 장비를 포함하여 오염된 물질을 통제 지역으로부터 반출하기 전에 밸리데이션된 방법으로 오염이 제거되어야 한다.

생물안전 위험 제3군 및 제4군의 미생물 취급시설은 원칙적으로 전용의 건물이어야 한다. 또한, 생물안전 위험 제2군 미생물 중에서도 폴리오바이러스, BCG 균주와 포자를 형성하는 균(*Clostridium botulinum, Clostridium tetani*) 등을 취급하는 시설도 각각 전용의 시설·장비를 사용하여야 한다. 만약에 이러한 미생물을 취급하는 시설이 다중 목적의 건물에 위치할 경우에 그 취급 시설은 반드시 별도의 분리된 사람·원자재 출입구, 전용의 생물학적 폐기물 처리시스템, 전용의 공기조화시스템이 설치되어 있어야 한다. 다중 목적의 건물에 있는 품질관리 시험실은 전용의 공기조화장치와 폐기물 처리시스템을 갖추어야 한다.

교대생산(campaign-based production) 개념을 적용하여 서로 다른 생물안전 관리대상 미생물을 취급하는 것은 전환절차가 밸리데이션된 후 허용할 수 있다.

생물안전 관리대상 미생물을 취급하는 통제 지역에는 승인된 관련 표식이 부착되어야 한다. 그 표식은 그 지역에는 생물안전 관리대상 미생물이 존재하며, 허가된 인원만이 출입할 수 있다는 정보를 담아서 시설 입구 잘 보이는 장소에 부착해야 한다. 또한, 응급상황 발생시 연락을 취할 수 있는 사람의 이름과 연락 정보를 항상 최신정보로 표시하여야 한다.

통제 지역 내 대규모 생산구역과 실험실에서 육안 모니터링에 유리창을 사용할 수 있다. 유리창이 적절하지 아니한 곳에서는 CCTV, 카메라와 같은 다른 장치도 효과적인 대안이 될 수 있다.

7.2. 생물안전작업대(Bio Safety Cabinet)

살아있는 생물안전 관리대상 미생물 또는 감염된 배양물이 취급되거나 조작되는 생산 및 품질관리 지역 내에서는 생물안전작업대(BSC, Bio Safety Cabinet)나 이와 동등한 장비를 갖추고 사용하여야 한다.

BSC는 반드시 EN12469, BSI(British Standards Institution), DIN(Deutsche Industry Norm) 또는 NSF(National Sanitation Foundation)와 같은 국가규정이나 표준에 따라 제작되거나 설치된 것이어야 하며, 반드시 정기적인 주기로 위와 같은 표준에 적합하게 시험되고 증명되어야 한다.

건물의 배기시스템을 통해 BSC로부터 배출된 공기를 버릴 경우, 공기조화 시스템은 반드시 BSC 또는 BSC가 설치된 작업실의 공기균형이 방해받지 않도록 설계되어야 한다.

생물안전 관리대상 미생물이 존재하는 제조공정물 및 중간제품의 이송은 가능한 한 폐쇄식 시스템으로 수행하여야 한다.

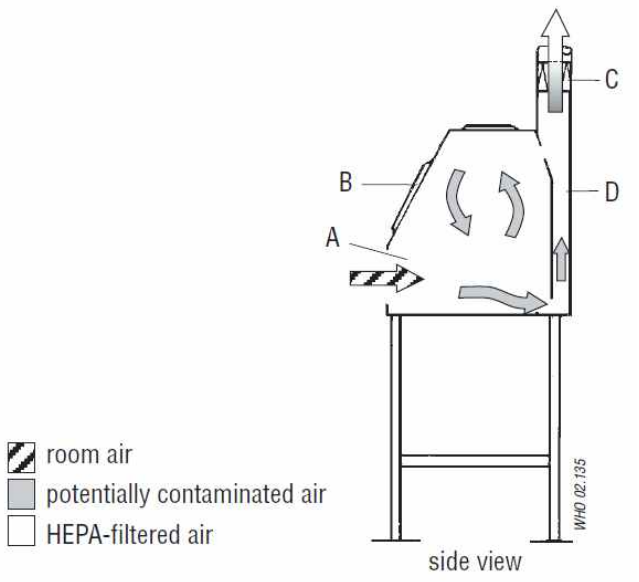
제품의 생산 실패·오염 또는 이와 유사한 사유로 인해 배치의 폐기가 필요한 경우에는 반드시 모든 생산물을 불활화하는 방법이 미리 정해지고 밸리데이션 되어야 하며 이러한 절차는 반드시 모든 생산공정의 관련 단계에서 상세히 기술되어야 하고 관련 작업원에게 주기적으로 훈련을 실시하여야 한다.

