

PART I

02

## 제조소총람

Site Master File

제조소총람이란?

작성 목표

본문 내용

작성할 때 고려할 사항

—

제조소총람 관련 규정

## 02

## 제조소총람

## Site Master File



## 제조소총람이란?

제조소총람(製造所總覽)이라는 이름에서 보듯이 제조소를 총람(總覽), 즉 모든 것(總)을 종합적으로 두루 살펴볼(覽) 수 있도록 만든 문서이다. 식품의약품안전처의 「제조소총람 작성 안내」에는 “제조소 전반에 걸친 업소 현황을 GMP 관점에서 요약 정리한 안내서를 제조소총람 (Site Master File)<sup>1</sup>”이라고 하였다. PIC/S-EU GMP는 “제조소의 GMP관련 활동을 기술한 문서<sup>2</sup>”라고 간단히 정의하고 있다. 즉, 제조소총람은 PIC/S-EU GMP의 Site Master File(SMF)<sup>3</sup>과 동일한 문서로서 제조소의 운영과 관리 전반에 관한 내용을 정리한 문서이다. PIC/S-EU GMP Chapter 4, **Required** GMP documentation항에 Site Master File이 올라 있으므로 SMF는

<sup>1</sup> Site Reference File이라고도 한다.

[Canada GUI-0005]

<sup>2</sup> A document describing the GMP related activities of the manufacturer.

[PIC/S-EU GMP Chapter 4]

<sup>3</sup> SMF개념은 PIC가 처음에는 권고안으로 제안한 것인데 1993년 채택하여 시행하였다.

「법으로 정해진, 의무적으로 갖춰야 하는 문서(mandatory documents)<sup>4</sup>」로서 PIC/S의 실사를 받을 때 기본이 되는 문서이다<sup>5</sup>. EMA의 “Conduct of inspections of pharmaceutical manufacturers or importers”의 3. Inspection planning and preparation에서 Inspection을 시행하기 앞서 inspector는 inspection하고자 하는 회사를 잘 알아야 한다면서 그중에 제일 먼저 SMF를 분석 평가(assessment of a SMF)하라고 했다. 그만큼 SMF는 규제기관의 실사에서 중요한 비중을 차지한다.

EU를 비롯하여 PIC/S 회원인 규제기관은 모두 SMF를 법적인 문서로 요구하고 있다. 같은 취지의 중요 가이드라인은 다음과 같다.

- Explanatory notes for pharmaceutical manufacturers on the preparation of a site master file [PIC/S PE 008-4, 2011]
- Explanatory notes on the preparation of a site master file [EudraLex Vol. 4, Part III]
- Explanatory notes for drug establishments on the preparation of a site master file [Canada, GUI-0005]
- WHO guidelines for drafting a site master file [WHO TRS No. 961, 2011, Annex 14]

이들은 모두 PIC/S의 가이드라인을 그대로 받아들인 것으로 내용은 동일하다. 우리나라도 PIC/S에 가입<sup>6</sup>하기 전인 2010년에 이미 「제조소총람(Site Master File) 작성 안내(민원인 안내서)」를 발행한 바 있다. 미국 FDA는 따로 SMF를 요구하는 규정은 없다.

SMF를 요구하는 취지는 다를 바 없으므로 내용 또한 크게 다르지 않으나 작성하는 요령은 제출하는 지역의 규제기관의 해설서나 안내서를 참고하여 작성하는 것이 좋겠다. 캐나다의

<sup>4</sup> A requirement for a Site Master File is referred to in Chapter 4 of the GMP Guide.

<sup>5</sup> The Site Master File concept had been developed by the PIC/S and is expected as a standard in many EU GMP inspections today. [ECA Academy, GMP News 20/01/2010]

<sup>6</sup> 2014년 7월 가입 승인됨

GUI-0005에서도 말했듯이 이들 가이드는 법적 구속력이 있는 것은 아니므로 얼마든지 융통성 있는 접근이 가능하다<sup>7</sup>. 회사의 특성을 고려하여 자신만의 독특한 방식을 추구할 수도 있다. 다만 이 문서를 열람하는 규제기관의 실무자에게 낯익은 구조가 아니면 질문이 많아질 것이 염려스럽기 때문에 이 가이드를 적극 참조할 필요는 있다. 또 규제기관의 생각은 업계 법규 준수 상황에 따라 얼마든지 유연하게 바뀌어나갈 것<sup>8</sup>(대체로 요구 사항이 많아질테지만...)이므로 작성하는 시점에 제출하고자 하는 지역의 규제기관의 안내서에 충실하여 작성하는 것이 바람직하다. 가능하고 필요하다면 해당 규제 지역에 정통한 컨설턴트나 해당 규제기관의 자문을 구하는 것이 안전하다. 특히 우리 말이 아닌 외국어로 작성할 때는 예민한 용어들은 잘 가려서 써야 한다.

