

새로운 별표 1(Annex 1)에서의 Sterilisation(멸균) 요구사항은?

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

관련 규정에서 Sterilisation(멸균)와 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



Sterilisation(멸균)와 관련된 내용을 주요 발췌 내용

관련 용어의 정의

Biological Indicators (BI) – A population of microorganisms inoculated onto a suitable medium (e.g. solution, container or closure) and placed within a steriliser or load or room locations to determine the sterilisation or disinfection cycle efficacy of a physical or chemical process. The challenge microorganism is selected and validated based upon its resistance to the given process. Incoming lot D-value, microbiological count and purity define the quality of the BI.

퍼. “생물학적 지표(Biological Indicator, BI)”란 물리적 또는 화학적 방법으로 실시하는 멸균과정 또는 소독 주기의 유효성을 확인하기 위해 적합한 배지(예: 용액, 용기 또는 마개)에 접종하여 멸균기 또는 적재물 또는 작업실 위치에 두는 미생물 개체군을 말한다. BI로 사용되는 미생물은 해당 공정에 대한 저항력에 근거하여 선정되고 검증되어야 한다. 입고되는 로트의 D 값, 미생물 수, 순도는 생물학적 지표의 품질을 규정한다.

Bioburden – The total number of microorganisms associated with a specific item such as personnel, manufacturing environments (air and surfaces), equipment, product packaging, raw materials (including water), in-process materials, or finished products.

더. “바이오버든(Bioburden)”이란 작업원, 제조 환경(공기 및 표면), 설비, 제품 포장, 원료(용수 포함), 공정 중 물질 또는 완제품 등 특정 물품과 관련된 총 미생물 수를 말한다.

D-value – The value of a parameter of sterilisation (duration or absorbed dose) required to reduce the number of viable organisms to 10 per cent of the original number.

츠. “D값(D-value)”이란 생존 가능한 유기체 수를 원래 수의 10%까지 감소시키는데 필요한 멸균매개변수(시간 또는 흡수선량)의 값을 말한다.

Decontamination – The overall process of removal or reduction of any contaminants (chemical, waste, residue or microorganisms) from an area, object, or person. The method of decontamination used (e.g. cleaning, disinfection, sterilisation) should be chosen and validated to achieve a level of cleanliness appropriate to the intended use of the item decontaminated. See also Bio-decontamination.

토. “오염제거(Decontamination)”란 구역, 물품 또는 사람으로부터 유입된 오염물질(화학물질, 폐기물, 잔류물 또는 미생물)을 제거하거나 줄이기 위해 시행하는 전반적인 공정을 말한다. 사용할 오염제거 방법(예: 세척, 소독, 멸균)은 대상 물품의 용도에 적합한 청정도 수준이 달성될 수 있도록 선택되고 검증되어야 한다.(생물 오염제거 정의 참조)

Depyrogenation – A process designed to remove or inactivate pyrogenic material (e.g. endotoxin) to a specified minimum quantity.

버. “발열성물질 제거(Depyrogenation)”란 발열성물질(예: 엔도톡신)을 지정된 최소량으로 제거하거나 불활화하도록 설계된 공정을 말한다.

Endotoxin – A pyrogenic product (i.e. lipopolysaccharide) present in the Gram negative bacterial cell wall. Endotoxin can lead to reactions in patients receiving injections ranging from fever to death.

오. “엔도톡신(Endotoxin)”이란 그람 음성균 세포벽에 존재하는 발열성물질(예: 지질다당류)을 말한다. 엔도톡신은 주사제를 투여한 환자에서 발열부터 사망에 이르는 반응을 나타낼 수 있다.

Equilibration time – Period which elapses between the attainment of the sterilisation temperature at the reference measurement point and the attainment of the sterilisation temperature at all points within the load.

브. “평형 시간(Equilibration time)”이란 기준 측정점에서 멸균 온도에 도달하는 시간과 적재물 내의 모든 지점에서 멸균 온도에 도달하는 시간 간의 간격을 말한다.

HEPA filter – High efficiency particulate air filter specified in accordance with a relevant international standard.

크. “해파 필터(HEPA filter)”란 관련 국제 표준에 정의된 고효율 미립자 공기 필터를 말한다.

Overkill sterilisation – A process that is sufficient to provide at least a 12 log₁₀ reduction of microorganisms having a minimum D-value of 1 minute.

조. “오버킬 멸균(Overkill sterilization)”이란 D값이 최소 1분인 미생물을 적어도 12 log₁₀ 감소를 시킬 수 있는 공정을 말한다.

