

새로운 별표 1(Annex 1)에서의 Utilities 요구사항은?

무균의약품 제조와 관련된 규정(별표 1, Annex 1)의 개정에 따라 Utilities에 대한 요구사항이 증가하였으므로, 누락됨이 없이 요구사항을 도입하여서 GMP운명을 하시기를 바랍니다.

관련 규정에서 Utilities과 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 제2023-94호]
 - 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



Utilities와 관련된 내용을 주요 발췌 내용**6 Utilities 6. 지원설비**

6.1 The nature and extent of controls applied to utility systems should be commensurate with the risk to product quality associated with the utility. The impact should be determined via a risk assessment and documented as part of the CCS.

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.

6.2 In general, higher risk utilities are those that: 나. 일반적으로 고위험 지원설비는 다음과 같다.

i. directly contact product e.g. water for washing and rinsing, gases and steam for sterilisation,

1) 제품과 직접적으로 접촉하는 것(예: 세척 용수, 멸균용 가스 및 증기 등)

ii. contact materials that will ultimately become part of the product,

2) 궁극적으로 제품의 일부가 될 접촉 물질

iii. contact surfaces that come into contact with the product, 3) 제품과 접촉하는 표면

iv. otherwise directly impact the product. 4) 그 외 제품에 직접적으로 영향을 미치는 것

6.3 Utilities should be **designed, installed, qualified, operated, maintained and monitored** in a manner to ensure that the utility system functions as expected.

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

6.4 Results for critical parameters and critical quality attributes of high risk utilities should be subject to regular trend analysis to ensure that system capabilities remain appropriate.

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

6.5 Records of utility system installation should be maintained throughout the system's life-cycle. Such records should include current drawings and schematic diagrams, construction material lists and system specifications. Typically, important information includes attributes such as:

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.

- i. pipeline flow direction, slopes, diameter and length, 1) 배관 흐름 방향, 경사, 직경 및 길이
- ii. tank and vessel details, 2) 탱크와 용기 세부사항
- iii. valves, filters, drains, sampling and user points, 3) 밸브, 필터, 배수시설, 검체 채취 및 사용 지점

6.6 Pipes, ducts and other utilities should not be present in cleanrooms. If unavoidable, then they should be installed so that they do not create recesses, unsealed openings and surfaces which are difficult to clean. Installation should allow cleaning and disinfection of outer surface of the pipes.

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.

Water systems 6.1 제조용수 시스템

6.7 Water treatment plant and distribution systems should be designed, constructed, installed, commissioned, qualified, monitored and maintained to prevent microbiological contamination and to ensure a reliable source of water of an appropriate quality.

Measures should be taken to minimize the risk of presence of particulates, microbial contamination/proliferation and endotoxin/pyrogen (e.g. sloping of piping to provide complete drainage and the avoidance of dead legs).

Where filters are included in the system, special attention should be given to their monitoring and maintenance. Water produced should comply with the current monograph of the relevant Pharmacopeia.

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 배관경사(sloping of piping)).

시스템에 필터가 포함된 경우 필터의 모니터링과 유지관리에 특별히 주의해야 한다.

6.8 Water systems should be qualified and validated to maintain the appropriate levels of physical, chemical and microbial control, taking the effect of seasonal variation into account.

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

6.9 Water flow should remain turbulent through the pipes in water distribution systems to minimize the risk of microbial adhesion, and subsequent biofilm formation.

The flow rate should be established during qualification and be routinely monitored.

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.

6.10 Water for injections (WFI) should be produced from water meeting specifications that have been defined during the qualification process, stored and distributed in a manner which minimizes the risk of microbial growth (e.g. by constant circulation at a temperature above 70°C).

WFI should be produced by distillation or by a purification process that is equivalent to distillation.

This may include reverse osmosis coupled with other appropriate techniques such as electrodeionization (EDI), ultrafiltration or nanofiltration.

라. 주사용수는 적격성평가 중 설정된 규격을 충족하는 제조용수로부터 생산되며, 미생물 성장 위험성을 최소화하는 방식(예: 70°C 이상의 온도로 연속 순환)으로 저장 및 분배되어야 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.

6.11 Where WFI storage tanks are equipped with hydrophobic bacteria retentive vent filters, the filters should not be a source of contamination and the integrity of the filter tested before installation and after use.

Controls should be in place to prevent condensation formation on the filter (e.g. by heating).

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).

6.12 To minimize the risk of biofilm formation, sterilisation, disinfection or regeneration of water systems should be carried out according to a predetermined schedule and as a remedial action following out-of-limit or specification results.

Disinfection of a water system with chemicals should be followed by a validated rinsing/flushing procedure.

Water should be tested after disinfection/regeneration.

Chemical testing results should be approved before the water system is returned to use and microbiological/endotoxin results verified to be within specification and approved before batches manufactured using water from the system are considered for certification/release.

바. 바이오필름 형성 위험성을 최소화하기 위해, 미리 정해진 일정에 따라 제조용수시스템의 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.

제조용수시스템 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.

6.13 Regular ongoing chemical and microbial monitoring of water systems should be performed to ensure that the water continues to meet compendial expectations.

Alert levels should be based on the initial qualification data and thereafter periodically reassessed on data obtained during subsequent re-qualifications, routine monitoring, and investigations.

Review of ongoing monitoring data should be carried out to identify any adverse trend in system performance.

Sampling programmes should reflect the requirements of the CCS and should include all outlets and points of use, at a specified interval, to ensure that representative water samples are obtained for analysis on a regular basis.

