

## 새로운 별표 1(Annex 1)에서의 무균공정모의시험(Aseptic Process Simulation) 요구사항은?

무균의약품 제조와 관련된 규정(별표 1, Annex 1)의 개정에 따라 무균공정모의시험(배지충전시험)(Aseptic process simulation (APS), also known as media fill)에 대한 요구사항이 증가하였으므로, 누락됨이 없이 요구사항을 도입하여서 GMP운영을 하시기를 바랍니다.

관련 규정에서 무균공정모의시험(Aseptic process simulation (APS))과 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

**Glossary 11. 용어**

**Aseptic Process Simulation (APS)** – A simulation of the entire aseptic manufacturing process in order to verify the capability of the process to assure product sterility. Includes all aseptic operations associated with routine manufacturing, e.g. equipment assembly, formulation, filling, lyophilization and sealing processes as necessary.

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 장비 조립, 조제, 충전, 동결건조 및 밀봉).



**무균공정모의시험(Aseptic process simulation (APS))과 관련된 내용을 주요 발췌 내용****9 Environmental & process monitoring****Aseptic process simulation (APS) (also known as media fill)****9. 환경 및 공정 모니터링****9.5 무균공정모의시험(배지충전시험)**

9.32 Periodic verification of the effectiveness of the controls in place for aseptic processing should include an APS using a sterile nutrient media and/or surrogate in place of the product.

**The APS should not be considered as the primary means to validate the aseptic process or aspects of the aseptic process.**

The effectiveness of the aseptic process should be determined through process design, adherence to the **pharmaceutical quality system and process controls, training, and evaluation of monitoring data.**

Selection of an appropriate nutrient media and/or surrogate should be made based on the ability of the media and/or surrogate to imitate physical product characteristics assessed to pose a risk to product sterility during the aseptic process.

Where processing stages may indirectly impact the viability of any introduced microbial contamination, (e.g. aseptically produced semi-solids, powders, solid materials, microspheres, liposomes and other formulations where product is cooled or heated or lyophilized), alternative procedures that represent the operations as closely as possible should be developed. Where surrogate materials, such as buffers, are used in parts of the APS, the surrogate material should not inhibit the growth of any potential contamination.

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 위협을 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, 분말제제, 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 무균공정모의시험 일부에 사용된 경우 해당 물질은 잠재적 오염물질의 성장을 저해해서는 안 된다.

9.33 The APS should imitate as closely as possible the routine aseptic manufacturing process and include all the critical manufacturing steps, specifically:

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

i. The APS should assess all aseptic operations performed subsequent to the sterilisation and decontamination cycles of materials utilised in the process to the point where the container is sealed.

1) 무균공정모의시험은 공정에 사용된 물질들의 멸균 및 오염제거 단계 이후부터 용기 밀봉까지 진행된 모든 무균공정을 평가해야 한다.

ii. For non-filterable formulations, any additional aseptic steps should be assessed.

2) 여과가 안되는 제제는 추가적으로 진행되는 모든 무균공정 단계를 평가해야 한다.

iii. Where aseptic manufacturing is performed under an inert atmosphere, the inert gas should be substituted with air in the process simulation unless anaerobic simulation is intended.

3) 비활성 환경(inert atmosphere)에서 무균 제조를 시행하는 경우 혐기성 모의시험이 계획되지 않은 한 공정모의시험에서 비활성 가스를 공기로 대체해야 한다.

iv. Processes requiring the addition of sterile powders should use an acceptable surrogate material in the same containers as those used in the process under evaluation.

4) 무균 분말제품 투입이 요구되는 공정은 평가 중인 공정에서 사용된 것과 동일한 용기에 허용 가능한 대체물질을 담아 사용한다.

v. **Separate simulations of individual unit operations** (e.g. processes involving drying, blending, milling and subdivision of a sterile powder) **should be avoided**. Any use of individual simulations should be supported by a documented justification and ensure that the sum total of the individual simulations continues to fully cover the whole process.

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.

vi. The process simulation procedure for lyophilized products should represent the entire aseptic processing chain including filling, transport, loading, a representative duration of the chamber dwell, unloading and sealing under specified, documented and justified conditions representing worst case operating parameters.