Post-aseptic processing terminal heat treatment– A terminal moist heat process employed after aseptic processing which has been demonstrated to provide a sterility assurance level (SAL) ≤10⁻⁶ but where the requirements of steam sterilisation (for example, F₀≥8 min) are not fulfilled. This may also be beneficial in the destruction of viruses that may not be removed through filtration.

파. “무균공정 후 말단 열처리(Post-aseptic processing terminal heat treatment)”란 무균보증수준(SAL)이 10⁻⁶ 이하라는 사실이 입증되었지만, 증기멸균 요건(예: F₀≥8분)은 충족되지 않은 무균공정 이후 수행하는 말단 습열처리를 말한다. 이는 여과를 통해 제거할 수 없는 바이러스를 파괴하는 데 매우 유익할 수 있다.

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.

Pyrogen – A substance that induces a febrile reaction in patients receiving injections;

머. “발열성물질(Pyrogen)”이란 환자에게 주사 시 발열 증상을 유발하는 물질을 말한다.

Sterile Product – For purpose of this guidance, sterile product refers to one or more of the sterilised elements exposed to aseptic conditions and ultimately making up the sterile active substance or finished sterile product. These elements include the containers, closures, and components of the finished drug product. Or, a product that is rendered sterile by a terminal sterilisation process.

너. “무균제품(Sterile Product)”이란 무균조건에 노출된 하나 또는 그 이상의 요소와 최종적으로 완성된 무균 원료의약품 또는 완제의약품을 말한다. 여기에는 완제품의 용기, 마개 및 구성품이 포함된다. 혹은 최종 멸균 공정을 거쳐 멸균된 제품을 말한다.

Terminal Sterilisation – The application of a lethal sterilising agent or conditions to a product in its final container to achieve a predetermined sterility assurance level (SAL) of 10^{-6} or better (e.g. the theoretical probability of there being a single viable microorganism present on or in a sterilised unit is equal to or less than 1×10^{-6} (one in a million)).

푸. “최종멸균(Terminal Sterilization)”이란 10^{-6} 으로 사전에 설정한 무균보증수준(SAL) 또는 그 이상을 달성할 목적으로 최종 용기 내 제품에 멸균제 또는 멸균조건을 적용하는 것(예: 멸균된 단위 내외부에 하나의 생존 가능한 미생물이 존재할 이론적 확률은 1×10^{-6} (백만분의 일) 이하이다)을 말한다.

Worst case – A set of conditions encompassing processing limits and circumstances, including those within standard operating procedures, that pose the greatest chance of process or product failure (when compared with ideal conditions). Such conditions have the highest potential to, but do not necessarily always result in product or process failure.

투. “최악 조건(Worst case)”이란 제조공정 또는 제품의 이상을 유발할 수 있는 가능성(이상적인 조건과 비교 시)에 노출되는 공정 중 한계기준과 상황을 망라하는 일련의 조건들로서, 표준작업절차서(SOP)에 최악조건이 포함된다. 이러한 조건들은 제품 혹은 공정 이상을 초래할 가능성이 가장 높지만 항상 발생시키는 것은 아니다.

Z-value – The temperature difference that leads to a 10-fold change in the D-value of the biological indicators.

트. “Z값(Z-value)”이란 생물학적 지표의 D값이 10배 변화하는 온도 차이를 말한다.

8 Production and Specific Technologies 8. 제조 및 구체적인 기술

Sterilisation	본 자료에 반영함
Sterilisation by heat	본 자료에 반영함
Moist heat sterilisation	본 자료에 반영함
Dry heat sterilisation	본 자료에 반영함
Sterilisation by radiation	본 자료에 반영하지 않음
Sterilisation with ethylene oxide	본 자료에 반영하지 않음

Sterilisation 8.4 멸균

8.34 Where possible, finished product should be terminally sterilised, using a validated and controlled sterilisation process, as this provides a greater assurance of sterility than a validated and controlled sterile filtration process and/or aseptic processing.

Where it is not possible for a product to undergo terminal sterilisation, consideration should be given to using post-aseptic processing terminal heat treatment, combined with aseptic process to give improved sterility assurance.

가. 가능한 경우 완제품은 검증되어 관리되는 멸균공정을 사용하여 최종 멸균해야 한다.
 이는 검증되어 관리되는 멸균여과공정이나 무균공정 보다 무균성을 더 크게 보장하기 때문이다.
 제품을 최종 멸균할 수 없는 경우 무균성 보증을 더 향상시키기 위해 무균공정과 함께 무균공정 이후 최종 열처리를 고려해야 한다.