Sample plans should be based on the qualification data, should consider the potential worst case sampling locations and should ensure that at least one representative sample is **included every day of the water that is used for manufacturing processes.**

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.

검체 채취 계획은 적격성평가 데이터를 기반으로 해야 하며 잠재적인 최악의 검체 채취 지점을 고려해야 한다.

또한 제조공정에 사용되는 용수는 매일 하나 이상의 검체가 포함되도록 해야 한다.

6.14 **Alert level excursions** should be documented and reviewed, and include an investigation to determine whether the excursion is a single (isolated) event or if results are indicative of an adverse trend or system deterioration.

Each action limit excursion should be investigated to determine the probable root causes and any potential impact on the quality of products and manufacturing processes as a result of the use of the water.

아. **경고수준 이탈**은 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.

6.15 WFI systems should include continuous monitoring systems such as Total Organic Carbon (TOC) and conductivity, as these may give a better indication of overall system performance than discrete sampling. Sensor locations should be based on risk.

자. 주사용수 시스템은 총유기탄소(TOC) 및 전도도 등에 대한 연속적 모니터링시스템을 포함해야 하며, 이는 개별 검체 채취보다 전반적인 시스템 운영을 더 잘 확인할 수 있는 지표가 된다.

위험성평가를 통해 센서의 위치를 정해야 한다.

Steam used as a direct sterilising agent 6.2 직접 멸균제로 사용되는 증기

6.16 Feed water to a pure steam (clean steam) generator should be appropriately purified.

Pure steam generators should be designed, qualified and operated in a manner to ensure that the quality of steam produced meets defined chemical and endotoxin levels.

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.

6.17 Steam used as a direct sterilising agent should be of suitable quality and should not contain additives at a level which could cause contamination of product or equipment.

For a generator supplying pure steam used for the direct sterilisation of materials or product-contact surfaces (e.g. porous / hard-goods autoclave loads), steam condensate should meet the current monograph for WFI of the relevant Pharmacopeia (microbial testing is not mandatory for steam condensate).

A suitable sampling schedule should be in place to ensure that representative pure steam is obtained for analysis on a regular basis. Other aspects of the quality of pure steam used for sterilisation should be assessed periodically against validated parameters.

These parameters should include the following (unless otherwise justified): non-condensable gases, dryness value (dryness fraction) and superheat.

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.

Gases and vacuum systems 6.3 가스 및 진공 시스템

6.18 Gases that come in direct contact with the product/primary container surfaces should be of appropriate chemical, particulate and microbial quality.

All relevant parameters, including oil and water content, should be specified, taking into account the use and type of the gas, the design of the gas generation system and, where applicable, comply with the current monograph of the relevant Pharmacopeia or the product quality requirement.

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.

6.19 Gases used in aseptic processes should be filtered through a sterilising grade filter (with a nominal pore size of a maximum of 0.22 µm) at the point of use. Where the filter is used on a batch basis (e.g. for filtration of gas used for overlay of aseptically filled products) or as product vessel vent filter, then the filter should be integrity tested and the results reviewed as part of the batch certification/release process.

Any transfer pipework or tubing that is located after the final sterilising grade filter should be sterilised. When gases are used in the process, microbial monitoring of the gas should be performed periodically at the point of use.

나. 무균공정에서 사용되는 가스는 최종 사용점에서 멸균등급필터(최대 0.22 µm의 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.

6.20 Where backflow from vacuum or pressure systems poses a potential risk to the product, there should be mechanism(s) to prevent backflow when the vacuum or pressure system is shut off.

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.

Heating and cooling and hydraulic systems 6.4 가열 및 냉각 시스템과 유압 시스템

6.21 Major items of equipment associated with hydraulic, heating and cooling systems should, where possible, be located outside the filling room.

There should be appropriate controls to contain any spillage and/or cross contamination associated with the system fluids.

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.

6.22 Any leaks from these systems that would present a risk to the product should be detectable (e.g. an indication system for leakage).

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

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



- 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.

바이오써포트 밸류체인사업분야에서의 파트너(Our Partner)

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

Tofflon	Tofflon Science and Technology Group ~ ~ https://global.capa-city.cn/ ✓ Aseptic Drug Product(DP + Lyophilization) Production Line Equipment(Total Solution) ✓ Clean Air Equipment(RABS, Isolator) for Production and QC Sterility Test Tofflon Life Science ~ ~ https://www.tofflon-lifescience.com ✓ Biological Product(DS: USP & DSP) + DP) Production Line Equipment(Total Solution) ✓ Clean Air Equipment(RABS, Isolator) for Production and QC Sterility Test
IVEN	Shanghai IVEN Pharmatech Engineering Co., Ltd. ~ ~ https://www.iven-pharma.com/ ✓ Aseptic Drug Product(DP+Lyophilization) Production Line Equipment(Total Solution) ✓ Clean Air Equipment(RABS, Isolator) for Production and QC Sterility Test
Wonsen	Yichun Wonsen Intelligent Equipment Co., Ltd. ~ ~ http://www.wonsen.net/ ✓ OSD Production Line Equipment(Total Solution)
SED PHARMA	Hangzhou Shengde Machinery Co., Ltd.(SED Pharma) ~ ~ https://sedpharma.com/ ✓ Aseptic Filling Line Equipment / OSD Production Line Equipment
SPM	Shanghai Pharmaceutical Machinery Co., Ltd (SPM) ~ ~ https://www.spm.so/ ✓ Aseptic Filling Line Equipment / OSD Production Line Equipment
Lives International Raising Standards SAMWOO S&T	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**