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.

vii. The lyophilization process simulation should mimic all aspects of the process, except those that may affect the viability or recovery of contaminants. For instance, boiling-over or actual freezing of the solution should

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.

**the use of air to break vacuum instead of nitrogen or other process gases,**

가) 진공 해제를 위해 질소 또는 기타 가스 대신 공기 사용

**replicating the maximum interval between sterilisation of the lyophilizer and its use,**

나) 동결건조기의 멸균과 사용 사이의 최대 간격 구현

**replicating the maximum period of time between filtration and lyophilization, and**

다) 여과 및 동결건조 간 최대 시간 구현

quantitative aspects of worst-case situations, e.g. loading **the largest number of trays**, replicating **the longest duration of loading** where the chamber is open to the environment.

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

9.34 The APS should take into account various aseptic manipulations and interventions known to occur during normal production as well as worst-case situations, and take into account the following:

- i. Inherent and corrective interventions representative of the routine process should be performed in a manner and frequency similar to that during the routine aseptic process.
- ii. The inclusion and frequency of interventions in the APS should be based on assessed risks posed to product sterility.

다. 무균공정모의시험은 일반 생산 과정뿐만 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.

9.35 APS should not be used to justify practices that pose unnecessary contamination risks.

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

9.36 In developing the APS plan, consideration should be given to the following:

마. 무균공정모의시험 계획 수립 시 다음 사항을 고려해야 한다.

i. Identification of worst case conditions covering the relevant variables, such as container size and line speed, and their impact on the process. The outcome of the assessment should justify the variables selected.

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.

ii. Determining the representative sizes of container/closure combinations to be used for validation. Bracketing or matrix approach may be considered for validation of the same container/closure configuration for different products where process equivalence is scientifically justified.

2) 밸리데이션에 사용되는 용기/마개 조합의 대표적인 크기 결정. 공정 동등성이 과학적으로 입증된 여러 다른 제품에 대해 동일한 용기/마개로 구성하는 밸리데이션에 대해 브래킷팅(bracketing)이나 매트릭스(matrix) 방법을 고려할 수 있다.

iii. Maximum permitted holding times for sterile product and equipment exposed during the aseptic process.

3) 무균공정 중에 노출된 무균 제품 및 장비의 최대 허용 시간

iv. The volume filled per container, which should be sufficient to ensure that the media contacts all equipment and component surfaces that may directly contaminate the sterile product. The volume used should provide sufficient headspace to support potential microbial growth and ensure that turbidity can be detected during inspection.

4) 용기당 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.

v. The requirement for substitution of any inert gas used in the routine aseptic manufacturing process by air unless anaerobic simulation is intended. In these situations, inclusion of occasional anaerobic simulations as part of the overall validation strategy should be considered (see paragraph 9.33 point iii).

5) 혐기성 모의시험이 계획되지 않은 한 일상의 무균제조공정에 사용되는 비활성 가스를 공기로 대체하는 요건. 이러한 경우 간헐적인 혐기성 모의시험을 전반적인 밸리데이션 전략에 포함하는 것을 고려해야 한다(제9.5호나목3) 참조).

vi. The selected nutrient media should be capable of growing a designated group of reference microorganisms as described by the relevant pharmacopeia and suitably representative local isolates.

6) 선정된 영양배지는 관련 공정에 명시된 대표 미생물의 지정된 그룹과 해당 지역에서 분리된 적절한 대표 미생물들이 성장할 수 있어야 한다.

vii. The method of detection of microbial contamination should be scientifically justified to ensure that contamination is reliably detected.

7) 미생물 오염 검출 방법을 과학적으로 입증하여 오염을 신뢰성 있게 검출할 수 있다는 것을 보장해야

한다.

viii. The process simulation should be of sufficient duration to challenge the process, the operators that perform interventions, shift changes and the capability of the processing environment to provide appropriate conditions for the manufacture of a sterile product.

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.

ix. Where the manufacturer operates different or extended shifts, the APS should be designed to capture factors specific to those shifts that are assessed to pose a risk to product sterility, for example **the maximum duration for which an operator may be present in the cleanroom.**

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.

x. Simulating normal aseptic manufacturing interruptions where the process is idle (e.g. shift changeovers, recharging dispensing vessels, introduction of additional equipment).