8.35 The selection, design and location of the equipment and cycle/programme used for sterilisation should be based on scientific principles and data which demonstrate repeatability and reliability of the sterilisation process.

All parameters should be defined, and where critical, these should be controlled, monitored and recorded.

나. 멸균에 사용되는 설비의 선정, 설계 및 설치 위치와, 멸균주기(프로그램)은 멸균공정의 반복성과 신뢰성을 입증하는 과학적 원리 및 데이터를 기반으로 한다.
 모든 매개변수를 정의해야 하고, 중요한 경우 이러한 매개변수를 관리하고, 모니터링하며, 기록해야 한다.

8.36 All sterilisation processes should be validated.

Validation studies should take into account the product composition, storage conditions and maximum time between the start of the preparation of a product or material to be sterilised and its sterilisation.

Before any sterilisation process is adopted, its suitability for the product and equipment, and its efficacy in consistently achieving the desired sterilising conditions in all parts of each type of load to be processed should be validated notably by physical measurements and where appropriate by Biological Indicators (BI).

For effective sterilisation, the whole of the product, and surfaces of equipment and components should be subject to the required treatment and the process should be designed to ensure that this is achieved.

다. 모든 멸균공정은 검증해야 한다.

밸리데이션 연구는 의약품 조성, 보관 조건, 멸균 대상 제품 또는 물질 조제부터 멸균 전까지의 최대 시간을 고려해야 한다.

멸균공정을 채택하기 전에 제품 및 설비에 대한 적합성과 각 적재유형의 모든 부분에서 목표로 한 멸균상태를 일관적으로 달성할 수 있는지 물리적 측정방법 및 적절한 경우 생물학적 지표를 사용하여 검증해야 한다.

효과적인 멸균을 위해 제품 전체와 설비 및 자재 표면에는 필요한 처리를 해야 하고 멸균 공정은 해당 처리작업이 달성되었는지 보증할 수 있도록 설계해야 한다.

8.37 Particular attention should be given when the adopted product sterilisation method is not described in the current edition of the Pharmacopoeia, or when it is used for a product which is not a simple aqueous solution.

Where possible, heat sterilisation is the method of choice.

라. 채택된 제품 멸균방법이 현재 유효한 공정서에 기술되어 있지 않은 경우 또는 단순한 수성 용액이 아닌 제품에 해당 멸균 방법이 사용된 경우에는 특별한 주의를 기울여야 한다.

가능하면 가열 멸균방법을 선택한다.

8.38 Validated loading patterns should be established for all sterilisation processes and load patterns should be subject to periodic revalidation.

Maximum and minimum loads should also be considered as part of the overall load validation strategy.

마. 모든 멸균공정에 대해 검증된 적재 패턴을 구축하고, 적재패턴은 주기적으로 재검증해야 한다.

전반적인 적재 밸리데이션 전략의 일부로 최대 및 최소 적재량도 고려해야 한다.

8.39 The validity of the sterilizing process should be reviewed and verified at scheduled intervals based on risk.

Heat sterilization cycles should be revalidated with a minimum frequency of at least annually for load patterns that are considered worst case.

Other load patterns should be validated at a frequency justified in the CCS.

바. 멸균공정의 타당성은 위험성을 기반으로 미리 정한 주기마다 검토 및 입증해야 한다. 가열 멸균주기는 최악의 경우로 간주되는 적재 패턴에 대해 **최소한 1년에 한번씩 주기적으로 재검증되어야 한다.**

기타 적재 패턴은 오염관리전략에서 타당한 주기로 검증되어야 한다.

8.40 Routine operating parameters should be established and adhered to for all sterilisation processes, e.g. physical parameters and loading patterns.

사. 일상적인 운영 매개변수를 설정하고 모든 멸균 공정에 적용해야 한다(예: 물리적 매개변수 및 적재 패턴).

8.41 There should be mechanisms in place to detect a sterilisation cycle that does not conform to the validated parameters.

Any failed sterilisation or sterilisation that deviated from the validated process (e.g. have longer or shorter phases such as heating cycles) should be investigated.

아. 검증된 매개변수에 적합하지 않은 멸균 주기를 감지하기 위한 메커니즘을 구축해야 한다.

실패한 멸균공정 또는 검증된 공정에서 벗어난 멸균(예: 가열주기가 더 길거나 짧은 경우)공정은 조사해야 한다.

8.42 Suitable BIs placed at appropriate locations should be considered as an additional method to support the validation of the sterilisation process. BIs should be stored and used according to the manufacturer's instructions.

