

## 새로운 별표 1(Annex 1)에서의 Scope, Principle 요구사항은?

무균의약품 제조와 관련된 규정(별표 1, Annex 1)의 개정에 따라 Scope, Principle에 대한 요구사항이 증가 하였으므로, 누락됨이 없이 요구사항을 도입하여서 GMP운영을 하시기를 바랍니다.

관련 규정에서 Scope, Principle과 관련된 내용을 주요 발췌하였으니 업무에 많은 도움이 되시기를 바랍니다.

### 관련 규정

- PIC/S GMP Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products (202209)
- 별표 1 무균의약품 제조(의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정, 202312)
  - 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정[시행 2023. 12. 28.] [식품의약품안전처 고시 제 2023-94호]
    - 부칙 <제2023-94호, 2023. 12. 28.>
    - 제1조(시행일) 이 고시는 고시한 날부터 시행한다. 다만, 별표 2 및 별표 2의2의 개정 규정은 고시 후 1년이 경과한 날부터 시행하며, 별표 1의 개정 규정은 다음 각 호의 구분에 따른 날부터 시행한다.
    - 1. 무균 완제의약품 : 별표 1(제8.10호자목 및 제8.13호다목 제외)의 개정 규정은 고시 후 2년이 경과한 날, 별표 1 제8.10호자목 및 제8.13호다목의 개정규정은 고시 후 3년 이 경과한 날
    - 2. 무균 원료의약품 : 고시 후 3년이 경과한 날

### 용어

**Contamination Control Strategy (CCS)** – A planned set of controls for microorganisms, endotoxin/pyrogen and particles, derived from current product and process understanding that assures process performance and product quality. The controls can include parameters and attributes related to active substance, excipient and drug product materials and components, facility and equipment operating conditions, in-process controls, finished product specifications, and the associated methods and frequency of monitoring and control.

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.



**Scope, Principle과 관련된 내용을 주요 발췌 내용****1 Scope 1. 범위**

The manufacture of sterile products covers a wide range of sterile product types (active substance, excipient, primary packaging material and finished dosage form), packed sizes (single unit to multiple units), processes (from highly automated systems to manual processes) and technologies (e.g. biotechnology, classical small molecule manufacturing systems and closed systems).

This Annex provides general guidance that should be used in the design and control of facilities, equipment, systems and procedures used for the manufacture of all sterile products applying the principles of Quality Risk Management (QRM), to ensure that microbial, particulate and endotoxin/pyrogen contamination is prevented in the final product.

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 폐쇄형시스템)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.

QRM applies to this document in its entirety and will not, normally, be referred to in specific paragraphs. Where specific limits or frequencies or ranges are specified, these should be considered as a minimum requirement. They are stated due to historical regulatory experience of issues that have been identified and have impacted the safety of patients.

품질위험관리는 이 별표 전체에 적용되므로 통상적으로 특정조항에서 언급되지는 않는다. 이 별표에서 명시한 특정 한도, 빈도, 범위는 환자들의 안전에 영향을 미친 것이 확인된 과거 규제사례를 기반으로 정해진 것이므로 최소한의 요건으로 이행해야 한다.

The intent of the Annex is to provide guidance for the manufacture of sterile products. However, some of the principles and guidance, such as contamination control strategy, design of premises, cleanroom classification, qualification, validation, monitoring and personnel gowning, may be used to support the manufacture of other products that are not intended to be sterile such as certain liquids, creams, ointments and low bioburden biological intermediates, but where the control and reduction of microbial, particulate and endotoxin/pyrogen contamination is considered important. Where a manufacturer elects to apply guidance herein to non-sterile products, the manufacturer should clearly document which principles have been applied and acknowledge that compliance with those principles should be demonstrated.

이 별표의 목적은 무균의약품 제조에 대한 지침을 제공하는 것이다. 그러나 오염관리전략, 설비 설계, 청정 작업실 분류, 적격성평가, 밸리데이션, 모니터링 및 작업원의 갠의 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 Principle 2. 원칙**

2.1 The manufacture of sterile products is subject to special requirements in order to minimize risks of microbial, particulate and endotoxin/pyrogen contamination. The following key areas should be considered:

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

i. Facility, equipment and process should be appropriately designed, qualified and/or validated and where applicable, subjected to ongoing verification according to the relevant sections of the Good Manufacturing Practices (GMP) guide. The use of appropriate technologies (e.g. Restricted Access Barriers Systems (RABS), isolators, robotic systems, rapid/alternative methods and continuous monitoring systems) should be considered to increase the protection of the product from potential extraneous sources of endotoxin/pyrogen, particulate and microbial contamination such as personnel, materials and the surrounding environment, and assist in the rapid detection of potential contaminants in the environment and the product.