생물안전 관리대상 미생물을 취급하고 보관하는데 사용되는 모든 장비는 통제 없이 작업구역에 입·출되는 것을 방지할 수 있도록 설계되고 운용되어야 한다.

BSC는 작업자, 작업실 환경 및 물품을 감염성 병원체를 포함한 물질을 조작할 때 발생될 수 있는 감염성 미생물의 노출로부터 보호하도록 설계된 장비로서 그 보호수준에 따라 Class Ⅰ, Class Ⅱ 및 Class Ⅲ로 분류한다.

가. Class Ⅰ 생물안전작업대(BSC)

Class Ⅰ BSC는 작업자 및 환경의 보호를 위해 사용되는 장비로, 취급 물질의 오염을 예방하지는 않는다. 실내공기는 0.36 ㎧의 최소 유속에서 개방된 전면을 통해 유입되며 작업구역을 통과하여 배기 덕트를 통해 작업대로부터 배기된다. 작업대로부터 배기된 공기는 HEPA 필터를 통해 작업실로 배출된 다음 건물 배기장치를 통해 건물 외부로 배출되거나 하드덕트(hard-duct)를 통해 직접 외부로 배출된다. 작업실 공기가 여과없이 작업구역에 유입되므로 A등급의 청정도가 요구되는 무균적 조작구역에서는 사용되지 않는다.



Schematic diagram of a Class I biological safety cabinet.
A, front opening; B, sash; C, exhaust HEPA filter; D, exhaust plenum.

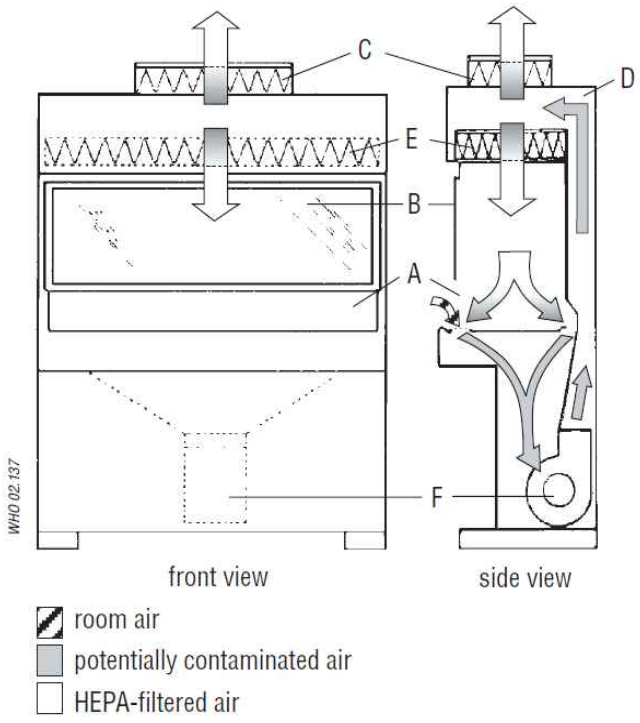
<그림 1> Class Ⅰ 생물안전작업대

나. Class Ⅱ 생물안전작업대(BSC)

이 장비는 작업자를 보호해 줄 뿐만 아니라 작업 물품을 실내공기로부터의 오염을 막아준다. Class Ⅱ BSC는 배기시스템의 유형 및 BSC 내 재순환하는 배출 공기의 비율에 따라 4가지 형태(A1, A2, B1, B2)가 있으며, HEPA 필터를 통해 여과된 공기가 작업구역을 지나게 설계되었다. 이 생물안전작업대는 통상 생물안전 제2위험군 및 제3위험군 미생물을 취급하는 작업에 사용된다.