Where BIs are used to support validation and/or to monitor a sterilisation process (e.g. with ethylene oxide), positive controls should be tested for each sterilisation cycle.

If BIs are used, strict precautions should be taken to avoid transferring microbial contamination to the manufacturing or other testing processes. BI results in isolation should not be used to override other critical parameters and process design elements.

자. 적절한 곳에 적합한 생물학적 지표를 위치해 놓는 것은 멸균공정 밸리데이션 지원을 위한 부가적인 방법으로 고려할 수 있다.

제조사의 지침에 따라 생물학적 지표를 보관하고 사용해야 한다.

멸균공정 밸리데이션 지원이나 멸균공정(예: 에틸렌 옥사이드) 모니터링에 생물학적 지표를 사용하는 경우 각 멸균 주기에 대해 양성 대조군으로 검사해야 한다.

생물학적 지표를 사용하는 경우 이로 인해 제조공정이나 다른 검사 과정에서 **미생물 오염이 발생하지 않도록 엄격한 주의를 기울여야 한다.**

다른 중요 매개변수 및 공정 설계 요소를 무시하고 생물학적지표 결과만 별개로 사용해서는 안 된다.

8.43 The reliability of BIs is important. Suppliers should be qualified and transportation and storage conditions should be controlled in order that BI quality is not compromised.

Prior to use of a new batch/lot of BIs, the population, purity and identity of the indicator organism of the batch/lot should be verified.

For other critical parameters, e.g. D-value, Z-value, the batch certificate provided by the qualified supplier can normally be used.

차. 생물학적 지표의 신뢰성은 중요하다.

공급자는 적절한 자격을 갖추어야 하며 생물학적 지표의 품질을 저하시키지 않도록 운송조건 및 보관조건이 관리되어야 한다.

생물학적 지표의 새로운 제조단위 또는 로트를 사용하기 전에 해당 제조단위의 지표 생물 개체군, 순도 및 특성을 확인해야 한다.

다른 주요 변수(예: D값, Z값 등)에 대해서는 일반적으로 자격을 갖춘 공급자가 제공한 제조단위 성적서로 갈음할 수 있다.

8.44 There should be a clear means of differentiating products, equipment and components, which have not been subjected to the sterilisation process from those which have.

Equipment such as baskets or trays used to carry products, other items of equipment and/or components should be clearly labelled (or electronically tracked) with the product name and batch number and an indication of whether or not it has been sterilised.

Indicators such as autoclave tape, or irradiation indicators may be used, where appropriate, to indicate whether or not a batch (or sub-batch material, component, equipment) has passed through a sterilisation process.

However, these indicators show only that the sterilisation process has occurred; they do not indicate product sterility or achievement of the required sterility assurance level.

카. 제품, 장비, 구성품에 대해 멸균되지 않은 것과 멸균된 것을 구분할 수 있는 명확한 방법이 있어야 한다. 제품, 기타 장비 또는 구성품을 운반하는 바구니나 트레이 같은 운반 장비는 제품명, 제조번호, 멸균 여부를 명확하게 표시하거나 전자시스템으로 추적할 수 있어야 한다.

제조단위(또는 나누어진 작은 제조단위(sub lot), 구성품, 장비)가 멸균공정을 거쳤는지 여부를 나타내기 위해 적절한 경우 오토클레이브 테이프 또는 방사선 조사 표시기와 같은 지표를 사용할 수 있다.

그러나 해당 지표는 멸균공정을 거쳤는지 여부를 나타낼 뿐 제품이 무균인지 여부나 요구되는 무균성 보증 수준에 도달했는지 여부를 표시하지는 않는다.

8.45 Sterilisation records should be available for each sterilisation run. Each cycle should have a unique identifier.

Their conformity should be reviewed and approved as part of the batch certification/release procedure.

타. 각 멸균 작업마다 멸균 기록을 사용할 수 있어야 한다.

각 멸균주기에는 고유 식별코드가 있어야 한다. 제조단위 출하 절차의 일부로서 그 적합성을 검토 및 승인해야 한다.

8.46 Where required, materials, equipment and components should be sterilised by validated methods appropriate to the specific material.

Suitable protection after sterilisation should be provided to prevent recontamination.

If sterilised items are not used immediately after sterilisation, these should be stored using appropriately sealed packaging and a maximum hold time should be established.

Where justified, components that have been packaged with multiple sterile packaging layers need not be stored in a cleanroom if the integrity and configuration of the sterile pack allows the items to be readily disinfected during transfer by operators into grade A (e.g. by the use of multiple sterile coverings that can be removed at each transfer from lower to higher grade).