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.

ii. Personnel should have adequate qualifications and experience, training and behaviour with a specific focus on the principles involved in the protection of sterile product during the manufacturing, packaging and distribution processes.

2) **작업원은 제조, 포장 및 운송 과정 동안 무균의약품의 보호와 관련된 원칙에 초점을 두고 적절한 자격과 경험, 훈련 및 행동요건을 갖추어야 한다.**

iii. Processes and monitoring systems for sterile product manufacture should be designed, commissioned, qualified, monitored and regularly reviewed by personnel with appropriate process, engineering and **microbiological knowledge.**

3) 무균의약품 제조를 위한 공정과 모니터링 시스템은 **공정, 엔지니어링 및 미생물에 대해 적절한 지식을 갖춘 작업원이 설계, 시운전, 적격성평가, 모니터링 및 정기적인 검토를 수행**하여야 한다.

iv. Raw materials and packaging materials should be adequately controlled and tested to ensure that level of bioburden and endotoxin/pyrogen are suitable for use.

4) 바이오버든과 엔도톡신 및 발열성물질 수준이 사용하기에 적합함을 보증하기 위해 원료 및 포장자재를 적절하게 관리하고 시험하여야 한다.

2.2 Processes, equipment, facilities and manufacturing activities should be managed in accordance with QRM principles to provide a proactive means of identifying, scientifically evaluating and controlling potential risks to quality. Where alternative approaches are used, these should be supported by appropriate rationale, risk assessment and mitigation, and should meet the intent of this Annex.

In the first instance, QRM priorities should include appropriate design of the facility, equipment and processes, followed by the implementation of well-designed procedures, and finally application of monitoring systems as the element that demonstrates that the design and procedures have been correctly implemented and continue to perform in line with expectations.

Monitoring or testing alone does not give assurance of sterility.

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.

2.3 A Contamination Control Strategy (CCS) should be implemented across the facility in order to define all critical control points and assess the effectiveness of all the controls (design, procedural, technical and organisational) and monitoring measures employed to manage risks to medicinal product quality and safety.

The combined strategy of the CCS should establish **robust assurance** of contamination prevention.

The CCS should be actively reviewed and, where appropriate, updated and should drive continual improvement of the manufacturing and control methods.

Its effectiveness should form part of the periodic management review.

Where existing control systems are in place and are appropriately managed, these may not require replacement but should be referenced in the CCS and the associated interactions between systems should be understood.

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.

2.4 Contamination control and steps taken to minimize the risk of contamination from microbial, endotoxin/pyrogen and particle sources includes a series of interrelated events and measures.

These are typically assessed, controlled and monitored individually but their **collective effectiveness should be considered together**.

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.

2.5 The development of the CCS requires detailed technical and process knowledge.

Potential sources of contamination are attributable to microbial and cellular debris (e.g. pyrogen, endotoxin) as well as particulate (e.g. glass and other visible and sub-visible particles).

Elements to be considered within a CCS should include (but are not limited to):

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 않는다).

i. design of both the plant and processes including the associated documentation;

1) 관련 문서를 포함한 공장과 공정의 설계

ii. premises and equipment; 2) 시설 및 설비

iii. personnel; 3) 작업원

iv. utilities; 4) 제조지원시설

v. raw material controls – including in-process controls; 5) 원료 관리 – 공정 중 관리 포함

vi. product containers and closures; 6) 제품 용기 및 마개

vii. vendor approval – such as key component suppliers, sterilisation of components and single use systems (SUS), and critical service providers;

7) 공급자 승인 - 주요 원자재 제조업자, 원자재 및 일회용 시스템(Single Use System)의 멸균 및 중요 서비스 공급자 등

viii. management of outsourced activities and availability/transfer of critical information between parties, e.g. contract sterilisation services;

