

무균의약품 제조

1. 범위

무균의약품의 제조는 다양한 무균 제품 유형(원료의약품, 첨가제, 1차 포장자재 및 완제의약품 제형), 포장단위(일회용부터 다회용), 공정(고도로 자동화된 시스템부터 수동 공정) 및 기술(예: 생명공학, 전통적인 저분자 제조 시스템 및 폐쇄형 시스템)을 포괄한다.

이 별표는 완제품에서 미생물, 미립자, 엔도톡신 및 발열성물질로 오염되지 않음을 보증하기 위해, 품질위험관리 원칙을 적용하는 모든 무균의약품 제조에 사용되는 시설, 장비, 시스템 및 절차의 설계와 관리에 사용되어야 하는 일반적인 지침을 제공한다. 품질위험관리는 이 별표 전체에 적용되므로 통상적으로 특정 조항에서 언급되지는 않는다. 이 별표에서 명시한 특정 한도, 빈도, 범위는 환자들의 안전에 영향을 미친 것이 확인된 과거 규제사례를 기반으로 정해진 것이므로 최소한의 요건으로 이행해야 한다.

이 별표의 목적은 무균의약품 제조에 대한 지침을 제공하는 것이다. 그러나 오염관리전략, 설비 설계, 청정작업실 분류, 적격성평가, 밸리데이션, 모니터링 및 작업원의 갱신 등 일부 원칙 및 구체적인 사항들은 무균을 목적으로 하지는 않으나 미생물, 미립자, 엔도톡신 및 발열성물질의 오염을 관리하고 최소화하는 것이 중요하다고 여겨지는 다른 품목(예: 비무균 액제, 크림제, 연고제 및 생물학적 중간체)의 제조를 위해 사용될 수 있다. 제조업자가 이 별표를 비무균 제품에 적용하기로 선택한 경우, 제조업자는 어떤 원칙이 적용되었는지 명확하게 문서화하고 해당 원칙들을 준수하고 있음을 입증하여야 한다.

2. 원칙

가. 무균의약품 제조에는 미생물, 미립자, 엔도톡신 및 발열성물질로 오염될 위험을 최소화하기 위하여 특별한 요건이 적용된다. 다음 주요 사항을 고려해야 한다.

- 1) 시설, 설비 및 공정은 적절하게 설계, 적격성 평가 및 필요한 경우 검증되어야 하며, 해당되는 경우 제조 및 품질관리기준의 관련 항목에 따라 지속적 검증(ongoing verification)이 이루어져야 한다. 의약품을 미생물, 미립자, 엔도톡신 및 발열성물질의 잠재적인 외부 오염원(작업원, 물품 및 주변 환경 등)으로부터 더욱 보호하고, 환경 및 제품의 오염가능성을 신속히 감지하기 위해, 적절한 기술(예: 랍스(RABS), 아이솔레이터, 로봇시스템, 신속 감지방법 또는 대체 방법, 연속적인 모니터링 시스템)을 사용하는 것을 고려하여야 한다.

- 2) 작업원은 제조, 포장 및 운송 과정 동안 무균의약품의 보호와 관련된 원칙에 초점을 두고 적절한 자격과 경험, 훈련 및 행동요건을 갖추어야 한다.
- 3) 무균의약품 제조를 위한 공정과 모니터링 시스템은 공정, 엔지니어링 및 미생물에 대해 적절한 지식을 갖춘 작업원이 설계, 시운전, 적격성평가, 모니터링 및 정기적인 검토를 수행하여야 한다.
- 4) 바이오버든과 엔도톡신 및 발열성물질 수준이 사용하기에 적합함을 보증하기 위해 원료 및 포장자재를 적절하게 관리하고 시험하여야 한다.

나. 공정, 설비, 시설 및 제조 활동은 잠재적 품질 위험을 확인, 과학적으로 평가, 관리하는 예방적인 수단을 제시하는 품질위험관리 원칙에 따라 관리되어야 한다. 다른 접근방식을 사용하는 경우 적절한 근거, 위험 평가 및 완화 방안에 의해 뒷받침되어야 하며 이 별표의 목적에 부합하여야 한다. 품질위험관리의 우선 순위는 첫째로 시설, 설비 및 공정의 적절한 설계이며, 그 다음으로 잘 설계된 절차서를 이행하는 것이고, 최종적으로 해당 설계와 절차서가 올바르게 이행되고 지속적으로 기대에 부합한다는 것을 증명하는 요소로 모니터링 시스템을 적용해야 한다. 모니터링이나 시험만으로는 무균성을 보장할 수 없다.

다. 오염관리전략을 시설 전반에 이행하여 모든 중요한 관리 지점을 규정하고 오염과 관련된 위험요소 관리에 활용되는 모든 관리사항(설계, 절차적, 기술적 및 조직적 관리사항)과 의약품 품질 및 안전성에 대한 위험관리를 위한 모니터링 방안의 효과성을 평가해야 한다. 오염관리전략과 연관된 전략은 오염방지에 대한 강력한 보증(방법)이 확립되어야 한다. 오염관리전략은 적극적으로 검토되고 적절히 개정되어야 하며 제조 및 관리 방법을 지속적으로 개선하여야 한다. 정기적인 관리를 통해 그 효과를 검토해야 한다. 기존 관리 시스템이 존재하고 적절히 관리되는 경우에는 교체가 필요하지 않을 수 있다. 그러나 해당 관리 시스템은 오염관리전략을 참조해야 하며 시스템 간의 관련 상호 작용을 이해해야 한다.

라. 미생물, 미립자, 엔도톡신 및 발열성물질로 인한 오염 가능성을 최소화하기 위한 오염 관리 및 조치에는 일련의 상호 관련된 행위와 조치가 포함된다. 이는 보통 개별적으로 평가, 관리 및 모니터링 하지만, 종합적인 효과도 같이 고려해야 한다.

마. 오염관리전략의 개발은 세부적인 기술과 공정 지식을 필요로 한다. 잠재적인 오염원은 미생물 및 세포 잔해물(예: 발열성물질, 엔도톡신)과 입자(예: 유리, 기타 육안으로 보이는 입자 및 육안으로 보이지 않는 입자)에서 발생한다. 오염관리전략 내에서 고려해야 할 요소는 다음을 포함해야 한다(다만 이에 국한되지는 않는

다).

- 1) 관련 문서를 포함한 공장과 공정의 설계
- 2) 시설 및 설비
- 3) 작업원
- 4) 제조지원시설
- 5) 원료 관리 - 공정 중 관리 포함
- 6) 제품 용기 및 마개
- 7) 공급자 승인 - 주요 원자재 제조업자, 원자재 및 일회용 시스템(Single Use System)의 멸균 및 중요 서비스 공급자 등
- 8) 위탁한 서비스 및 계약 당사자 간 중요 정보 가용성 및 이전에 대한 관리(예: 계약 멸균 서비스)
- 9) 공정 위험 관리
- 10) 공정 밸리데이션
- 11) 멸균공정 밸리데이션
- 12) 예방적 유지관리 - 추가 오염 위험이 없음을 보장하는 기준에 따른 설비, 제조지원설비 및 시설 유지(계획 및 계획되지 않은 유지보수)
- 13) 세척 및 소독
- 14) 모니터링 시스템 - 환경오염을 감지하는데 최적화된 과학적으로 타당한 대체 방법 도입의 실행 가능성 평가 포함
- 15) 예방 메커니즘 - 경향 분석, 세부 조사, 근본 원인 파악, 시정 및 예방조치 및 종합적인 조사 도구 필요성
- 16) 상기 정보를 토대로 한 지속적인 개선

바. 오염관리전략은 지속적이고 정기적인 검토를 통해 모든 오염관리 측면을 고려하여 의약품품질시스템 하에서 적절하게 업데이트 되어야 한다. 기존 시스템의 변경 사항은 시행 전후로 오염관리전략에 미치는 모든 영향에 대해 평가되어야 한다.

사. 제조업자는 해당 시설에서 제조된 의약품의 무균성을 보장하는데 필요한 모든 절차 및 예방조치를 취해야 한다. 최종공정이나 완제품 시험에만 의존하여 제품의 무균성이나 기타 품질측면을 판단해서는 안 된다.

3. 의약품품질시스템

가. 무균의약품 제조는 제조된 의약품의 품질을 보장하기 위한 별도의 관리 및 조치를 필요로 하는 복잡한 작업이다. 따라서 제조업자의 의약품품질시스템은 무균 의약품 제조에 대한 별도의 요건을 전반적으로 다루어야 하며, 모든 활동이 효과적으로 관리되어 무균의약품에 대한 미생물, 미립자, 엔도톡신 및 발열성물질 오염 위험이 최소화됨을 보장하여야 한다. 무균의약품 제조에 대한 의약품품질시스템은 이 고시 [별표 17]에 기술된 의약품품질시스템 요건에 더하여 다음을 보증하여야 한다.

- 1) 미생물 오염을 최소화하고 제조된 무균의약품의 품질을 보증하도록 의약품 전주기의 모든 분야에 효과적인 위험관리시스템이 적용된다.
- 2) 제조업자는 제조된 의약품, 의약품 품질에 영향을 주는 사용된 설비, 엔지니어링 및 제조방법과 관련하여 충분한 지식 및 전문성을 갖춘다.
- 3) 절차, 공정 또는 설비 오류에 대한 근본 원인 분석은 제품에 미치는 위험성을 명확하게 파악하고 이해하여 적절한 시정 및 예방조치가 이행되도록 수행되어야 한다.
- 4) 오염 위험을 확인, 평가, 감소/제거(해당되는 경우) 및 관리하기 위해, 오염관리 전략의 개발 및 유지관리에 위험관리를 적용한다. 위험관리는 문서화되어야 하고, 위험의 감소 및 허용과 관련된 결정 근거를 포함해야 한다.
- 5) 고위 경영진은 시설 및 의약품 전주기의 관리 상태를 효과적으로 감독해야 한다. 위험 관리 결과는 지속적인 품질 관리의 일환으로 변경관리, 중대한 문제 발생 및 정기적인 제품품질평가 검토 중에 정기적으로 검토되어야 한다.
- 6) 무균의약품의 최종 작업, 보관 및 운송 관련 공정이 해당 무균의약품을 손상시키지 않아야 한다. 고려해야 할 사항으로 용기의 완전성, 오염 위험, 등록된 보

관 조건에 따른 제품 보관 및 유지 보증에 의한 품질저하 방지가 있다.

- 7) 품질(보증)부서책임자는 제조 및 품질 정보에 대한 적절한 접근 권한을 가지며, 무균의약품 제조 및 중요 품질 속성에 대한 충분한 지식과 경험을 가진다. 이는 품질(보증)부서책임자가 무균의약품이 허가된 규격 및 승인된 공정에 따라 제조되었으며 필요한 품질을 갖추었음을 결정할 수 있도록 하기 위한 것이다.

나. 무균시험 부적합, 환경모니터링 일탈 또는 확립된 절차로부터의 일탈 등 모든 부적합 사항은 제조단위 출하 전에 적절하게 조사해야 한다. 해당 조사에서 공정 및 제품 품질에 대한 잠재적 영향과 함께 다른 공정 또는 다른 제조단위가 잠재적으로 영향을 받는지 여부를 파악해야 한다. 제품 또는 제조단위를 조사대상에 포함하거나 제외하는 이유는 명확하게 타당성이 있어야 하고 기록되어야 한다.

4. 시설

가. 무균의약품 제조는 적절한 청정실에서 수행되어야 하며, 이 청정실은 작업원의 경우 에어락 역할을 하는 갱의실을 통해 이동해야 하며 장비와 원자재는 에어락을 통해 이동해야 한다. 청정실 및 갱의실은 적절한 청정도 기준에 따라 유지되고 적절한 효율성을 가진 필터를 통과한 공기가 공급되어야 한다. 관리 및 모니터링은 과학적으로 타당성이 있어야 하며, 청정실, 에어락, 이송 해치의 환경 조건 상태를 효과적으로 평가해야 한다.

나. 원자재 준비 및 의약품 조제, 충전 등 여러 작업은 혼입 및 오염을 방지하기 위해 청정실이나 시설 내에서 적절한 기술적 및 운영적 분리 조치들을 갖추어 수행해야 한다.

다. 랍스(RABS) 또는 아이솔레이터는 필요한 조건을 보장하고 중요 구역에서 사람의 직접적인 개입으로 인한 미생물 오염을 최소화하는데 유용하다. 오염관리전략은 해당 시스템 사용에 대한 사항을 포함해야 한다. 랍스(RABS) 또는 아이솔레이터 사용을 대체하는 방안들은 타당성이 있어야 한다.

라. 무균의약품 제조의 경우 청정실은 4개의 청정등급(구역)으로 나뉜다.

- 1) A등급: 고위험 작업을 위한 중요 구역(예: 무균조작라인, 충전구역, 스톱퍼바울(stopper bowl), 개방형 일차 포장 또는 퍼스트 에어(first air)로 보호되는 무균 연결조작을 위한 작업). 일반적으로 이러한 조건은 랍스(RABS) 또는 아이솔레이터 내 단일방향 공기흐름 작업대와 같은 국소적 기류 보호를 통해 제공된다. 단일방향 공기흐름의 유지 관리는 A등급 구역 전반에서 입증되고 검증되어야 한다. A등급 구역으로 작업자가 직접 개입(예: 배리어(barrier) 및 클러브 포트

(glove port) 기술의 보호 없이)하는 것은 시설, 설비, 공정 및 절차 상의 설계를 통해 최소화해야 한다.

2) B등급: 무균 조제 및 충전을 위한, A등급의 주변 청정실(아이솔레이터가 아닌 경우). 차압은 지속적으로 모니터링해야 한다. 아이솔레이터 기술을 사용하는 경우 B등급보다 낮은 등급의 청정실을 고려할 수 있다(제4.1호다목 참조).

3) C등급 및 D등급: 무균 충전된 무균의약품 제조에 있어 중요도가 낮은 작업단계를 수행하는데 사용되는 청정실이거나, 아이솔레이터의 배경이다. 이 등급의 청정실은 최종 멸균 의약품의 조제 및 충전을 위해 사용될 수도 있다(최종 멸균 작업에 대한 자세한 사항은 제8호 참조).

마. 청정실과 중요 구역 내에 노출된 모든 표면은 미립자 또는 미생물의 방출이나 축적을 최소화하기 위해 매끈하고 불침투성이며 파손된 부분이 없어야 한다.

바. 먼지가 쌓이는 것을 막고 청소를 용이하게 하기 위해 청소하기 힘든 구석진 부분이 없도록 돌출 부분, 선반, 벽장 및 설비를 최소화하여야 한다. 문도 청소하기 어려운 부분이 없도록 설계하여야 한다. 이러한 이유로 미닫이문은 바람직하지 않을 수 있다.

사. 작업실의 건축 자재 및 해당 작업실 내에서 사용되는 물품을 포함하여 청정실에서 사용되는 재료는 미립자 생성을 최소화하고 세정제, 소독제 및 살포자재를 반복적으로 사용할 수 있도록 선택해야 한다.

아. 천장은 그 위 공간으로부터 오염을 방지하도록 설계 및 밀폐되어야 한다.

자. A등급 및 B등급 구역에 싱크대와 배수시설을 설치해서는 안 된다. 기타 청정실 내 기계 또는 싱크대와 배수시설 사이에는 에어브레이크(air break)를 설치해야 한다. 낮은 등급의 청정실 내 바닥 배수시설에는 역류 방지를 위해 트랩 또는 용수밀봉(water seal)을 설치하고 정기적으로 세척, 소독 및 유지관리 하여야 한다.

차. 청정실과 중요구역 내부 및 외부로 장비와 물질을 이송하는 것은 가장 큰 잠재적 오염원 중 하나이다. 청정실 또는 중요구역의 청정등급을 저해할 수 있는 모든 활동은 평가되어야 하고 해당 활동을 실행할 수 밖에 없는 경우 적절한 관리를 수행하여야 한다.

카. 물질, 장비 및 구성 물품을 A등급 또는 B등급 구역으로 이송하는 경우 단일방향 공정을 통해 수행하여야 한다. 가능한 경우, 물품은 멸균되어야 하며 벽에 봉인된 양단 구조의 멸균기(예: 양쪽 끝에 문이 달린 구조의 오토클레이브, 발열성

물질 제거용 오븐 또는 터널)를 통해 A등급 또는 B등급 구역으로 이송하여야 한다. 물품의 이송 시 멸균 처리가 불가능한 경우 오염원이 유입되지 않도록 하는 절차를 검증하고 해당 절차를 이행하여야 한다(예: 효과적인 이송 소독 공정, 아이솔레이터를 위한 신속이송시스템(RTP) 또는 가스나 액체 물질을 위한 박테리아제거필터 사용 등). A등급 또는 B등급 구역의 물품(예: 원자재, 폐기물, 환경 검체 등)을 반출하는 것은 별도의 단일방향 공정을 통해 수행하여야 한다. 만약 이러한 단일방향 공정이 가능하지 않은 경우, 절차에 따른 시간 차이를 통해 물품의 이동(물품의 반입 및 반출)을 분리하는 것을 고려하여야 하며, 유입된 물품의 잠재적 오염 가능성을 방지하기 위한 관리사항이 적용되어야 한다.

타. 에어락은 물리적 분리를 제공하고 다른 구역의 미생물 및 미립자 오염을 최소화하도록 설계 및 사용되어야 하며, 원자재 및 작업원이 다른 청정등급 사이를 이동하기 위해 설치되어야 한다. 가능한 작업원의 이동에 사용되는 에어락은 원자재의 이동에 사용되는 것과 분리되어야 한다. 이 방법의 적용이 어려운 경우, 절차에 따른 시간 차이를 통해 작업원과 원자재의 이동 분리를 고려하여야 한다. 에어락은 해당 청정실의 등급이 유지됨을 보증할 수 있도록 효과적으로 여과된 공기로 씻어 내려야 한다. 에어락의 최종 단계는 "비 작업 시" 상태에서, 이어지는 청정실과 동일한 청정등급(미생물, 총 미립자)이어야 한다. B등급 구역 출입을 위한 별도의 입구용 및 출구용 갱의실을 사용하는 것이 바람직하다. 이 방법의 적용이 어려운 경우, 절차에 따른 시간 차이를 통해 출입 활동을 분리하는 것을 고려해야 한다. 오염관리전략에 따라 오염가능성이 높은 것으로 나타나는 경우 생산 구역 출입을 위한 갱의실을 서로 분리하여 사용해야 한다. 에어락은 다음과 같이 설계되어야 한다.

1) 작업원 에어락: 작업원 입구 구역은 청정도를 점차 높이는 방식을 사용하여 한다(D등급 구역에서 C등급 구역을 거쳐 B등급 구역으로). 일반적으로 수세시설은 갱의실의 첫 단계에서만 설치되고 B등급 구역으로 바로 연결되는 갱의실에는 설치되지 않아야 한다.

2) 물품 에어락: 물품 및 장비 이동에 사용한다.

가) 승인된 목록에 포함되고 이송공정 밸리데이션 중에 평가된 물품 및 장비만 에어락 또는 이송 해치를 통해 A등급 또는 B등급 구역으로 이송해야 한다. A등급 구역에서 사용하기 위한 장비 및 물품이 B등급 구역을 통과할 때 보호되어야 한다. 허가되지 않은 물품의 이송은 예외사항으로 사전 승인이 되어야 한다. 제조업자의 오염관리전략에 따라 적절한 위험평가 및 위험 경감 조치가 적용되고 기록되어야 하며, 품질보증부서에 의해 승인된 특정 소독 및 모니터링 프로그램을 포함하여야 한다.

나) 이송 해치는 여과된(active filtered) 공기 공급을 통해 효과적인 씻어내림(flushing)과 같은 방법으로 더 높은 등급의 환경을 보호하도록 설계되어야 한다.

다) 더 낮은 청정등급 또는 분류되지 않는 구역에서 높은 등급의 청정등급 구역으로 물품 또는 장비가 이동하는 경우 오염관리전략에 따라 위험도에 맞게 세척 및 소독하여야 한다.

파. 이송 해치 및 에어락(물품 및 작업원용)의 경우 입구용과 출구용 문이 동시에 열려서는 안 된다. A등급과 B등급 구역으로 연결되는 에어락의 경우 인터락 시스템을 사용해야 한다. C등급과 D등급 청정실로 연결되는 에어락의 경우, 최소한 시각 경고 시스템 및 필요한 경우 음성 경고 시스템을 운영해야 한다. 구역을 분리된 상태로 유지하여야 할 경우 인터락 문이 열리고 닫히는 시간 사이에 시간 간격을 설정하여야 한다.

하. 청정실에는 모든 작업 조건 하에서 상대적으로 낮은 청정 등급의 주변 환경에 대하여 양압 및 필요한 경우 기류를 유지 할 수 있도록 여과된 공기가 공급되고 해당 구역으로 효과적으로 흘러나와야 한다. 서로 다른 청정등급의 인접한 작업실은 최소 10 파스칼(참고치) 이상의 차압을 유지하여야 한다. 중요 구역을 보호하기 위해 특별한 주의를 기울여야 한다. 급기 및 차압 관련 권고사항은 특정 물질(예: 병원성, 고독성, 방사능, 생바이러스 또는 세균성 물질)을 억제하기 위해 필요한 경우 수정될 수 있다. 수정 사항에는 위해 물질이 주변 지역을 오염시키는 것을 방지하는 양압 또는 음압 에어락이 포함될 수 있다. 일부 작업의 경우, 시설(예: 청정실 및 공기조화장치(HVAC))에 대한 오염제거작업 및 청정구역에서 배출되는 공기의 처리가 필요할 수 있다. 공기가 중요구역으로 흐르도록 봉쇄(containment)하여야 하는 경우 해당 공기는 청정등급이 같거나 더 높은 구역으로부터 공급되어야 한다.

거. 작업자 또는 장비를 거쳐서 공기가 이동하는 등 낮은 등급의 구역에서 높은 등급의 구역으로 공기가 유입되지 않아야 하며, 청정실 및 청정지역 내의 공기흐름 패턴은 시각적으로 입증하여야 한다. 단일방향공기흐름이 요구되는 경우, 적합성 여부를 결정하기 위해 시각화 연구를 수행해야 한다(제4호라목 및 제4.1호나목 참조). 충전되고 밀봉된 제품을 작은 출구 지점을 통해 더 낮은 등급의 인접한 청정실로 이송하는 경우, 공기흐름 시각화 연구를 통해 낮은 등급 청정실에서 B등급 구역으로 공기가 유입되지 않는다는 것을 입증하여야 한다. 공기의 흐름이 청정구역 또는 중요구역에 오염 위험이 있는 것처럼 보이는 경우 설계 개선 등 시정조치를 이행하여야 한다. 공기흐름 패턴 시험은 "비 작업 시" 및 "작업 시"(예: 작업자 개입 모의작업)에 모두 실시되어야 한다. 공기흐름 패턴에 대한 녹화 기록을 보관하여야 한다. 시설의 환경 모니터링 프로그램을 확립할 때 공기흐름

시각화 연구 결과를 문서화하고 고려하여야 한다.

너. 청정실 및 필요한 경우 아이슬레이터와 주변 구역 사이에 차압계가 설치되어야 한다. 오염관리전략에서 차압에 대한 설정값 및 중요도를 고려하여야 한다. 중요하다고 확인된 차압은 연속적으로 모니터링하고 기록하여야 한다. 공기 공급의 문제 또는 차압 감소(중요하다고 확인된 차압이 설정 한계 이하로 감소하는 경우)를 즉시 작업자에게 경고할 수 있는 경고 시스템이 마련되어 있어야 한다. 평가 없이 경고 신호를 무시하지 않아야 하며 경고 신호를 받았을 때 취해야 하는 조치들이 서술된 절차서가 있어야 한다. 경보 지연이 설정되는 경우 이에 대해 오염관리전략에서 평가되고 타당성이 입증되어야 한다. 기타 차압은 정기적으로 모니터링하고 기록하여야 한다.

더. A등급 및 B등급 구역 외부에서 생산 활동을 관찰할 수 있는 시설(예: 입실 없이 관찰과 감독이 가능하도록 해당 구역 및 공정의 전체를 보여주는 창문 또는 원격 카메라)을 설계하여야 한다. 이 요건은 새로운 시설을 설계하거나 기존 시설을 정비할 경우 고려되어야 한다.

4.1 배리어 기술

가. 서로 다른 기술인 아이슬레이터나 랍스(RABS)와 관련된 공정은 A등급 환경을 주변 청정실의 환경과 분리하여 보호할 수 있도록 설계되어야 한다. 공정 중 물품의 반입이나 반출로 인한 위험을 최소화하여야 하며, 오염을 강력히 방지하고 각 기술에 적합한 고성능 이송 기술이나 검증된 시스템을 통해 지원되어야 한다.

나. 사용되는 기술과 공정의 설계는 작업 중 노출된 제품을 보호하기 위해 중요 구역에서 적절한 조건이 유지됨을 보장하여야 한다.

1) 아이슬레이터

가) 개방형 아이슬레이터의 설계는 중요 구역의 퍼스트에어 보호와 공정 중 노출된 제품에서 흘러나가는 단일방향의 공기흐름으로 A등급 조건을 보장하여야 한다.