1) Class Ⅱ type A1 BSC

내장된 팬은 개방된 전면을 통해 작업실 공기를 작업대와 전면의 그릴로 흡입한다. 이 공기의 유입속도는 개방된 전면의 정면에서 최소 0.38㎧를 유지하여야 한다. 작업실에서 유입된 공기는 작업대 상부에 설치된 HEPA 필터를 통과한 후 작업구역으로 하강된다. 작업대 표면에서 발생할 수 있는 에어로졸 입자는 하향기류로 합류되어 전면 또는 후면의 배기 그릴을 통과하게 됨으로써 작업 물품을 보호하게 된다. 그 다음, 공기는 후면 플레넘(plenum)을 통과하여 작업대 상단에 위치한 급기 및 배기 필터 사이의 공간으로 배기된다. 배기된 공기의 70 %는 HEPA 필터를 통과하여 다시 작업구역으로 공급되고 나머지 30 %는 배기 필터를 통과하여 실내나 외부로 배출된다. 이 때 생물안전작업대로부터 배출된 공기는 작업실 내로 재순환될 수 있으며, 전용 덕트(thimble) 또는 건물 배기장치를 통하여 건물 외부로 배출될 수 있다.



Schematic representation of a Class IIA1 biological safety cabinet.
A, front opening; B, sash; C, exhaust HEPA filter; D, rear plenum; E, supply HEPA filter; F, blower.

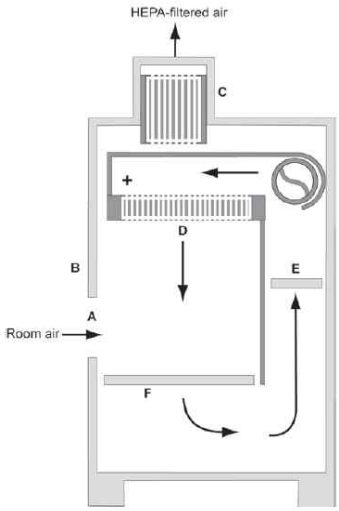
<그림 2> Class II A1 생물안전작업대

2) Class Ⅱ type A2 BSC

Class Ⅱ type A1와 구조 및 공기흐름은 동일하나 작업실 공기의 유입속도가

0.51 ㎧이며, 배기 플레넘(plenum)이 음압으로 설정되어 있고 외부로 배출되도록 배기관이 연결되어 있다.

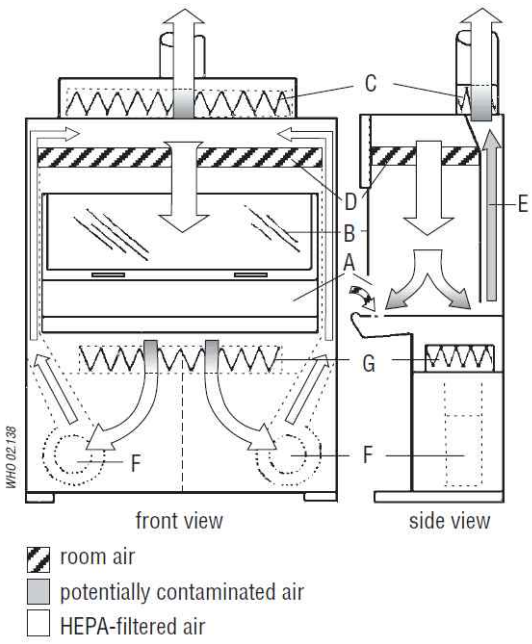
The tabletop model of a Class II, Type A2 BSC (A) front opening; (B) sash; (C) exhaust HEPA filter; (D) supply HEPA filter; (E) positive pressure common plenum; (F) negative pressure plenum. The Class II Type A2 BSC **is not equivalent to what was formerly called a *Class II Type B3* unless it is connected to the laboratory exhaust system.** *Note:* The A2 BSC should be canopy connected to the exhaust system.



<그림 3> Class II A2 생물안전작업대

3) Class Ⅱ type B1 BSC

Class Ⅱ type A1의 변형으로서 전면 그릴 및 일정비율의 BSC 내 재순환 공기를 전면 그릴에서 빨아들인 후 작업면 밑에 위치한 HEPA 필터를 통해 바로 보내는 형태이다. 그 후 공기는 위쪽 방향으로 흐르고 옆면 배출구를 따라 2차 HEPA 필터를 통해 작업구역으로 내려오게 된다. 전면 및 후면 그릴 사이의 작업구역 위에서 직접적으로 내려오는 공기는 나뉘고 오염된 공기의 50 % 이상이 후면 그릴을 통해 지나가고, 외기로 직접적으로 배출되기 전 HEPA 필터를 거치게 된다. 남은 공기는 전면 그릴을 지나게 되고 내부공기와 섞이고 작업면 아래에 위치한 HEPA 필터를 통과한다. 작업실 공기 유입속도가 0.51 ㎧이며, 1차



Schematic diagram of a Class IIB1 biological safety cabinet.
A, front opening; B, sash: C, exhaust HEPA filter; D, supply HEPA filter; E, negative-pressure exhaust plenum; F, blower; G, HEPA filter for supply air. Connection of the cabinet exhaust to the building exhaust air system is required.

