

새로운 별표 1(Annex 1)에서의 Terminally sterilised products, Aseptic preparation and processing, Finishing of sterile products 요구사항은?

무균의약품 제조와 관련된 규정(별표 1, Annex 1)의 개정에 따라 Terminally sterilised products, Aseptic preparation and processing, Finishing of sterile products에 대한 요구사항이 증가하였으므로, 누락됨이 없이 요구사항을 도입하여서 GMP운영을 하시기를 바랍니다.

관련 규정에서 Terminally sterilised products, Aseptic preparation and processing, Finishing of sterile products와 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 개정규정은 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 3년이 경과한 날
 - 2. 무균 원료의약품 : 고시 후 3년이 경과한 날



Terminally sterilised products, Aseptic preparation and processing, Finishing of sterile products와 관련된 내용을 주요 발췌 내용**8 Production and Specific Technologies 8. 제조 및 구체적인 기술****Terminally sterilised products 8.1 최종멸균제품**

8.1 Preparation of components and materials should be performed in at least a grade D cleanroom in order to limit the risk of microbial, endotoxin/pyrogen and particle contamination, so that the product is suitable for sterilisation.

Where the product is at a high or unusual risk of microbial contamination (e.g. the product actively supports microbial growth, the product must be held for long periods before filling or the product is not processed mostly in closed vessels), then preparation should be carried out in at least a grade C environment. Preparation of ointments, creams, suspensions and emulsions should be carried out in at least a grade C environment before terminal sterilisation.

Specific guidance regarding terminally sterilised veterinary medicinal products can be found within Annex 4 of the GMP Guide.

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 오랜기간 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.

8.2 Primary packaging containers and components should be cleaned using validated processes to ensure that particle, endotoxin/pyrogen and bioburden contamination is appropriately controlled.

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

8.3 Filling of products for terminal sterilisation should be carried out in at least a grade C environment.

다. 최종멸균제품의 충전작업은 최소한 C등급 환경에서 수행해야 한다.

8.4 Where the CCS identifies that the product is at an unusual risk of contamination from the environment because, for example, the filling operation is slow, the containers are wide necked or are necessarily exposed for more than a few seconds before closing, then the product should be filled in grade A with at least a grade C background.

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.

8.5 Processing of the bulk solution should include a filtration step with a microorganism retaining filter, where possible, to reduce bioburden levels and particles prior to filling into the final product containers and there should be a maximum permissible time between preparation and filling.

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.

8.6 Examples of operations to be carried out in the various grades are given in Table 3.

바. 청정등급별 작업의 예

Table 3: Examples of operations and grades for terminally sterilised preparation and processing operations

Grade A	- Filling of products, when unusually at risk.
Grade C	- Preparation of solutions, when unusually at risk. - Filling of products.
Grade D	- Preparation of solutions and components for subsequent filling.

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 Production and Specific Technologies 8. 제조 및 구체적인 기술**Aseptic preparation and processing 8.2 무균작업준비 및 무균공정**

8.7 The aseptic process should be clearly defined. The risks associated with the aseptic process, and any associated requirements, should be identified, assessed and appropriately controlled.

The site's CCS should clearly define the acceptance criteria for these controls, requirements for monitoring and the review of their effectiveness.

Methods and procedures to control these risks should be described and implemented. Accepted residual risks should be formally documented.

가. 무균공정은 명확히 규정되어야 한다. 무균공정과 연관된 위험과 모든 관련 요구사항은 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.

8.8 Precautions to minimize microbial, endotoxin/pyrogenic and particle contamination should be taken, as per the site's CCS, during the preparation of the aseptic environment, during all processing stages (including the stages before and after bulk product sterilisation), and until the product is sealed in its final container.

The presence of materials liable to generate particles and fibres should be minimized in cleanrooms.

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.

8.9 Where possible, the use of equipment such as RABS, isolators or other systems, should be considered in order to reduce the need for critical interventions into grade A and to minimize the risk of contamination.

Robotics and automation of processes can also be considered to eliminate direct human critical interventions (e.g. dry heat tunnel, automated lyophilizer loading, sterilisation in place).

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)).