나) 폐쇄형 아이슬레이터의 설계는 공정 중 노출된 제품에 대한 적절한 보호로 A등급 조건을 보장하여야 한다. 간단한 작업을 수행하는 폐쇄형 아이슬레이터에서는 공기흐름이 완전히 단일방향이 아닐 수 있다. 그러나 어떠한 난기류가 흐르더라도 노출된 제품의 오염 위험을 높이지 않아야 한다. 공정라인이 폐쇄형 아이슬레이터에 포함되는 경우, 중요 구역의 퍼스트에어 보호와 공정 중 노출된 제품을 휩쓸고 지나가는 단일방향의 공기흐름으로 A등

급 조건이 보장되어야 한다.

- 다) 음압 아이솔레이터는 제품의 봉쇄가 반드시 필요한 경우에만 사용하고(예: 방사선의약품) 중요 구역이 오염되지 않도록 보장하기 위해 특화된 위험관리 방안을 적용하여야 한다.

2) 랍스(RABS)

랍스(RABS)의 설계는 단일방향 공기흐름과 중요 구역의 퍼스트에어 보호를 통해 A등급 조건을 보장하여야 한다. 중요 구역에서 주변 환경으로의 양압 기류가 유지되어야 한다.

- 다. 아이솔레이터 또는 랍스(RABS)의 주변 환경은 오염 전달 위험이 최소화 되도록 보장하여야 한다.

1) 아이솔레이터

- 가) 개방형 아이솔레이터의 주변 환경은 일반적으로 최소한 C등급에 해당하여야 한다. 폐쇄형 아이솔레이터의 주변 환경은 최소한 D등급에 해당하여야 한다. 주변 환경의 등급 분류에 대한 결정은 위험 평가에 기반하여야 하며 오염관리전략에서 그 타당성을 입증해야 한다.

- 나) 아이솔레이터의 오염관리전략에 대한 위험 평가 수행 시 고려해야 할 주요 사항은 다음을 포함한다(단 이에 국한되지 않음). 생물 오염제거(bio-decontamination) 프로그램, 자동화의 범위, 중요 공정 포인트의 '퍼스트 에어' 보호를 저해할 가능성이 있는 글러브 조작의 영향, 배리어 및 글러브 완전성의 잠재적 손실이 미칠 영향, 사용된 이송 메커니즘 및 아이솔레이터의 최종 생물 오염제거 전에 문을 열어야 할 수 있는 설치나 유지보수 등의 활동. 추가적인 공정 위험이 파악되는 경우, 오염관리전략에서 적절하게 타당성이 입증되지 않는 한 더 높은 등급의 주변 환경을 고려해야 한다.

- 다) 공기 유입이 없다는 것을 증명하려면 개방형 아이솔레이터의 인터페이스에서 공기흐름 패턴 시험이 수행되어야 한다.

2) 랍스(RABS)

무균공정에 사용되는 랍스의 주변 환경은 최소한 B등급이어야 한다. 또한 공기흐름 패턴 시험을 수행하여 문을 여는 경우(해당하는 경우) 등 간섭이 진행되는 동안 공기 유입이 없음을 증명해야 한다.

라. 글러브 시스템(랩스(RABS) 및 아이솔레이터 모두)에 사용되는 재질은 적절한 기계적 및 화학적 내성이 있음을 증명하여야 한다. 오염관리전략에 글러브 교체 주기를 명시하여야 한다.

1) 아이솔레이터

가) 아이솔레이터의 경우 작업 및 중요도에 적합하다고 입증된 방법을 사용하여 글러브 시스템의 누출시험을 수행해야 한다. 시험은 정해진 간격으로 수행해야 한다. 일반적으로 글러브 완전성 시험은 최소한 각 제조단위 또는 캠페인 생산의 시작과 종료 시 수행되어야 한다. 검증된 캠페인 생산 기간에 따라 추가적인 글러브 완전성 시험이 필요할 수 있다. 글러브 완전성 모니터링은 각 사용 및 시스템 완전성에 영향을 미칠 수 있는 차후의 모든 조작과 관련된 육안검사를 포함하여야 한다. 단일 제조 단위 또는 소규모 제조단위의 수동 무균공정 작업의 경우, 각 제조 세션의 시작 및 종료와 같은 다른 기준에 따라 완전성 검증의 빈도를 정할 수 있다.

나) 아이솔레이터 시스템의 완전성 시험 및 누출 시험은 정해진 간격으로 수행해야 한다.

2) 랍스(RABS)

랩스(RABS)의 경우, A등급 구역에서 사용되는 글러브는 설치 전에 멸균 처리되고 각 캠페인 생산에 앞서 멸균처리 되거나 검증된 방법을 통해 효과적으로 생물 오염이 제거되어야 한다. 작업 중 주변 환경에 노출되는 경우, 각 노출 후 승인된 방법을 사용하여 소독을 완료해야 한다. 글러브는 매 사용 시마다 육안검사를 하여야 하고, 완전성 시험은 주기적으로 수행하여야 한다.

마. 오염제거 방법(세척 및 생물 오염제거, 해당되는 경우 생물학적 물질의 불활성화)을 적절하게 정의하고 관리해야 한다. 생물학적 오염제거 전에 세척 공정이 필수적인데, 이는 남아있는 잔류물이 오염제거 공정의 효과성을 저해할 수 있기 때문이다. 또한 사용된 세척제와 생물 오염제거제가 랍스(RABS)나 아이솔레이터 내에서 생산된 제품에 부정적인 영향을 미치지 않는다는 사실을 입증할 증거가 있어야 한다.

1) 아이솔레이터

내부의 생물 오염제거 공정은 정해진 주기 변수 내에서 자동화되고, 밸리데이션되고, 관리되어야 한다. 또한 적절한 형태(예: 가스 또는 기화된 형태)의 살

포자제를 포함해야 한다. 클러브는 살포자제와 접촉할 수 있도록 손가락이 적절하게 펼쳐지고 분리되어야 한다. 사용된 방법(세척 및 살포자 생물오염제거)은 아이솔레이터 내부 표면 및 중요 구역에 살아있는 미생물이 없도록 만들어야 한다.

2) 랍스(RABS)

살포자 소독은 완전하게 내부 표면의 모든 구역과 무균공정에 적절한 환경을 보장하도록 검증되고 입증된 방법으로 살포자제를 정기적으로 사용하는 소독 방법이 포함되어야 한다.

4.2 청정실 및 청정공기장치 적격성평가

가. 무균의약품 제조에 사용되는 청정실과 단일방향공기흐름장치(UDAF), 랍스(RABS), 아이솔레이터와 같은 청정공기장치는 요구되는 환경 특성에 따라 적격성평가가 되어야 한다. 각 제조 작업 시에는 취급되는 제품이나 물품의 오염 가능성을 최소화하도록 작업 시에 적절한 환경의 청정도가 요구된다. "비 작업 시" 상태와 "작업 시" 상태에 적합한 청정도가 유지되어야 한다.

나. 청정실과 청정공기장치는 이 고시 [별표 13]의 요건에 따른 방법을 사용하여 적격성평가를 수행해야 한다. 청정실 적격성평가(등급분류 등)는 작업 중 환경 모니터링과 명확히 구분되어야 한다.

다. 청정실과 청정공기장치 적격성평가는 분류된 청정실 또는 청정공기장치가 사용 목적에 적합한 수준인지 평가하는 전반적인 절차이다. 이 고시 [별표 13]의 적격성평가 요구사항의 일부로서 청정실 및 청정공기장치에 대한 적격성평가는 다음을 포함해야 한다(설계 및 설치 작업과 관련이 있는 경우).

1) 설치된 필터시스템 누출 및 완전성 시험

2) 공기흐름시험 - 풍량 및 풍속

3) 공기차압시험

4) 공기흐름방향 측정 및 시각화

5) 미생물 부유 및 표면오염

6) 온도측정시험

7) 상대습도시험

8) 회복시험

9) 밀폐시설 누출시험

라. 청정실 및 청정공기장치의 적격성평가 관련 참조 문헌은 ISO 14644 표준기준 연속 간행물에서 확인할 수 있다.

마. 청정실 등급 분류는 청정실 적격성평가의 일환으로 총 입자 농도를 측정하여 청정실 또는 청정공기장치 규격 대비 공기 청정도 수준을 평가하는 방법이다. 등급 분류 작업은 공정 또는 제품 품질에 영향을 미치지 않도록 일정을 정하고 수행해야 한다. 예를 들어, 초기 분류는 모의작업 시 수행하고 재분류는 모의작업 또는 무균공정모의시험(APS) 작업 시 수행되어야 한다.

바. 청정실 등급 분류의 경우, $0.5\mu\text{m}$ 및 $5\mu\text{m}$ 이상의 총 입자를 측정해야 한다. 이 측정은 제4.2호사목에 따라 "비 작업 시" 상태와 모의작업 상태에서 모두 수행되어야 한다.

사. 청정등급 분류 시 허용되는 총 입자 농도 한계기준

등급	m ³ 당 최대 허용 총 입자 수 (입자의 크기는 표에 명시된 각 입자의 크기와 같거나 더 크다)			
	비 작업 시		작업 시	
	$0.5\mu\text{m}$	$5\mu\text{m}$	$0.5\mu\text{m}$	$5\mu\text{m}$
A	3,520	필요한 경우 (Not specified) ^{주1)}	3,520	필요한 경우 (Not specified) ^{주1)}
B	3,520	필요한 경우 (Not specified) ^{주1)}	352,000	2,930
C	352,000	2,930	3,520,000	29,300
D	3,520,000	29,300	근거에 따라 설정 (Not predetermined) ^{주2)}	근거에 따라 설정 (Not predetermined) ^{주2)}
주1) $5\mu\text{m}$ 입자를 포함한 등급 분류는 오염관리전략 또는 과거 경향에 나타나는 경우 고려될 수 있다.				
주2) D등급 분류에 대한 "작업 시" 총 입자 농도 한계기준은 미리 정하지 않았다. 제조자는 필요한 경우 위험평가 및 일상적인 데이터를 근거로 해당 기준을 설정해야 한다.				

아. 청정실 등급 분류의 경우 ISO 14644 Part 1 에서 최소 검체채취 지점의 개수 및 해당 위치를 확인할 수 있다. 무균공정 구역(A등급 구역)과 주변 환경(B등급

구역)의 경우, 추가 검체 위치를 고려하고 충전 지점과 용기마개 공급 보관통 등 모든 중요 공정 구역을 평가해야 한다. 중요한 공정 위치는 문서화된 위험 평가와 해당 구역에서 수행되는 절차 및 작업에 대한 지식에 의해 결정되어야 한다.

자. 청정실 등급 분류는 “비 작업 시” 상태와 “작업 시” 상태에서 수행되어야 한다.

- 1) “비 작업 시” 상태는 공기조화장치(HVAC) 등 모든 제조지원설비 설치가 완료되어 작동하고 있으며, 정해진 바와 같이 주요 제조 설비가 설치되었으나 작업이 진행되지 않으며, 해당 청정실에 작업원이 존재하지 않는 상태를 말한다.
- 2) “작업 시” 상태는 청정실의 설치가 완료되었으며, 제조업자가 정한 작업 모드로 공기조화장치(HVAC)가 완전히 작동하고 모든 설비가 설치되고 작동하며, 정상 작업을 수행하거나 모의작업 시 최대의 작업 인원이 존재하는 상태를 말한다.
- 3) “비 작업 시” 상태에 대한 제4.2호사목에 제시된 총 입자 농도 한계기준은 작업 후 정돈 및 청소를 완료한 “정리” 기간 후에 달성되어야 한다. “정리” 기간(참고치는 20분 미만)은 작업실의 적격성평가 중 결정되어야 하며, 작업 중 중단되는 경우 적격한 정돈 상태를 복원하기 위한 절차를 문서화하고 따라야 한다.

차. 단일방향공기흐름 시스템에서 공급되는 공기의 속도는 공기 속도 측정 지점을 포함하여 적격성평가 계획서에 타당한 근거를 명확히 기재해야 한다. 적합한 단일방향 공기 움직임이 작업 위치(예: 고위험 작업이 발생하는 경우와 제품이나 구성품이 노출된 경우)에서 제품과 노출된 구성품을 보호할 수 있도록 공기 속도를 설계, 측정 및 유지해야 한다. 오염관리전략에서 과학적으로 타당성을 입증하지 않는 한, 단일방향공기흐름 시스템은 작업 위치에서 0.36 ~ 0.54 m/s (참고치) 범위 내의 균질한 공기 속도를 제공해야 한다. 공기흐름 시각화 연구는 공기 속도 측정과 연관되어야 한다.

카. 청정실의 미생물 농도 오염 수준은 청정실 적격성평가의 일환으로 설정되어야 한다. 검체 채취 위치의 개수는 문서화된 위험 평가와 청정실 등급 분류, 공기 시각화연구 및 해당 구역에서 수행되는 공정 및 작업에 대한 지식에서 얻은 결과를 기반으로 해야 한다. 각 등급별 적격성평가 시 미생물 오염 최대 한계기준은 타목과 같다. 적격성평가는 “비 작업 시” 상태와 “작업 시” 상태 모두를 포함해야 한다.

타. 적격성 평가 시 허용되는 최대 미생물 오염 한계기준

등급	부유균	낙하균	표면균
----	-----	-----	-----

	CFU/m ³	(지름 90mm) CFU/4hours ^{주1)}	(지름 55mm) CFU/plate
A	균 성장 없음(No growth)		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

주1) 낙하균은 작업 기간 동안 노출시켜야 하며 최대 4시간 후 필요에 따라 교체해야 한다. 노출 시간은 회복시험을 기반으로 설정하고 사용된 배지가 완전히 건조되지 않도록 해야 한다.

참조1) 상기 표의 특정 등급별 명시된 모든 방법은 해당 특정 등급 구역의 적격성 평가 시 사용되어야 한다. 표에 작성된 방법 중 하나를 사용하지 않거나 대체 방법을 사용하는 경우, 선택한 접근방법에 대하여 적절하게 타당성을 입증해야 한다.

참조2) 문서 전반에 CFU를 사용한 한계기준이 적용된다. CFU가 아닌 방식으로 결과가 나타나는 다른 또는 새로운 기술을 사용한 경우, 제조업체는 적용한 한계기준을 과학적으로 입증하고 가능한 경우 CFU와 연관지어야 한다.

참조3) 작업원 개의 적격성 평가의 경우 제9.4호자목의 표면균과 글러브 프린트에 대한 한계기준을 적용해야 한다.

참조4) 검체 채취 방법은 제조 작업에 오염 위험을 초래해서는 안 된다.

파. 청정실과 청정공기장치의 재적격성평가는 정해진 절차에 따라 정기적으로 수행해야 한다. 청정실 구역의 재적격성평가 요건은 다음과 같다.

1) 청정실 분류(총 입자 농도)

2) 최종 필터의 완전성 시험

3) 공기흐름량 측정

4) 작업실 간 차압 확인

5) 공기속도시험(참고: B, C, D 등급의 경우 오염관리전략의 일부로 문서화된 위험 평가에 따라 공기속도시험을 수행해야 한다. 단, 단일방향공기흐름이 공급되는 충전 구역(예: 충전 공정으로 최종 멸균이 적용되는 제품이나 A등급 및 랍스(RABS) 주변 지역의 경우)에서는 수행하여야 한다. 비단일방향공기흐름이 있는 등급의 경우, 회복 시험의 측정으로 속도 시험을 대체해야 한다.)

하. A등급 및 B등급 구역의 경우 재적격성평가 간 최대 기간 간격은 6개월이다. C등급 및 D등급 구역의 경우 재적격성평가 간 최대 기간 간격은 12개월이다. 적합하지 않은 설비 또는 시설 상태를 바로잡기 위한 시정조치 완료 후, 혹은 설비, 시설 또는 공정을 적절하게 변경한 후에 최소한의 상기 시험으로 구성된 적절한 재적격성 평가가 수행되어야 한다. 변경의 중요성은 변경관리 절차를 통해

결정되어야 한다. 고려되어야 할 변경의 예는 다음과 같으며, 이에 국한되지 않는다.

- 1) 설치 작업에 영향을 미치는 공기 이동의 방해
- 2) 청정실 설계 변경 또는 공기조화장치(HVAC)의 작업 설정 매개변수 변경
- 3) 특별 유지관리 활동으로 설치 작업에 영향을 미치는 경우(예: 최종필터 변경 등)

4.3 소독

가. 청정실의 소독은 특히 중요하다. 문서화된 절차에 따라 철저히 세척 및 소독되어야 한다. 소독을 효과적으로 하려면 표면 오염을 제거하기 위한 사전 세척이 수행되어야 한다. 세척 프로그램은 소독 잔류물을 효과적으로 제거해야 한다. 두 종류 이상의 소독제를 사용하여 그에 대한 다양한 작용기전이 있는 경우 혼합 사용이 세균 및 곰팡이에 효과적이라는 점을 입증해야 한다. 소독은 정기적인 살포자제 사용을 포함해야 한다. 소독 프로그램의 효과성을 평가하고 미생물군집의 유형(예: 현재 사용 중인 소독 체계에 내성이 있는 미생물)에서의 변화를 확인하기 위해 정기적인 모니터링을 수행해야 한다.

나. 소독 절차는 검증되어야 한다. 밸리데이션 연구에서는 소독제의 사용 방식과 표면 재료의 종류나 타당한 경우 대표성이 있는 재료에서의 소독제의 적합성과 효과성을 입증하고 조제된 용액의 유효기한에 대한 근거를 뒷받침해야 한다.

다. A등급 및 B등급 구역에서 사용되는 소독제 및 세정제는 사용 전 멸균되어야 한다. C등급 및 D등급에서 사용되는 소독제 또한 오염관리전략에서 결정된 경우 멸균이 필요할 수 있다. 소독제 및 세정제가 무균의약품 제조업체에 의해 희석 및 조제되는 경우 이는 오염을 방지하는 방식으로 수행되어야 하며 미생물오염에 대해 모니터링 되어야 한다. 희석제는 미리 세척(및 해당되는 경우 멸균)된 용기에 보관하고 정해진 기간 동안만 보관해야 한다. 소독제와 세정제가 기성품으로 공급되는 경우 적절한 공급업체 적격성평가가 성공적으로 완료되면 시험성적서나 적합성 결과가 인정될 수 있다.

라. 청정실과 관련 표면의 훈증 또는 증기 소독(예: 과산화수소증기)을 사용하는 경우 훈증제 및 분산 시스템의 효과를 이해하고 검증해야 한다.

5. 설비

가. 설비 설계에 대한 문서화된 상세 기술서를 구비해야 한다(해당되는 경우 공정

및 기기 도면 포함). 이는 최초 적격성평가의 일부이며, 최신 상태를 유지해야 한다.

나. 설비 모니터링 요건은 개발 초기 단계에 “사용자 요구 규격서”에 명시하고 적격성평가 시 확인해야 한다. 공정 및 설비의 경보가 발생한 사례를 인지하고 경향을 분석해야 한다. 경보발생에 대한 평가 주기는 그 중요도에 따라 결정해야 한다.(중대 경보는 즉시 검토한다.)

다. 설비, 부품 및 기타 시설은 실행가능한 범위에서 가동, 유지보수 및 수리를 청정실 밖에서 수행할 수 있도록 설계하고 설치해야 한다. 만약 청정실 내에서 유지보수를 해야 하나, 청정도 또는 무균에 요구되는 기준을 유지할 수 없는 경우에는, 특정 작업원으로 제한된 작업장 출입 허가, 명확히 규정된 업무 계획서 및 유지보수 절차서 마련 등의 예방조치를 고려해야 한다. 추가적인 세척, 소독 및 환경 모니터링도 고려해야 한다. 설비 멸균이 필요한 경우, 가능한 완전히 재조립한 후에 실시해야 한다.

라. 다음 사항을 위해 세척 절차를 검증해야 한다.

1) 사용된 소독제의 효과에 부정적인 영향을 미칠 수 있는 모든 잔류물이나 잔해 제거

2) 공정 중 및 소독 전에 제품에 대한 화학물질, 미생물 및 미립자 오염 최소화

마. 무균공정의 경우, 직접적 또는 간접적으로 접촉하는 부품은 멸균해야 한다. 직접적으로 접촉하는 부품은 충전 바늘 또는 펌프와 같은 부품을 의미한다. 간접적으로 접촉하는 부품은 제품과 접촉하지는 않지만 다른 멸균된 표면과 접촉할 수 있는 장비의 부품을 의미하며, 이 부분의 무균성은 전체 제품 무균성에 매우 중요하다(예: 스토퍼바울 및 가이드 등 멸균된 물품, 멸균된 자재 등).

바. 멸균기, 공조 시스템(공기 여과기 등), 용수 시스템 등 모든 설비는 적격성평가, 모니터링, 계획된 유지보수가 필요하다. 유지보수가 완료되면 승인받은 후 사용해야 한다.

사. 제품의 무균성에 중요한 설비에 대해 계획에 없는 유지보수를 수행해야 할 경우, 제품 무균성에 대한 잠재적 영향 평가를 수행하고 기록해야 한다.

아. 컨베이어벨트는 벨트 자체가 연속해서 멸균되는 경우(예: 멸균터널)가 아니면 A 또는 B등급 구역과 이보다 낮은 공기청정도 작업 구역 사이를 관통해서는 안 된다.

자. 미립자 계수장치(검체채취 튜빙 포함)에 대한 적격성평가를 해야 한다. 튜브 지름 및 구부러진 부분의 반경은 제조업체의 권장 규격을 고려해야 한다. 튜브의 길이는 정당성이 있는 경우가 아니면 일반적으로 1m를 넘지 않아야 하며, 구부러진 부분의 개수는 최소화 해야 한다. 등급 분류 시에는 검체 튜빙의 길이가 짧은 휴대용 미립자 계수 장치를 사용한다. 단일방향공기흐름 시스템에서는 등속성 검체채취 헤드가 사용되어야 한다. 검체가 대표성을 가지도록 적절한 방향을 정하고 중요 지점에 가능한 한 근접하게 위치해야 한다.

6. 지원설비

가. 지원설비와 관련된 제품 품질에 대한 위험도에 따라 지원설비 시스템에 적용되는 관리 속성과 정도를 달리해야 한다. 오염관리전략의 일환으로 문서화된 위험평가를 통해 해당 영향을 파악해야 한다.

나. 일반적으로 고위험 지원설비는 다음과 같다.

- 1) 제품과 직접적으로 접촉하는 것(예: 세척 용수, 멸균용 가스 및 증기 등)
- 2) 궁극적으로 제품의 일부가 될 접촉 물질
- 3) 제품과 접촉하는 표면
- 4) 그 외 제품에 직접적으로 영향을 미치는 것

다. 지원설비는 해당 지원설비 시스템 기능이 의도한 대로 잘 수행될 수 있도록 설계, 설치, 적격성평가, 작동, 유지보수 및 모니터링 되어야 한다.

라. 고위험 지원설비의 중요매개변수 및 중요품질특성에 대해 정기적인 경향분석을 실시하여 적절한 시스템 성능을 유지하도록 해야 한다.

마. 시스템 전주기에 걸쳐 지원설비 시스템 설치에 관한 기록을 유지해야 한다. 현재 도면과 계통도, 건축물 자재 목록 및 시스템 규격도 해당 기록에 포함되어야 한다. 일반적으로 중요한 정보는 다음과 같은 요소를 포함한다.

- 1) 배관 흐름 방향, 경사, 직경 및 길이
- 2) 탱크와 용기 세부사항

3) 밸브, 필터, 배수시설, 검체 채취 및 사용 지점

바. 배관, 덕트(duct)와 기타 지원설비는 청정실에 두지 않아야 한다. 불가피한 경우, 후미진 부분, 밀폐되지 않은 개구부, 세척하기 어려운 표면이 없도록 설치하여야 한다. 배관은 외부 표면의 세척과 소독이 가능하도록 설치하여야 한다.

6.1 제조용수 시스템

가. 제조용수의 처리 장치 및 분배 시스템은 미생물 오염을 방지하고 적절한 품질의 신뢰할 수 있는 제조용수원을 확보할 수 있도록 설계, 구축, 설치, 시운전(commisioned), 적격성 평가, 모니터링 및 유지보수되어야 한다. 미생물 오염 및 증식, 미립자, 엔도톡신, 발열성물질이 발생할 위험을 최소화하기 위한 조치를 취해야 한다(예: 완벽한 배수를 제공하고 데드레그(dead leg)를 방지하기 위한 배관 경사(sloping of piping)). 시스템에 필터가 포함된 경우 필터의 모니터링과 유지관리에 특별히 주의해야 한다.

나. 제조용수 시스템은 계절 변화의 영향을 고려하여 적절한 물리, 화학 및 미생물 관리 수준을 유지하도록 적격성평가를 하고 검증해야 한다.

다. 제조용수의 흐름은 미생물 흡착과 이에 따른 바이오필름 형성 위험을 최소화하도록 제조용수 분배 시스템 배관 내에서 난류로 유지되어야 한다. 유속은 적격성평가를 수행하는 동안 설정하고 정기적으로 모니터링해야 한다.

라. 주사용수는 적격성평가 중 설정된 규격을 충족하는 제조용수로부터 생산되며, 미생물 성장 위험성을 최소화하는 방식(예: 70℃ 이상의 온도로 연속 순환)으로 저장 및 분배 되어야 한다. 주사용수는 증류 또는 증류와 대등한 정제 방법으로 생산해야 한다. 이러한 공정에는 전기탈이온(EDI), 초미세여과 또는 나노여과와 같은 적절한 기술과 결합된 역삼투압이 포함될 수 있다.