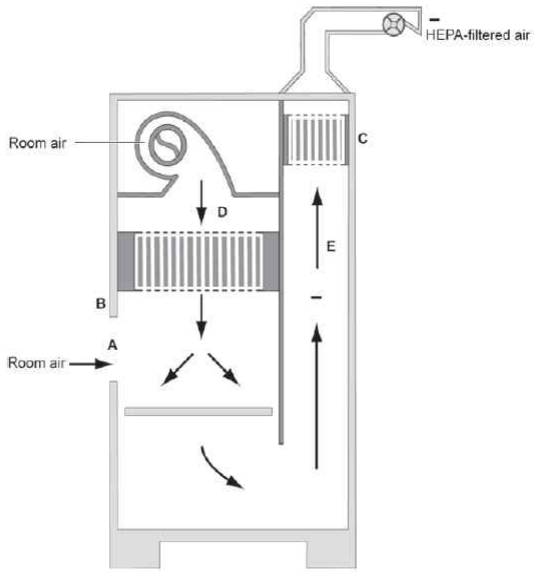
<그림 4> Class II B1 생물안전작업대

배기된 공기의 30 %가 HEPA 필터를 통과해 작업구역으로 재공급되며 70 %는 배기된다. 배기된 공기는 HEPA 필터를 통과한 후 공기가 새지 않는 덕트(hard-duct)을 사용해 건물 배기시스템으로 연결된다.

4) Class Ⅱ type B2 BSC

Class Ⅱ type B1과 구조 및 공기흐름은 동일하나 1차 배기된 공기는 재순환 사용하지 아니하고 100 % HEPA 필터를 통과한 후 공기가 새지 않는 덕트를 사용해 건물 배기시스템으로 연결된다.

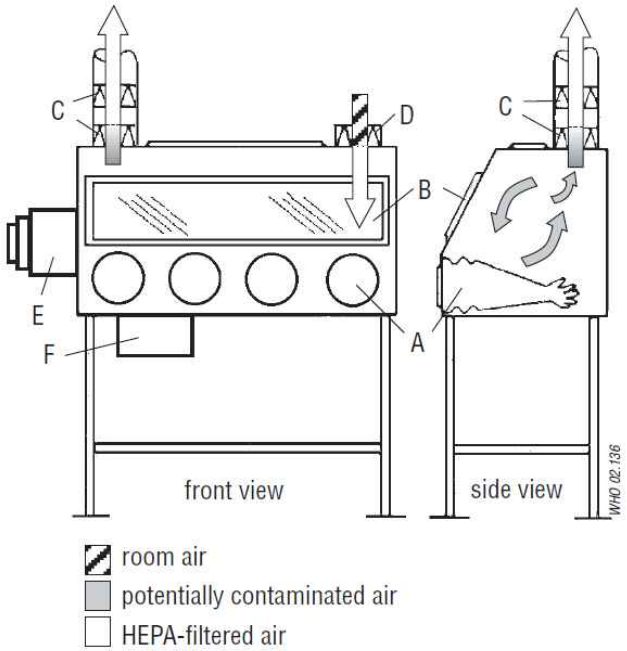
The Class II, Type B2 BSC (A) front opening; (B) sash; (C) exhaust HEPA filter; (D) supply HEPA filter; (E) negative pressure exhaust plenum. *Note:* The carbon filter in the exhaust system is not shown. The cabinet needs to be hard connected to the building exhaust system.



<그림 5> Class II B2 생물안전작업대

다. Class Ⅲ 생물안전작업대(BSC)

Class Ⅲ BSC는 최고수준의 취급물품, 작업자 및 환경 보호를 제공하고 통상 생물안전 제4위험군 미생물 취급에 사용한다. 공기는 HEPA 필터를 통해 공급하고 배기는 이중의 HEPA 필터를 통과시켜 배출한다. 작업대 내부는 음압상태(약 124.5 Pa)로 유지되어야 한다. 작업구역 접근은 작업대 포트에 부착된 고무장갑을 끼고 수행한다. 취급 물품의 입출은 덩크탱크(dunk tank), 양문형 고압증기멸균기, 패스스루 챔버(pass-through chamber), bag-in/bag-out 시스템 등 다양한 방법으로 이루어질 수 있다. 양문형 고압증기멸균기나 패스스루 챔버에는 인터락(interlock)이 설치되어야 한다. 또한 멸균할 수 있고 HEPA 필터 배기장치가 설치된 패스박스를 사용할 수도 있다.