8.10 Examples of operations to be carried out in the various environmental grades are given in Table 4.

Table 4: Examples of operations and grades for aseptic preparation and processing operations

라. 청정등급별 작업의 예

등급 무균작업준비 및 무균공정 작업의 예

Grade A

- Aseptic assembly of filling equipment. 충전 설비의 무균 조립
- Connections made under aseptic conditions (where sterilised product contact surfaces are exposed) that are post the final sterilising grade filter. These connections should be sterilised by steam-in-place whenever possible. 최종 멸균등급필터 이후 무균 상태(멸균된 제품 접촉 표면이 노출된)에서 조작된 연결부. 이 연결부는 가능할 때마다 증기멸균(Steam-in-place) 하여야 함.
- Aseptic compounding and mixing. 무균 조제 및 무균 혼합
- Replenishment of sterile bulk product, containers and closures. 무균 벌크제품과 무균 용기 및 마개의 보급
- Removal and cooling of unprotected (e.g. with no packaging) items from sterilisers. 멸균기에서 보호장치가 없는(예: 포장되지 않은) 물품의 제거 및 냉각
- Staging and conveying of sterile primary packaging components in the aseptic filling line while not wrapped. 무균충전라인에 포장되지 않은 상태의 멸균된 1차 포장 구성품의 준비 및 운반
- Aseptic filling, sealing of containers such as ampoules, vial closure, transfer of open or partially stoppered 무균 충전, 앰플이나 바이알 마개와 같은 용기 밀봉, 마개가 없거나 부분적으로 마개가 닫힌 바이알의 이송
- Loading of a lyophilizer. 동결건조기에 적재

Grade B

- Background support for grade A (when not in an isolator). A등급에 대한 주변 환경 지원(아이슬레이터 안에 있지 않은 경우)
- Conveying or staging, while protected from the surrounding environment, of equipment, components and ancillary items for introduction into grade A.
- 구성품, 설비, 보조 물품을 A등급으로 이동시키기 위해 주변 환경으로부터 보호하면서 운반 또는 준비

Grade C

- Preparation of solutions to be filtered including sampling and dispensing. 검체 채취, 분배 등 여과된 용액 조제

Grade D

- Cleaning of equipment. 설비 세척
- Handling of components, equipment and accessories after cleaning. 세척 후 구성품, 설비, 부속품 처리
- Assembly under HEPA filtered airflow of cleaned components, equipment and accessories prior to sterilisation. 멸균 전 세척한 구성품, 설비, 부속품을 HEPA필터로 여과된 공기흐름의 보호 아래에서 조립
- Assembly of closed and sterilised SUS using intrinsic sterile connection devices. 무균연결장치를 사용하여 밀폐 및 멸균된 일회용시스템(SUS) 조립

8.11 For sterile products where the final formulation cannot be filtered, the following should be considered:

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

i. all product and component contact equipment should be sterilised prior to use,

1) 모든 제품 및 구성품에 접촉하는 설비는 사용 전에 멸균해야 한다.

ii. all raw materials or intermediates should be sterilised and aseptically added,

2) 모든 원료약품 또는 중간체를 멸균하여 무균적으로 투입해야 한다.

iii. bulk solutions or intermediates should be sterilised.

3) 벌크 용액 또는 중간체는 멸균해야 한다.

8.12 The unwrapping, assembly and preparation of sterilised equipment, components and ancillary items with direct or indirect product contact should be treated as an aseptic process and performed in grade A with a grade B background.

The filling line set-up and filling of the sterile product should be treated as an aseptic process and performed in grade A with a grade B background.

Where an isolator is used, the background should be in accordance with paragraph 4.20.

바. 직접적 또는 간접적으로 제품과 접촉하는 설비, 구성품 및 부속품에 대해 멸균후 포장 해체, 조립 및 준비는 무균공정으로 처리하여야 하며, 주변 환경이 B등급인 A등급에서 수행되어야 한다.

멸균 제품의 충전 라인 조립 및 충전은 무균공정으로 처리하여야 하며, 주변 환경이 B등급인 A등급에서 수행되어야 한다.

아이슬레이터를 사용하는 경우 주변 환경은 제4.1호다목을 따라야 한다.

8.13 Preparation and filling of sterile products such as ointments, creams, suspensions and emulsions should be performed in grade A with a grade B background when the product and components are exposed to the environment and the product is not subsequently filtered (via a sterilising grade filter) or terminally sterilised.

Where an isolator or RABS is used, the background should be in accordance with paragraph 4.20.

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.

8.14 Aseptic connections should be performed in grade A with a grade B background unless subsequently sterilised in place or conducted with intrinsic sterile connection devices that minimize any potential contamination from the immediate environment.

Intrinsic sterile connection devices should be designed to mitigate risk of contamination.

Where an isolator is used, the background should be in accordance with paragraph 4.20.

Aseptic connections should be appropriately assessed and their effectiveness verified. For requirements regarding intrinsic sterile connection devices, see paragraphs 8.129 and 8.130.

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.

아이슬레이터를 사용하는 경우, 주변 환경은 제4.1호다목을 따라야 한다.