Where protection is achieved by containment in sealed packaging, this packaging process should be undertaken prior to sterilisation.

파. 요구되는 경우, 특정 물질에 적합하게 검증된 방법으로 물질, 장비 및 구성품을 멸균해야 한다.

재오염을 방지하기 위해 멸균 이후 적합한 보호가 이루어져야 한다.

멸균된 물품을 멸균한 즉시 사용하지 않는 경우 해당 물품은 적절하게 밀봉 포장을 하여 보관해야 하며 최대 유지시간을 설정해야 한다.

작업원이 A등급으로 물품을 이송하는 동안 멸균된 포장팩의 완전성과 구성이 보장되어 지속적으로 제품의 무균성이 유지되는 경우(예: 낮은 등급에서 높은 등급으로 제품을 이송할 때 마다 제거할 수 있는 여러 겹의 멸균 포장 커버를 사용) 등의 타당성이 입증된 경우, 여러 겹의 멸균 포장재로 포장된 물품은 청정실에 보관하지 않아도 된다.

멸균된 물품을 밀봉 포장을 하여 보관하려는 경우 해당 포장 공정은 멸균전에 수행해야 한다.

8.47 Where materials, equipment, components and ancillary items are sterilised in sealed packaging and then transferred into grade A, this should be done using appropriate validated methods (for example, airlocks or pass-through hatches) with accompanying disinfection of the exterior of the sealed packaging. The use of rapid transfer port technology should also be considered.

These methods should be demonstrated to effectively control the potential risk of contamination of the grade A and grade B areas and, likewise, the disinfection procedure should be demonstrated to be effective in reducing any contamination on the packaging to acceptable levels for entry of the item into the grade B and grade A areas.

하. 물질, 장비, 구성품 및 부속품을 밀봉포장을 하여 멸균한 후 A등급 구역으로 이송하려는 경우 적절하고 검증된 방법(예: 에어락 또는 이송 해치)을 사용해야 하며 밀봉포장 외부에 대한 소독을 실시해야 한다.

신속이송시스템(RTP)을 사용하는 것도 고려해야 한다.

이러한 방법들이 A등급 및 B등급 구역의 오염 위험을 효과적으로 관리할 수 있음을 입증해야 하며, 해당 소독 절차는 A등급 및 B등급구역으로 이송하는 물품의 포장에 대한 오염을 허용 가능한 수준으로 낮출 수 있음을 입증해야 한다.

8.48 Where materials, equipment, components and ancillary items are sterilised in sealed packaging or containers, the packaging should be qualified for minimizing the risk of particulate, microbial, endotoxin/pyrogen or chemical contamination, and for compatibility with the selected sterilisation method.

The packaging sealing process should be validated.

The validation should consider the integrity of the sterile protective barrier system, the maximum hold time before sterilisation and the maximum shelf life assigned to the sterilised items.

The integrity of the sterile protective barrier system for each of the sterilised items should be checked prior to use.

거. 물질, 장비, 구성품 및 부속품이 밀봉포장이나 밀봉용기에 담겨 멸균되는 경우, 이러한 포장 시스템은 입자, 미생물, 엔도톡신/발열성물질 또는 화학적 오염 위험을 최소화하고 선택한 멸균 방법에 적합한지 적격성평가를 거쳐야 한다.

포장시스템을 밀봉하는 공정은 검증되어야 한다.

검증 시 멸균 보호용 포장 시스템의 완전성과 멸균 전 최대 유지 시간 및 멸균된 물품의 최대 사용기한을 고려해야 한다.

사용 전에 각 멸균된 물품에 대한 멸균 보호용 포장 시스템의 완전성을 확인해야 한다.

8.49 For materials, equipment, components and ancillary items that are not a direct or indirect product contact part and are necessary for aseptic processing but cannot be sterilised, an effective and validated disinfection and transfer process should be in place.

These items, once disinfected, should be protected to prevent recontamination.

These items, and others representing potential routes of contamination, should be included in the environmental monitoring programme.

너. 제품에 직접적 또는 간접적으로 접촉하는 부분이 아니며 무균 공정에 필요하지만 멸균 작업을 수행할 수 없는 물질, 장비, 구성품 및 부속품에 대해서는, 효과적이고 검증된 소독 및 이송 절차를 마련해야 한다. 해당 물품에 소독을 한 경우 다시 오염되지 않도록 보호되어야 한다.

이러한 물품 및 잠재적인 오염 경로에 상당하는 기타 물품은 환경모니터링 프로그램에 포함되어야 한다.