Schematic representation of a Class III biological safety cabinet (glove box).
A, glove ports for arm-length gloves; B, sash; C, double-exhaust HEPA filters; D, supply HEPA filter; E, double-ended autoclave or pass-through box; F, chemical dunk tank. Connection of the cabinet exhaust to an independent building exhaust air system is required.

<그림 6> Class III 생물안전작업대

라. 생물안전작업대(BSC)의 선택기준

BSC는 취급 미생물 및 감염성물질에 따라 적절한 유형(등급)을 선택하여야 하며, 성능 및 규격을 인증받을 수 있는 인증서 및 성적서 등을 제작·설치 업체로부터 제공받아 검토·보관하여야 한다. BSC 선택시 다음 표를 참고한다.

[표 3] 생물안전작업대 선택기준(WHO, 2004)

유형 / 기준	Class I	Class II A1	Class II A2	Class II B1	Class II B2	Class III
취급물질 보호	불가능	가능	가능	가능	가능	가능
전면개방시 최소평균 유속(m/s)	0.36	0.38~0.51	0.51	0.51	0.51	N/A
공기패턴	배기 100 %	재순환 70 % 배기 30 %	재순환 70 % 배기 30 %	재순환 30 % 배기 70 %	배기 100 %	배기 100 %
공기배출 형태	hard-duct	thimple 연결 가능	thimple 연결 가능	hard-duct	hard-duct	hard-duct
HEPA필터 통과 배출공기	외기에 전용 배출구로 배출	외기에 직접배출 또는 밀폐구역 재순환	외기에 직접배출 또는 밀폐구역 재순환	외기에 전용 배출구로 배출	외기에 전용 배출구로 배출	외기에 전용 배출구로 배출

7.3. 제조시설

생물안전 관리대상 미생물의 배양, 정제 및 불활화를 포함하여 모든 살아있는 해당 미생물의 취급 제조단계는 통제된 시설 내에서 수행되어야 하며, 교차오염 방지를 위해 불활화 전과 후 단계 간의 효과적인 분리가 가능하도록 설계되어야 한다.

생물안전 관리대상 미생물의 시드로트 저장을 위한 보관구역은 반드시 제조·품질관리 구역과 구획되어야 하며 승인되지 아니한 인원의 접근이 완벽하게 차단되어야 한다. 대상 미생물의 재고는 반드시 수불관리가 되어야 하며 반입 또는 반출도 반드시 허가받은 인원에 의해 수행하고 두 사람 이상이 기록에 서명하여야 한다.

시드보관 구역은 반드시 비상 응급 전원시스템을 갖춰야 하며 냉동·냉장시설의 모니터링을 위한 기록 및 경고시스템이 있어야 한다.

생물안전 관리대상 미생물 통제 지역으로 작업원과 원자재의 출입을 위하여 진입복도로부터 각각의 에어락을 갖춰야하며, 에어락은 양쪽 문이 동시에 개방되지 않도록 인터락 또는 동등한 시스템을 설치하여야 한다.

생물안전 위험 제3군, 제4군과 제2군 중 폴리오바이러스, BCG 균주, 포자형성균 등(이하 '고위험성 미생물'이라 한다)을 취급하는 통제 지역은 그 이외의 지역 및 해당 건물의 외부 지역과의 차압을 음압으로 유지하여야 하며 공기흐름이 오염위험을 주어서는 안된다. 통제 지역 내에서는 공기흐름이 오염위험이 높은 구역에서 낮은 구역으로 가는 것을 방해하지 않도록 순차적 차압을 사용할 수 있으며 구역 간의 적절한 차압이 항상 유지되어야 한다.

고위험성 미생물이 취급되거나 잠재적 오염우려가 있는 지역으로부터 나오는 공기는 챔버 또는 공기가 새지 않는 덕트를 통해서 배출되는 최종 위치에 HEPA 필터를 설치하고 이를 통과해서 배출되도록 하여야 한다.