마. 주사용수 저장 탱크에 소수성 벤트필터가 장착된 경우, 필터가 오염의 원인이 되어서는 안되며, 설치 전과 사용 후에 필터 완전성 시험을 실시해야 한다. 필터에 응결이 형성되지 않도록 하는 관리 조치가 있어야 한다(예: 가열).

바. 바이오필름 형성 위험성을 최소화하기 위해, 미리 정해진 일정에 따라 제조용수 시스템의 멸균이나 소독 또는 재생산을 실시해야 하고 추가적으로 기준일탈이 발생한 경우에도 실시해야 한다. 용수 시스템을 화학약품으로 소독 시 검증된 행균 절차를 따라야 하며, 소독 및 재생산 후 제조용수를 시험해야 한다. 제조용수 시스템 사용을 재개하기 전에 이화학시험 결과가 승인되어야 한다. 또한, 해당 시스템에서 생산한 제조용수를 사용하여 제조된 제조단위의 출하 승인 전에, 미생물 및 엔도톡신 시험 결과가 정해진 기준에 적합한지 검증되고 승인되어야 한다.

사. 제조용수시스템에 대한 지속적인 화학적 및 미생물 모니터링을 정기적으로 시행하여 제조용수가 정해진 기준의 기대요건을 충족할 수 있도록 해야 한다. 경고수준은 초기 적격성평가 데이터를 기반으로 해야 하며, 이후 재적격성평가, 일상적인 모니터링 및 조사 중에 얻은 데이터에 기초하여 정기적으로 재평가해야 한다. 시스템 성능의 부정적인 경향을 파악할 수 있도록 지속적인 모니터링 데이터를 검토하여야 한다. 검체채취 프로그램은 오염관리전략 요건을 반영하고, 제조용수의 검체는 정기적으로 정해진 주기에 따라 모든 배출구와 사용점에서 채취해야 한다. 검체채취 계획은 적격성평가 데이터를 기반으로 해야 하며 잠재적인 최악의 검체채취 지점을 고려해야 한다. 또한 제조공정에 사용되는 용수는 매일 하나 이상의 검체가 포함되도록 해야 한다.

아. 경고수준 이탈은 문서화하고 검토해야 하며, 이탈이 단일(고립된) 사례인지 또는 결과가 부정적인 경향 또는 시스템 악화를 의미하는지 확인하는 조사를 포함해야 한다. 개연성 있는 근본 원인과 용수의 사용으로 인해 제품품질 및 제조공정에 미치는 잠재적인 영향을 파악하기 위해 각 조치 한계기준 이탈을 조사해야 한다.

자. 주사용수 시스템은 총유기탄소(TOC) 및 전도도 등에 대한 연속적 모니터링 시스템을 포함해야 하며, 이는 개별 검체 채취보다 전반적인 시스템 운영을 더 잘 확인할 수 있는 지표가 된다. 위험성평가를 통해 센서의 위치를 정해야 한다.

6.2 직접 멸균제로 사용되는 증기

가. 청정증기 생성기용 급수(feed water)는 적절히 정제해야 한다. 청정증기 생성기는 생산된 증기의 품질이 설정된 화학 및 엔도톡신 수치를 충족할 수 있도록 설계, 검증 및 작동되어야 한다.

나. 직접 멸균제로 사용되는 증기는 적합한 품질이어야 하며 제품 또는 설비 오염을 유발할 수 있는 첨가제를 포함해서는 안 된다. 자재 또는 제품과 접촉하는 표면(예: 침투성 내구재 오토클레이브 적재물(porous hard-goods autoclave loads))의 직접적인 멸균에 사용되는 청정증기를 공급하는 생성기의 경우, 증기 응축수는 관련 공정서에 수재된 주사용수의 최신 기준을 충족해야 한다(증기 응축수의 경우 미생물 시험은 필수가 아님). 정기적인 청정증기 분석이 가능하도록 적절한 검체채취 일정을 확립해야 한다. 멸균에 사용되는 청정증기의 다른 품질 측면을 검증된 매개변수와 대비하여 정기적으로 평가해야 한다. 별도의 타당한 사유가 없는 한 이러한 매개변수는 불응축 가스, 건조도(건조 분획) 및 과열도(superheat) 등을 포함해야 한다.

6.3 가스 및 진공 시스템

가. 제품 및 1차 용기의 표면과 직접적으로 접촉하는 가스는 적절한 화학적·미립자·미생물 품질을 갖추어야 한다. 유분과 수분 등 모든 관련 매개변수는 가스의 사용 및 유형, 가스 발생 시스템 설계를 고려하여 설정하고, 해당하는 경우 관련 공정서 항목 또는 제품 품질 요건을 준수해야 한다.

나. 무균공정에서 사용되는 가스는 최종 사용점에서 멸균등급필터(최대 0.22 μm 의 공극 크기)를 통해 여과되어야 한다. 해당 필터가 제조단위 마다 사용되는 경우(예: 무균충전된 제품의 충전(overlay)에 사용된 가스의 여과) 또는 조제탱크 벤트필터로서 사용되는 경우 해당 필터의 완전성을 시험하고 그 결과는 제조단위 출하 과정의 부분으로 검토되어야 한다. 최종 멸균등급필터 뒤에 위치한 모든 이송배관 또는 튜빙은 멸균해야 한다. 가스가 공정 중 사용된 경우, 사용 지점에서 해당 가스에 대한 미생물 모니터링을 정기적으로 시행해야 한다.

다. 진공 또는 압력 시스템에서 역류가 발생하여 제품에 위험을 초래할 가능성이 있는 경우, 진공 또는 압력 시스템을 중단했을 때 역류를 방지할 수 있는 메커니즘을 마련해야 한다.

6.4 가열 및 냉각 시스템과 유압 시스템

가. 유압, 가열 및 냉각 시스템과 연관된 주요 설비 요소는 가능한 한 충전실 밖에 위치해야 한다. 시스템 유체와 연관된 모든 유출 또는 교차오염 방지를 위해 적절히 관리해야 한다.

나. 제품에 위험성을 초래하는 이러한 시스템의 누출들은 감지될 수 있어야 한다(예: 누출표시시스템).

7. 작업원

가. 제조소에는 무균의약품의 제조 및 시험과 제조공정 중 사용되는 특정 제조 기술을 적절히 수행할 수 있는 충분한 수의 적절한 인원을 배치하여야 하며, 그 작업원은 담당 업무에 관한 교육훈련을 받은 경험있는 사람이어야 한다.

나. 청정실에서는 최소한의 필수 인원만으로 작업을 수행해야 한다. 최초 적격성평가 및 무균공정모의시험 등과 같은 작업 중에 청정실 내 허용되는 최대 인원을 결정 및 문서화하고 업무에 고려함으로써 무균성이 보장되도록 해야 한다.

다. 세척, 유지보수, 모니터링을 수행하는 작업원과 청정실에 출입하는 작업원을 포

함한 모든 작업원은 무균의약품의 올바른 제조와 관련한 정기적인 교육훈련, 갱의 적격성평가 및 준수사항에 대한 평가를 받아야 한다. 교육훈련은 미생물학의 기본 요소, 청정실 내 작업, 오염 관리, 무균 기술, 무균의약품의 보호(B등급 청정실에 출입 또는 A등급 청정실 내 작업에 간섭하는 작업원 대상)에 중점을 둔 위생관리, 그리고 제품이 멸균되지 않은 경우 환자의 안전성에 미칠 수 있는 영향을 포함해야 한다. 교육훈련의 수준은 작업원 역할의 중대성 및 작업구역에 따라 결정되어야 한다.

라. A등급 및 B등급 구역의 작업원은 무균 갱의 및 무균 행동 기준에 대해 교육훈련을 받아야 한다. 무균 갱의 절차에 대한 준수 여부는 평가 및 주기적으로 최소한 1년마다 실시하는 재평가를 통해 확인하여야 하며, 육안 평가 및 미생물학적 평가를 실시하여야 한다(장갑 낀 손가락, 팔, 가슴, 모자(마스크, 이마) 등과 같은 모니터링 부위 사용. 제9.4호자목 참조). 무균 작업 중이거나 작업 예정인 A등급 및 B등급 구역의 경우, 갱의 평가를 통과하고 적합 판정된 무균공정모의시험에 참여하여 적절한 자격을 갖춘 직원만이 감독 없이 출입 가능하다.

마. 적절한 자격을 갖추지 않은 작업원은 B등급 청정실 또는 작업 중인 A등급 청정실에 들어가서는 안 된다. 예외적으로 필요한 경우, 제조업체는 자격을 갖추지 않은 작업원의 B등급 및 A등급 구역 출입 절차에 대한 문서화된 절차를 수립해야 한다. 제조업체 책임자는 자격을 갖추지 않은 작업원의 활동을 감독하고 이러한 활동이 구역 내 청정도에 미치는 영향을 평가해야 한다. 해당 작업원들의 출입은 의약품품질시스템에 따라 평가 및 기록되어야 한다.

바. 지속적인 평가, 작업원 모니터링 프로그램에서 나타난 부정적인 경향, 부적합 판정된 무균공정모의시험 참여 등을 포함한 측면에 근거하여 기존 청정실 작업원 및 감독없이 청정실에 출입하는 작업원을 실격 처리하는 시스템을 갖추어야 한다. 실격 처리된 작업원은 무균공정 활동에 참여하고자 허가받기 이전에 재훈련 및 재적격성 평가를 완료하여야 한다. B등급 청정실을 출입하거나 A등급 내 작업에 간섭하는 작업원의 경우, 해당 재적격성 평가로서 적합 판정된 무균공정모의시험 참여 여부를 추가적으로 고려해야 한다.

사. 과도한 입자 발생(shedding) 또는 미생물 오염 유입에 따른 위험 증가를 방지하기 위해 개인 위생 및 청결 기준을 높은 수준으로 설정해야 한다. 무균의약품 제조와 관련된 작업원은 비정상적인 수 또는 유형의 오염물질을 발생시킬 수 있는 모든 건강상태나 질병을 보고해야 하며 그에 따라 청정실 접근을 제한해야 한다. 부적절한 미생물 위해를 일으킬 소지가 있는 작업원과 관련한 건강상태 및 조치사항은 권한이 있는 지정된 사람이 결정하고 절차서에 명시해야 한다.

아. 현 제조공정에 사용되는 것 이외의 사람 또는 동물의 조직 물질, 미생물 배양

공정 또는 품질에 부정적인 영향을 미칠 수 있는 활동(예: 미생물 오염)에 참여한 직원은 명확히 규정된 효과적인 오염제거 및 출입 절차를 준수하지 않는 한 청정구역에 출입해서는 안 된다.

자. 손목시계, 장신구를 착용하거나 화장을 한 상태로 청정구역에 출입하거나, 휴대폰 등 기타 개인 물품, 그 외 꼭 필요하지 않은 물품을 청정구역에 반입해서는 안 된다. 청정실에서 사용할 목적으로 제조소에서 제공한 휴대폰 및 타블렛 등의 전자기기는 사용 구역의 등급에 맞게 세척 및 소독이 가능하도록 설계되었다면 반입할 수 있다. 이러한 장비의 사용 및 소독은 오염관리전략에 포함되어야 한다.

차. 청정실 갱의 및 수세 방법은 청정실 복장 오염 또는 청정구역으로의 오염물질 유입을 최소화하기 위해 규정된 서면 절차를 따라야 한다.

카. 작업복과 그 품질은 공정 및 작업구역의 등급에 적절해야 한다. 작업복은 제품을 오염에서 보호할 수 있도록 착용해야 한다. 제품으로부터 작업자를 보호하기 위해 복장을 선택한 경우에도, 제품오염 방지에 영향을 미치지 않아야 한다. 갱의 직전 및 직후에 작업복이 청결하고 완전한지 육안으로 확인해야 한다. 또한 청정실에서 나가는 즉시 작업복의 완전성을 점검해야 한다. 멸균된 작업복과 눈 보호용구의 경우 처리가 완료되었는지, 설정된 멸균 유지 시간 내에 있는지, 사용 전에 포장이 완전한지 육안 검사하도록 특별한 주의를 기울여야 한다. 재사용이 가능한 작업복(눈 보호용구 포함)은 손상된 경우에 교체하거나 적격성평가 시 설정한 주기에 따라 교체하여야 한다. 작업복 적격성평가 시 육안검사만으로 식별할 수 없는 작업복 손상 등을 포함하여 필요한 모든 작업복 시험 요건을 고려해야 한다.

타. 작업원의 움직임으로 인한 입자발생을 방지할 수 있는 작업복을 선택해야 한다.

파. 청정등급별로 요구되는 작업복에 대한 설명은 다음과 같다.

- 1) B등급(A등급 내 출입 및 간접 포함): 멸균된 작업복 안에 적절한 전용 작업복을 입어야 한다. 멸균된 작업복 착용 시 적절히 멸균된 비분말형 고무 또는 플라스틱 장갑을 착용해야 한다. 멸균된 일체형모자는 머리카락 전체(얼굴 털 포함)를 가려야 하고 해당 작업복 나머지 부분과 분리되는 부분은 멸균 작업복의 목 부분 안으로 밀어 넣어야 한다. 얼굴 전체를 감싸고, 비말 및 입자가 배출되지 않도록 멸균된 안면 마스크 및 눈 보호용구(예: 고글)를 착용해야 한다. 적절하게 멸균된 신발(오버부츠 등)을 착용해야 한다. 바지 하단은 신발 안으로 밀어 넣어야 한다. 작업복 소매는 갱의 시 착용한 첫 번째 멸균 장갑 위에 착용한 두 번째 멸균 장갑 안으로 밀어 넣어야 한다. 보호용 작업복은

섬유나 입자의 발생을 최소화하고, 몸에서 떨어진 입자가 바깥으로 배출되지 않도록 차단할 수 있어야 한다. 작업복 적격성 평가 시 작업복의 입자 발생 및 차단 효율성을 평가해야 한다. 작업자가 작업복의 외부표면에 접촉 없이 갱의하고 작업복이 바닥에 닿지 않도록 작업복을 포장하고 접어야 한다.

2) C등급: 머리카락, 턱수염 및 콧수염을 가려야 한다. 목 부분이 길고 손목 부분을 조일 수 있는 일체형 또는 투피스형 바지 작업복과 적절하게 소독된 신발 또는 덧신을 착용해야 한다. 해당 복장은 섬유 및 입자 발생을 최소화해야 한다.

3) D등급: 머리카락, 턱수염 및 콧수염을 가려야 한다. 일반 보호용 작업복과 적절하게 소독된 신발 또는 덧신을 착용해야 한다. 청정구역 외부로부터 오염물질 유입을 방지하기 위해 적절한 조치를 취해야 한다.

4) C등급 및 D등급 구역에서 오염관리전략에서 규정한 오염 위험성이 있다고 간주되는 활동을 수행하는 경우 장갑과 안면 마스크 등 추가 갱의가 필요할 수 있다.

하. 작업복의 청결을 유지하기 위해 적절한 청정 등급의 갱의실에서 청정실 작업복을 갱의해야 한다. 양말을 포함한 외부 의류(개인 속옷 제외)를 B등급 및 C등급 구역으로 직접 이어지는 갱의실 내에 반입해서는 안 된다. B등급 및 C등급 갱의실 출입 전, 팔과 다리 전체를 덮는 일체형 또는 투피스 작업복과 발을 덮는 작업용 양말을 착용해야 한다. 작업복과 작업용 양말은 갱의 구역 또는 공정에 오염 위험성이 없어야 한다.

거. A등급 또는 B등급 구역에 출입하는 모든 작업원은 출입 시마다 적절한 치수의 청결하고 멸균된 보호복(눈 보호용구 및 마스크 포함)을 착용해야 한다. 교대 근무 중 멸균 작업복을 교체 전까지 착용할 수 있는 최대 기간은 작업복 적격성평가의 일환으로 규정되어야 한다.

너. 장갑은 작업 중에 정기적으로 소독해야 한다. 작업복 및 장갑이 손상되었거나 제품을 오염시킬 위험이 있는 경우 즉시 교체해야 한다.

더. 재사용 가능한 청정구역 작업복은 생산공정과 적절히 분리된 세탁 시설에서 세탁해야 하며, 반복 세탁 중 의류가 손상되거나 섬유 또는 입자로 인해 오염되지 않도록 검증된 공정으로 해야 한다. 세탁 시설은 오염 또는 교차 오염 위험이 없어야 한다. 작업복을 부적절하게 취급하면 섬유에 손상을 입혀 입자가 떨어질 위험을 높일 수 있다. 작업복을 세탁한 뒤 포장하기 전에 손상 여부와 청결도를 육안으로 검사해야 한다. 작업복 관리 절차는 작업복 적격성평가의 일부로 평가 및

결정되어야 하며 최대 세탁 횟수 및 멸균 주기를 포함해야 한다.

러. 특히 무균공정을 수행 중인 경우 청정구역 내 중요하지 않은 생산공정 관련 작업을 최소화해야 한다. 작업원은 격렬한 활동으로 인해 입자 및 유기체가 과도하게 발생되지 않도록 통제되고 체계적인 방식으로 천천히 움직여야 한다. 무균 작업을 수행하는 작업원은 청정도가 낮은 공기가 중요 구역으로 유입될 수 있는 공기흐름 변화가 발생하지 않도록 하기 위해 항상 무균작업 기술(aseptic techniques)을 준수하여야 한다. 중요 구역에 인접하여 이동하는 것은 제한되어야 하며 단일방향(퍼스트에어) 공기흐름을 방해하지 않아야 한다. 공기흐름 시각화 연구 검토를 교육훈련 프로그램의 일부로 고려해야 한다.

8. 제조 및 구체적인 기술

8.1 최종멸균제품

가. 제품이 적절하게 멸균되도록 미립자, 미생물, 엔도톡신 및 발열성물질로 인한 오염 위험을 줄이기 위해, 구성품 및 원료의 준비 작업은 최소한 D 등급의 청정실에서 수행해야 한다. 제품의 미생물 오염 위험이 높거나 비정상적으로 존재하는 경우(예: 제품이 미생물 성장을 촉진시키는 경우, 제품이 충전될 때까지 오랜 기간 보관되어야 하는 경우 또는 제품이 대부분 밀폐 용기 내에서 처리되지 않는 경우)에는 준비 작업을 최소한 C등급 환경에서 수행해야 한다. 연고제, 크림제, 현탁제, 유제의 준비 작업은 최종 멸균 전 최소한 C등급 환경에서 시행되어야 한다.

나. 1차 포장 용기 및 구성품은 미립자, 엔도톡신, 발열성물질 및 바이오버든 오염을 적절히 관리하도록 검증된 절차를 통해 세척해야 한다.

다. 최종멸균제품의 충전작업은 최소한 C등급 환경에서 수행해야 한다.

라. 충전 작업이 느리거나, 용기 입구가 넓거나, 밀봉되기까지 몇 초 이상 동안 어쩔 수 없이 노출되는 경우 등 오염관리전략에 따라 제품에 비정상적인 오염 위험성이 있는 것으로 확인되는 경우, 제품 충전은 A등급 구역에서 수행해야 하며, 주변 환경은 최소한 C등급이어야 한다.

마. 최종 제품 용기에서 충전하기 전에 바이오버든 수준 및 미립자 수를 줄이도록 가능한 경우 벌크 용액 공정에 미생물 제거 필터를 사용하는 여과 단계를 포함하고 조제 및 충전 간의 최대 허용 시간이 설정되어야 한다.

바. 청정등급별 작업의 예

등급	최종멸균제품 작업의 예
A	제품 충전(특히 위험한 경우)
C	용액 조제(특히 위험한 경우), 제품 충전
D	후속 충전 작업을 위한 용액 조제 및 원자재 준비

8.2 무균작업준비 및 무균공정

가. 무균공정은 명확히 규정되어야 한다. 무균공정과 연관된 위험과 모든 관련 요구 사항은 확인, 평가, 적합하게 관리되어야 한다. 이러한 관리(방안)에 대한 허용기준, 모니터링 요건 및 유효성 검토 내용을 해당 제조소의 오염관리전략에 명시해야 한다. 이러한 위험의 관리 방법 및 절차를 기술하고 이행해야 한다. 허용된 잔류 위험을 공식적으로 문서화해야 한다.

나. 각 제조소의 오염관리전략에 따라 무균 환경 준비작업 및 모든 공정 단계 중에 (벌크제품 멸균 전후 단계 등), 그리고 제품을 최종 용기에 밀봉하기 전까지 미립자, 미생물, 엔도톡신 및 발열성물질 오염을 최소화하기 위한 예방책을 시행해야 한다. 청정실 내에서 미립자 및 섬유를 유발하기 쉬운 물질을 최소화해야 한다.

다. A등급 환경에 대한 중요 간섭의 필요성을 줄이고 오염 위험성을 최소화하기 위해 가능한 경우 랍스(RABS), 아이솔레이터 또는 기타 시스템과 같은 설비의 사용을 고려해야 한다. 사람에 의한 직접적인 중요 간섭을 제거하기 위해 로봇 및 공정 자동화도 고려할 수 있다(예: 건열 터널, 자동화된 동결건조기 적재, 증기멸균장치(SIP)).

라. 청정등급별 작업의 예

등급	무균작업준비 및 무균공정 작업의 예
A	- 충전 설비의 무균 조립 - 최종 멸균등급필터 이후 무균 상태(멸균된 제품 접촉 표면이 노출된)에서 조작된 연결부. 이 연결부는 가능할 때마다 증기멸균(Steam-in-place) 하여야 함. - 무균 조제 및 무균 혼합 - 무균 벌크제품과 무균 용기 및 마개의 보급 - 멸균기에서 보호장치가 없는(예: 포장되지 않은) 물품의 제거 및 냉각 - 무균충전라인에 포장되지 않은 상태의 멸균된 1차 포장 구성품의 준비 및 운반 - 무균 충전, 앰플이나 바이알 마개와 같은 용기 밀봉, 마개가 없거나 부분적으로 마개가 닫힌 바이알의 이송 - 동결건조기에 적재
B	- A등급에 대한 주변 환경 지원(아이슬레이터 안에 있지 않은 경우) - 구성품, 설비, 보조 물품을 A등급으로 이동시키기 위해 주변 환경으로부터 보호하면서 운반 또는 준비
C	- 검체 채취, 분배 등 여과된 용액 조제
D	- 설비 세척 - 세척 후 구성품, 설비, 부속품 처리 - 멸균 전 세척한 구성품, 설비, 부속품을 헤파필터로 여과된 공기흐름의 보호 아래에서 조립 - 무균연결장치를 사용하여 밀폐 및 멸균된 일회용시스템(SUS) 조립

마. 최종 제형이 여과될 수 없는 무균제품의 경우 다음 사항을 고려해야 한다.

- 1) 모든 제품 및 구성품에 접촉하는 설비는 사용 전에 멸균해야 한다.
- 2) 모든 원료약품 또는 중간체를 멸균하여 무균적으로 투입해야 한다.
- 3) 벌크 용액 또는 중간체는 멸균해야 한다.

바. 직접적 또는 간접적으로 제품과 접촉하는 설비, 구성품 및 부속품에 대해 멸균 후 포장 해체, 조립 및 준비는 무균공정으로 처리하여야 하며, 주변 환경이 B등급인 A등급에서 수행되어야 한다. 멸균 제품의 충전 라인 조립 및 충전은 무균 공정으로 처리하여야 하며, 주변 환경이 B등급인 A등급에서 수행되어야 한다. 아이슬레이터를 사용하는 경우 주변 환경은 제4.1호다목을 따라야 한다.

사. 연고제, 크림제, 현탁제, 유제 등 무균의약품의 조제 및 충전은 해당 제품 및 구성품이 환경에 노출된 이후에 해당 제품이 여과되지 않거나(멸균등급필터를 통해) 최종 멸균되지 않은 경우 주변 환경이 B등급인 A등급 구역에서 이행되어야 한다. 아이슬레이터 또는 랍스(RABS)를 사용하는 경우 주변 환경은 제4.1호다목을 따라야 한다.

아. 무균연결은 이후에 멸균장치로 멸균하거나 인근 환경으로부터의 오염 가능성을 최소화시키는 무균연결장치를 사용하지 않는 한 주변 환경이 B등급 배경인 A등급 구역에서 시행되어야 한다. 무균연결장치는 오염 위험을 완화하도록 설계되어야 한다. 아이솔레이터를 사용하는 경우, 주변 환경은 제4.1호다목을 따라야 한다. 무균 연결을 적절히 평가하고 그에 대한 유효성을 입증해야 한다. 무균연결 장치 관련 요건은 제8.14호다목 및 제8.14호라목을 참조한다.

자. 무균 조작(비무균연결장치 포함)은 미리 조립되고 멸균된 설비와 같은 엔지니어링 설계 솔루션을 활용하여 최소화해야 한다. 가능한 경우 제품과 접촉하는 배관 및 설비는 미리 조립하고 자동멸균장치로 멸균해야 한다.

차. 생산 중에 발생할 수 있는 허용되고 적격한 간섭(내재적 간섭 및 시정 간섭 모두)에 대해 승인 목록이 있어야 한다(제9.5호다목 참조). 간섭은 환경, 공정, 제품의 오염 위험을 효과적으로 최소화할 수 있도록 신중하게 설계되어야 한다. 공기흐름 및 중요 표면과 제품에 대한 모든 영향을 고려하여 간섭을 설계해야 한다. 가능한 엔지니어링 솔루션을 사용하여 간섭 중 작업원의 등장을 최소화해야 한다. 조작 시 멸균 도구의 적절한 사용을 포함하여 무균 기술 표준을 항상 준수해야 한다. 내재적 간섭과 시정 간섭 유형과 수행 방법을 목록화한 절차는 최신 상태를 유지해야 하며, 위험 관리 및 공정 모의작업을 통해 먼저 평가되어야 한다. 검증되지 않은 간섭은 해당 간섭과 관련된 위험을 충분히 고려하고 품질부서의 승인이 있을 경우에 예외적인 상황에서만 사용해야 한다. 시행된 간섭에 대한 세부 사항은 제조업체의 의약품품질시스템에 따라 위험성 평가를 수행하고, 기록하며, 전면적인 조사를 수행해야 한다. 모든 검증되지 않은 간섭은 품질부서에서 철저히 평가하여 제조단위 판정 시 고려해야 한다.