Sterilisation by heat 8.5 가열 멸균

8.50 Each heat sterilisation cycle should be recorded either electronically or by hardcopy, using equipment with suitable accuracy and precision.

The system should have safeguards and/or redundancy in its control and monitoring instrumentation to detect a cycle not conforming to the validated cycle parameter requirements and abort or fail this cycle (e.g. by the use of duplex/double probes connected to independent control and monitoring systems).

가. 각 가열 멸균주기는 적합한 정확도와 정밀도를 지닌 설비를 사용하여 전자시스템 또는 인쇄본으로 기록해야 한다.

해당 시스템에는 멸균주기가 검증된 매개변수 요건을 준수하는지와 멸균 주기가 중단되거나 실패했는지를 감지하기 위해 제어 및 모니터링 장치에 안전장치(safeguard) 및 중복설계(redundancy) 또는 이 중 하나가 있어야 한다(예: 독립된 제어 및 모니터링 시스템에 연결된 다중 또는 이중 탐침 사용).

8.51 The position of the temperature probes used for controlling and/or recording should be determined during the validation and selected based on system design and in order to correctly record and represent routine cycle conditions.

Validation studies should be designed to demonstrate the suitability of system control and recording probe locations, and should include the verification of the function and location of these probes by the use of an independent monitoring probe located at the same position during validation.

나. 일상적인 멸균주기 조건(상업 생산 조건)을 올바르게 기록하고 대표하기 위해, 제어 및 기록 또는 각각에 사용하는 온도계 탐침의 위치는 밸리데이션 동안 결정하고 시스템의 설계를 기반으로 선정해야 한다. 밸리데이션 연구는 시스템 제어와 기록용 탐침의 위치에 대한 적절성을 입증할 수 있도록 설계해야 하며, 밸리데이션 동안 동일한 위치에 별도의 모니터링용 온도계 탐침을 두어 시스템제어와 기록용 탐침의 기능과 위치를 검증해야 한다.

8.52 The whole of the load should reach the required temperature before measurement of the sterilising time-period starts.

For sterilisation cycles controlled by using a reference probe within the load, specific consideration should be given to ensuring the load probe temperature is controlled within defined temperature range prior to cycle commencement.

다. 적재물품 전체가 요구하는 온도에 도달한 이후에 멸균시간 측정을 시작해야 한다.

적재물 내의 참조 탐침으로 멸균 주기가 조절되는 경우에는 멸균 주기 시작전에 정해진 온도 범위 내에서 적재 탐침 온도가 조절되도록 특히 주의를 기울여야 한다.

8.53 After completion of the high temperature phase of a heat sterilisation cycle, precautions should be taken against contamination of a sterilised load during cooling.

Any cooling liquid or gas that comes into contact with the product or sterilised material should be sterilised.

라. 가열 멸균주기의 고온 단계 이후에는 냉각기간 동안에 멸균된 적재물이 오염되지 않도록 주의해야 한다. 제품 또는 멸균된 원자재와 접촉하는 모든 냉각용 액체 또는 가스는 멸균되어야 한다.

8.54 In those cases where parametric release has been authorized, a robust system should be applied to the product lifecycle validation and the routine monitoring of the manufacturing process. This system should be periodically reviewed.

Further guidance regarding parametric release is provided in Annex 17.

마. 매개변수기반 출하가 승인된 경우에는 제품 전주기 밸리데이션과 제조공정의 정기적인 모니터링에 대한 확실한 시스템을 구축해야 한다. 이 시스템은 정기적으로 검토되어야 한다.

매개변수기반 출하와 관련된 추가 사항은 이 고시 [별표 14]에 기재되어 있다.

Moist heat sterilisation 8.5 습열 멸균

8.55 Moist heat sterilisation can be achieved using steam, (direct or indirect contact), but also includes other systems such as superheated water systems (cascade or immersion cycles) that could be used for containers that may be damaged by other cycle designs (e.g. Blow-Fill-Seal containers, plastic bags).

가. 습열 멸균은 증기(직접 또는 간접 접촉)를 사용할 수도 있지만, 다른 멸균 주기 설계로 인해 손상될 수 있는 용기(예: BFS 용기, 플라스틱백 등). 사용가능한 과열된 용수시스템(캐스케이드 또는 침지 주기)과 같은 다른 시스템도 포함한다.

8.56 The items to be sterilised, other than products in sealed containers, should be dry, packaged in a protective barrier system which allows removal of air and penetration of steam and prevents recontamination after sterilisation.

All loaded items should be dry upon removal from the steriliser.

Load dryness should be confirmed by visual inspection as a part of the sterilisation process acceptance.