10) 공정이 지체(예: 근무 교대, 분주용기 재충전, 추가 장비 사용)되어 일반적인 무균 제조 중단(interruption)에 대한 모의시험

xi. Ensuring that environmental monitoring is conducted as required for routine production, and throughout the entire duration of the process simulation.

11) 일상적인 생산 시 요구되는 정도와 전체 공정모의시험 기간에 걸쳐 환경 모니터링을 시행하였는지 입증

xii. Where campaign manufacturing occurs, such as in the use of Barrier Technologies or manufacture of sterile active substances, consideration should be given to designing and performing the process simulation so that it simulates the risks associated with both the beginning and the end of the campaign and demonstrating that the campaign duration does not pose any risk.

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.

xiii. The performance of "end of production or campaign APS" may be used as additional assurance or investigative purposes; however, their use should be justified in the CCS and should not replace routine APS. If used, it should be demonstrated that any residual product does not negatively impact the recovery of any potential microbial contamination.

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.

9.37 For sterile active substances, batch size should be large enough to represent routine operation, simulate intervention operation at the worst case, and cover all surfaces that may come into contact with the sterile product.

In addition, all the simulated materials (surrogates or growth medium) should be subjected to microbial evaluation. The simulation materials should be sufficient to satisfy the evaluation of the process being simulated and should not compromise the recovery of micro-organisms.

바. 무균 활성물질의 경우 제조단위 크기는 일상적인 공정을 대표할 수 있을 정도로, 간섭 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 만족시키기에 충분해야 하며 미생물 회수를 방해해서는 안 된다.

9.38 APS should be performed as part of the initial validation, with **at least three consecutive satisfactory simulation tests** that cover all working shifts that the aseptic process may occur in, and after any significant modification to operational practices, facilities, services or equipment which are assessed to have an impact on the sterility assurance of the product (e.g. **modification to the HVAC system, equipment, changes to process, number of shifts and numbers of personnel, major facility shut down**). Normally, APS (periodic revalidation) should be repeated **twice a year (approximately every six months)** for each aseptic process, each filling line and each shift.

**Each operator should participate in at least one successful APS annually.**

Consideration should be given to performing an APS after the last batch prior to shut down, before long periods of inactivity or before decommissioning or relocation of a line.

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 무균공정모의시험(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(shutdown) 전의 최종 제조단위 생산 이후나, 오랜 기간의 생산 활동 정지 및 라인 해체나 재배치 전에는 무균공정모의시험을 실시할 것을 고려해야 한다.

9.39 Where manual operation (e.g. aseptic compounding or filling) occurs, each type of container, container closure and equipment train should be initially validated with each operator participating in **at least 3 consecutive successful APS and revalidated with one APS approximately every 6 months for each operator.**

**The APS batch size should mimic that used in the routine aseptic manufacturing process.**

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 무균공정모의시험을 실시하여 재밸리데이션 해야 한다.

무균공정모의시험 제조단위 크기는 일상적인 무균 제조공정에 사용되는 제조단위 크기를 모방해야 한다.

9.40 The number of units processed (filled) for APS should be sufficient to effectively simulate all activities that are representative of the aseptic manufacturing process. Justification for the number of units to be filled should be clearly captured in the CCS.

**Typically, a minimum of 5000 to 10000 units are filled. For small batches (e.g. those under 5000 units), the number of containers for APS should at least equal the size of the production batch.**

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.

9.41 Filled APS units should be agitated, swirled or inverted **before incubation** to ensure contact of the media with all interior surfaces in the container.

**All integral units from the APS should be incubated and evaluated**, including units with cosmetic defects or those which have gone through non-destructive in-process control checks.

If units are discarded during the process simulation and not incubated, these should be comparable with units discarded during a routine fill, and only if production SOPs clearly specify that units must be removed under the same circumstances (**i.e. type of intervention; line location; specific number of units removed**). In no case should more units be removed during a media fill intervention than would be cleared during a production run.

Examples may include those that must be discarded during routine production after the set-up process or following a specific type of intervention.

**To fully understand the process and assess contamination risks during aseptic setup or mandatory line clearances, these units would typically be incubated separately, and would not necessarily be included in the acceptance criteria for the APS.**

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

9.42 Where processes include materials that contact the product contact surfaces but are then discarded (e.g. **product flushes**), **the discarded material** should be simulated with nutrient media and be incubated as part of the APS, unless it can be clearly demonstrated that this waste process would not impact the sterility of the product.

