

새로운 별표 1(Annex 1)에서의 배리어 기술(Barrier Technologies) 요구사항은?

무균의약품 제조와 관련된 규정(별표 1, Annex 1)의 개정에 따라 배리어 기술(Barrier Technologies)에 대한 요구사항이 증가하였으므로, 누락됨이 없이 요구사항을 도입하여서 GMP운영을 하시기를 바랍니다.

관련 규정에서 배리어 기술(Barrier Technologies)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



배리어 기술(Barrier Technologies)과 관련된 내용을 주요 발췌 내용**Barrier Technologies**

4.18 Isolators or RABS, which are different technologies, and the associated processes, should be designed to provide protection through separation of the grade A environment from the environment of the surrounding room. The hazards introduced from entry or removal of items during processing should be minimized and supported by high capability transfer technologies or validated systems that robustly prevent contamination and are appropriate for the respective technology.

4.1 배리어 기술

가. 서로 다른 기술인 아이솔레이터나 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.



4.19 The design of the technology and processes used should ensure appropriate conditions are maintained in the critical zone to protect the exposed product during operations.

i. Isolators:

- a. The design of open isolators should ensure grade A conditions with first air protection in the critical zone and unidirectional airflow that sweeps over and away from exposed products during processing.
- b. The design of closed isolators should ensure grade A conditions with adequate protection for exposed products during processing. Airflow may not be fully unidirectional in closed isolators where simple operations are conducted. However, any turbulent airflow should not increase risk of contamination of the exposed product. Where processing lines are included in closed isolators, grade A conditions should be ensured with first air protection in the critical zone and unidirectional airflow that sweeps over and away from exposed products during processing.
- c. Negative pressure isolators should only be used when containment of the product is considered essential (e.g. radiopharmaceutical products) and specialized risk control measures should be applied to ensure the critical zone is not compromised.

ii. RABS:

The design of RABS should ensure grade A conditions with unidirectional airflow and first air protection in the critical zone. A positive airflow from the critical zone to the supporting background environment should be maintained.

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 공기흐름**으로 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 A등급 조건이 보장되어야 한다.
- 다) 음압 아이슬레이터는 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.

4.20 The background environment for isolators or RABS should ensure the risk of transfer of contamination is minimized.

i. Isolators:

a. The background environment for open isolators should generally correspond to a minimum of grade C. The background for closed isolators should correspond to a minimum of grade D. The decision on the background classification should be based on risk assessment and justified in the CCS.

b. Key considerations when performing the risk assessment for the CCS of an isolator should include (but are not limited to); the bio-decontamination programme, the extent of automation, the impact of glove manipulations that may potentially compromise 'first air' protection of critical process points, the impact of potential loss of barrier/glove integrity, transfer mechanisms used and activities such as set-up or maintenance that may require the doors to be opened prior to the final bio-decontamination of the isolator. Where additional process risks are identified, a higher grade of background should be considered unless appropriately justified in the CCS.

c. Airflow pattern studies should be performed at the interfaces of open isolators to demonstrate the absence of air ingress.

ii. RABS:

The background environment for RABS used for aseptic processing, should correspond to a minimum of grade B and airflow pattern studies should be performed to demonstrate the absence of air ingress during interventions, including door openings if applicable.

다. 아이슬레이터 또는 랍스(RABS)의 주변 환경은 오염 전달 위험이 최소화되도록 보장하여야 한다.

1) 아이슬레이터

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

나) 아이슬레이터의 오염관리전략에 대한 위험 평가 수행 시 고려해야 할 주요사항은 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 아이슬레이터의 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 아이슬레이터의 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.

4.21 The materials used for glove systems (for both isolators and RABS) should be demonstrated to have appropriate mechanical and chemical resistance. The frequency of glove replacement should be defined within the CCS.

i. Isolators:

a. For isolators, leak testing of the glove system should be performed using a methodology demonstrated to be suitable for the task and criticality. The testing should be performed at defined intervals. Generally glove integrity testing should be performed **at a minimum frequency of the beginning and end of each batch or campaign**. Additional glove integrity testing may be necessary depending on the validated campaign length.