나. 밀봉용기에 담긴 제품을 제외한 멸균처리 대상 물품은 건조시키고, 공기 제거와 증기 침투가 가능하고 멸균공정 이후 재오염을 방지할 수 있는 보호 포장 시스템으로 포장해야 한다.

모든 적재 물품은 멸균기에서 제거한 직후 건조시켜야 한다.

적재물품의 건조 상태는 멸균공정 허용기준의 일부로서 육안검사를 통해 확인해야 한다.

8.57 For porous cycles (hard goods), time, temperature and pressure should be used to monitor the process and be recorded.

Each sterilised item should be inspected for damage, packaging material integrity and moisture on removal from the autoclave.

Any item found not to be fit for purpose should be removed from the manufacturing area and an investigation performed.

다. 다공성 멸균주기(내구재)의 경우 공정을 모니터링하기 위해 시간, 압력, 온도를 사용하고 이를 기록해야 한다.

오토클레이브에서 꺼낸 후 멸균된 각 물품의 손상여부, 포장재의 완전성 및 습기 여부를 검사해야 한다.

목적에 부합하지 않은 모든 물품은 제조 구역에서 제거하고 조사를 수행해야 한다.

8.58 For autoclaves capable of performing prevacuum sterilisation cycles, the temperature should be recorded at the chamber drain throughout the sterilisation period.

Load probes may also be used where appropriate but the controlling system should remain related to the load validation.

For steam in place systems, the temperature should be recorded at appropriate condensate drain locations throughout the sterilisation period.

라. 사전 진공 멸균주기를 실시할 수 있는 오토클레이브의 경우 전체 멸균 기간 동안 **챔버 배수구의 온도**를 기록해야 한다.

적절한 경우 적재 탐침을 사용할 수 있으나 제어 시스템은 적재 밸리데이션과 관련된 상태를 유지해야 한다. 증기멸균장치 시스템의 경우 전체 멸균 기간 동안 적절한 **응축수 배수 위치에서 온도**를 기록해야 한다.

8.59 Validation of porous cycles should include a calculation of **equilibration time**, exposure time, correlation of pressure and temperature and the minimum/maximum temperature range during exposure. Validation of fluid cycles should include temperature, time and/or F0. Critical processing parameters should be subject to defined limits (including appropriate tolerances) and be confirmed as part of the sterilisation validation and routine cycle acceptance criteria.

마. 다공성 멸균주기의 검증은 **평형 시간**, 노출 시간, 압력 및 온도의 연관성, 노출 중 최소 및 최대 온도 범위에 대한 계산을 포함해야 한다.

유체 멸균주기의 검증은 온도, 시간 및 F0 또는 이 중 하나를 포함해야 한다.

주요 공정 변수는 명시된 **한계기준(적절한 허용치 등)**이 있어야 하며, 멸균 검증 및 일상적인 멸균주기 허용 기준의 일부로 확인되어야 한다.

8.60 Leak tests on the steriliser should be carried out periodically (normally weekly) when a vacuum phase is part of the cycle or the system is returned, post-sterilisation, to a pressure lower than the environment surrounding the steriliser.

바. 멸균주기 중 진공 단계가 있거나 시스템이 멸균 후에 멸균기 주변 환경보다 낮은 압력으로 다시 돌아가는 경우, **멸균기에 대한 누출시험을 주기적으로 실시(일반적으로 매주)**해야 한다.

8.61 There should be adequate assurance of air removal prior to and during sterilisation when the sterilisation process includes air purging (e.g. porous autoclave loads, lyophilizer chambers).

For autoclaves, this should include an **air removal test cycle** (normally performed on a daily basis) or the use of an **air detector system**.

Loads to be sterilised should be designed to support effective air removal and be free draining to prevent the build-up of condensate.

사. 멸균 공정이 공기 제거(예: 다공성 오토클레이브 적재물, 동결건조기 챔버)를 포함하는 경우 멸균 전과 멸균하는 동안 공기 제거를 적절히 보증해야 한다.

오토클레이브의 경우 공기 제거 시험 사이클(일반적으로 매일 시행됨)이 포함되거나 공기 감지 시스템 사용이 포함되어야 한다.

멸균 처리 대상 적재물은 효과적인 공기 제거를 지원하도록 설계되고 응축수 축적을 방지하도록 **자유 배수 방식**이어야 한다.

8.62 Distortion and damage of non-rigid containers that are terminally sterilised, such as containers produced by Blow-Fill-Seal or Form-Fill-Seal technologies, should be prevented by appropriate cycle design and control (for instance setting correct pressure, heating and cooling rates and loading patterns).