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.

9.43 Filled APS units should be incubated in a clear container to ensure visual detection of microbial growth. Where the product container is not clear (e.g. amber glass, opaque plastic), clear containers of identical configuration may be substituted to aid in the detection of contamination.

When a clear container of identical configuration cannot be substituted, a suitable method for the detection of microbial growth should be developed and validated.

Microorganisms isolated from contaminated units should be **identified** to the species level when practical, to assist in the determination of the likely source of the contaminant.

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.

9.44 Filled APS units should be incubated **without unnecessary delay** to achieve the best possible recovery of potential contamination.

The selection of **the incubation conditions and duration** should be scientifically justified and validated to provide an appropriate level of sensitivity of detection of microbial contamination.

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.

**9.45 On completion of incubation:**

i. Filled APS units should **be inspected by personnel who have been appropriately trained and qualified for the detection of microbiological contamination.**

Inspection should be conducted under conditions that facilitate the identification of any microbial contamination.

ii. Samples of the filled units should undergo **positive control** by inoculation with a suitable range of **reference organisms** **and** **suitably representative local isolates.**

**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.

9.46 **The target should be zero growth.** Any contaminated unit should result in a failed APS and the following actions should be taken:

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

i. an investigation to determine the most probable root cause(s);

1) 가장 가능성 있는 근본원인을 파악하기 위한 조사

ii. determination and implementation of appropriate corrective measures;

2) 적절한 시정 조치 결정 및 실행

iii. a sufficient number of successful, **consecutive repeat APS (normally a minimum of 3)** should be conducted in order to demonstrate that the process has been returned to a state of control;

3) 공정이 관리 상태로 돌아간 것을 입증하기 위해 연속적으로 성공적인 충분한 횟수의 배치 충전(일반적으로 최소 3회)을 수행해야 한다.

iv. a prompt review of all appropriate records relating to aseptic production since the last successful APS;

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

a) **The outcome of the review should include a risk assessment of potential sterile breaches in batches manufactured since the last successful APS.**

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

b) **All other batches not released to the market** should be included in the scope of the investigation. Any decision regarding their release status should consider the investigation outcome.

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

v. all products that have been manufactured on a line subsequent to a process simulation failure should be **quarantined until a successful resolution** of the process simulation failure has occurred;

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

vi. where the root cause investigation indicates that the failure was related to operator activity, actions to limit the operator's activities, until retrained and requalified, should be taken;

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

vii. production should resume only after completion of successful revalidation.

7) 성공적인 재밸리데이션 완료 후에만 생산을 재개해야 한다.

9.47 All APS runs should be fully documented and include a reconciliation of units processed (e.g. units filled, incubated and not incubated).

**Justification for filled and non-incubated units should be included in the documentation.**

All interventions performed during the APS should be recorded, including the start and end time of each intervention and the involved person.

**All microbial monitoring data as well as other testing data should be recorded in the APS batch record.**

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.

9.48 An APS run should be aborted only under circumstances in which written procedures require commercial lots to be equally handled. An investigation should be documented in such cases.

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

9.49 An aseptic process should be subject to a repeat of the initial validation when:

- i. the specific aseptic process has not been in operation for an extended period of time; or
- ii. there is a change to the process, equipment, procedures or environment that has the potential to affect the aseptic process or an addition of new product containers or container-closure combinations.

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

**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.

	<b>Tofflon Science and Technology Group</b> ~~ <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
	<b>Tofflon Life Science</b> ~~ <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
	<b>Shanghai IVEN Pharmatech Engineering Co., Ltd.</b> ~~ <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
	<b>Hangzhou Shengde Machinery Co., Ltd.(SED Pharma)</b> ~~ <a href="https://sedpharma.com/">https://sedpharma.com/</a> ✓ Aseptic Filling Line Equipment / OSD Production Line Equipment
	<b>Shanghai Pharmaceutical Machinery Co., Ltd (SPM)</b> ~~ <a href="https://www.spm.so/">https://www.spm.so/</a> ✓ Aseptic Filling Line Equipment / OSD Production Line Equipment
	<b>Lives International</b> ~~ <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)**