고위험성 미생물 취급 지역 내에서 공기를 재순환 사용할 경우 HEPA 필터를 통과한 배기가 재순환 공급되도록 하여야 하며 HEPA 필터의 적절한 유지관리 및 시험이 이루어져야 한다. HEPA 필터는 반드시 설치 시에 시험을 실시하고 검증하여야 하며 그 후 최소한 1년마다 시험·검증을 실시하여야 한다.

생물안전 관리대상 미생물을 취급하는 작업실의 차압은 정기적으로 모니터되고 기록되어야 한다. 공기조화시스템에는 작업원이 시스템의 오류를 쉽게 감지할 수 있는 청각적 또는 시각적 표시로 구성된 경고시스템이 설치되어야 한다.

생물안전 관리대상 미생물 통제 지역은 다음과 같은 물리적 특징을 가지고 있어야 한다.

① 바닥, 천정, 벽 등을 포함하는 통제 지역의 표면과 내부가 코팅되고, 청소가 가능하고 석면재질이 아니어야 하며, 기능에 따라 긁힘·얼룩·습기·화학물질·열·충격과 반복되는 오염제거·고압세척에 견딜 수 있을 것

② 외부로 열리거나 직접 배출될 수 있는 창문이 없어야 하며 유리창은 사용목적에 따라 요구되는 강도를 가진 안전유리를 사용할 것

③ 파이프, 튜브의 통로와 통제 지역과 주변 지역 사이의 벽을 통과하는 덕트는 소독제를 사용할 수 있고 오염원에 저항성을 가진 재질로 완전히 밀봉할 것

④ 바닥의 배수구(설치된 경우)는 반드시 뚜껑이 닫혀져 있어야 하며 액체가 새지 않는 가스켓으로 처리하거나 폐수처리시스템에 연결되어 있을 것

⑤ 통제 지역에 공급되는 모든 용액 및 가스는 반드시 위험평가에 따라 역류되지 않도록 하여야 하며 진공라인은 소독액 트랩과 HEPA 필터 또는 이와 동등한 방법으로 보호될 것

고위험성 미생물을 취급하는 통제 지역에서 개방되는 수도꼭지가 설치된 순환용수 시스템의 경우, 사용점에서 누출이나 오염이 발생했을 때 해당 미생물이 용수시스템에 의해 통제 지역 밖으로 방출되지 않도록 설치하는 것이 바람직하다. 용수 순환배관(loop)은 적절하게 상승된 온도(일반적으로 70 ℃ 이상)을 유지하여야 하며 흐름이 정지되는 데드렉(dead-leg)은 피해야 한다. 사용점에서 물을 냉각시키기 위해 열교환기를 사용할 수 있으나 열교환기를 통과한 물이 통제 지역 바깥으로 연결된 순환배관으로 돌아가게 해서는 안 된다.

7.4. 시험시설

생물학적제제를 포함하는 의약품의 품질관리를 위하여 생물안전 관리대상 미생물을 사용하는 시험실의 시설 및 관리에 관하여는 질병관리본부에서 발간한 ‘실험실생물안전지침’, ‘생물안전 1·2등급 연구시설 안전관리지침’, ‘생물안전 3등급 연구시설 안전관리지침’ 등을 참고하여 설계·설치·관리하고 관련 법규에서 정한 경우에는 당국으로부터 지정·승인을 받아야 한다.

7.5. 오염제거 및 폐기물 처리시스템

고형, 액상 및 기체 형태의 쓰레기에 대한 오염제거는 생물안전 관리대상 미

생물 통제 지역 내에서 이루어져야 한다. 시설의 외부로 이송할 모든 쓰레기는 먼저 오염제거시킨 후 반출되어야 하며 관련 규정에 따라 포장 및 표시되고 이송되어야 한다.

생물안전 관리대상 미생물 통제 시설에는 1개 이상의 고압증기멸균기가 있어야 하며, 최소한 1년마다 밸리데이션을 수행하여야 한다.

오염제거 기술 및 공정은 최초 사용 전 또는 중요한 변경이 있을 때 밸리데이션이 수행된 후 적용되거나 도입되어야 한다.

생물안전 관리대상 미생물 통제 지역 내에 있는 장비, 샤워실 및 싱크대로부터 발생되는 폐액은 열처리 또는 화학적 방법으로 오염(미생물)을 제거한 후 배출하도록 한다. 그러한 시스템은 효과성 보증을 위해 완벽하게 밸리데이션이 수행되어야 하며 통제 지역 내에 설치되어야 한다.