Glove integrity monitoring should include a visual inspection associated with each use and following any manipulation that may affect the integrity of the system.

For manual aseptic processing activities where single unit or small batch sizes are produced, the frequency of integrity verification may be based on other criteria, such as the beginning and end of each manufacturing session.

b. Integrity / leak testing of isolator systems should be performed at defined intervals.

ii. RABS:

For RABS, gloves used in the grade A area should be sterilised before installation and sterilised or effectively bio-decontaminated by a validated method prior to each manufacturing campaign. If exposed to the background environment during operation, disinfection using an approved methodology following each exposure should be completed. Gloves should be visually examined with each use, and integrity testing should be performed at periodic intervals.

라. 글러브 시스템(랩스(RABS) 및 아이솔레이터 모두)에 사용되는 재질은 적절한 기계적 및 화학적 내성이 있음을 증명하여야 한다. 오염관리전략에 글러브 교체주기를 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 생산기간에 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 멸균처리되고 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 시 마다 육안검사를 하여야 하고, 완전성 시험은 주기적으로 수행하여야 한다.

4.22 Decontamination methods (cleaning and bio-decontamination, and where applicable inactivation for biological materials) should be appropriately defined and controlled. The cleaning process prior to the bio-decontamination step is essential; any residues that remain may inhibit the effectiveness of the decontamination process. Evidence should also be available to demonstrate that the cleaning and bio-decontamination agents used do not have adverse impact on the product produced within the RABS or isolator.

i. For isolators

The bio-decontamination process of the interior should be automated, validated and controlled within defined cycle parameters and should include a sporicidal agent in a suitable form (e.g. gaseous or vaporized form). Gloves should be appropriately extended with fingers separated to ensure contact with the agent. Methods used (cleaning and sporicidal bio-decontamination) should render the interior surfaces and critical zone of the isolator free from viable microorganisms.

ii. For RABS

The sporicidal disinfection should include the routine application of a sporicidal agent using a method that has been validated and demonstrated to robustly include

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 아이슬레이터 내에서 생산된 제품에 부정적인 영향을 미치지 않는다는 사실을 입증할 증거가 있어야 한다.

1) 아이슬레이터

내부의 생물 오염제거 공정은 정해진 주기 변수 내에서 자동화되고, 밸리데이션되고, 관리되어야 한다. 또한 적절한 형태(예: 가스 또는 기화된 형태)의 살포자제를 포함해야 한다. 글러브는 살포자제와 접촉할 수 있도록 손가락이 적절하게 펼쳐지고 분리되어야 한다. 사용된 방법(세척 및 살포자 생물오염제거)은 아이슬레이터 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 소독방법이 포함되어야 한다.



Glossary 11. 용어

Restricted Access Barrier System (RABS) – System that provides an enclosed, but not fully sealed, environment meeting defined air quality conditions (for aseptic processing grade A), and using a rigid-wall enclosure and integrated gloves to separate its interior from the surrounding cleanroom environment. The inner surfaces of the RABS are disinfected and decontaminated with a sporicidal agent. Operators use gloves, half suits, RTPs and other integrated transfer ports to perform manipulations or convey materials to the interior of the RABS. Depending on the design, doors are rarely opened, and only under strictly pre-defined conditions.

차. “랩스(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 내부를 주변 청정실 환경과 분리하는 시스템을 말한다. 랩스(RABS)의 내부 표면은 살포자제로 소독 및 오염제거를 한다. 작업원은 조작 수행 또는 랩스(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.

Asepsis – A state of control attained by using an aseptic work area and performing activities in a manner that precludes microbial contamination of the exposed sterile product.