카. 간섭과 작업 정지는 제조기록서에 기록해야 한다. 각각의 작업 정지나 간섭은 관련된 시간, 해당하는 기간과 참여한 작업원에 대한 정보를 포함하여 충분히 문서화하여야 한다(제9.5호다목 참조).

타. 다음 각 항목과 같은 무균 작업준비 및 무균공정의 단계별 시간은 최소화 시켜야 하며, 정하여 검증된 최대 허용 시간 이내로 제한해야 한다.

- 1) 설비, 구성품 및 세척 용기에 대한 건조와 멸균 사이의 유지 시간
- 2) 멸균된 설비, 구성품 및 용기에 대한 사용 전 유지시간, 충전 또는 조립하는 동안 유지 시간
- 3) 랍스(RABS) 또는 아이솔레이터와 같이 오염이 제거된 환경에 대한 사용 전 유지 시간

4) 제품의 작업준비 시작부터 무균 충전공정을 완료하여 멸균 또는 미생물 제거 필터를 통한 여과(적용 가능한 경우)까지 걸리는 시간. 제품의 조성 및 규정된 보관 방법을 고려하여 각 제품에 대한 최대 허용 시간을 설정해야 한다.

5) 멸균된 제품에 대한 충전 전까지 유지 시간

6) 무균 공정 시간

7) 충전 시간

파. 청정실에서의 작업원 행동을 포함하여 공정 작업이 올바르게 수행되고 있음을 확인하고 부적절한 작업이 감지되면 이를 관리할 수 있도록, 무균 공정에 특화된 전문 지식을 보유한 작업원이 무균작업(무균공정모의시험 포함)을 정기적으로 관찰해야 한다.

8.3 무균 제품의 최종 공정

가. 개방된 1차 포장 용기는 마개가 완전히 삽입될 때까지 제4.1호다목에서 설명한 바와 같이 적절한 주변 환경을 가진 A등급 조건 하에서 보관되어야 한다. 부분적으로 마개가 삽입된 바이알 또는 프리필드 시린지는 제8.13호바목을 따른다.

나. 적절히 검증된 방법으로 최종 용기를 밀봉해야 한다. BFS, FFS, 소용량 및 대용량 수액백(SVP & LVP), 유리 또는 플라스틱 앰플 등 용융작업(fusion)으로 밀봉하는 최종 용기의 경우 밀봉의 완전성에 영향을 미치는 중요 파라미터와 변수에 대해 평가, 설정, 효과적인 관리 및 공정 중 모니터링을 실시해야 한다. 유리 앰플, BFS 용기, 소용량 용기(100 ml 이하)의 경우 100% 완전성 시험을 거쳐야 한다. 용융작업으로 밀봉하는 대용량 용기(100 ml 초과)의 경우 과학적으로 정당화되고 기존 절차의 일관성과 높은 수준의 공정 관리를 보여주는 데이터에 근거할 경우 검체 채취를 축소할 수 있다. 육안검사는 적합한 완전성 시험 방법으로 고려될 수 없음을 유념해야 한다.

다. 용융작업이 아닌 다른 시스템을 사용하는 제품의 검체를 채취하고 검증된 방법을 통해 완전성을 확인해야 한다. 사용 중인 용기 및 밀폐 시스템에 대한 지식과 경험을 기반으로 시험 주기를 설정해야 한다. 과학적으로 타당한 검체 채취 계획을 사용해야 한다. 공급업체 관리, 포장자재 규격 및 공정 지식 등의 정보를 기반으로 검체 크기를 정해야 한다.

라. 진공상태에서 밀봉된 용기는 출하 전 적절하게 미리 선정된 기간 이후와 제품

의 유효기간 동안 진공 유지상태에 대한 시험을 거쳐야 한다.

마. 용기 마개 완전성 밸리데이션 시 용기의 완전성에 부정적인 영향을 미칠 수 있는 운송 또는 선적 요건(예: 감압 또는 극한 기온)을 고려해야 한다.

바. 바이알 캡을 씌우는 작업(crimping)에 사용된 설비가 다량의 입자를 발생시키는 경우 적절한 공기 배출 장치를 구비하고 물리적으로 분리된 작업대에 해당 설비를 설치하는 등 입자로 인한 오염을 막기 위한 조치를 취해야 한다.

사. 무균 충전된 제품의 바이알 캡핑(capping)은 멸균된 캡을 사용하여 무균 공정으로 수행하거나, 무균 공정 구역 밖에서 청정공정으로 수행할 수 있다. 후자의 방식이 채택된 경우 무균 공정 구역을 벗어나는 지점까지 A등급 조건으로 바이알을 보호하여야 하며 이후 캡이 씌워지기 전까지 A등급 공기를 공급하여 타전된 바이알을 보호해야 한다. A등급 공기의 공급을 지원하는 주변 환경은 최소한 D등급 요건을 충족해야 한다. 캡핑이 수동으로 수행되는 경우에는, 적절히 설계된 아이솔레이터나 주변 환경이 B등급인 A등급 구역과 같은, A등급 조건에서 수행되어야 한다.

아. A등급 공기의 공급을 통해 보호되는 청정공정으로 무균 충전된 제품의 마개에 대한 캡핑을 수행하는 경우, 마개가 누락되거나 위치에서 벗어난 바이알은 캡핑 전에 부적합으로 처리해야 한다. 마개 높이를 감지하기 위해 적절히 검증되고 자동화된 방법을 마련해야 한다. 캡핑 작업 구역에서 작업원 간섭이 필요한 경우, 바이알과의 직접적인 접촉을 방지하고 오염을 최소화하기 위해 적절한 기술적 방법 및 조직적 방법을 사용해야 한다. 랍스(RABS) 및 아이솔레이터는 필요한 조건을 보장하는데 도움이 될 수 있다.

자. 모든 주사제의 충전된 용기들은 외부적 요인으로 인한 오염 또는 기타 결함에 대해 개별적으로 검사되어야 한다. 결함 분류와 중요도는 적격성평가 시 결정되어야 하며 위험성과 종래의 이력에 대한 지식을 기반으로 결함 분류 및 중요도를 결정해야 한다. 고려해야 할 요인들은 환자에 미칠 수 있는 결함의 잠재적 영향과 투여 경로를 포함하지만 그에 국한되지는 않는다. 여러 결함 유형을 분류하고 제조단위 성능을 분석해야 한다. 공정 시 확인되는 일반적인 결함 수와 비교하여(정기 및 경향 데이터 기반) 비정상적인 수준의 결함이 있는 제조단위의 경우 조사를 실시해야 한다. 모든 등급의 결함을 포착하는 결함 라이브러리를 구축하고 유지관리해야 한다. 결함 라이브러리는 생산 및 품질보증 관련 작업원의 교육에 사용해야 한다. 적합 용기에 대한 추후 검체 채취 및 검사 시 중요 결함이 확인되지 않아야 한다. 추후 확인되는 모든 중요 결함은 기존의 검사 절차의 실패를 의미하므로 그에 대한 조사를 실시해야 한다.

차. 수동검사를 하는 경우 적합하게 관리된 조명 및 배경 조건 하에서 실시해야 한다. 검사 속도는 적절히 통제되고 검증되어야 한다. 검사를 수행하는 작업원은 최소 1년에 한번 육안검사 적격성평가(교정용 렌즈를 일반적으로 착용하는 경우 착용하고 평가 진행)를 받아야 한다. 제조업체의 결함 라이브러리 세트에서 채취한 적절한 검체를 사용하고 최악의 시나리오(예: 검사 시간, 컨베이어 시스템으로 제품이 작업원에게 이송되는 경우 라인 속도, 용기 크기 또는 피로감)를 고려하여 적격성평가를 시행하고 시력 검사 또한 평가 대상으로 고려해야 한다. 작업원에 대한 방해요소를 최소화시키고 검사 시 적절한 기간 동안 자주 휴식을 취할 수 있도록 해야 한다.

카. 자동화된 검사 방식을 사용하는 경우 해당 공정은 결함(제품의 품질, 안전성에 영향을 미칠 수 있는 결함)을 감지하기 위해 검증되어야 하고 수동 검사 방법과 동일하거나 더 효과적이어야 한다. 설비 성능은 가동 전 및 제조단위 전체에서 정기적인 간격으로 대표 결함을 사용하여 검증되어야 한다.

타. 검사 결과를 기록하고 결함 유형 및 개수에 대한 경향을 파악해야 한다. 통계 원칙을 기반으로 다양한 결함 유형에 대한 부적합 수준에 대한 경향도 파악해야 한다. 이상 경향이 확인될 경우 조사의 일부로 시판되고 있는 제품에 미치는 영향을 평가해야 한다.

8.4 멸균

가. 가능한 경우 완제품은 검증되어 관리되는 멸균공정을 사용하여 최종 멸균해야 한다. 이는 검증되어 관리되는 멸균여과공정이나 무균공정 보다 무균성을 더 크게 보장하기 때문이다. 제품을 최종 멸균할 수 없는 경우 무균성 보증을 더 향상시키기 위해 무균공정과 함께 무균공정 이후 최종 열처리를 고려해야 한다.

나. 멸균에 사용되는 설비의 선정, 설계 및 설치 위치와, 멸균주기(프로그램)은 멸균공정의 반복성과 신뢰성을 입증하는 과학적 원리 및 데이터를 기반으로 한다. 모든 매개변수를 정의해야 하고, 중요한 경우 이러한 매개변수를 관리하고, 모니터링하며, 기록해야 한다.

다. 모든 멸균공정은 검증해야 한다. 밸리데이션 연구는 의약품 조성, 보관 조건, 멸균 대상 제품 또는 물질 조제부터 멸균 전까지의 최대 시간을 고려해야 한다. 멸균공정을 채택하기 전에 제품 및 설비에 대한 적합성과 각 적재유형의 모든 부분에서 목표로 한 멸균상태를 일관적으로 달성할 수 있는지 물리적 측정방법 및 적절한 경우 생물학적 지표를 사용하여 검증해야 한다. 효과적인 멸균을 위해 제품 전체와 설비 및 자재 표면에는 필요한 처리를 해야 하고 멸균 공정은 해당 처리작업이 달성되었는지 보증할 수 있도록 설계해야 한다.

라. 채택된 제품 멸균방법이 현재 유효한 공정서에 기술되어 있지 않은 경우 또는 단순한 수성 용액이 아닌 제품에 해당 멸균 방법이 사용된 경우에는 특별한 주의를 기울여야 한다. 가능하면 가열 멸균방법을 선택한다.

마. 모든 멸균공정에 대해 검증된 적재 패턴을 구축하고, 적재패턴은 주기적으로 재검증해야 한다. 전반적인 적재 밸리데이션 전략의 일부로 최대 및 최소 적재량도 고려해야 한다.

바. 멸균공정의 타당성은 위험성을 기반으로 미리 정한 주기마다 검토 및 입증해야 한다. 가열 멸균주기는 최악의 경우로 간주되는 적재 패턴에 대해 최소한 1년에 한번 씩 주기적으로 재검증 되어야 한다. 기타 적재 패턴은 오염관리전략에서 타당한 주기로 검증되어야 한다.

사. 일상적인 운영 매개변수를 설정하고 모든 멸균 공정에 적용해야 한다(예: 물리적 매개변수 및 적재 패턴).

아. 검증된 매개변수에 적합하지 않은 멸균 주기를 감지하기 위한 메커니즘을 구축해야 한다. 실패한 멸균공정 또는 검증된 공정에서 벗어난 멸균(예: 가열주기가 더 길거나 짧은 경우)공정은 조사해야 한다.

자. 적절한 곳에 적합한 생물학적 지표를 위치해 놓는 것은 멸균공정 밸리데이션 지원을 위한 부가적인 방법으로 고려할 수 있다. 제조사의 지침에 따라 생물학적 지표를 보관하고 사용해야 한다. 멸균공정 밸리데이션 지원이나 멸균공정(예: 에틸렌 옥사이드) 모니터링에 생물학적 지표를 사용하는 경우 각 멸균 주기에 대해 양성 대조군으로 검사해야 한다. 생물학적 지표를 사용하는 경우 이로 인해 제조 공정이나 다른 검사 과정에서 미생물 오염이 발생하지 않도록 엄격한 주의를 기울여야 한다. 다른 중요 매개변수 및 공정 설계 요소를 무시하고 생물학적지표 결과만 별개로 사용해서는 안 된다.

차. 생물학적 지표의 신뢰성은 중요하다. 공급자는 적절한 자격을 갖추야 하며 생물학적 지표의 품질을 저하시키지 않도록 운송조건 및 보관조건이 관리되어야 한다. 생물학적 지표의 새로운 제조단위 또는 로트를 사용하기 전에 해당 제조단위의 지표 생물 개체군, 순도 및 특성을 확인해야 한다. 다른 주요 변수(예: D값, Z값 등)에 대해서는 일반적으로 자격을 갖춘 공급자가 제공한 제조단위 성적서로 갈음할 수 있다.

카. 제품, 장비, 구성품에 대해 멸균되지 않은 것과 멸균된 것을 구분할 수 있는 명확한 방법이 있어야 한다. 제품, 기타 장비 또는 구성품을 운반하는 바구니나 트

레이 같은 운반 장비는 제품명, 제조번호, 멸균 여부를 명확하게 표시하거나 전자시스템으로 추적할 수 있어야 한다. 제조단위(또는 나누어진 작은 제조단위(sub lot), 구성품, 장비)가 멸균공정을 거쳤는지 여부를 나타내기 위해 적절한 경우 오토클레이브 테이프 또는 방사선 조사 표시기와 같은 지표를 사용할 수 있다. 그러나 해당 지표는 멸균공정을 거쳤는지 여부를 나타낼 뿐 제품이 무균인지 여부나 요구되는 무균성 보증 수준에 도달했는지 여부를 표시하지는 않는다.

타. 각 멸균 작업마다 멸균 기록을 사용할 수 있어야 한다. 각 멸균주기에는 고유 식별코드가 있어야 한다. 제조단위 출하 절차의 일부로서 그 적합성을 검토 및 승인해야 한다.

파. 요구되는 경우, 특정 물질에 적합하게 검증된 방법으로 물질, 장비 및 구성품을 멸균해야 한다. 재오염을 방지하기 위해 멸균 이후 적합한 보호가 이루어져야 한다. 멸균된 물품을 멸균한 즉시 사용하지 않는 경우 해당 물품은 적절하게 밀봉포장을 하여 보관해야 하며 최대 유지시간을 설정해야 한다. 작업원이 A등급으로 물품을 이송하는 동안 멸균된 포장팩의 완전성과 구성이 보장되어 지속적으로 제품의 무균성이 유지되는 경우(예: 낮은 등급에서 높은 등급으로 제품을 이송할 때 마다 제거할 수 있는 여러 겹의 멸균 포장 커버를 사용) 등의 타당성이 입증된 경우, 여러 겹의 멸균 포장재로 포장된 물품은 청정실에 보관하지 않아도 된다. 멸균된 물품을 밀봉 포장을 하여 보관하려는 경우 해당 포장 공정은 멸균 전에 수행해야 한다.

하. 물질, 장비, 구성품 및 부속품을 밀봉포장을 하여 멸균한 후 A등급 구역으로 이송하려는 경우 적절하고 검증된 방법(예: 에어락 또는 이송 해치)을 사용해야 하며 밀봉포장 외부에 대한 소독을 실시해야 한다. 신속이송시스템(RTP)을 사용하는 것도 고려해야 한다. 이러한 방법들이 A등급 및 B등급 구역의 오염 위험을 효과적으로 관리할 수 있음을 입증해야 하며, 해당 소독 절차는 A등급 및 B등급 구역으로 이송하는 물품의 포장에 대한 오염을 허용 가능한 수준으로 낮출 수 있음을 입증해야 한다.

거. 물질, 장비, 구성품 및 부속품이 밀봉포장이나 밀봉용기에 담겨 멸균되는 경우, 이러한 포장 시스템은 입자, 미생물, 엔도톡신/발열성물질 또는 화학적 오염 위험을 최소화하고 선택한 멸균 방법에 적합한지 적격성평가를 거쳐야 한다. 포장 시스템을 밀봉하는 공정은 검증되어야 한다. 검증 시 멸균 보호용 포장 시스템의 완전성과 멸균 전 최대 유지 시간 및 멸균된 물품의 최대 사용기한을 고려해야 한다. 사용 전에 각 멸균된 물품에 대한 멸균 보호용 포장 시스템의 완전성을 확인해야 한다.

너. 제품에 직접적 또는 간접적으로 접촉하는 부분이 아니며 무균 공정에 필요하지

만 멸균 작업을 수행할 수 없는 물질, 장비, 구성품 및 부속품에 대해서는, 효과적이고 검증된 소독 및 이송 절차를 마련해야 한다. 해당 물품에 소독을 한 경우 다시 오염되지 않도록 보호되어야 한다. 이러한 물품 및 잠재적인 오염 경로에 상당하는 기타 물품은 환경모니터링 프로그램에 포함되어야 한다.

8.5 가열 멸균

가. 각 가열 멸균주기는 적합한 정확도와 정밀도를 지닌 설비를 사용하여 전자시스템 또는 인쇄본으로 기록해야 한다. 해당 시스템에는 멸균주기가 검증된 매개변수 요건을 준수하는지와 멸균 주기가 중단되거나 실패했는지를 감지하기 위해 제어 및 모니터링 장치에 안전장치(safeguard) 및 중복설계(redundancy) 또는 이 중 하나가 있어야 한다(예: 독립된 제어 및 모니터링 시스템에 연결된 다중 또는 이중 탐침 사용).

나. 일상적인 멸균주기 조건(상업 생산 조건)을 올바르게 기록하고 대표하기 위해, 제어 및 기록 또는 각각에 사용하는 온도계 탐침의 위치는 밸리데이션 동안 결정하고 시스템의 설계를 기반으로 선정해야 한다. 밸리데이션 연구는 시스템 제어와 기록용 탐침의 위치에 대한 적절성을 입증할 수 있도록 설계해야 하며, 밸리데이션 동안 동일한 위치에 별도의 모니터링용 온도계 탐침을 두어 시스템제어와 기록용 탐침의 기능과 위치를 검증해야 한다.

다. 적재물품 전체가 요구하는 온도에 도달한 이후에 멸균시간 측정을 시작해야 한다. 적재물 내의 참조 탐침으로 멸균 주기가 조절되는 경우에는 멸균 주기 시작 전에 정해진 온도 범위 내에서 적재 탐침 온도가 조절되도록 특히 주의를 기울여야 한다.

라. 가열 멸균주기의 고온 단계 이후에는 냉각기간 동안에 멸균된 적재물이 오염되지 않도록 주의해야 한다. 제품 또는 멸균된 원자재와 접촉하는 모든 냉각용 액체 또는 가스는 멸균되어야 한다.

마. 매개변수기반 출하가 승인된 경우에는 제품 전주기 밸리데이션과 제조공정의 정기적인 모니터링에 대한 확실한 시스템을 구축해야 한다. 이 시스템은 정기적으로 검토되어야 한다. 매개변수기반 출하와 관련된 추가 사항은 이 고시 [별표 14]에 기재되어 있다.

8.6 습열 멸균

가. 습열 멸균은 증기(직접 또는 간접 접촉)를 사용할 수도 있지만, 다른 멸균 주기 설계로 인해 손상될 수 있는 용기(예: BFS 용기, 플라스틱백 등). 사용가능한 과

열된 용수시스템(캐스케이드 또는 침지 주기)과 같은 다른 시스템도 포함한다.

나. 밀봉용기에 담긴 제품을 제외한 멸균처리 대상 물품은 건조시키고, 공기 제거와 증기 침투가 가능하고 멸균공정 이후 재오염을 방지할 수 있는 보호 포장 시스템으로 포장해야 한다. 모든 적재 물품은 멸균기에서 제거한 직후 건조시켜야 한다. 적재물품의 건조 상태는 멸균공정 허용기준의 일부로서 육안검사를 통해 확인해야 한다.

다. 다공성 멸균주기(내구재)의 경우 공정을 모니터링하기 위해 시간, 압력, 온도를 사용하고 이를 기록해야 한다. 오토클레이브에서 꺼낸 후 멸균된 각 물품의 손상 여부, 포장재의 완전성 및 습기 여부를 검사해야 한다. 목적에 부합하지 않은 모든 물품은 제조 구역에서 제거하고 조사를 수행해야 한다.

라. 사전 진공 멸균주기를 실시할 수 있는 오토클레이브의 경우 전체 멸균 기간 동안 챔버 배수구의 온도를 기록해야 한다. 적절한 경우 적재 탐침을 사용할 수 있으나 제어 시스템은 적재 밸리데이션과 관련된 상태를 유지해야 한다. 증기멸균 장치 시스템의 경우 전체 멸균 기간 동안 적절한 응축수 배수 위치에서 온도를 기록해야 한다.

마. 다공성 멸균주기의 검증은 평형 시간, 노출 시간, 압력 및 온도의 연관성, 노출 중 최소 및 최대 온도 범위에 대한 계산을 포함해야 한다. 유체 멸균주기의 검증은 온도, 시간 및 F_0 또는 이 중 하나를 포함해야 한다. 주요 공정 변수는 명시된 한계기준(적절한 허용치 등)이 있어야 하며, 멸균 검증 및 일상적인 멸균주기 허용 기준의 일부로 확인되어야 한다.

바. 멸균주기 중 진공 단계가 있거나 시스템이 멸균 후에 멸균기 주변 환경보다 낮은 압력으로 다시 돌아가는 경우, 멸균기에 대한 누출시험을 주기적으로 실시(일반적으로 매주)해야 한다.

사. 멸균 공정이 공기 제거(예: 다공성 오토클레이브 적재물, 동결건조기 챔버)를 포함하는 경우 멸균 전과 멸균하는 동안 공기 제거를 적절히 보증해야 한다. 오토클레이브의 경우 공기 제거 시험 사이클(일반적으로 매일 시행됨)이 포함되거나 공기 감지 시스템 사용이 포함되어야 한다. 멸균 처리 대상 적재물은 효과적인 공기 제거를 지원하도록 설계되고 응축수 축적을 방지하도록 자유 배수 방식이어야 한다.

아. BFS 또는 FFS 기술로 만든 용기 등 최종 멸균되는 비강체(non-rigid) 용기의 찌그러짐과 손상은 적절한 멸균주기에 대한 설계 및 관리를 통해 예방해야 한다 (예: 올바른 압력, 가열 및 냉각 속도, 적재 패턴 설정).

자. 멸균을 위해 증기멸균장치 시스템을 사용하는 경우(예: 고정형 배관, 용기, 동결 건조기 챔버용), 시스템의 모든 부분이 요구되는 처리 과정을 거치도록 해당 시스템을 적절히 설계 및 검증해야 한다. 모든 구역이 효과적으로 재현성 있게 멸균되는 것을 보장하도록 일상적 사용 중에 적절한 위치에서 해당 시스템의 온도, 압력, 시간을 모니터링 해야 한다. 최초 및 정기 밸리데이션 중에 이러한 위치가 가열 속도가 가장 느린 위치를 대표하는지와 서로 관련되어 있는지를 입증해야 한다. 증기멸균장치로 시스템을 멸균한 경우 완전성을 유지해야 하며, 필요한 경우 양압 상태를 유지하거나 사용 전에 멸균 환기 필터가 장착되어 있어야 한다.

차. 과열된 용수가 열전달 매체로 사용되는 유체 적재 주기에서 가열된 용수는 필요한 모든 접촉 지점에 일관되게 도달해야 한다. 최초 적격성평가 연구는 전체 적재물의 온도 맵핑을 포함해야 한다. 노즐이(용수가 나오는 곳) 차단되지 않고 배수장치에 잔여물이 남지 않도록 설비를 정기적으로 검사해야 한다.

카. 과열된 용수 오토클레이브에서 유체 적재물의 멸균 밸리데이션은 전체 적재물의 온도 맵핑과 열 침투 및 재현성 연구를 포함해야 한다. 적재물의 모든 부분은 균일하게 가열되어야 하고 지정된 시간 동안 원하는 온도에 도달해야 한다. 정기적인 온도 모니터링 탐침은 적격성평가 중에 확인된 최악의 위치와 연관되어야 한다.

8.7 건열 멸균

가. 건열 멸균은 공기 또는 기체의 고온을 활용하여 제품이나 물품을 멸균한다. 건열 멸균은 특히 엔도톡신 및 발열성물질과 같은 제거하기 어려운 열에 강한 오염물질의 제거에 사용되며, 무균 충전을 위한 자재 준비 시에 자주 사용된다. 제품, 자재 또는 설비가 노출되는 시간-온도 조합은 확립된 한계 기준 내에서 정기적으로 작동할 때 적절하고 재현 가능한 수준의 치사율 및 엔도톡신/발열성물질 제거(또는 비활성화) 또는 이 중 하나를 유발해야 한다. 건열 멸균 공정은 멸균기 또는 연속 터널 공정에서 작동할 수 있다(예: 유리 용기의 멸균 및 발열성물질 제거용).