통제 지역 내에 있는 생물배양기, 탱크, 이송배관과 같은 대형장비는 현장에서 오염제거, 세척 및 멸균이 되어야 한다.

8. 문서화 및 밸리데이션

8.1. 문서화

통제 지역 내의 시설 및 장비에 대한 사용, 관리, 생물안전에 대한 모든 절차는 문서화되어야 한다. 특히, 감염성 물질의 누출 및 방출 사고와 이에 따른 대처는 적절하게 조사되고 문서화되어야 한다. 이러한 조사결과는 계획된 일정과 검증된 영역에서 시설 및 관련 절차서를 검토하고 갱신하는데 사용되어야 한다.

생산 시설과 장비는 통제 절차의 완전한 밸리데이션과 확인이 이루어질 수 있는 방법에 따라 설계되고 제작되어야 한다. 통제 시설 및 장비에 대한 적격성평가 및 유지보수 기록은 해당 시설의 일생동안 유지되어야 하며 그 시설이 생산을 중단한 후에도 최소한 5년간 보존하여야 한다.

통제 지역 내에서 사용된 자료 기록지와 관련된 원자재는 반드시 통제 시설에서 반출될 때 오염을 제거하여야 한다. 통제 지역으로부터 자료를 전송받기 위하여 전자적 자료 수집 및 전송 시스템을 적용할 수도 있다.

8.2. 밸리데이션

평가되어야 할 생물안전 통제 지역의 특징은 다음과 같은 사항을 포함한다.

① 바닥, 벽 및 천정을 관통하는 것을 포함하여 통제 지역 주변의 완전성(기밀성)

② 생물안전 관리대상 미생물이 작업실 환경에 노출되는 것을 방지하기 위한 용기, 이송배관 및 기타 생산장비의 기밀성

③ 공기조화시스템 내에서 공기조화장치와 1차 HEPA 필터 사이에 설치된 공급 덕트, 작업소로부터 배출되는 공기 덕트의 기밀성

④ 모든 HEPA 필터 및 필터하우징의 기밀성

⑤ 비관리 지역에서 통제 지역으로의 내부적 공기흐름 방향

⑥ BSC와 1차 통제 장치들

⑦ 열침투시험, 열분포시험을 포함한 오염제거를 위한 고압증기멸균기 밸리데이션(사용패턴 및 적재유형에 따른 최악조건 고려)

⑧ 폐액처리시스템과 보관 탱크

⑨ 공기, 액체 및 가스의 역류방지 장치

⑩ 공조시스템의 이상, 실시간 차압의 이상, 전기적 이상 및 수처리시스템의 이상에 대비한 경고시스템

⑪ 화재 진압장비 및 경고체계

⑫ 통신시스템

세척 및 소독 절차가 밸리데이션되고 문서화되어야 한다. 작업대 표면에 대한 감염성 미생물 모니터링을 위한 분석방법을 개발하고 적용할 필요가 있다.

9. 생산

생물안전 관리대상 미생물을 이용한 생물학적제제 생산을 위해서는 살아있는 농축된 감염성 미생물을 대량으로 취급하게 된다. 대부분의 작업은 폐쇄식 시스템에 의해서 수행될 것임에도 불구하고 밸브로부터 또는 시험검체를 채취하는 등의 과정에서 누출이 발생할 수 있다. 그러므로 생산의 모든 부분에서, 시설 및 장비의 기준규격에서부터 작업원 및 작업절차서에 이르기까지 효과적인 통제가 필요하다.

생산 및 품질관리에 관여되는 모든 작업원의 이동은 교차오염을 방지하도록 통제되어야 한다. 일반적으로, 작업원은 작업 당일에 통제 지역 내의 오염위험이 높은 지역(예, 바이러스 배양 및 정제 구역)에서 오염위험이 낮은 지역(예, 2차 불활화 구역)으로 이동하지 말아야 한다. 특별히, 고위험성 미생물을 사용하는

제조구역에서 작업하는 작업자는 제조소의 다른 시설에 들어가거나 다른 작업 구역의 작업자와 접촉하기 전에 샤워를 하거나 완벽하게 깨끗한 복장으로 갈아입는 것이 바람직하다.

생물안전 관리대상 미생물 통제 시설 내에서 원자재 및 장비의 흐름(이동경로)는 교차오염을 방지하도록 통제되어야 한다.