무균 연결을 적절히 평가하고 그에 대한 유효성을 입증해야 한다. 무균연결장치 관련 요건은 제8.14호다목 및 제8.14호라목을 참조한다.

8.15 Aseptic manipulations (including non-intrinsic sterile connection devices) should be minimized through the use of engineering design solutions such as preassembled and sterilised equipment.

Whenever feasible, product contact piping and equipment should be pre-assembled, and sterilised in place.

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.

8.16 There should be an authorized list of allowed and qualified interventions, both inherent and corrective, that may occur during production (see paragraph 9.34).

Interventions should be carefully designed to ensure that the risk of contamination of the environment, process and product is effectively minimized.

The process of designing interventions should include the consideration of any impact on air-flows and critical surfaces and products.

Engineering solutions should be used whenever possible to minimize incursion by operators during the intervention.

Aseptic technique should be observed at all times, including the appropriate use of sterile tools for manipulations.

The procedures listing the types of inherent and corrective interventions, and how to perform them, should be first evaluated via risk management and APS and be kept up to date.

Non-qualified interventions should only be used in exceptional circumstances, with due consideration of the risks associated with the intervention and with the authorisation of the quality unit.

The details of the intervention conducted should be subject to risk assessment, recorded and fully investigated under the manufacturer's PQS.

Any non-qualified interventions should be thoroughly assessed by the quality department and considered during batch disposition.

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.

8.17 Interventions and stoppages should be recorded in the batch record.

Each line stoppage or intervention should be sufficiently documented in batch records with the associated time, duration of the event, and operators involved (ref to paragraph 9.34).

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).

8.18 The duration of each aspect of aseptic preparation and processing should be minimized and limited to a defined and validated maximum time, including:

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

i. the holding time between equipment, component, and container cleaning, drying and sterilisation;

1) 설비, 구성품 및 세척 용기에 대한 건조와 멸균 사이의 유지 시간

ii. the holding time for sterilised equipment, components, and containers before use and during filling/assembly;

2) 멸균된 설비, 구성품 및 용기에 대한 사용 전 유지시간, 충전 또는 조립하는 동안 유지 시간

iii. the holding time for a decontaminated environment, such as the RABS or isolator before use;

3) 랍스(RABS) 또는 아이솔레이터와 같이 오염이 제거된 환경에 대한 사용 전 유지 시간

iv. the time between the start of the preparation of a product and its sterilisation or filtration through a microorganism-retaining filter (if applicable), through to the end of the aseptic filling process There should be a maximum permissible time for each product that takes into account its composition and the prescribed method of storage;

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

v. the holding time for sterilised product prior to filling;

5) 멸균된 제품에 대한 충전 전까지 유지 시간

vi. the aseptic processing time;

6) 무균 공정 시간

vii. the filling time.

7) 충전 시간

8.19 Aseptic operations (including APS) should be observed on a regular basis by personnel with specific expertise in aseptic processing to verify the correct performance of operations including operator behaviour in the cleanroom and address inappropriate practices if detected.

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 Production and Specific Technologies 8. 제조 및 구체적인 기술**Finishing of sterile products 8.3 무균 제품의 최종 공정**

8.20 Open primary packaging containers should be maintained under grade A conditions with the appropriate background for the technology as described in paragraph 4.20.

For partially stoppered vials or prefilled syringes (see paragraph 8.126).

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.

8.21 Final containers should be closed by appropriately validated methods.

8.22 Where final containers are closed by fusion, e.g. Blow-Fill-Seal (BFS), Form-Fill-Seal (FFS), Small and Large Volume Parenteral (SVP & LVP) bags, glass or plastic ampoules, the critical parameters and variables that affect seal integrity should be evaluated, determined, effectively controlled and monitored during operations.

Glass ampoules, BFS units and small volume containers (≤ 100 ml) closed by fusion should be subject to 100% integrity testing using validated methods.

For large volume containers (> 100 ml) closed by fusion, reduced sampling may be acceptable where scientifically justified and based on data demonstrating the consistency of the existing process, and a high level of process control.

It should be noted that visual inspection is not considered as an acceptable integrity test method.

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.

8.23 Samples of products using systems other than fusion should be taken and checked for integrity using validated methods.

The frequency of testing should be based on the knowledge and experience of the container and closure systems being used.

A scientifically justified sampling plan should be used. The sample size should be based on information such as supplier management, packaging component specifications and process knowledge.

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.

8.24 Containers sealed under vacuum should be tested for maintenance of vacuum after an appropriate pre-determined period prior to certification/release and during shelf life.

라. 진공상태에서 밀봉된 용기는 출하 전 적절하게 미리 선정된 기간 이후와 제품의 유효기간 동안 진공 유지상태에 대한 시험을 거쳐야 한다.