나. 터널을 통해 적절한 차압과 공기흐름을 유지하여 공기흐름이 A등급 무균 구역의 완전성 및 성능을 보호하도록 멸균 터널 및 발열성물질 제거 터널을 구성해야 한다. 공기 차압 프로파일을 평가해야 한다. 모든 공기흐름 변화의 영향을 평가하여 가열 프로파일 유지를 보장해야 한다. 터널로 공급되는 모든 공기는 적어도 HEPA필터를 거쳐야 하고 필터 완전성을 증명하도록 정기적(최소한 반년마다) 시험을 시행해야 한다. 멸균된 자재와 접촉하는 터널의 모든 부분은 적절히 멸균 또는 소독해야 한다. 밸리데이션이나 일상적인 공정 중에 고려해야 할 중요 공정

매개변수는 다음을 포함하지만 이에 국한되지 않는다.

- 1) 멸균 구역 내 벨트 속도 또는 머무르는 시간(dwell time)
- 2) 온도-최소 및 최대 온도
- 3) 원자재 및 물품의 열 침투
- 4) 열 분포 및 균일성
- 5) 공기 차압 프로파일에 의해 결정되는 공기흐름 - 열 분포 및 침투 연구와 관계됨

다. 구성품 또는 제품이 접촉하는 장비 및 물품의 발열성물질 제거 공정의 일부로 열 공정이 사용된 경우 해당 공정이 적합한 F_h 값을 제공하고 엔도톡신 농도에서 최소 3 log 감소를 초래한다는 사실을 입증하기 위해 밸리데이션 연구를 수행해야 한다. 상기 연구를 통해 이 사실을 입증할 경우, 멸균 여부를 확인하기 위한 추가 요건은 없다.

라. 엔도톡신을 첨가한 용기는 밸리데이션 중에 사용해야 하고 완전히 밀봉된 상태로 주의 깊게 관리해야 한다. 용기는 일반적으로 가공된 재료를 대표해야 한다 (포장 자재의 구성, 다공성, 치수, 이론상 부피와 관련하여). 엔도톡신 정량화 및 회수 효율성도 입증되어야 한다.

마. 일반적으로 건열 오븐은 1차 포장자재, 출발물질 또는 활성물질을 멸균하거나 발열성물질을 제거하는 데 활용되지만 다른 공정에도 사용될 수 있다. 포장의 완전성이 유지되지 않는 한 건열 멸균기 내부는 전체 멸균공정 중과 멸균 후 유지 공정 중에 더 낮은 등급의 청정구역과 관련된 양압으로 유지되어야 한다. 건열 멸균기로 유입되는 모든 공기는 HEPA필터를 거쳐야 한다. 적격성 평가 및 일상적 공정 또는 각각에서 고려해야 할 중요 공정 변수는 다음을 포함하지만 이에 국한되지 않는다.

- 1) 온도
- 2) 노출 기간(시간)
- 3) 챔버 압력(과압력이 유지되는 경우)
- 4) 공기 속도

5) 전열 멸균기 내 공기 품질

6) 원자재 및 물품의 열 침투(스팟 가열이 느낌)

7) 열 분포 및 균일성

8) 최소 및 최대 적재물을 포함하여, 멸균처리 대상이거나 발열성물질 제거 대상인 물품의 적재 패턴 및 구성

8.8 방사선 멸균

가. 방사선 멸균은 열에 민감한 원자재 및 제품의 멸균에 주로 사용된다. 자외선 조사는 허용가능한 멸균 방법이 아니다. 전리방사선 멸균에 관한 구체적인 사항은 이 고시 [별표 10]을 따른다.

나. 밸리데이션 절차는 제품 및 포장재의 밀도 차이에 따른 영향을 고려해야 한다.

8.9 에틸렌 옥사이드(EO) 멸균

가. 이 방법은 다른 멸균방법을 사용할 수 없는 경우에만 사용한다. 공정 밸리데이션을 수행할 때, 에틸렌 옥사이드(EO) 멸균이 제품에 해로운 영향을 전혀 미치지 않는다는 것과 가스 제거를 위해 허용된 조건 및 시간 내에 해당 제품이나 물품 별로 정해진 허용 한계기준 이내로 에틸렌 옥사이드(EO) 잔류 가스와 반응산물을 제거할 수 있다는 것을 증명하여야 한다.

나. 가스와 미생물 세포 간 직접 접촉은 필수적이다. 결정이나 건조 단백질과 같은 물질에 둘러싸인 생물체가 없도록 주의해야 한다. 포장물질의 특성, 다공성, 양이 이 공정에 중대한 영향을 미칠 수 있다.

다. 가스에 노출시키기 전에 물품을 에틸렌 옥사이드(EO) 멸균공정에 필요한 습도 및 온도에 일치시켜야 한다. 멸균을 위한 적재에 증기가 사용되는 경우 적절한 품질을 갖춰야 한다. 이에 필요한 시간은 멸균 처리 이전까지의 시간을 최소화하는 요구와 균형을 맞추어야 한다.

라. 각 멸균주기는 밸리데이션 시행 중에 최악의 위치로 확인된 지정 위치에서 적재물 전체에 걸쳐 분배된 적절한 수의 시험 장치를 사용하고, 적합한 생물학적 지표로 모니터링해야 한다.

마. 멸균공정 밸리데이션 및 정기적인 모니터링의 일부로 고려할 수 있는 중요 공정 변수는 다음을 포함하지만 이에 국한되지 않는다.

- 1) 에틸렌 옥사이드(EO) 가스 농도
- 2) 압력
- 3) 사용한 에틸렌 옥사이드(EO) 가스의 양
- 4) 상대적 습도
- 5) 온도
- 6) 노출 시간

바. 멸균 이후, 에틸렌 옥사이드(EO) 가스 및 반응산물 또는 각각을 포장된 제품에서 정해진 수준으로 제거할 수 있도록 적재물에 공기가 통하게 해야 한다. 환기는 멸균기 챔버나 분리된 환기 챔버 또는 환기실 안에서 발생할 수 있다. 전반적인 에틸렌 옥사이드(EO) 멸균공정 밸리데이션의 일부로 환기 단계를 검증해야 한다.

8.10 최종 용기에 담긴 상태에서 멸균할 수 없는 의약품의 여과

가. 최종 용기에서 멸균이 불가능한 제품의 경우 용액이나 액체는 멸균한 멸균등급 필터(공극 크기는 최대 $0.22\mu\text{m}$ 이며 멸균 여과액을 얻기 위해 적절한 밸리데이션을 거침)로 여과하여 미리 멸균된 용기에 무균 충전을 해야 한다. 사용할 필터의 선택 시 해당 필터가 제품과 호환되는지와 의약품 허가사항에 명시된 것과 같은지 확인해야 한다.(제8.15호마목 참조).

나. 최종 멸균 필터 사용 전에 액체의 바이오버든을 적은 양으로 관리하기 위해 제조 공정 중에 다수의 지점에서 적합한 바이오버든 감소 프리필터 및 멸균등급필터 또는 각각을 사용할 수 있다. 다른 멸균공정에 비해 멸균여과공정은 잠재적인 추가 위험이 있으므로, 가능한 충전지점과 가까운 지점에서 멸균된 멸균등급필터로 추가 여과를 하는 것을 전반적인 오염관리전략의 일부로 고려해야 한다.

다. 프리필터를 포함하여 여과 시스템의 구성품 선택과 여과시스템의 구성품 간 연결 및 배치는 타당성이 입증되고 문서화되어야 하며, 제품의 중요품질속성(CQA)에 근거해야 한다. 여과시스템은 섬유 및 미립자 발생이 최대한 적어야 하고, 허용할 수 없는 수준의 불순물을 발생시키지 않아야 하며, 제품의 품질 및 효능을

변경하는 특성을 지니지 않아야 한다. 이와 유사하게 필터의 특성은 유체에 적합해야 하고 충전 대상 제품으로 인해 부정적인 영향을 받지 않아야 한다. 제품 성분의 흡착 및 필터 자체 물질의 추출/침출을 평가해야 한다(제8.15호마목 참조).

라. 여과 시스템은 다음을 위해 설계해야 한다.

- 1) 밸리데이션을 거친 공정 매개변수 내에서 작업 허용
- 2) 여과액의 무균성 유지
- 3) 최종 멸균등급필터와 제품의 최종 충전 사이에 필요한 무균연결장치 개수 최소화
- 4) 필요한 경우 세척 절차 이행
- 5) 필요한 경우 설비 내에서의 멸균 등 멸균 절차 이행
- 6) 필요한 경우 여과 전후에, 가급적이면 폐쇄형 시스템 내에서(in-place) 0.22 μ m 최종 멸균등급필터에 대한 완전성 시험을 허용한다. 폐쇄형 시스템 내에서 완전성 시험 방법은 제품의 품질에 부정적인 영향을 미치지 않도록 선택해야 한다.

마. 액체의 무균여과는 관련 공정서 요건에 따라 검증해야 한다. 밸리데이션은 제품의 여러 함량이나 다양한 제품 규격에 따라 그룹화할 수 있지만 최악 조건 하에서 이행해야 한다. 그룹화에 대한 근거는 타당성이 입증되어야 하고 문서화해야 한다.

바. 가능한 경우 필터 밸리데이션 중에 여과해야 할 제품을 멸균등급필터 박테리아 제거 시험에 사용해야 한다. 박테리아 제거 시험에 사용하기에 여과할 제품이 적합하지 않은 경우 다른 적합한 대체 제품에 대하여 타당성을 입증하고 시험에 사용해야 한다. 박테리아 제거 시험에 사용된 챌린지 유기체에 대해서도 타당성이 입증되어야 한다.

사. 밸리데이션 중 고려 및 설정해야 하는 여과 매개변수는 다음을 포함하되 이에 국한되지 않는다.

- 1) 필터 완전성 시험에 사용되는 습윤성 유체: 필터 제조업체의 권고사항 및 여과 대상 유체를 기반으로 해야 한다. 적절한 완전성 시험 값의 규격을 설정해야 한다. 제품 외에 유체로 시스템을 세척하거나 현장(in-situ)에서 완전성 시험을

하는 경우 제품 품질에 유해한 영향을 미치지 않도록 적절한 조치를 취한다.

2) 여과공정 조건은 다음을 포함한다.

가) 유체 사전 여과의 유지 시간 및 바이오버튼에 미치는 영향

나) 필요한 경우 유체로 필터 조절

다) 필터가 유체와 접촉한 최대 여과 시간 및 총 시간

라) 최대 작업 압력

마) 유속

바) 최대 여과 양

사) 온도

아) 알려진 양의 벌크 용액을 여과하는 데 걸리는 시간과 필터 전체에 사용하는 차압

아. 검증된 여과 매개변수 유지를 보장하기 위해 정기적인 공정관리를 이행해야 한다. 중요 공정 매개변수의 결과(알려진 용량의 벌크 용액을 여과하는 데 걸리는 최소 시간과 필터 차압을 포함하되 이에 국한되지 않음)를 제조단위 기록에 포함해야 한다. 제조 과정 중 중요 매개변수와 유의한 차이가 있는 경우 문서화하고 조사해야 한다.

자. 멸균된 필터 조립의 완전성은 사용 전에 완전성 시험(필터 사용 전 멸균 후 완전성 시험 또는 PUPSIT)을 통해 입증되어야 하며, 이는 필터 사용 전에 여과를 준비하면서 발생할 수 있는 완전성 침해 및 손실을 확인하기 위함이다. 유체 멸균에 사용하는 멸균등급필터는 필터 하우징에서 필터를 제거하기 전에 사용 후 비파괴 완전성 시험을 거쳐야 한다. 완전성 시험 공정은 검증되어야 하고 시험 결과는 밸리데이션 중 설정된 필터의 미생물 제거 능력과 연관되어야 한다. 사용한 시험의 예시로는 버블포인트(bubble point), 확산 흐름(diffusive flow), 물 침투 또는 압력 유지 시험이 있다. 공정 제약 요인(예: 매우 적은 양의 용액 여과)으로 인해 PUPSIT이 항상 가능하지 않을 수 있다. 이러한 경우 비완전성 여과시스템의 위험성을 완화하기 위해 철저한 위험 평가를 수행하고 적절한 관리로 적합성을 달성한다는 전제 하에 다른 대체 방법을 이행할 수 있다. 이러한 위험 평가에서 고려해야 할 사항은 다음을 포함하지만 이에 국한되지 않는다.

1) 필터 손상 가능성을 최소화하도록 필터 멸균공정에 대한 심층 지식 및 관리

2) 다음을 포함하기 위해 공급체인에 대한 심층 지식 및 관리

가) 계약 멸균 시설

나) 명시된 운송 메커니즘

다) 멸균된 필터 포장(운송 및 보관 중에 필터 손상 방지를 위함)

3) 다음에 대한 심층 공정 지식

가) 미립자 부담 등 특정 제품 유형, 필터 완전성 값에 대한 영향의 위험성 여부(예: 완전성 시험 값이 변경되어 사용 후 필터 완전성 시험 중에 비완전성 필터를 감지하지 못할 가능성)

나) 최종 멸균등급필터 사용 전 사전 여과 및 처리 단계(이 단계는 멸균여과 전에 미립자 부담을 제거하고 제품을 정화함)

차. 중요한 멸균 가스 및 공기에 대한 벤트 필터(제품의 무균성과 직접 연관된)의 완전성은 필터 어셈블리 또는 하우징 안에 남은 필터를 사용 후에 시험하여 확인해야 한다.

카. 중요하지 않은 공기 또는 가스에 대한 벤트 필터의 완전성은 적절한 간격으로 확인 및 기록해야 한다. 가스 필터가 장시간 제자리에 설치되어 있는 경우, 필터를 설치할 때와 교체 전에 완전성 시험을 실시해야 한다. 사용 최대 기간을 명시하고 위험성을 기반으로 모니터링해야 한다(예: 해당하는 경우 허용되는 최대 사용 횟수, 열처리 주기 및 멸균 주기 고려).

타. 가스 여과의 경우, 필터 또는 필터 장비가 의도하지 않게 습해지거나 젖는 것을 방지해야 한다.

파. 특정한 유체의 무균성을 달성하도록 여러 필터가 구성된 시스템으로서 멸균 여과 공정을 검증하는 경우 여과시스템은 단일 멸균 장치로 고려되며 시스템 내 모든 필터는 사용 후에 완전성 검사를 만족스러운 수준으로 통과해야 한다.

하. 다중 여과 시스템(2차 멸균등급필터가 백업 장치로 존재하지만 무균 공정에 하나의 필터만 필요한 것으로 검증된 경우)에서는 1차 멸균등급필터의 사용 후 완

전성 시험을 시행해야 하며, 필터의 완전성이 통합된 것으로 입증된 경우 2차(백업) 필터에 대한 사용 후 완전성 시험은 필요하지 않다. 그러나 1차 필터에 대한 사용 후 완전성 시험을 통과하지 못한 경우, 그 이유에 대한 조사 및 위험평가와 함께 2차(다중) 필터에 대한 사용 후 완전성 시험을 수행해야 한다.

거. 최종 멸균 여과 직전에 벌크 제품에서 바이오버든 검체를 채취해야 한다. 다중 여과 설정(설치)을 사용하는 경우, 첫 번째 필터 앞에 설정해야 한다. 검체 채취 시스템은 오염원이 유입되지 않도록 설계해야 한다.

너. 하나의 제조단위에 대한 처리 과정이 끝나면 멸균등급필터를 폐기해야 하며, 사용에 대한 밸리데이션을 실시하지 않은 경우 작업일 기준 1일을 초과하여 동일한 필터를 지속적으로 사용하여서는 안 된다.

더. 제품의 캠페인 생산이 오염관리전략에서 적절하게 타당성을 입증하고 검증된 경우 필터 사용자는 다음을 수행해야 한다.

- 1) 특정한 유체의 멸균 여과 공정에 대한 필터 사용기간과 연관된 위험성을 평가하고 문서화한다.
- 2) 특정한 멸균 여과 공정 및 유체에 대한 필터 사용기간이 최종 멸균등급필터의 성능이나 여과액 품질을 침해하지 않는다는 것을 입증하도록 무균공정모의 시험을 포함한 효과적인 밸리데이션 및 적격성평가를 실시하고 문서화한다.
- 3) 검증된 최대 필터 사용기간을 문서화하고 해당 기간을 초과할 경우 필터를 사용하지 않도록 관리한다. 이에 대한 기록서를 유지보관해야 한다.
- 4) 유체 또는 세정제 잔류물로 오염되거나 다른 방식으로 결함이 생긴 필터는 사용하지 않고 제거하도록 관리한다.

8.11 성형/충전/밀봉(FFS) 기술

가. 최종멸균제품에 사용하는 FFS 기계는 제8.1호다목 및 라목의 환경적 요건을 준수해야 한다. 무균제조공정에 사용하는 FFS 기계는 제8.2호라목의 환경적 요건을 준수해야 한다.

나. 자재 조립, 공급 및 처리 과정을 적절히 관리하여 FFS 공정에 사용되는 포장 필름의 오염을 최소화해야 한다. 포장 필름의 중요성으로 인해 공급되는 필름이 명시된 규격을 충족하고 원자재 두께 및 강도, 미생물 및 미립자 오염, 완전성 및 아트워크(artwork) 등 사항을 포함하여 적절한 품질을 갖추도록 절차를 이행

해야 한다. 검체 채취 빈도, 바이오버든, 해당하는 경우 포장 필름 및 관련 자재의 엔도톡신 및 발열성물질 수치를 의약품품질시스템 내에서 규정 및 관리해야 하며 오염관리전략에서 고려해야 한다.

다. 설치, 충전, 밀봉 및 절단 공정 등 설비 작업을 이해하고 평가하는 데 특별히 주의하여 중요 공정 매개변수를 적절히 이해, 검증, 관리 및 모니터링해야 한다.

라. 용기 팽창이나 제품의 충전(overlay) 등에 사용되는 모든 제품 접촉 가스는 가급적 사용점에 가깝도록 적절히 여과되어야 한다. 제6.3호가목 및 제6.3호나목에 제시된 바와 같이 사용된 가스의 품질과 가스 여과 시스템의 효율성을 주기적으로 확인해야 한다.

마. FFS 적격성평가 중 확인된 관리대책은 오염관리전략과 일치해야 한다. 고려해야 할 측면은 다음을 포함하되 이에 국한되지 않는다.

- 1) 중요 구역의 경계선 설정
- 2) 환경 관리 및 모니터링(기계와 기계가 위치한 환경 모두에서)
- 3) 작업원 개의 요건
- 4) 제품 충전 라인 및 여과 시스템(관련된 경우)의 완전성 시험
- 5) 제조단위 또는 충전 캠페인 기간
- 6) 필름 오염 제거 또는 멸균에 필요한 모든 요건을 포함하는 포장 필름의 관리
- 7) 설비의 자동세척장치 및 자동멸균장치(필요한 경우)
- 8) 기계 작업, 설정 및 알람 관리(관련된 경우)

바. FFS에 대한 중요 공정 매개변수는 설비 적격성평가 중 결정되어야 하며 다음을 포함하되 이에 국한되지 않는다.

- 1) 검증된 매개변수에 따른 균일한 포장 치수 및 절단 설정
- 2) 검증된 성형 온도(사전 가열 및 냉각 포함), 적절한 성형 시간 및 압력의 설정, 유지관리 및 모니터링

- 3) 검증된 밀봉 온도, 밀봉 전반의 밀봉 온도 균일성, 밀봉 시간 및 압력의 설정, 유지관리 및 모니터링
- 4) 환경 및 제품 온도
- 5) 포장 밀봉 강도 및 균일성에 대한 제조단위별 시험
- 6) 올바른 충전 용량, 속도 및 균일성 설정
- 7) 장치의 완전성을 손상하지 않기 위한 추가적인 프린트(제조단위 코딩), 엠보싱(embossing) 또는 디보싱(debossing) 설정
- 8) 충전 용기에 대한 완전성 시험 방법 및 매개변수(제8.3호다목 참조)

사. 생산 중 FFS 중요 공정 매개변수 및 설비 작업의 확인, 모니터링 및 기록에 적절한 절차를 적용해야 한다.

아. 작업 절차는 성형 및 밀봉 문제를 감지하고 시정하는 방법을 포함해야 한다. 부적합 처리된 장치 또는 밀봉 문제를 기록 및 조사해야 한다.

자. 위험에 기반한 적절한 유지관리 절차를 확립해야 하며, 이 절차에는 장치 밀봉의 효과성에 있어 중요한 장비 유지관리 및 검사 계획이 포함되어야 한다. 제품 품질에 잠재적인 우려 사항이 있을 것으로 파악된 모든 문제를 기록하고 조사해야 한다.

8.12 블로우/충전/밀봉(BFS) 기술

가. 최종 멸균 제품의 제조에 사용되는 BFS 장비는 최소한 D등급의 환경에 설치해야 한다. 충전 지점은 제8.1호다목 및 라목의 환경 요건을 준수해야 한다.

나. 무균 공정에 사용되는 BFS 기술

- 1) 무균 충전용 셔틀식 장비의 경우 패리슨이 해당 환경에 개방되어 있고, 따라서 패리슨(parison) 압출, 블로우 몰딩 및 밀봉이 진행되는 구역은 중요 구역에서 A등급 조건을 충족해야 한다. 충전작업 환경은 비 작업 시와 작업 시에 생물성 입자 및 총 입자 한계 기준에 대한 A등급 조건을 충족하도록 설계 및 유지관리해야 한다.

- 2) 무균 충전에 사용되는 로터리 타입 장비의 경우 패리슨은 형성된 후 일반적으

로 폐쇄되며, 패리슨 내의 충전 환경은 비 작업 시 및 작업 시에 생물성 입자 및 총 입자 한계 기준에 대한 A등급 조건을 충족하도록 설계 및 유지관리해야 한다.

- 3) 장비는 A등급 및 B등급 작업복을 사용하는 경우 최소한 C등급 환경에 설치해야 한다. C등급 구역에서 A/B등급 작업복을 입은 작업원에 대한 미생물 모니터링은 위험 관리 원칙에 따라 수행되어야 하며 해당 작업원이 수행하는 활동을 고려하여 한계 기준과 모니터링 빈도를 적용해야 한다.

다. 작업 중 고분자 압출 및 절단 시 생성되는 입자와 BFS 설비의 중요 충전 구역 크기가 제한된 점으로 인해 BFS 설비에 대한 작업 중 총 입자 모니터링은 기대되지 않는다. 그러나 충전 공정 환경의 중요 구역이 작업 시 A등급 조건을 충족함을 장비의 설계가 보장한다는 점을 증명할 수 있는 데이터가 이용 가능해야 한다.

라. BFS 공정의 실행 가능한 환경 모니터링은 위험 기반으로 진행해야 하며 이 별표 제9호에 따라 설계해야 한다. 설비 조립 등 중요 공정의 전체 기간 동안 작업 중 실행 가능한 모니터링을 수행해야 한다. 로터리 타입의 BFS 설비의 경우, 중요 충전 구역에 대한 모니터링이 가능하지 않을 수 있다는 점을 인지한다.

마. 환경 관리 및 모니터링 프로그램 이행 시 BFS 공정으로 형성되는 이송 부품 및 복잡한 공기흐름 통로와 공정에 따른 고열 출력 효과를 고려해야 한다(예: 공기흐름 시각화 연구 및 필요한 경우 이에 상응하는 연구를 통해). 환경 모니터링 프로그램은 또한 에어 필터 구성, 에어 필터 완전성, 냉각 시스템 완전성(제6.4호가목 참조), 설비 설계 및 적격성 평가 등의 요인을 고려해야 한다.

바. 몰딩(moulding)한 용기의 압출, 성형 또는 밀봉 중 용기의 중요 표면과 접촉한 공기 또는 기타 가스에 대해 적절한 여과를 이행해야 한다. 이 별표 제6.3호가목 및 나목에 제시된 바와 같이 사용된 가스의 품질과 가스 여과 시스템의 효율성을 주기적으로 검증해야 한다.

사. 미립자 및 고분자 과립의 미생물 오염은 고분자 과립 보관, 검체 채취, 분배 시스템의 적절한 설계, 관리 및 유지를 통해 방지해야 한다.

아. 몰드된 용기에 대한 적절한 무균성을 보장하도록 압출 시스템의 능력을 이해하고 밸리데이션 해야 한다. 검체 채취 빈도, 바이오버든, 해당하는 경우 정제되지 않은 고분자의 엔도톡신 및 발열성물질 수치를 의약품품질시스템 내에서 정의 및 관리해야 하며 오염관리전략에서 고려해야 한다.

자. 충전 또는 압출, 성형 및 밀봉의 중단을 요구하는 간섭과 필요에 따라 기계의 재멸균을 요구하는 간섭에 대해 충전 절차서에 명확히 규정하여 기술해야 하며, 적절한 경우 무균공정모의시험에 포함해야 한다(제9.5호다목, 제9.5호라목, 제9.5호마목 참조).

차. BFS 적격성평가 중 확인된 관리대책은 제조소의 오염관리전략과 일치해야 한다. 고려해야 할 측면은 다음을 포함하되 이에 국한되지 않는다.