폼질관리 시험, 환경 및 용수 모니터링을 위한 검체는 이중 포장재료로 포장하기에 앞서 적절한 기밀용기에 밀봉되어야 한다. 포장재 외부에 감염성 미생물이 없음을 보장하여야 한다. 만약 소독절차가 적용되는 경우에는 밸리데이션되어야 하고 검체의 기밀성에 영향이 없음을 보여주어야 한다. 모든 검체는 적용할 수 있는 규정에 따라 안전하게 취급되고 운송되어야 한다.

10. 품질관리

시험실에서 생물안전 관리대상 미생물에 의한 위험은 생산시설에서의 위험과 다르다. 비록 감염성 미생물의 양이 생산시설에서보다 적지만 시험실에서 더 많은 검체의 조작이 수행되며 시험시설에는 살아있는 감염성 미생물이 함유된 감염된 세포배양물이 있다. 위험평가 수행 시 이러한 중요한 다른 점들이 반영되어야 한다.

품질관리 시험실 내 살아있는 감염성 미생물을 함유한 물질이 조작되는 모든 구역에서 적절한 통제 조건을 유지하여야 한다.

원칙적으로 시험실은 제조구역과 분리되어 있어야 한다. 만약, 생산시설과 같은 층에 품질관리 시험실이 설치된 경우에는 생물안전 관리대상 미생물 통제를 위해 반드시 분리된 공기조화장치와 진입 복도에서 연결된 전용의 작업원 및 원자재 에어락을 설치하여 생산 작업실과 분리되도록 하여야 한다.

생물안전 관리대상 미생물을 취급하는 품질관리 시험실에는 수세시설이 설치되어 있어야 한다. 미생물 오염이 우려되는 폐수는 폐수처리탱크에 수집되어 폐기 전에 소독처리 되어야 한다. 오염제거에 대하여 밸리데이션된 무수(화학적) 수세 시스템도 수세시설의 대안으로 사용될 수 있다.

11. 응급절차

생물안전 관리대상 미생물은 주변환경으로 살아있는 미생물이 방출되는 결과를 가져올 수 있는 응급상황에 대한 계획이 필요하다. 취급시설의 통제시스템의

미흡이나 외부 요인에 의해 이러한 응급상황이 발생할 수 있다. 응급상황에 대한 대응·처리 계획은 위험평가에 근거하여 수립하여야 한다.

대응책에는 방출(누출)량을 제한할 수 있는 조치사항도 포함되어야 하며, 해당 병원성 미생물의 불활화 방법과 오염제거 절차를 마련하고 준수하여야 한다.

소독제, 청소재료 등 응급장비는 당해 시설에서 취급하는 최대용량과 동등한 수준의 감염된 물질의 방출·누출을 대응하기에 충분한 양을 확보하여야 한다.

응급인력은 해당 미생물이 일으키는 감염병에 대한 예방접종 받는 것을 권장하며, 현장에서 차단조치에 대한 필요성을 이해할 수 있어야 하고 적절한 훈련을 받아야 한다. 이러한 예방책을 사용할 수 없는 경우에 응급인력은 그들의 임무수행 중에 해당 병원성 미생물에 감염되지 않도록 적절한 보호 복장 및 장비를 제공받아야 한다. 이러한 보호 복장 및 장비를 취급시설 외부로 내보낼 때는 적절하게 소독하여야 한다.

방출·누출 사고와 그에 대한 모든 대응상황에 대하여 전면적인 조사가 수행되고 문서화되어야 하며 재발을 최소화하기 위해 필요한 임시계획 및 인력훈련이 이루어져야 한다.

이러한 방출·누출 사고가 발생하였을 경우에는 관련 규정에 따라 규제당국에 신고·보고하여야 한다.

참고문헌(References)

1) 실험실 생물안전지침, 질병관리본부; 2016

2) 병원체 생물안전정보집(제 2, 3, 4위험군), 질병관리본부; 2017

3) 한국생물안전안내서(1개정), 한국생물안전안내서 발간위원회; 2017

4) Laboratory biosafety manual, Third edition, WHO; 2004

5) Guidelines for the safe production and quality control of poliomyelitis vaccine, proposed revision of Annex2 of TRS No.926, WHO; 2018

6) Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th Edition, CDC; 2009

7) Guidance for Industry; Manufacturing Biological Intermediates and Biological Drug Substances Using Spore-Forming Microorganisms, FDA; 2007