8.25 The **container closure integrity validation** should take into consideration any transportation or shipping requirements that may negatively impact the integrity of the container (e.g. by decompression or extreme temperatures).

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.

8.26 Where the equipment used to crimp vial caps can generate large quantities of non-viable particle, measures to prevent particle contamination such as locating the equipment at a physically separate station equipped with adequate air extraction should be taken.

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.

8.27 Vial capping of aseptically filled products can be undertaken as an aseptic process using sterilised caps or as a clean process outside the aseptic processing area.

Where the latter approach is adopted, vials should be protected by grade A conditions up to the point of leaving the aseptic processing area, and thereafter stoppered vials should be protected with a grade A air supply until the cap has been crimped. The supporting background environment of **grade A air supply** should meet at least grade D requirements.

Where capping is a manual process, it should be performed under grade A conditions either in an appropriately designed isolator or in grade A with a grade B background.

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 공기**를 공급하여 타전된 바이알을 보호해야 한다.

A등급 공기의 공급을 지원하는 주변 환경은 최소한 **D등급 요건**을 충족해야 한다.

캡핑이 수동으로 수행되는 경우에는, 적절히 설계된 아이슬레이터나 주변 환경이 **B등급인 A등급 구역과** 같은, **A등급 조건에서** 수행되어야 한다.

8.28 Where capping of aseptically filled sterile product is conducted as a clean process with grade A air supply protection, vials with missing or displaced stoppers should be rejected prior to capping.

Appropriately qualified, **automated methods for stopper height detection** should be in place.

8.29 Where human intervention is required at the capping station, appropriate technological and organizational measures should be used to prevent direct contact with the vials and to minimize contamination.

RABS and isolators may be beneficial in assuring the required conditions.

아. **A등급 공기**의 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.

랩스(RABS) 및 아이슬레이터는 필요한 조건을 보장하는데 도움이 될 수 있다.

8.30 All filled containers of parenteral products should be inspected individually for extraneous contamination or other defects.

Defect classification and criticality should be determined during qualification and based on risk and historical knowledge. Factors to consider include, but are not limited to, the potential impact of the defect to the patient and the route of administration.

Different defect types should be categorized and batch performance analysed. Batches with unusual levels of defects, when compared with routine defect numbers for the process (based on routine and trend data), should be investigated.

A defect library should be generated and maintained which captures all known classes of defects. The defect library should be used for the training of production and quality assurance personnel.

Critical defects should not be identified during any subsequent sampling and inspection of acceptable containers.

Any critical defect identified subsequently should trigger an investigation as it indicates a possible failure of the original inspection process.

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.

8.31 When inspection is performed manually, it should be conducted under suitable and controlled conditions of illumination and background.

Inspection rates should be appropriately controlled and qualified.

Operators performing the inspection should undergo visual inspection qualification (whilst wearing corrective lenses, if these are normally worn) at least annually.

The qualification should be undertaken using appropriate samples from the manufacturer's defect library sets and taking into consideration worst case scenarios (e.g. inspection time, line speed where the product is transferred to the operator by a conveyor system, container size or fatigue) and should include consideration of eyesight checks.

Operator distractions should be minimized and frequent breaks, of an appropriate duration, should be taken from inspection.

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.

8.32 Where automated methods of inspection are used, the process should be validated to detect known defects (which may impact product quality or safety) and be equal to, or better than, manual inspection methods.

The performance of the equipment should be challenged using representative defects prior to start up and at regular intervals throughout the batch.

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.

8.33 Results of the inspection should be recorded and defect types and numbers trended. Reject levels for the various defect types should also be trended based on statistical principles.

Impact to product on the market should be assessed as part of the investigation when adverse trends are observed.

타. 검사 결과를 기록하고 결함 유형 및 개수에 대한 경향을 파악해야 한다.

통계원칙을 기반으로 다양한 결함 유형에 대한 부적합 수준에 대한 경향도 파악해야 한다.

이상 경향이 확인될 경우 조사의 일부로 시판되고 있는 제품에 미치는 영향을 평가해야 한다.

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 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
	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
	Yichun Wonsen Intelligent Equipment Co., Ltd. ~ ~ http://www.wonsen.net/ ✓ OSD Production Line Equipment(Total Solution)
	Hangzhou Shengde Machinery Co., Ltd.(SED Pharma) ~ ~ https://sedpharma.com/ ✓ Aseptic Filling Line Equipment / OSD Production Line Equipment
	Shanghai Pharmaceutical Machinery Co., Ltd (SPM) ~ ~ https://www.spm.so/ ✓ Aseptic Filling Line Equipment / OSD Production Line Equipment
	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**