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

Aseptic preparation/processing – The handling of sterile product, containers and/or devices in a controlled environment in which the air supply, materials and personnel are regulated to prevent microbial, endotoxin/pyrogen and particle contamination.

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.

Barrier – A physical partition that affords aseptic processing area (usually grade A) protection by separating it from the background environment. Such systems frequently use in part or totally the Barrier Technologies known as RABS or isolators.

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

Sporicidal agent – An agent that destroys bacterial and fungal spores when used in sufficient concentration for specified contact time. It is expected to kill all vegetative microorganisms.

커. “살포자제(Sporicidal agent)”란 특정 접촉 시간 동안 충분한 농도로 사용할 때 박테리아 및 곰팡이 포자를 파괴하는 제제를 말한다. 모든 영양(vegetative) 미생물을 사멸하는 데에 사용된다.

Rapid Transfer System/Port (RTP) – A System used for the transfer of items into RABS or isolators that minimizes the risk to the critical zone. An example would be a rapid transfer container with an alpha/beta port.

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.

Isolator – An enclosure capable of being subject to reproducible interior bio-decontamination, with an internal work zone meeting grade A conditions that provides uncompromised, continuous isolation of its interior from the external environment (e.g. surrounding cleanroom air and personnel). There are two major types of isolators:

- i. Closed isolator systems exclude external contamination of the isolator’s interior by accomplishing material transfer via aseptic connection to auxiliary equipment, rather than use of openings to the surrounding environment. Closed systems remain sealed throughout operations.
- ii. Open isolator systems are designed to allow for the continuous or semi-continuous ingress and/or egress of materials during operations through one or more openings. Openings are engineered (e.g. using continuous overpressure) to exclude the entry of external contaminant into the isolator.

보. “아이솔레이터(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. 아이솔레이터는 크게 두 종류로 나눌 수 있다.

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

First Air – Refers to filtered air that has not been interrupted prior to contacting exposed product and product contact surfaces with the potential to add contamination to the air prior to reaching the critical zone.

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

Closed system – A system in which the product is not exposed to the surrounding environment. For example, this can be achieved by the use of bulk product holders (such as tanks or bags) that are connected to each other by pipes or tubes as a system, and where used for sterile products, the full system is sterilised after the connections are made. Examples of these can be (but are not limited to) large scale reusable systems, such as those seen in active substance manufacturing, or disposable bag and manifold systems, such as those seen in the manufacture of biological products. Closed systems are not opened until the conclusion of an operation. The use of the term “closed systems” in this Annex does not refer to systems such as RABS or isolator systems.

은. “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 백시스템과 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.

End of Document

바이오써포트는 2000년에 설립된 이래로 소중한 고객님 및 파트너님과 함께 성장하고 있습니다.
www.biosupport.co.kr / 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.

	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Tofflon Science and Technology Group / https://global.capa-city.cn/ ✓ Aseptic Drug Product(DP + Lyophilization) Production Line Equipment ✓ Clean Air Equipment(RABS, Isolator) for Production and QC Sterility Test
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Tofflon Life Science / https://www.tofflon-lifescience.com ✓ Biological Product(DS: USP & DSP) + DP) Production Line Equipment ✓ Clean Air Equipment(RABS, Isolator) for Production and QC Sterility Test
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Shanghai IVEN Pharmatech Engineering Co., Ltd./ https://www.iven-pharma.com/ ✓ Aseptic Drug Product(DP + Lyophilization) Production Line Equipment ✓ Clean Air Equipment(RABS, Isolator) for Production and QC Sterility Test
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Hangzhou Shengde Machinery Co., Ltd.(SED Pharma)/ https://sedpharma.com/ ✓ Aseptic Filling Line Equipment / OSD Production Line Equipment
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Shanghai Pharmaceutical Machinery Co., Ltd (SPM)/ https://www.spm.so/ ✓ Aseptic Filling Line Equipment / OSD Production Line Equipment
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Lives International/ https://lives-international.com/ ✓ 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**