- 1) 중요 구역의 경계선 설정
- 2) 환경 관리 및 모니터링(기계와 기계가 위치한 환경 모두에서)
- 3) 작업원 갱의 요건
- 4) 제품 충전 라인 및 여과 시스템의 완전성 시험(관련된 경우)
- 5) 제조단위 또는 충전 캠페인 기간
- 6) 분배 시스템 및 중요 압출 온도를 포함한 고분자 과립의 관리
- 7) 설비의 자동세척장치 및 자동멸균장치(필요한 경우)
- 8) 기계 운전, 설정 및 알람 관리(관련된 경우)

카. BFS에 대한 중요 공정 매개변수는 장비 적격성평가 중 결정되어야 하며 다음을 포함하되 이에 국한되지 않는다.

- 1) 제품 파이프라인 및 충전 바늘(맨드릴)의 자동세척장치 및 자동멸균장치
- 2) 패리슨 두께에 대한 온도, 속도 및 압출기 스로트(throat) 설정 등 압출 매개변수의 설정, 유지관리 및 모니터링
- 3) 제품 안정성에 필요한 경우 냉각물을 포함하여 몰드 온도 설정, 유지관리 및 모니터링
- 4) 몰딩 장치에 추가되는 보조 자재(예: 병 뚜껑)의 준비 및 멸균
- 5) 중요 압출, 이송 및 충전 구역의 환경 관리, 세척, 멸균 및 모니터링

- 6) 용기의 중요 지점에서 포장 벽 두께의 제조단위별 시험
- 7) 올바른 충전 용량, 속도 및 균일성 설정
- 8) 장치 완전성 및 품질이 손상되지 않음을 보장하는 모든 추가 프린팅(제조단위 코딩), 엠보싱 또는 디보싱 설정
- 9) 모든 충전된 용기에 대한 100% 완전성 시험 방법 및 매개변수(제8.3호다목 참조)
- 10) 충전된 장치 주변의 필요없는 플라스틱을 제거하는 데 사용되는 절단기 또는 펀치 설정(플래시 제거)

타. 생산 중 BFS 중요 공정 매개변수 및 설비 작업에 대한 확인, 모니터링 및 기록 시에 적절한 절차를 적용해야 한다.

파. 작업 절차는 블로우, 성형 및 밀봉 문제를 감지하고 시정하는 방법을 포함해야 한다. 부적합 처리된 용기 또는 밀봉 문제를 기록 및 조사해야 한다.

하. BFS 공정이 몰딩된 용기에 구성품을 추가하는 경우(예: LVP 병에 뚜껑 추가), 이러한 구성품은 청정하고 관리된 절차를 통해 적절하게 오염제거 후 공정에 투입되어야 한다.

- 1) 무균공정의 경우, 중요 표면의 멸균성을 보장하기 위해 구성품의 추가는 사전 멸균된 구성품을 사용하며 A등급 조건에서 수행해야 한다.
- 2) 최종멸균제품의 경우, 최종멸균공정 밸리데이션을 통해 멸균 중 젖지 않은 구역을 포함하여 구성품과 몰딩된 용기 사이에 존재하는 모든 중요한 제품 경로의 멸균성을 확인해야 한다.
- 3) 시험 절차는 구성품과 몰딩된 용기의 효과적인 밀봉을 보장하도록 설정되어 검증되어야 한다.

거. 위험에 기반한 적절한 유지관리 절차를 확립해야 하며, 이 절차에는 용기의 밀봉 및 완전성의 효율성에 중요한 물품의 유지관리 및 검사 계획이 포함되어야 한다.

너. 용기 성형 시 사용되는 몰드는 중요 설비로 고려되며, 몰드에 변경 사항이 있는 경우 완제품 용기 완전성을 평가하고 평가 후 필요한 경우 밸리데이션을 통해

입증해야 한다. 제품 품질에 잠재적인 우려 사항이 있을 것으로 파악된 모든 문제를 문서화하고 조사해야 한다.

8.13 동결건조

가. 동결건조는 중요 공정단계이며, 제품이나 원자재의 무균성에 영향을 미칠 수 있는 모든 활동은 멸균된 제품의 무균 작업이 확장된 것으로 간주해야 한다. 제품 충전을 시작으로 동결건조 공정이 완료하기 전까지 미생물 및 미립자 오염을 방지하여 제품 또는 원자재의 무균성을 유지하도록 동결건조 설비 및 공정을 설계해야 한다. 모든 관리 조치는 제조소의 오염관리전략에 따라 결정되어야 한다.

나. 동결건조기 및 관련 장비(예: 트레이, 바이알 지지 고리)의 멸균에 대해 밸리데이션을 실시하고, 무균공정모의시험 중에 멸균 주기 간 유지 시간을 적절히 검증해야 한다(제9.5호나목 참조). 시스템 설계에 따라 동결건조기를 정기적으로 멸균해야 한다. 유지관리 및 세척 이후에 다시 멸균을 시행해야 한다. 멸균된 동결건조기와 관련 설비는 멸균 후에 오염으로부터 보호해야 한다.

다. 동결건조기, 관련 제품 이송, 적재 및 하역 영역은 가능한 작업자 간섭을 최소화하도록 설계되어야 한다. 동결건조기 멸균 빈도는 설계 및 사용 중 시스템 오염과 관련된 위험에 따라 결정하여야 한다. 배리어 기술 분리 없이 수동으로 적재 또는 하역하는 동결건조기는 각 적재작업 전에 매번 멸균하여야 한다. 자동 시스템에 의해 적재 및 하역되거나 폐쇄형 배리어 시스템에 의해 보호되는 동결건조기의 경우 멸균 작업 빈도에 대한 타당성을 입증하고 오염관리전략의 일부로 문서화해야 한다.

라. 동결건조기 시스템의 완전성은 멸균 후와 동결건조 중에 유지되어야 한다. 동결건조기 완전성 유지를 위해 사용하는 필터는 시스템 사용 전 매번 멸균해야 하며, 제조단위 출하의 일부로 완전성 시험 결과를 포함해야 한다. 챔버의 진공 및 누출 완전성 검사 빈도를 문서화하고 동결건조기로의 최대 허용 공기 누출량을 매 주기 시작 시마다 명시하고 확인해야 한다.

마. 동결건조기 트레이가 변형 또는 손상되지 않았음을 보장하도록 정기적으로 확인해야 한다.

바. 적재(및 하역, 이는 동결건조된 물질이 여전히 밀봉되지 않고 노출되는 경우) 설계를 위한 고려사항은 다음을 포함하되 이에 국한되지 않는다.

1) 동결건조기 내 적재 패턴을 명시하고 문서화해야 한다.

- 2) 항상 A등급 조건 하에서 작업원의 직접 간섭을 최소화하기 위해 설계된 방식으로 부분적으로 밀봉된 용기를 동결건조기로 이송해야 한다. 부분적으로 밀봉된 용기 이송에 사용하는 시스템의 청정도를 유지하도록 컨베이어 시스템 또는 이동식 운송 시스템(예: 청정 공기 이송 카트, 이동식 단일방향공기흐름 작업대) 등의 기술을 활용해야 한다. 혹은 밸리데이션이 입증된 경우 A등급에서 밀폐되고 B등급 구역에서 재개봉되지 않은 트레이는 마개가 부분 삽입된 바이알(예: 적절히 밀폐된 박스)을 보호하는 데 사용될 수 있다.
- 3) 운송 장치와 적재 구역의 환기가 공기흐름 패턴에 부정적인 영향을 미쳐서는 안 된다.
- 4) 밀봉되지 않은 용기(부분적으로 밀봉된 바이알 등)는 A등급 조건 하에서 유지 관리되어야 하며, 일반적으로 물리적 배리어 기술이나 다른 적절한 조치를 통해 작업원과 분리해야 한다.
- 5) 동결건조기 챔버 개방 전에 마개가 완전히 삽입되지 않은 경우 동결건조기에서 제거한 제품은 이후 처리작업 중에 A등급 조건을 유지해야 한다.
- 6) 동결건조기에 적재 및 하역 시 사용되는 기구(예: 트레이, 백, 설치장비, 핀셋)는 멸균해야 한다.

8.14 폐쇄형 시스템

가. 폐쇄형 시스템 사용 시 인접한 환경에서 유입된 미생물, 미립자, 화학적 오염의 위험성을 줄일 수 있다. 폐쇄형 시스템은 항상 수동적 조작의 필요성과 관련 위험을 줄이도록 설계되어야 한다.

나. 무균 작업에 사용되는 폐쇄형 시스템의 모든 제품 접촉 표면에 대한 무균성을 보장하는 것이 중요하다. 무균 작업에 사용되는 폐쇄형 시스템을 설계하고 선택할 경우 무균성의 유지를 보장해야 한다. 최종 멸균등급필터 사용 이후 멸균된 제품 통로에 멸균 설비(예: 튜빙, 배관)를 무균적으로 연결하도록 설계해야 한다(예: 무균연결장치).

다. 무균 연결장치에 사용된 자재의 완전성을 보장하도록 적절한 조치를 이행해야 한다. 완전성을 달성하는 방법을 확정하고 이를 오염관리전략에 포함해야 한다. 제품 무균성 침해 위험이 있는 경우 적절한 시스템의 완전성 시험을 고려해야 한다. 공급자 평가에는 시스템의 무균성 손상을 유발할 수 있는 잠재적 고장모드와 관련된 데이터 수집 분석을 포함해야 한다.

라. 폐쇄형 시스템이 위치하는 주변 환경은 시스템 설계 및 수행한 공정에 근거해야 한다. 무균공정 및 폐쇄형 시스템의 완전성이 손상될 위험이 있는 경우, 폐쇄형 시스템은 A등급에 위치해야 한다. 해당 시스템이 모든 용법(예: 압력 시험 및 모니터링 또는 각각)에서 완전성을 유지한다면 더 낮은 등급의 구역에 위치할 수 있다. 청정구역 간 이동은 철저히 평가되어야 한다(제4호차목 참조). 폐쇄형 시스템을 개방할 경우(예: 벌크 제조 라인 유지관리를 위해) 원자재에 적절하게 등급 분류된 구역(예: 최종멸균공정의 경우 C등급, 무균 공정의 경우 A등급)에서 공정을 수행하거나 추가 세척 및 소독(무균 공정의 경우 멸균)을 실시해야 한다.

8.15 일회용 시스템(SUS)

가. 일회용 시스템은 재사용 설비 대체품으로 사용되는 무균의약품의 제조 시에 활용하는 기술이다. 이 시스템은 개별 구성 요소 혹은 백, 필터, 튜빙, 연결장치, 밸브, 보관용 병, 센서 등과 같이 여러 자재들로 구성될 수 있다. 일회용 시스템은 수동개입의 복잡성과 조작의 필요성을 줄이도록 설계되어야 한다.

나. 일회용 시스템과 연관된 특정 위험성은 오염관리전략의 일부로 평가되어야 한다. 이러한 위험성은 다음을 포함하되 이에 국한되지 않는다.

- 1) 제품과 제품이 접촉하는 표면 사이에 상호작용(흡착 또는 침출물 및 추출물)
- 2) 고정형 재사용 시스템과 비교한 시스템의 취약성
- 3) 수동 작업(시스템 검사 및 처리 포함) 및 제작된 연결장치 수와 복잡성 증가
- 4) 조립의 복잡성
- 5) 멸균 등급 필터에 대한 사용 전 사용 후 완전성 시험 수행(제8.10호차목 참조)
- 6) 구멍 및 누출의 위험
- 7) 외부 포장 개봉 시점에 시스템을 침해할 가능성
- 8) 미립자 오염의 위험성

다. 일회용 시스템에 대한 멸균 공정은 검증되어야 하며 시스템 성능에 부정적인 영향을 미치지 않음을 증명해야 한다.

라. 멸균 등 일회용 시스템을 선택 및 사용하는 경우 해당 시스템 공급자의 평가가 중요하다. 무균 일회용 시스템의 경우, 공급자 적격성평가의 일환으로 무균성을 확인해야 하며 각 장치 수령 시 멸균 증거를 확인해야 한다.

마. 제품 접촉 표면과 제품의 흡착 및 반응성은 공정 조건에서 평가되어야 한다.

바. 특히 시스템이 고분자 기반 물질로 형성된 경우 일회용 시스템의 추출 및 침출 프로파일과 제품 품질에 미치는 영향을 평가해야 한다. 추출물 프로파일 데이터의 적용 가능성을 평가하도록 각 자재에 대한 평가를 시행해야 한다. 가공 물질을 흡수할 수 있는 물질 또는 물질 접촉 시간이 장시간인 물질을 포함하여 침출물로 인해 위험이 높은 것으로 고려되는 자재의 경우, 안전성 문제 등을 포함하여 침출물 프로파일 연구 평가를 고려해야 한다. 모의 시험을 거친 처리 조건을 적용하는 경우 실제 처리 조건을 정확하게 반영하고 과학적 근거를 기반으로 해야 한다.

사. 일회용 시스템은 의도된 작업 조건 하에서 공정처리를 통해 완전성을 유지하도록 설계되어야 한다. 정기적인 공정이나 운송 중에 일회용 자재가 더 극한적인 조건(예: 냉동 및 해동 공정)에 노출될 수 있는 경우 해당 자재의 구조적 완전성에 주의를 기울여야 한다. 또한 상기 조건 하에서 무균연결장치(열로 밀봉된 장치 및 기계적으로 밀봉된 장치 모두)의 완전성이 유지됨을 입증해야 한다.

아. 제품 및 공정의 위험성 또는 중요도에 해당하는 일회용 시스템에 대한 허용 기준을 확립하고 이행해야 한다. 일회용 시스템의 각 부품이 승인된 규격에 따라 제조, 공급, 발송되었는지를 수령 즉시 확인해야 한다. 또한 사용 전에 외부 포장에 대한 육안 검사(예: 상자(carton) 외형, 제품 파우치), 라벨 프린트, 첨부 문서 검토(예: 적합 증명서 및 멸균 증명서)를 실시하고 문서화해야 한다.

자. 조립, 연결 등 일회용 시스템의 중요 수동 처리 작업은 무균공정모의시험 중에 적절히 관리되고 확인되어야 한다.

9. 환경 및 공정 모니터링

9.1 일반사항

가. 제조소의 환경 및 공정 모니터링 프로그램은 전반적인 오염관리전략(CCS)의 일부분으로 관리되어야 하고, 미생물 및 미립자 오염의 위험을 최소화하도록 설계된 관리 절차를 모니터링하기 위해 사용된다. 모니터링 시스템의 개별 요소(생물성 입자 및 비생물성 입자, 무균공정모의시험)별 신뢰성은 제한적이다. 따라서 개별 요소만으로 (제조 환경의) 무균성 지표를 판단하지 않도록 유의해야 한다.

개별 요소들을 종합적으로 고려할 때, 해당 결과는 모니터링 중인 시스템의 설계, 밸리데이션, 운용의 신뢰성을 확인하는 데 도움이 된다.

나. 일반적으로 환경 및 공정 모니터링 프로그램은 다음 요소로 구성된다.

- 1) 환경 모니터링 - 총 입자
- 2) 환경 및 작업원 모니터링 - 생물성 입자
- 3) 온도, 상대적 습도 및 기타 특성
- 4) 무균공정모의시험(무균 조건에서 제조된 제품만 해당)

다. 모니터링 시스템에서 얻은 정보는 일상적인 제조단위 출하를 위해 사용되어야 하며, 주기적인 공정 검토 또는 조사 시 평가를 위해 사용되어야 한다. 이는 최종 멸균 및 무균 공정 모두에 적용되나, 그 영향의 중요성은 제품 및 공정 유형에 따라 다를 수 있다.

9.2 환경 및 공정 모니터링

가. 환경 모니터링 프로그램을 확립하고 문서화해야 한다. 환경 모니터링의 목적은 다음과 같다.

- 1) 청정실 및 청정공기장치가 설계 및 규제 요건에 따라 적절한 공기 청정도를 지속적으로 제공한다는 것을 보장한다.
- 2) 제품 품질 위험에 대한 조사 및 평가가 필요한 환경모니터링 한계기준의 이탈을 효과적으로 감지한다.

나. 검체 채취 위치, 모니터링 빈도, 모니터링 방법 및 배양 조건(예: 시간, 온도, 호기성 조건 및 혐기성 조건 또는 각각의 조건) 등에 대한 종합적인 환경 모니터링 프로그램을 확립하기 위해 위험 평가를 수행해야 한다. 이러한 위험 평가는 공정 투입물 및 최종 제품, 시설, 설비, 특정 공정 및 단계의 중요도, 관련 작업, 정기 모니터링 자료, 적격성평가 중에 확보한 모니터링 자료, 환경에서 확인된 일반 미생물군집에 대한 지식을 기반으로 실시해야 한다. 위험 평가는 중요 모니터링 위치, 즉 공정 중 미생물의 존재가 제품 품질에 영향을 미칠 수 있는 위치(예: A등급, 무균공정 구역 및 A등급과 바로 인접한 B등급 구역)에 대한 확인을 포함해야 한다. 공기 시각화 연구와 같은 다른 정보도 고려할 수 있다. 이러한 위험 평가를 정기적으로 검토하여 제조소 환경 모니터링 프로그램의 효과성을

확인해야 한다. 제조소에 대한 경향 분석 및 오염관리전략의 전반적인 맥락에서 모니터링 프로그램을 고려해야 한다.

다. 청정실, 청정공기장치, 작업원에 대한 정기적인 모니터링은 설비 설치 등 공정의 모든 중요 단계에 걸쳐 작업 중에 실시해야 한다.

라. 온도 및 상대습도와 같은 다른 특성들은 제품, 공정, 작업원 요건에 부합하고 규정된 청정도 기준(예: A 또는 B등급)의 유지관리를 뒷받침하는 범위 내에서 관리되어야 한다.

마. A등급 모니터링 시에는 중요 작업 중에 무균공정 조건이 유지되는지를 입증해야 한다. 모니터링은 무균 장비 표면, 용기, 마개, 제품이 가장 높은 오염 위험에 노출되는 위치에서 실시한다. 모니터링 위치 선정과 검체 채취 장치의 방향 및 배치에 대한 타당성이 입증되어야 하고 중요 구역에서 신뢰성 있는 데이터 확보에 적절해야 한다.

바. 검체 채취 방법은 제조공정에 대한 오염 위험을 초래하지 않아야 한다.

사. 생물성 입자 및 총 입자 모니터링의 결과에 대한 적절한 경고 수준 및 조치 한계를 설정해야 한다. 총 입자에 대한 최대 조치 한계는 제9.3호나목에, 생물성 입자에 대한 최대 조치 한계는 제9.4호자목에서 제시하고 있다. 그러나 데이터 경향 분석, 공정 특성을 고려하거나 오염관리전략 내의 결정에 따라 더욱 엄격한 조치 한계가 적용될 수 있다. 총 입자 및 생물성 입자에 대한 경고 수준은 청정실 적격성 평가 결과를 기반으로 확립하고, 지속적인 경향 데이터를 기반으로 주기적으로 검토해야 한다.

아. A등급(총 입자만 해당), B등급, C등급, D등급의 경고 수준은 이상 경향(예: 환경 관리 저해가 나타나는 여러 사건 또는 개별 사건)이 감지 및 조치될 수 있도록 설정되어야 한다.

자. 모니터링 절차는 경향 분석의 접근 방식을 규정해야 한다. 경향 분석은 다음을 포함하되 이에 국한되지 않는다.

1) 조치 한계 또는 경고 수준의 이탈 횟수 증가

2) 연속적인 경고 수준 이탈

3) 주기적이지만 비연속적으로 발생하는 조치 한계 이탈이며 공통 요인이 있는 경우(예: 계획된 예방적 유지관리 이후에 항상 발생하는 개별 이탈)

4) 미생물군집의 변화 및 특정 미생물에 대한 수와 우세종의 변화. 관리가 되지 않고 청정도 저하 시 나타낼 수 있는 미생물 또는 포자 형성 미생물 및 곰팡이 등 관리가 어려울 수 있는 유기체에 특히 주의해야 한다.

차. 효과적인 경향분석을 위해 C등급 및 D등급 청정실의 공정 중 모니터링은 적격성평가 중에 수집된 데이터와 정기 데이터를 기반으로 수행한다. 주의 수준 및 조치 한계의 요건은 시행하는 작업의 특성에 따라 달라진다. 조치 한계는 제9.3 호나목 및 제9.4호자목에서 제시하는 기준보다 더 엄격할 수 있다.

카. 조치 한계를 초과한 경우 작업 절차의 근본 원인 조사, 제품(모니터링과 결과보고 사이에 제조된 제조단위를 포함하여)에 미치는 잠재적 영향 평가, 시정 및 예방 조치 요건을 규정해야 한다. 경고 수준을 초과한 경우 더 이상 환경을 저해하지 않도록 조사 및 필요한 경우 시정조치에 대한 고려사항을 포함하여 작업 절차의 평가 및 후속조치를 규정해야 한다.

9.3 환경 모니터링 - 총 입자

가. 총 입자 모니터링 프로그램은 오염 위험성 평가를 위한 데이터를 확보하고 검증된 상태의 무균 작업 환경을 유지관리하기 위해 확립되어야 한다.

나. 환경 모니터링 시 허용가능한 총 부유입자 농도 한계기준

등급	m ³ 당 최대 허용 총 입자 수 (입자의 크기는 표에 명시된 각 입자의 크기와 같거나 더 크다)			
	비 작업 시		작업 시	
	0.5μm	5μm	0.5μm	5μm
A	3,520	29	3,520	29
B	3,520	29	352,000	2,930
C	352,000	2,930	3,520,000	29,300
D	3,520,000	29,300	근거에 따라 설정 (Not predetermined) ^{주1)}	근거에 따라 설정 (Not predetermined) ^{주1)}

주1) D등급에 대한 “작업 시” 한계 기준은 미리 정하지 않았다. 제조자는 필요한 경우 위험평가 및 일상적인 데이터를 토대로 해당 기준을 설정해야 한다.

참조1) “비 작업 시” 상태에 대해 표에 제공된 총 입자 한계기준은 작업원이 없는 상태에서 적격성평가 동안 정해진 단기 “세척” 기간(참고치는 20분 미만) 이후에 달성되어야 한다(제4.2호자목 참조).

참조2) A등급 내에서 특히 5μm 이상인 매크로 입자 수는 전기적 노이즈, 미광(stray light), 우발적 손상(coincidence loss) 등으로 인해 종종 잘못 측정될 수 있다. 그러나 연속적이거나 주기적으로 해당 입자가 낮은 수준으로 나타나면 이는 잠재적 오염의 징후일 수 있으므로 조사를 실시한다. 이러한 현상들은 작업실 공기 공급 여과시스템의 초기 이상, 장비의 고장, 기계 준비 및 일상적인 작업 동안 불안정한 실행의 징후일 수 있다.

다. A등급에서는 설비 조립을 포함한 중요 공정의 전체 공정 시간 동안 입자 모니터링을 이행해야 한다.

라. A등급 구역은 적합한 검체 유속(최소 분당 28리터)으로 연속적으로 모니터링($0.5\mu\text{m}$ 이상 및 $5\mu\text{m}$ 이상의 입자에 대해)하여 모든 간섭, 일시적 사건과 시스템 저하를 포착한다. 해당 시스템은 잠재적 이탈을 확인하고 시의적절하게 대응할 수 있도록 주기적으로 각 개별 검체 결과를 경고 수준 및 조치 한계와 비교한다. 경고 수준을 초과하는 경우 알람이 작동해야 한다. 추가적인 미생물 모니터링 고려 등 알람에 대한 대응 조치를 작업 절차서에 명시해야 한다.

마. 샘플링 빈도는 줄이더라도 B등급 구역에 유사한 시스템을 사용할 것을 권고한다. B등급 구역에서는 적합한 검체 크기를 가지고 모니터링을 빈번히 수행하여 프로그램이 모든 오염 수준의 증가와 시스템 저하 수준을 포착하도록 한다. 경고 수준을 초과하는 경우 알람이 울려야 한다.

바. 모니터링 시스템 선택 시 생물학적, 화학적 또는 방사선 위해 요소를 유발할 수 있는 제조 작업에 사용되는 물질(예: 살아있는 유기체, 파우더 제품 또는 방사성의약품)로 인한 위험성을 고려해야 한다.

사. 공정으로 인해 오염물질이 발생되고 미립자 계수기가 잠재적으로 손상되거나 위해 요소(예: 살아있는 유기체, 파우더 제품 및 방사선 위해)가 유발되는 경우 사용 빈도 및 전략은 위험에 노출되기 전후로 환경 분류를 보장해야 한다. 공정의 포괄적 모니터링을 확실히 하기 위해 생물성 입자 모니터링 빈도를 증가시키는 것을 고려해야 한다. 뿐만 아니라 모니터링은 모의작업 공정 진행 중에도 실시한다. 이러한 작업은 적절한 간격을 두고 시행해야 한다. 이 접근방식은 오염 관리전략에 명시해야 한다.

아. 자동화 시스템을 이용한 모니터링 검체 크기는 일반적으로 그 시스템의 샘플링 속도와 관계가 있다. 일반적 검체량은 청정실과 청정공기장치의 공식적 분류 시에 사용했던 검체량과 동일할 필요는 없다. 모니터링 검체량에 대한 타당성이 입증되어야 한다.

9.4 환경 및 작업원 모니터링- 생물성 입자

가. 무균작업이 실시되는 곳에서는 장갑, 작업복, 표면에 대한 검체 채취(예:스왑, 표면균), 낙하균, 부유균(volumetric air sampling) 등과 같은 방법을 혼합 사용하여 미생물 모니터링을 자주 실시한다. 사용한 검체 채취 방법은 오염관리전략에서 타당성이 입증되어야 하고 해당 방법이 A 등급과 B 등급의 공기흐름 패턴

에 부정적인 영향을 미치지 않다는 것을 입증해야 한다. 청정실 및 설비 표면은 작업이 끝난 후에 점검해야 한다.