8) 위탁한 서비스 및 계약 당사자 간 중요 정보 가용성 및 이전에 대한 관리(예: 계약 멸균 서비스)

ix. process risk management; 9) 공정 위험 관리

x. process validation; 10) 공정 밸리데이션

xi. validation of sterilisation processes; 11) 멸균공정 밸리데이션

xii. preventative maintenance – maintaining equipment, utilities and premises (planned and unplanned maintenance) to a standard that will ensure there is no additional risk of contamination;

12) 예방적 유지관리 - 추가 오염 위험이 없음을 보장하는 기준에 따른 설비, 제조지원설비 및 시설 유지(계획 및 계획되지 않은 유지보수)

xiii. cleaning and disinfection; 13) 세척 및 소독

xiv. monitoring systems - including an assessment of the feasibility of the introduction of scientifically sound, alternative methods that optimize the detection of environmental contamination;

14) 모니터링 시스템 - 환경오염을 감지하는데 최적화된 과학적으로 타당한 대체 방법 도입의 실행 가능성 평가 포함

xv. **prevention mechanisms** – trend analysis, detailed investigation, root cause determination, corrective and preventive actions (CAPA) and the need for comprehensive investigational tools;

15) 예방 메커니즘-경향 분석, 세부 조사, 근본 원인 파악, 시정 및 예방조치 및 종합적인 조사 도구 필요성

xvi. continuous improvement based on information derived from the above.

16) 상기 정보를 토대로 한 지속적인 개선

2.6 The CCS should consider all aspects of contamination control with ongoing and periodic review resulting in updates within the pharmaceutical quality system as appropriate.

Changes to the systems in place should be assessed for any impact on the CCS before and after implementation.

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.

2.7 The manufacturer should take all steps and precautions necessary to assure the sterility of the products manufactured within its facilities. Sole reliance for sterility

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.

*End of Document*

바이오써포트는 2000년에 설립된 이래로 소중한 고객님 및 파트너님과 함께 성장하고 있습니다.  
[www.biosupport.co.kr](http://www.biosupport.co.kr) / [gmp@biosupport.co.kr](mailto:gmp@biosupport.co.kr) / 031-446-7200

대한민국 No.1  
 GMP & Validation 솔루션 컨설팅, 바이오써포트

As of Jun 2024



**GMP & Validation Solution Consulting Services**

- We know what YOU need in the area of GMP & Validation.
- We offer a full scope of GMP & Validation Solution Consulting Services.

우리의 파트너(Our Partner)

바이오써포트는 다음의 파트너와 함께 “제약바이오 밸류체인 콜라보레이션 서비스(PharmaBio Value Chain Collaboration Service)”를 제공하고 있습니다.

	Tofflon Science and Technology Group ~ ~ <a href="https://global.capa-city.cn/">https://global.capa-city.cn/</a> ✓ Aseptic Drug Product(DP + Lyophilization) Production Line Equipment ✓ Clean Air Equipment(RABS, Isolator) for Production and QC Sterility Test
	Tofflon Life Science ~ ~ <a href="https://www.tofflon-lifescience.com">https://www.tofflon-lifescience.com</a> ✓ Biological Product(DS: USP & DSP) + DP) Production Line Equipment ✓ Clean Air Equipment(RABS, Isolator) for Production and QC Sterility Test
	Shanghai IVEN Pharmatech Engineering Co., Ltd. ~ ~ <a href="https://www.iven-pharma.com/">https://www.iven-pharma.com/</a> ✓ Aseptic Drug Product(DP + Lyophilization) Production Line Equipment ✓ Clean Air Equipment(RABS, Isolator) for Production and QC Sterility Test
	Hangzhou Shengde Machinery Co., Ltd.(SED Pharma) ~ ~ <a href="https://sedpharma.com/">https://sedpharma.com/</a> ✓ Aseptic Filling Line Equipment / OSD Production Line Equipment
	Shanghai Pharmaceutical Machinery Co., Ltd (SPM) ~ ~ <a href="https://www.spm.so/">https://www.spm.so/</a> ✓ Aseptic Filling Line Equipment / OSD Production Line Equipment
	Lives International ~ ~ <a href="https://lives-international.com/">https://lives-international.com/</a> ✓ GMP Validator/Data Logger for Thermal Validation

“제약바이오 밸류체인 콜라보레이션 서비스(PharmaBio Value Chain Collaboration Service)”를 늘 여러분의 벗이자 파트너인 (주)바이오써포트와 함께 경험해 보시죠!!! **소통라인 : [gmp@biosupport.co.kr](mailto:gmp@biosupport.co.kr)**