## 작성 목표

SMF 작성 목표를 어떻게 설정하느냐는 그 문서를 요청하는 주체가 어떤 목적으로 사용할 것이냐에 따라 결정해야 한다. SMF는 PE 008-4의 2. Introduction과 3. Purpose항에서 말하였듯이<sup>9,10</sup> 규제기관에서 GMP 실사를 계획하고 실행하는 데에 유용한 도구로 활용된다. SMF를 통하여 그 회사의 규모와 능력(site capability) 및 GMP 실태를 파악하고 어디에 품질 위험이 있을 수 있는 지 분석한다(risk analysis). 그 결과에 기반하여 어느 부분에 중점을 두고, 얼마나 많은 인력을 얼마 동안 투입할지(appropriate resource allocation)를 계획하게 된다. 이렇게 함으로써 핵심을 놓치지 않는 효과적인 실사(focused and effective inspection)를 도모하는 것이

<sup>7</sup> Guidance documents are administrative and do not have the force of law. Because of this, they allow for flexibility in approach.

<sup>8</sup> PIC/S의 Explanatory notes for pharmaceutical manufacturers on the preparation of a site master file만 하더라도 2002년에 PE 008-1이 발효된 이후 2011년에 PE 008-4를 발행할 정도로 여러 번 수정한 바 있다. 다행히 아직 추가 개정 소식은 없지만 늘 귀기울여야 한다.

<sup>9</sup> The aim of these Explanatory Notes is to guide the manufacturer of medicinal products in the preparation of a Site Master File that is useful to the regulatory authority in planning and conducting GMP inspection.

[PIC/S, PE 008-4, 3. Purpose]

<sup>10</sup> (SMF) can be useful in general supervision and in the efficient planning and undertaking of GMP inspection.

[PIC/S, PE 008-4, 2. Introduction 2.2]

목적이다. 그런 관점에서 SMF작성 방향을 정리하면 다음과 같다.

- ① **지속적 업데이트:** SMF는 한 회사의 제약품질시스템(pharmaceutical quality system)에 속하는 문서이므로 공정 및 시험방법이 기술적으로 발전하고, GMP 상황이 변화함에 따라 지속적으로 업데이트해야 한다. 대개 2년 주기로 업데이트하는 것으로 받아들여지고 있다<sup>11</sup>.
- ② **제출 시점의 최신 상황:** 규제기관이나 고객사가 우리 회사의 GMP 준수 상황을 평가하고자 할 때 현장 방문에 앞서 SMF를 요구하는 경우가 있다. 이 때 평소에 준비되어 있는 SMF를 검토하여 필요하다면 업데이트하여 최신의 정보를 정확하게 반영한 최신 버전으로 제시하여야 한다. 이렇게 하여 그들이 우리 회사의 발전된 최신의 GMP 준수 상황을 정확히 파악할 수 있도록 하는 것이 현명한 전략이다. WHO는 승인된지 1년이 경과하지 않은 SMF를 제출하라고 하고 있다<sup>12</sup>.
- ③ **자가 진단용:** GMP system을 총괄 지휘하는 부서에서 공장의 GMP 운용 현황을 자가 진단할 때 일종의 편람으로 활용할 수 있도록 한다.
- ④ **개선 진행 중임을 입증:** 공장의 역사와 SMF 개정 현황을 연계하여 파악하면 회사 전체가 GMP를 준수하고 있으며 꾸준히 개선 발전시켜 오고 있다는 것을 증명할 수 있다.

결론적으로 SMF는 제조업소에서 GMP를 준수하면서 업무가 진행되고 있으며 필요하면 개선되고 있음을 직접적으로 또는 간접적으로 증명하는 중요한 역할을 한다. 그렇다면 이 문서에 담기는 내용은 무엇이어야 하겠는가?

<sup>11</sup> The SMF should be prepared and administered according to GMP requirements. This would include updating at defined interval. **An interval of two years has proved useful.** Establishing a change history is helpful to ensure transparency of changes and amendments made.

[GMP in Practice, 15. E. 4 Regulatory requirements, - Maas & Peither AG - GMP Compliance Adviser, <https://gmpcadviser.gmp-verlag.de/>]

<sup>12</sup> “a site master file whose approval date was **not more than one year ago**, and any forecast modifications, together with legible colour printouts of water treatment and air-handling systems, including pipeline and instrumentation drawings in A3 or A2 format” - Guidance on good practices for desk assessment of compliance with good manufacturing practices, good laboratory practices and clinical practices for medicinal products regulatory decisions [WHO TRS No. 1010(2018) Annex 9]