나. 청정실 내부 관리에 영향을 미칠 수 있는 잠재적인 오염 사례를 감지하기 위해 일상적인 생산 작업을 수행하고 있지 않는 청정실(예: 소독 이후, 제조 시작 전, 제조단위 생산 완료 시, 셧다운 기간 이후) 및 사용한 적이 없는 관련 작업실에서도 생물성 입자 모니터링을 수행해야 한다. 사건이 발생한 경우 검체 채취 위치를 추가하여 시정 조치(예: 청소 및 소독)의 효과성을 입증하는데 사용될 수 있다.

다. A등급 구역의 연속적인 공기 중의 생물성 입자 모니터링(예: 부유균 또는 낙하균)은 장비(무균적 설치)의 조립 및 중요 작업 등 중요 공정의 전체 기간 동안 진행해야 한다. B등급 청정실도 무균공정에 미치는 위험성을 기반으로 유사한 접근방법을 고려해야 한다. 모니터링 작업은 모든 간섭, 일시적 사건, 시스템 저하를 포착해야 하며, 모니터링 작업의 간섭으로 유발되는 모든 위험을 피할 수 있는 방법으로 수행해야 한다.

라. 작업원 모니터링의 위치, 종류 및 빈도는 수행하는 작업과 중요 구역에 대한 근접성을 기반으로 위험성 평가를 하여 정한다. 공정 중에 주기적으로 작업원에 대한 검체 채취를 통해 모니터링 한다. 작업원에 대한 검체 채취는 공정을 방해하지 않는 방식으로 실시해야 한다. 특별히 중요 간섭(최소한 장갑, 그러나 해당하는 공정에 따라 갱의 구역 모니터링이 필요할 수 있음)에 참여한 이후 및 B 등급 청정실에서 나갈 때마다 작업원(장갑과 작업복)을 모니터링 해야 한다. 중요 간섭 후 장갑 모니터링을 수행하는 경우, 작업을 계속하기 전에 바깥쪽 장갑은 교체한다. 중요 간섭 후 작업복 모니터링을 수행하는 경우, 청정실에서 추가 작업을 진행하기 전에 작업복을 교체한다.

마. A등급과 B등급 구역에서 작업원에 대한 미생물 모니터링을 실시한다. 공정이 수작업으로 진행되는 경우(예: 무균 혼합 또는 충전), 오염관리전략에서 위험 증가에 대해 타당성을 입증하고 작업복 미생물 모니터링을 강화해야 한다.

바. 제조부서 작업원이 모니터링을 일상적으로 수행하는 경우, 품질부서가 주기적으로 감독을 수행한다(제8.2호과목도 함께 참조).

사. 제조업체는 미생물 오염 문제를 신속하게 감지하고 제품에 대한 위험성을 줄이기 위해 신속 측정법과 같은 적절한 대체 모니터링 시스템 채택을 고려할 수 있다. 이러한 신속하고 자동화된 미생물 모니터링 방법은 이미 확립된 방법에 대한 동등성 또는 우월성을 입증한 뒤에 채택할 수 있다.

아. 검체 채취 방법과 사용하는 장비를 완전히 이해해야 하고, 올바른 작업 및 수집된 결과 해석을 위한 절차서를 마련해야 한다. 선정된 검체 채취 방법의 회수 효율성을 뒷받침하는 데이터가 있어야 한다.

자. 생물성입자 오염에 대한 조치 한계기준

등급	부유균 CFU/m ³	낙하균 (지름 90mm) CFU/4hours ^{주1)}	표면균 (지름 55mm) CFU/plate ^{주2)}	글러브 프린트 다섯 손가락 CFU/glove
A	균 성장 없음(No growth) ^{주3)}			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

주1) A등급 및 B등급 구역에서는 작업 시간(장비 설치 포함)동안 낙하균을 측정해야 하며 최대 4시간 후 필요에 따라 교체해야 한다.(노출 시간은 회복 시험 등 밸리데이션을 기반으로 하고, 사용한 배지의 적합성에 부정적인 영향을 미쳐서는 안됨). C 등급 및 D 등급 구역의 경우, 노출 시간(최대 4시간) 및 노출 빈도는 품질위험관리에 기반해야 한다. 각 낙하균은 4시간 미만 동안 노출시킬 수 있다.

주2) 표면균 기준은 A 등급과 B 등급 구역 내 장비, 작업실과 무균복 표면에 적용된다. 일반적으로 주기적인 작업복 모니터링은 구역의 용도에 따라 C등급과 D등급 구역에서는 요구되지 않을 수 있다.

주3) A등급에서 미생물 성장이 있을 경우 조사를 수행해야 한다.

참조1) 상기 표에 명시된 모니터링 방법의 유형은 예시이며, 제품에 오염 가능성이 있는 경우 전체 중요 공정(예: 무균 라인 설치, 무균 공정, 충전 및 동결건조기 적재)에 걸쳐 정보를 적절한 의도로 제공하는 경우 다른 방법을 사용할 수 있다.

참조2) 문서 전반에 CFU를 사용한 기준이 적용된다. CFU가 아닌 방식으로 결과가 나타나는 새로운 기술을 사용한 경우, 제조업체는 적용한 기준을 과학적으로 입증하고 가능한 경우 CFU와 연관지어야 한다.

차. A등급과 B등급 구역에서 검출되는 미생물은 ‘종(species)’ 수준까지 확인해야 하고 이러한 미생물이 제품 품질에 미치는 잠재적인 영향(영향을 받은 각 제조단위마다)과 전반적인 관리 상태를 평가해야 한다. C등급 및 D등급 구역에서 검출된 미생물에 대한 확인도 고려해야 한다(예: 조치 한계 및 경고 수준을 초과하는 경우 또는 관리가 되지 않음을 보여주는 미생물의 검출 이후, 청정도 저하를 나타내거나 관리가 어려운 포자 형성 미생물 및 곰팡이의 경우와 해당 구역의 전형적인 생물균에 대한 최신의 이해도를 유지하기에 충분한 빈도로 수행).

9.5 무균공정모의시험(배지충전시험)

가. 무균공정 관리의 효과성에 대한 정기적인 입증 방법은 제품 대신 멸균영양배지 및 대체물질 또는 이 중 하나를 사용하는 무균공정모의시험을 포함해야 한다. 무균공정모의시험을 무균공정 또는 무균공정의 양상을 검증하는 주요 수단으로 간주해서는 안 된다. 무균공정의 효과성은 공정 설계, 품질 시스템 및 공정 관리

준수, 교육 및 모니터링 데이터 평가를 통해 판단한다. 무균공정 중 제품의 무균성에 위험을 가하는 상황을 평가할 수 있는 물리적 제품 특징을 재현할 수 있는 배지 또는 대체물질의 성능에 근거하여 적절한 영양배지 및 대체 물질 또는 이 중 하나를 선택해야 한다. 공정단계가 유입된 미생물의 생존에 간접적인 영향을 미칠 수 있는 경우(예: 무균 제조된 반고형제제, 분말제품, 고형 물질, 미소구체, 리포솜 제제 및 기타 제형 중 제품이 냉각/가열/동결건조 된 경우) 최대한 기존 작업을 대신할 수 있는 대체 절차를 마련해야 한다. 완충제 등 대체 물질이 무균 공정모의시험 일부에 사용된 경우 해당 물질은 잠재적 오염물질의 성장을 저해해서는 안 된다.

나. 무균공정모의시험은 일상적인 무균 제조공정을 최대한 가깝게 모방해야 하고 특히 다음을 포함한 모든 중요 제조 단계를 포함해야 한다.

- 1) 무균공정모의시험은 공정에 사용된 물질들의 멸균 및 오염제거 단계 이후부터 용기 밀봉까지 진행된 모든 무균공정을 평가해야 한다.
- 2) 여과가 안되는 제제는 추가적으로 진행되는 모든 무균공정 단계를 평가해야 한다.
- 3) 비활성 환경(inert atmosphere)에서 무균 제조를 시행하는 경우 혐기성 모의시험이 계획되지 않은 한 공정모의시험에서 비활성 가스를 공기로 대체해야 한다.
- 4) 무균 분말제품 투입이 요구되는 공정은 평가 중인 공정에서 사용된 것과 동일한 용기에 허용 가능한 대체물질을 담아 사용한다.
- 5) 개별단위작업(예: 무균 분말제품의 건조, 혼합, 분쇄, 소분과 관련된 공정)에 대한 개별 모의시험은 지양해야 한다. 개별적인 모의시험 시 문서화된 정당한 근거가 뒷받침해야 하며, 각 모의시험을 합한 결과가 전체 공정을 포함할 수 있음을 보장해야 한다.
- 6) 동결건조 제품에 대한 공정모의시험 절차는 최악의 작업 변수를 나타내는 명시되고 문서화되었으며 타당성이 입증된 조건 하에서 충전, 이송, 적재, 챔버 내 대표적 대기 시간, 하역, 밀봉 등 전체 무균공정 단계를 포함해야 한다.
- 7) 동결건조 공정모의시험은 오염물질의 생존 또는 회수에 영향을 미칠 수 있는 경우를 제외하고, 공정의 모든 측면을 모의시험해야 한다. 예를 들어 공정액의 가열이나 실제 동결은 수행하지 않아야 한다. 무균공정모의시험 설계 시 고려해야 할 요인은 가능한 경우 다음을 포함한다.

가) 진공 해제를 위해 질소 또는 기타 가스 대신 공기 사용

나) 동결건조기의 멸균과 사용 사이의 최대 간격 구현

다) 여과 및 동결건조 간 최대 시간 구현

라) 최악의 상황에 대한 양적 측면(예: 많은 수의 트레이 적재, 챔버가 환경에 노출된 경우 최대 적재 시간 구현)

다. 무균공정모의시험은 일반 생산 과정 뿐만 아니라 최악의 상황에서 발생하는 것으로 알려진 다양한 무균 조작 및 간섭을 고려해야 하며 다음 사항도 고려해야 한다.

- 1) 일상적인 공정을 대표하는 내재적 간섭과 시정 간섭 행위는 일상적 무균공정 중 발생하는 것과 유사한 방식과 빈도로 수행되어야 한다.
- 2) 무균공정모의시험 간섭행위의 포함 여부와 빈도는 제품 무균성에 대해 평가된 위험을 기반으로 해야 한다.

라. 무균공정모의시험은 불필요한 오염 위험에 노출되는 작업을 정당화하기 위해 사용되어서는 안된다.

마. 무균공정모의시험 계획 수립 시 다음 사항을 고려해야 한다.

- 1) 용기 크기, 라인 속도 등 관련 변수를 포함하는 최악 조건의 확인 및 해당 조건들이 공정에 미치는 영향. 평가를 통한 결과는 선정된 변수에 대한 타당성을 입증해야 한다.
- 2) 밸리데이션에 사용되는 용기/마개 조합의 대표적인 크기 결정. 공정 동등성이 과학적으로 입증된 여러 다른 제품에 대해 동일한 용기/마개로 구성하는 밸리데이션에 대해 브래케팅(bracketing)이나 매트릭스(matrix) 방법을 고려할 수 있다.
- 3) 무균공정 중에 노출된 무균 제품 및 장비의 최대 허용 시간
- 4) 용기 당 충전량은 무균제품을 직접적으로 오염시킬 수 있는 모든 설비 및 자재 표면과 배지가 접촉한다는 것을 입증할 수 있는 정도여야 한다. 이 충전량은 잠재적 미생물 성장을 뒷받침하고 검사 중에 탁도를 감지할 수 있도록 충분한

헤드스페이스를 제공해야 한다.

- 5) 혐기성 모의시험이 계획되지 않은 한 일상의 무균제조공정에 사용되는 비활성 가스를 공기로 대체하는 요건. 이러한 경우 간헐적인 혐기성 모의시험을 전반적인 밸리테이션 전략에 포함하는 것을 고려해야 한다(제9.5호나목3) 참조).
- 6) 선정된 영양배지는 관련 공정서에 명시된 대표 미생물의 지정된 그룹과 해당 지역에서 분리된 적절한 대표 미생물들이 성장할 수 있어야 한다.
- 7) 미생물 오염 검출 방법을 과학적으로 입증하여 오염을 신뢰성 있게 검출할 수 있다는 것을 보장해야 한다.
- 8) 무균제품 제조에 대한 적절한 조건을 제공하기 위해 공정모의시험은 공정, 간섭을 이행하는 작업원, 작업 교대, 공정 진행의 환경 능력을 시험할 수 있도록 충분한 시간 동안 수행해야 한다.
- 9) 제조업체가 다른 교대조나 연장된 교대조를 운영하는 경우, 무균공정모의시험은 제품 무균성에 위험을 초래하는 것으로 평가되는 교대조 관련 특정 요인(예: 작업원이 청정실에 머물 수 있는 최대 시간 등)을 확인하도록 설계되어야 한다.
- 10) 공정이 지체(예: 근무 교대, 분주용기 재충전, 추가 장비 사용)되어 일반적인 무균 제조 중단(interruption)에 대한 모의시험
- 11) 일상적인 생산 시 요구되는 정도와 전체 공정모의시험 기간에 걸쳐 환경 모니터링을 시행하였는지 입증
- 12) 배리어 기술 사용 또는 무균 활성물질의 제조와 같은 캠페인 생산이 발생하는 경우, 캠페인 시작 및 종료와 연관된 위험을 모의하고 캠페인 생산이 위험을 야기하지 않음을 입증할 수 있도록 공정모의시험을 설계하여 수행해야 한다.
- 13) “생산 종료 시 또는 캠페인 무균공정모의시험” 수행은 추가 보증 및 조사 목적으로 사용할 수 있다. 그러나 이러한 사용은 오염관리전략에서 정당화되어야지 일상적인 무균공정모의시험으로 대체되어서는 안된다. 만약 이 방법이 사용되는 경우, 어떠한 잔류 제품도 잠재적인 미생물 오염 회수에 부정적인 영향을 미치지 않는다는 것을 입증해야 한다.

바. 무균 활성물질의 경우 제조단위 크기는 일상적인 공정을 대표할 수 있을 정도로, 간접 작업의 최악조건을 모의하고 멸균 제품이 접촉할 수 있는 모든 표면을 확인할 수 있을 만큼 커야 한다. 또한 모의시험에 사용된 모든 물질(대체 물질

또는 증식 배지)은 미생물 평가 대상이어야 한다. 모의시험 물질은 공정에 대한 평가를 만족시키기 위해 충분해야 하며 미생물 회수를 방해해서는 안 된다.

사. 무균공정모의시험은 초기 밸리데이션의 일부로 실시해야 하며, 무균 공정에서 발생할 수 있는 모든 교대조를 포함하는 모의시험을 연속 3회 실시할 때 만족스러운 결과가 나와야 한다. 제품의 무균성을 보장하는 데 영향을 미치는 것으로 평가되는 공정 행위, 시설, 서비스 또는 설비에 중대한 변경이 있는 후에도 실시해야 한다(예: 공기조화장치 시스템, 장비의 변경, 공정, 교대 수 및 작업원 수의 변화, 주요 설비의 일시적인 생산 활동 중지(shut down)). 일반적으로 무균공정 모의시험(주기적인 재밸리데이션)은 각 무균공정, 각 충전라인, 각 근무조에 대해 연 2회(약 6개월마다 한번) 수행해야 한다. 각 작업원은 최소 연간 1회 이상 성공적인 무균공정모의시험에 참여해야 한다. 일시적인 생산 활동 중지(shut down) 전의 최종 제조단위 생산 이후나, 오랜 기간의 생산 활동 정지 및 라인 해체나 재배치 전에는 무균공정모의시험을 실시할 것을 고려해야 한다.

아. 수작업(예: 무균 배합 또는 충전)을 수행할 경우, 각 용기, 용기 마개 및 설비 트레인 유형에 대해 각 작업자가 최소 3번 연속으로 성공적인 무균공정모의시험에 참여하여 초기 밸리데이션을 실시하고, 6개월에 한 번 개별 작업자마다 무균 공정모의시험을 실시하여 재밸리데이션 해야 한다. 무균공정모의시험 제조단위 크기는 일상적인 무균 제조공정에 사용되는 제조단위 크기를 모방해야 한다.

자. 무균공정모의시험을 위해 사용된 용기 개수는 무균 제조공정을 대표하는 모든 활동에 대해 유효한 평가를 할 수 있을 만큼 충분하여야 한다. 배지충전 용기 개수는 오염관리전략에서 타당성을 입증하고 명시되어야 한다. 일반적으로 최소 5,000 ~ 10,000개의 용기가 충전된다. 소규모 제조단위(예: 충전용기 5,000개 미만)의 경우, 무균공정모의시험용 용기 개수는 최소한 실제 생산 제조단위 규모와 동일하여야 한다.

차. 충전된 무균공정모의시험 단위용기는 용기의 모든 내부 표면에 배지가 접촉되는 것을 보장하도록 배양하기 전에 교반하거나, 흔들거나 뒤집어야(inverted) 한다. 외관상 불량인 용기나 비파괴 공정 중 관리 검사를 거친 용기를 포함하여 무균공정모의시험의 모든 대상 용기에 대해 배양 및 평가되어야 한다. 공정모의작업 동안 용기가 폐기되고 배양되지 않은 경우, 이는 일상적인 충전 중에 폐기된 단위와 유사해야 하며, 제조 표준작업절차서에 동일한 상황(즉, 간섭 유형, 라인 위치, 명시된 폐기 용기 수)이 명시되어 있어야 한다. 어떠한 경우에도 생산 진행 중에 제거되는 것보다 더 많은 용기가 배지 충전의 간섭 행위 중에 제거되어서는 안 된다. 예시로 셋업(set-up) 공정 후 또는 특정 유형의 간섭 행위 후에 진행되는 일상적인 생산 중에 폐기해야 하는 것들이 포함될 수 있다. 공정을 완전히 이해하고 무균 셋업(set-up) 또는 필수적인 라인 정리 중 오염 위험

을 평가하기 위해 이러한 용기는 일반적으로 별도로 배양되며 무균공정모의시험의 허용 기준에 반드시 포함되지는 않는다.

카. 공정 중에 제품 접촉 표면과 접촉하였으나 폐기되었던 물질이 있는 경우(예: 제품 세정), 폐기 공정이 제품의 무균성에 영향을 미치지 않는다고 명확히 입증되지 않는 한 폐기된 물질도 무균공정모의시험의 일부로 영양배지를 통해 모의작업을 실시하고 배양해야 한다.

타. 충전된 무균공정모의시험 단위용기는 미생물 성장을 육안으로 확인하기 위해 투명한 용기 안에서 배양해야 한다. 제품 용기가 불투명한 경우(예: 갈색 유리, 불투명 플라스틱), 오염을 확인하기 위해 동일한 규격의 투명한 용기로 대체할 수 있다. 동일한 규격의 투명한 용기로 대체 불가능한 경우 미생물 성장을 확인할 수 있도록 적합한 방법을 개발하고 검증해야 한다. 오염된 단위에서 분리된 미생물은 가능성 있는 오염 원인을 파악하기 위해 타당한 경우 종(species) 수준으로 식별해야 한다.

파. 충전된 무균공정모의시험 단위용기는 잠재적인 오염으로부터 가능한 최선의 복구를 위해 불필요한 지연 없이 배양해야 한다. 미생물 오염 검출을 위해 적절한 민감도 수준을 제공하도록 배양 조건 및 기간 선정을 과학적으로 입증하고 검증해야 한다.

하. 배양 완료 시

- 1) 충전된 무균공정모의시험 단위용기는 미생물 오염 검출에 대해 적절히 훈련받고 자격을 갖춘 작업원이 검사해야 한다. 모든 미생물 오염 식별을 용이하게 하는 조건에서 검사를 수행해야 한다.
- 2) 이러한 충전된 무균공정모의시험 용기의 검체는 적절한 범위의 참조 미생물과 적합하게 대표되는 해당 구역에서 분리된 미생물을 활용하여 양성대조시험을 수행해야 한다.

거. 기준은 제로 성장(zero growth)으로 한다. 오염된 단위는 공정모의시험 실패로 결과 처리되어야 하며, 다음의 조치를 취하도록 한다.

- 1) 가장 가능성 있는 근본원인을 파악하기 위한 조사
- 2) 적절한 시정 조치 결정 및 실행
- 3) 공정이 관리 상태로 돌아간 것을 입증하기 위해 연속적으로 성공적인 충분한

횃수의 배지 충전(일반적으로 최소 3회)을 수행해야 한다.

4) 성공적인 마지막 무균공정모의시험 이후 진행된 무균 생산과 관련된 모든 적절한 기록서의 신속한 검토.

가) 검토 결과는 성공적인 마지막 무균공정모의시험 이후 제조된 제조단위에서의 잠재적인 무균 훼손에 대한 위험평가를 포함해야 한다.

나) 그 외 모든 시판되지 않은 제조단위도 조사 대상에 포함해야 한다. 해당 제조단위 출하와 관련한 결정을 내릴 경우 조사 결과를 고려해야 한다.

5) 공정모의시험 실패 이후 라인에서 제조된 모든 제품은 공정모의시험 실패에 대한 성공적인 해결책이 마련될 때까지 격리해야 한다.

6) 근본 원인 조사에서 시험 실패가 작업원의 활동과 관련된 것으로 나타나는 경우, 다시 훈련을 받고 자격을 갖추기 전까지 작업원의 활동을 제한하는 조치를 취해야 한다.

7) 성공적인 재밸리데이션 완료 후에만 생산을 재개해야 한다.

너. 모든 무균공정모의시험 운영은 완전히 문서화하고 처리된 단위(예: 충전된, 배양된, 배양되지 않은 단위)의 조정을 포함해야 한다. 충전되고 배양되지 않은 단위의 정당성이 문서에 포함되어야 한다. 각 간섭 시작과 종료 및 관련된 작업원을 포함하여 무균공정모의시험 중에 진행된 모든 간섭은 기록되어야 한다. 모든 미생물 모니터링 데이터와 그 외 시험 데이터는 무균공정모의시험 제조기록서에 기록되어야 한다.

더. 진행 중인 무균공정모의시험은 문서화된 절차서에서 시판용 제조단위와 동일하게 취급되도록 요구한 상황에서만 중단해야 한다. 이런 경우 조사 행위가 문서화되어야 한다.

러. 다음의 경우 무균공정에 대한 초기 밸리데이션을 다시 실시해야 한다.

1) 특정 무균공정이 오랜 기간동안 진행되지 않은 경우

2) 무균공정에 잠재적인 영향을 미칠 수 있는 공정, 장비, 절차, 환경이 변경되거나 새로운 제품 용기 또는 용기와 마개 조합이 추가된 경우

10. 품질관리

가. 제조공정 설계와 환경 모니터링 체제, 무균제품의 안전성과 미생물학적으로 연관된 사례에 대한 영향 평가 조사를 뒷받침하기 위해 미생물학, 무균보증, 공정 지식에 대한 적절한 교육을 받고 경험이 있는 작업원이 있어야 한다.

나. 모니터링 또는 오염관리전략에 따라 필요한 경우, 원자재, 자재, 완제품의 규격서에는 미생물, 입자 및 엔도톡신/발열성물질 기준에 대한 요건을 포함해야 한다.

다. 무균충전제품과 최종멸균제품의 각 제조단위에 대해 바이오버든 분석을 해야 하고 최종 제조단위 검토 시 그 분석 결과를 고려해야 한다. 최종 멸균등급필터 여과 또는 최종멸균 공정 직전의 바이오버든에 대한 기준이 설정되어야 하며 이는 사용하는 멸균방법의 효율성과 관련이 있다. 최악조건 시나리오(예: 유지 시간 종료 시점)를 대표하도록 검체를 채취해야 한다. 최종 멸균제품에 대한 오버킬(overkill) 멸균 매개변수가 설정되어 있는 경우 바이오버든을 적합하게 계획된 주기로 모니터링해야 한다.

라. 매개변수 출하가 승인된 제품의 경우, 멸균주기 시작 전에 충전된 제품에 대한 멸균 전 바이오버든 모니터링 프로그램을 개발해야 하며 각 제조단위에 대해 바이오버든 분석을 수행해야 한다. 멸균 전에 충전된 장치의 검체 채취 위치는 최악조건 시나리오를 기반으로 하고 해당 제조단위를 대표해야 한다. 바이오버든 시험 중에 확인된 유기체를 식별하고 해당 유기체가 멸균 공정의 효과성에 미치는 영향을 파악해야 한다. 적절한 경우 엔도톡신/발열성물질 수치를 모니터링해야 한다.

마. 완제품에 적용되는 무균시험은 무균성이 보장되는 일련의 중요 관리 조치 중 마지막 단계로 간주해야 한다. 무균시험은 제품 설계, 공정 또는 밸리데이션 매개변수를 충족하지 않는 제품의 무균성을 보장하는 데 사용될 수 없다. 무균시험은 관련 제품에 대해 밸리데이션되어야 한다.

바. 무균시험은 무균 조건 하에서 시행되어야 한다. 무균시험을 위해 채취된 검체는 전체 제조단위를 대표해야 하나, 특히 다음의 경우와 같이 오염 위험성이 가장 높은 것으로 고려되는 제조단위 일부에서 채취한 검체를 포함해야 한다.(참조: 일부 제조공정을 완료하기 위해 하나의 제조단위를 여러 작은 제조단위(sub lot)로 나누어 수행한 경우(예: 최종멸균제품) 나누어진 각 제조단위(sub lot)에 대해 무균시험을 실시해야 한다. 또한 기타 완제품 시험 항목에 대해서 별도의 시험을 실시할 것을 고려해야 한다.)

1) 무균 충전된 제품의 경우, 검체는 제조단위 처음과 끝에 충전된 용기를 포함

해야 한다. 추가 검체(예: 중요 간섭 이후 채취된 검체)는 위험도에 기반하여 고려해야 한다.

2) 최종 용기에서 가열멸균한 제품의 경우 채취한 검체는 최악조건의 위치(예: 개별 멸균작업 시 적재 위치 중 온도가 가장 낮거나 가열 속도가 가장 느릴 수 있는 곳)를 대표해야 한다.

3) 동결건조한 제품의 경우 여러 동결건조 적재물에서 검체를 채취해야 한다.

사. 일부 제품의 경우 사용기한이 무균시험을 완료하기에 너무 짧기 때문에 출하 전에 무균시험 결과를 얻는 것이 불가능할 수도 있다. 이 경우, 확인된 위험을 완화하기 위해 요구되는 공정 설계, 추가 모니터링 또는 대체 시험법에 대한 추가 고려사항을 평가하고 문서화해야 한다.

아. 시험 전 무균 검체의 외부 표면 오염제거에 사용되는 공정(예: 기화된 과산화수소, 자외선)은 시험방법의 민감도 또는 검체의 신뢰성에 부정적인 영향을 미쳐서는 안 된다.

자. 제품 시험에 사용되는 배지는 사용 전에 관련 공정서에 따른 품질관리 시험을 해야 한다. 환경 모니터링 및 무균공정모의시험에 사용되는 배지는 과학적으로 입증되고 지정된 대조 미생물군을 사용하여, 적절히 대표되는 제조소 검출균을 포함하여 사용 전 성장촉진시험을 해야 한다. 배지 품질관리 시험은 일반적으로 최종 사용자에 의해 수행되어야 한다. 위탁 시험 또는 배지 공급업체 시험에 대한 신뢰성은 그 타당성이 입증되어야 하며 이 경우 운송 또는 수송 조건이 철저히 고려되어야 한다.

차. 등급이 분류된 구역에 대한 환경 모니터링 자료 및 경향 자료는 제품 제조단위 인증/출하의 일부로 검토되어야 한다. 환경 모니터링 자료가 경향을 벗어나거나 설정된 기준을 초과할 경우에 이행할 조치를 기술한 문서화된 절차가 있어야 한다. 사용기한이 짧은 제품의 경우 제조 당시의 환경 자료가 유효한 상태가 아닐 수 있다. 이 경우, 가장 최근의 가용 자료를 검토해야 한다. 해당 제품의 제조업체는 신속한 대체 방법의 사용을 고려해야 한다.

카. 신속하고 자동화된 미생물 시험법을 일반 제조공정 목적으로 사용하는 경우 해당 방법은 관련 제품 또는 공정에 대해 밸리데이션되어야 한다.

11. 용어

가. “갱의 적격성평가(Gowning qualification)”란 작업자 개인이 작업복을 정해진

기준에 맞게 착용할 수 있는 능력을 최초 또는 주기적으로 확립하는 프로그램을 말한다.

나. “경고 수준(Alert level)”이란 정상 작업 조건과 검증된 상태에서부터 벗어날 수 있는 추이에 대해 조기 경고를 주기 위해 설정된 조치(예: 미생물 또는 부유 입자 수치)로, 시정 조치를 반드시 이행해야 하는 근거가 되지는 않지만 잠재적인 문제를 해결하기 위해 적절한 정밀조사 및 후속조치를 실시하여야 한다. 경고 수준은 정기 데이터와 적격성평가 경향 자료를 기반으로 설정하며 정기적으로 검토되어야 한다. 경고 수준은 이상 경향, 설정 기준을 초과한 개별 이탈 및 반복 사례 등 여러 매개변수에 근거할 수 있다.

다. “난기류(Turbulent airflow)”란 단일방향이 아닌 공기흐름을 말한다. 청정실 내 난류 공기는 적절하게 청정실을 씻어내리고 적합한 공기 품질의 유지관리를 보장해야 한다.

라. “내재적 간섭(Inherent interventions)”이란 무균공정에서 설치(셋업), 일상적인 작업 및 필요한 경우 모니터링에 필연적으로 수반되는 간섭(예: 무균 조립, 용기 보충, 환경 검체채취)을 말한다. 내재적 간섭은 무균공정을 수행하기 위해서 절차서 또는 작업 지시서에 따라 이루어져야 한다.

마. “단일방향 공기흐름(Unidirectional airflow)”이란 중요 공정 또는 시험 구역으로부터 입자를 지속적으로 제거하도록, 확실하고 균일한 방식으로 충분한 속도로 한 방향으로 이동하는 공기 흐름을 말한다.

바. “단일방향 공기흐름장치(Unidirectional Airflow Unit, UDAF)”란 여과된 단일 방향 공기흐름이 제공되는 캐비닛(이전에는 공기흐름장치(Laminar Airflow Unit 또는 LAF)라고 함)을 말한다.

사. “데드레그(Dead leg)”란 배관 내부 직경의 3배를 초과하는 순환되지 않는(유체가 정체될 수 있는) 배관의 길이를 말한다.

아. “동결건조(Lyophilization)”란 주로 제품 또는 원료 안정성을 확보하기 위해 수용성 및 비수용성 시스템에서 승화 방식으로 용매를 제거하도록 설계된 물리 화학적 건조 공정을 말한다. 동결건조(Lyophilization)는 "freeze-drying"과 동의어이다.

자. “등속성 검체채취 헤드(Isokinetic sampling head)”란 검체채취 시 공기흐름 방해로 최소화하도록 설계된 검체채취 헤드를 말한다. 해당 구역에서 노즐이 없을 경우 지나가는 것과 동일한 속도의 입자가 노즐로 들어갈 수 있다. (즉, 검체

탐지장치 입구(sample probe inlet)로 유입되는 평균 공기흐름 속도가 해당 위치의 평균 공기흐름 속도와 거의 동일하게 나타나는(오차범위 $\pm 20\%$) 검체채취 조건을 가진다.)

차. “랍스(Restricted Access Barrier System, RABS)”란 설정된 공기 품질 조건(무균 공정의 경우 A등급)을 충족하는 밀폐형이지만 완전히 밀봉되지 않은 환경을 제공하며, 단단한 벽과 그 벽에 완전히 결합된 장갑을 사용하여 그 내부로 주변 청정실 환경과 분리하는 시스템을 말한다. 랍스(RABS)의 내부 표면은 살포자제로 소독 및 오염제거를 한다. 작업원은 조작 수행 또는 랍스(RABS) 내부로 물품을 이송하기 위해 장갑, 하프수트, 신속이송시스템(RTP) 및 기타 통합된 이송포트를 사용한다. 설계에 따라 문은 거의 열리지 않고 사전에 엄격하게 결정된 조건에서만 열린다.

카. “멸균등급필터(Sterilizing grade filter)”란 적절한 검증을 거쳐, 유체 또는 가스에서 정해진 미생물 챌린지를 제거해 무균상태의 여과액을 생산하는 것이 증명된 필터를 말한다. 일반적으로 이러한 필터는 $0.22\mu\text{m}$ 이하의 공극 크기를 가진다.

타. “무균공정모의시험(Aseptic Process Simulation, APS)”이란 제품 무균성을 보장하는 공정 능력을 검증하기 위한 전체 무균 제조 공정의 모의시험을 말한다. 일상적인 제조와 관련된 모든 무균조작 작업을 포함한다(예: 필요한 경우 장비조립, 조제, 충전, 동결건조 및 밀봉).

파. “무균공정 후 말단 열처리(Post-aseptic processing terminal heat treatment)”란 무균보증수준(SAL)이 10^{-6} 이하라는 사실이 입증되었지만, 증기 멸균 요건(예: $F_0 \geq 8$ 분)은 충족되지 않은 무균공정 이후 수행하는 말단 습열처리를 말한다. 이는 여과를 통해 제거할 수 없는 바이러스를 파괴하는 데 매우 유의할 수 있다.

하. “무균성(Asepsis)”이란 무균 작업구역에서 노출된 무균 제품의 미생물 오염을 방지하는 방법으로 활동을 수행하여야 달성되는 관리상태를 의미한다.

거. “무균연결장치(Intrinsic Sterile Connection device)”란 연결 공정 중에 오염위험성을 줄이는 장치로, 이는 기계적으로 밀봉하거나 녹여서(fusion) 밀봉할 수 있다.

너. “무균제품(Sterile Product)”이란 무균조건에 노출된 하나 또는 그 이상의 요소와 최종적으로 완성된 무균 원료의약품 또는 완제의약품을 말한다. 여기에는 완제품의 용기, 마개 및 구성품이 포함된다. 혹은 최종 멸균 공정을 거쳐 멸균된

제품을 말한다.

너. “무균작업준비/무균공정(Aseptic preparation/processing)”이란 미생물, 엔도톡신/발열성물질 및 입자 오염을 방지하기 위해 급기, 물품, 작업원을 규제하는 통제된 환경에서 무균의약품, 용기 또는 장비를 취급하는 작업을 말한다.

더. “바이오버든(Bioburden)”이란 작업원, 제조 환경(공기 및 표면), 설비, 제품 포장, 원료(용수 포함), 공정 중 물질 또는 완제품 등 특정 물품과 관련된 총 미생물 수를 말한다.

러. “박테리아 제거 성능 시험(Bacterial retention testing)”이란 필터가 기체 또는 액체에서 박테리아를 제거할 수 있음을 검증하기 위하여 실시하는 시험을 말한다. 이 시험은 일반적으로 표준 균주(예: *Brevundimonas diminuta*)를 최소 10^7 CFU/cm²의 농도로 사용하여 실시한다.

머. “발열성물질(Pyrogen)”이란 환자에게 주사 시 발열 증상을 유발하는 물질을 말한다.

버. “발열성물질 제거(Depyrogenation)”란 발열성물질(예: 엔도톡신)을 지정된 최소량으로 제거하거나 불활화하도록 설계된 공정을 말한다.

서. “배리어(Barrier)”란 주변 환경에서 무균 작업 공간(일반적으로 A등급)을 분리함으로써 해당 공간을 보호할 수 있도록 하는 물리적인 장벽을 말한다. 배리어 시스템은 랍스(RABS) 또는 아이솔레이터로 알려진 배리어 기술을 부분적 또는 전체적으로 빈번하게 사용한다.

어. “등급 분류 구역(Classified area)”이란 여러 개의 청정실이 있는 구역(청정실 정의 참조)을 말한다.

저. “블로우/충전/밀봉(Blow/Fill/Seal, BFS)”이란 연속적이고 통합적이며 자동화된 작업으로, 열가소성입자로 용기를 만들고 제품을 충전한 후 밀봉하는 기술을 말한다. BFS 기계의 가장 흔한 두 가지 유형은 셔틀 타입(패리슨 절단부가 있는)과 로터리 타입(폐쇄형 패리슨)이다.

처. “사용정지(Decommission)”란 공정, 설비 또는 청정실을 다시 사용하지 않기 위해 닫은 것을 말한다.

커. “살포자제(Sporicidal agent)”란 특정 접촉 시간 동안 충분한 농도로 사용할 때 박테리아 및 곰팡이 포자를 파괴하는 체제를 말한다. 모든 영양(vegetative) 미

생물을 사멸하는 데에 사용된다.

터. “생물 오염제거(Bio-decontamination)”란 살포자 화학 제제를 사용하여 생존 가능한 바이오버든을 제거하는 공정을 말한다.

퍼. “생물학적 지표(Biological Indicator, BI)”란 물리적 또는 화학적 방법으로 실시하는 멸균공정 또는 소독 주기의 유효성을 확인하기 위해 적합한 배지(예: 용액, 용기 또는 마개)에 접종하여 멸균기 또는 적재물 또는 작업실 위치에 두는 미생물 개체군을 말한다. BI로 사용되는 미생물은 해당 공정에 대한 저항력에 근거하여 선정되고 검증되어야 한다. 입고되는 로트의 D 값, 미생물 수, 순도는 생물학적 지표의 품질을 규정한다.

허. “성형/충전/밀봉(Form/Fill/Seal, FFS)”이란 일반적으로 최종 멸균 제품에 사용되는 자동화된 충전 공정을 말한다. 연속된 포장필름 평판 롤에서 일차 용기를 성형하는 동시에, 성형된 용기에 제품을 충전하고 충전된 용기를 밀봉하는 공정이 연속적으로 수행된다. FFS 공정은 단일 웹 시스템(한 개의 평평한 필름 롤이 공간(cavity) 성형을 위해 자체적으로 감겨진 경우), 또는 이중 웹 시스템(두 개의 열가소성 필름 롤이 공간(cavity) 성형을 위해 함께 제공되는 경우)을 사용할 수 있으며, 진공 몰드 또는 가압 가스를 함께 사용하기도 한다. 성형된 공간(cavity)은 충전, 밀봉 후에 절단되어 여러 부분으로 나뉜다. 필름은 일반적으로 고분자 재료, 고분자 코팅 호일 또는 기타 적합한 재료로 구성된다.

고. “세척(Cleaning)”이란 제품 잔류물, 소독제 잔류물 등의 오염을 제거하기 위한 절차를 말한다.

노. “소독(Disinfection)”이란 미생물의 구조 또는 대사에 대하여 비가역적으로 작용하는 제품으로 미생물의 수를 명시된 목적에 적절하다고 여겨지는 수준으로 줄이는 과정을 말한다.

도. “수동무균공정(Manual aseptic processing)”이란 작업원이 개방된 용기에 무균 제품을 수동으로 혼합, 충전, 배치 또는 밀봉하는 무균공정을 말한다.

로. “시정간섭(Corrective intervention)”이란 무균공정 중에 공정을 시정하거나 조정하기 위해 시행하는 간섭을 말한다. 이러한 간섭은 일상적인 무균공정에서는 정해진 빈도로 발생하지 않을 수 있다. 예시로는 끼인 자재 처리, 누수 차단, 센서 조정, 설비 구성품 교체 등이 있다.

모. “신속이송시스템(Rapid Transfer System/Port, RTP)”이란 물품을 랍스(RABS) 또는 아이솔레이터로 이송하기 위해 사용하는 시스템으로, 중요 구역에

대한 위험성을 최소화시킨다. 예시로서 알파/베타 포트가 있는 신속이송 용기가 있다.

보. “아이슬레이터(Isolator)”란 내부 작업 구역이 외부환경(예: 주변 청정실 공기 및 작업원)으로부터 저해받지 않고 지속적으로 격리되도록 하는 A등급 조건을 충족하며, 반복적인 내부 생물 오염제거의 대상이 될 수 있는 밀폐장치를 말한다. 아이슬레이터는 크게 두 종류로 나눌 수 있다.

- 1) 폐쇄형 아이슬레이터 시스템은 주변 환경으로 개구부를 사용하는 대신 보조 장비에 무균적으로 연결하여 물질을 이송시킴으로써 아이슬레이터 내부가 외부 오염에 노출되지 않도록 한다. 폐쇄형 시스템은 작업 전반에서 밀봉된 상태를 유지한다.
- 2) 개방형 아이슬레이터 시스템은 작업 중 하나 이상의 개구부를 통해 물품이 연속적으로 또는 반연속적으로 유입 되거나 반출되도록 설계된다. 개구부는 외부 오염원이 아이슬레이터 내로 유입되지 않도록 설계(예: 연속적인 과압력 사용)되어야 한다.

소. “에어락(Airlock)”이란 근접한 작업실(일반적으로 서로 다른 공기 청정도 기준을 가진) 사이의 기압 조절을 유지하기 위해 인터락 출입문(interlocked door)이 설치된 밀폐 공간을 말한다. 에어락의 목적은 덜 통제되는 구역으로부터 입자 물질의 유입 및 미생물 오염을 방지하기 위한 것이다.

오. “엔도톡신(Endotoxin)”이란 그람 음성균 세포벽에 존재하는 발열성물질(예: 지질다당류)을 말한다. 엔도톡신은 주사제를 투여한 환자에서 발열부터 사망에 이르는 반응을 나타낼 수 있다.

조. “오버킬 멸균(Overkill sterilization)”이란 D값이 최소 1분인 미생물을 적어도 12 log10 감소를 시킬 수 있는 공정을 말한다.

초. “오염(Contamination)”이란 생산, 검체채취, 포장 또는 재포장, 보관 또는 운송 중 원재료, 중간체, 활성물질 또는 의약품에 미생물학적 성질의 불순물(미생물, 발열성물질) 또는 외인성 입자가 원치 않게 유입되는 것으로서 제품 품질에 부정적인 영향을 미칠 가능성이 있다.

코. “오염관리전략(Contamination Control Strategy, CCS)”이란 제품의 품질과 공정성능을 보장하기 위하여 현재 제품 및 공정 이해를 기반으로 수립한 미생물, 엔도톡신/발열성물질, 입자에 대한 관리대책을 말한다. 이 관리대책은 원료의약품, 첨가제, 의약품 제조에 사용되는 물품(직접자재) 및 구성품과 관련된 매개변

수 및 속성, 시설 및 설비 작동조건, 공정 중 관리, 완제품 규격, 모니터링 및 관리와 관련된 방법과 빈도가 포함될 수 있다.

토. “오염제거(Decontamination)”란 구역, 물품 또는 사람으로부터 유입된 오염물질(화학물질, 폐기물, 잔류물 또는 미생물)을 제거하거나 줄이기 위해 시행하는 전반적인 공정을 말한다. 사용할 오염제거 방법(예: 세척, 소독, 멸균)은 대상 물품의 용도에 적합한 청정도 수준이 달성될 수 있도록 선택되고 검증되어야 한다. (생물 오염제거 정의 참조)

포. “제조용수 시스템(Water system)”이란 제조용수의 생산, 저장, 공급을 위한 시스템으로, 일반적으로 공정서에 명시된 등급을 준수한다(예: 정제수 및 주사용수).

호. “일회용 시스템(Single Use Systems, SUS)”이란 스테인리스강 이송 배관 또는 벌크 용기 등 재사용 가능한 설비를 대체할 수 있는, 제품과 접촉하는 구성품이 한 번만 사용되는 시스템을 말한다. 이 별표에 명시된 “일회용시스템(SUS)”은 무균제품의 제조공정에 사용되며, 일반적으로 백, 필터, 튜브, 커넥터, 보관용병 및 센서 등 일회용 구성품으로 구성된다.

구. “작업원(Operator)”이란 라인 설치, 충전, 유지보수 등 공정 작업에 참여하는 모든 사람 또는 제조 활동과 관련된 기타 인력을 말한다.

누. “제조소 검출균(Local Isolates)”이란 분류된 구역, 특히 A등급 및 B등급 구역 내에서 환경 모니터링, 작업원 모니터링 또는 양성 무균시험 결과를 통해 빈번하게 회수되는 제조소의 적절한 대표 미생물을 말한다.

두. “조치 한계(Action limit)”란 이를 초과하는 경우 적절한 조사 및 조사 결과를 기반으로 한 시정 조치를 실시하도록 설정된 조치(예: 미생물 또는 부유입자 한계)를 말한다.

루. “중요 간섭(Critical intervention)”이란 중요 구역에 대한 간섭(시정간섭 또는 내재적 간섭)을 말한다.

무. “중요 구역(Critical zone)”이란 제품과 중요 표면이 환경에 노출되는 무균공정 구역 내부 위치를 말한다.

부. “중요 표면(Critical surfaces)”이란 무균 제품 또는 제품의 용기 또는 마개에 직접적으로 영향을 주거나 접촉할 수 있는 표면을 말한다. 중요 표면은 제조 공정 시작 전 무균 상태가 되도록 하고, 공정 내내 무균성이 유지되어야 한다.

수. “집락형성단위(Colony Forming Unit, CFU)”란 하나 이상의 미생물로부터 형성된 눈에 보이는 하나의 집락을 뜻하는 미생물학적 용어를 말한다. 일반적으로 집락형성단위는 액체 검체의 경우 ml 당 CFU, 공기 검체의 경우 cm^3 당 CFU, 낙하균 또는 표면균과 같은 고체 배지에서 채취한 검체의 경우 샘플 당 CFU로 표기한다.

우. “청정구역(Clean area)”이란 부유입자와 미생물의 청정도 기준이 정해진 구역으로, 일반적으로 다수의 연결된 청정실을 포함한다.

주. “청정실(Cleanroom)”이란 의약품이 입자와 미생물에 오염되는 것을 방지하기 위하여 설계, 유지, 관리되는 작업실을 말한다. 청정실은 지정되어야 하고, 적절한 공기 청정도 수준을 지속적으로 충족하여야 한다.

추. “청정실 분류(Cleanroom classification)”란 총 입자 농도를 측정하고 청정실 또는 청정공기장치에 대한 기준과 비교하여 공기 청정도 수준을 평가하는 방법을 말한다.

쿠. “청정실 적격성평가(Cleanroom qualification)”란 용도에 따라 청정등급이 분류된 청정실 또는 청정공기장치의 적합성 수준을 평가하는 방법을 말한다.

투. “최악 조건(Worst case)”이란 제조공정 또는 제품의 이상을 유발할 수 있는 가능성(이상적인 조건과 비교 시)에 노출되는 공정 중 한계기준과 상황을 망라하는 일련의 조건들로서, 표준작업절차서(SOP)에 최악조건이 포함된다. 이러한 조건들은 제품 혹은 공정 이상을 초래할 가능성이 가장 높지만 항상 발생시키는 것은 아니다.

푸. “최종멸균(Terminal Sterilization)”이란 10^{-6} 으로 사전에 설정한 무균보증수준(SAL) 또는 그 이상을 달성할 목적으로 최종 용기 내 제품에 멸균제 또는 멸균조건을 적용하는 것(예: 멸균된 단위 내외부에 하나의 생존 가능한 미생물이 존재할 이론적 확률은 1×10^{-6} (백만분의 일) 이하이다)을 말한다.

후. “추출물(Extractables)”이란 극한 조건에서 적절한 용매에 노출될 경우 공정 장비의 표면에서 공정 중인 제품 또는 물질로 이동하는 화학물질을 말한다.

그. “침출물(Leachables)”이란 일반적인 사용 또는 보관 조건 하에서, 제품이 접촉하는 공정 장비 또는 용기의 표면에서 제품으로 이동하는 화학 물질을 말한다.

느. “캠페인 생산(Campaign manufacture)”이란 확립 및 검증된 관리 조치를 엄격

히 준수하면서 일정 기간 내에 동일 제품의 일련의 제조단위를 차례로 제조하는 것을 말한다.

드. “이송 해치(Pass-through hatch)”란 에어락과 동일(에어락 정의 참조)하나 일반적으로 크기는 더 작은 것을 말한다.

르. “패리슨(Parison)”이란 용기를 성형하는 BFS 기계에서 압출되는 고분자 튜브를 말한다.

므. “퍼스트 에어(First Air)”란 노출 제품 및 제품 표면에 접촉하기 전에 방해받은 적이 없는 여과 공기를 말한다.

브. “평형 시간(Equilibration time)”이란 기준 측정점에서 평균 온도에 도달하는 시간과 적재물 내의 모든 지점에서 평균 온도에 도달하는 시간 간의 간격을 말한다.

스. “필터 완전성 시험(Filter Integrity test)”이란 필터(제품, 가스 또는 HVAC 필터)가 고유한 기능을 유지하고 취급, 설치 또는 처리 중에 손상되지 않았는지 확인하는 시험을 말한다.

으. “폐쇄형 시스템(Closed system)”이란 제품이 주변 환경에 노출되지 않는 시스템을 말한다. 예를 들어, 배관이나 튜브로 서로 연결된 벌크 제품 용기(탱크 또는 백 등)를 사용하여 달성 가능하며, 무균 제품에 사용되는 경우에는 연결 후에 전체 시스템을 멸균하여야 한다. 폐쇄형 시스템의 예시로 원료의약품 제조 시 사용되는 대규모 재사용 가능 시스템이나, 생물의약품 제조 시 사용되는 일회용 백 시스템과 매니폴드(manifold) 시스템이 있으나 이에 국한되지는 않는다. 폐쇄형 시스템은 작업이 완료될 때까지 개방되지 않아야 한다. 이 별표에서 폐쇄형 시스템이 언급되는 경우 랍스(RABS) 또는 아이솔레이터 시스템과 같은 시스템을 의미하는 것이 아니다.

즈. “A등급 급기(Grade A air supply)”란 A등급의 총 입자 품질 수준의 공기를 배출할 수 있는 필터로 여과된 공기를 말한다. 그러나 총 입자 모니터링을 지속적으로 수행하거나 A등급을 충족하도록 요구되지는 않는다. 특히 바이알 마개가 아직 크립핑(crimping) 되지 않은 경우 마개가 닫힌(stoppered) 바이알을 보호하는 데 사용된다.

츠. “D값(D-value)”이란 생존 가능한 유기체 수를 원래 수의 10%까지 감소시키는 데 필요한 멸균매개변수(시간 또는 흡수선량)의 값을 말한다.

크. “헤파 필터(HEPA filter)”란 관련 국제 표준에 정의된 고효율 미립자 공기 필터를 말한다.

트. “Z값(Z-value)”이란 생물학적 지표의 D값이 10배 변화하는 온도 차이를 말한다.