아. BFS 또는 FFS 기술로 만든 용기 등 최종 멸균되는 비강체(non-rigid) 용기의 찌그러짐과 손상은 적절한 멸균주기에 대한 설계 및 관리를 통해 예방해야 한다(예: 올바른 압력, 가열 및 냉각 속도, 적재 패턴 설정).

8.63 Where steam in place systems are used for sterilisation (e.g. for fixed pipework, vessels and lyophilizer chambers), the system should be appropriately designed and validated to assure all parts of the system are subjected to the required treatment. The system should be monitored for temperature, pressure and time at appropriate locations during routine use to ensure all areas are effectively and reproducibly sterilised. These locations should be demonstrated as being representative of, and correlated with, the slowest to heat locations during initial and routine validation. Once a system has been sterilised by steam in place, it should remain integral and where operations require, maintained under positive pressure or otherwise **equipped with a sterilising vent filter prior to use**.

자. 멸균을 위해 증기멸균장치 시스템을 사용하는 경우(예: 고정형 배관, 용기, 동결건조기 챔버용), 시스템의 모든 부분이 요구되는 처리 과정을 거치도록 해당 시스템을 적절히 설계 및 검증해야 한다.

모든 구역이 효과적으로 재현성 있게 멸균되는 것을 보장하도록 일상적 사용 중에 적절한 위치에서 해당 시스템의 온도, 압력, 시간을 모니터링해야 한다. **최초 및 정기 밸리데이션 중에 이러한 위치가 가열 속도가 가장 느린 위치를 대표하는지와 서로 관련되어 있는지를 입증해야 한다.** 증기멸균장치로 시스템을 멸균한 경우 완전성을 유지해야 하며, 필요한 경우 양압 상태를 유지하거나 사용 전에 멸균 환기 필터가 장착되어 있어야 한다.

8.64 In fluids load cycles where superheated water is used as the heat transfer medium, the heated water should consistently reach all of the required contact points. Initial qualification studies should include temperature mapping of the entire load.

There should be routine checks on the equipment to ensure that nozzles (where the water is introduced) are not blocked and drains remain free from debris.

차. 과열된 용수가 열전달 매체로 사용되는 유체 적재 주기에서 가열된 용수는 필요한 모든 접촉 지점에 일관되게 도달해야 한다.

최초 적격성평가 연구는 전체 적재물의 온도 맵핑을 포함해야 한다.

노즐이(용수가 나오는 곳) 차단되지 않고 배수장치에 잔여물이 남지 않도록 설비를 정기적으로 검사해야 한다.

8.65 Validation of the sterilisation of fluids loads in a superheated water autoclave should include temperature mapping of the entire load and heat penetration and reproducibility studies.

All parts of the load should heat up uniformly and achieve the desired temperature for the specified time.

Routine temperature monitoring probes should be correlated to the worst case positions identified during the qualification process.

카. 과열된 용수 오토클레이브에서 유체 적재물의 멸균 밸리데이션은 전체 적재물의 온도 맵핑과 열 침투 및 재현성 연구를 포함해야 한다.

적재물의 모든 부분은 균일하게 가열되어야 하고 지정된 시간 동안 원하는 온도에 도달해야 한다.

정기적인 온도 모니터링 탐침은 적격성평가 중에 확인된 최악의 위치와 연관되어야 한다.

Dry heat sterilisation 8.7 건열 멸균

8.66 **Dry heat sterilisation** utilizes high temperatures of air or gas to sterilise a product or article.

Dry heat sterilisation is of particular use in the thermal removal of difficult-to-eliminate thermally robust contaminants such as endotoxin/pyrogen and is often used in the preparation of components for aseptic filling.

The combination of time and temperature to which product, components or equipment are exposed should produce an adequate and reproducible level of lethality and/or endotoxin/pyrogen inactivation/removal when operated routinely within the established limits.

The process may be operated in an oven or in a continuous tunnel process, e.g. for sterilisation and depyrogenation of glass containers.

가. 건열 멸균은 공기 또는 기체의 고온을 활용하여 제품이나 물품을 멸균한다.

건열 멸균은 특히 엔도톡신 및 발열성물질과 같은 제거하기 어려운 열에 강한 오염물질의 제거에 사용되며, 무균 충전을 위한 자재 준비 시에 자주 사용된다.

제품, 자재 또는 설비가 노출되는 시간-온도 조합은 확립된 한계 기준 내에서 정기적으로 작동할 때 적절하고 재현 가능한 수준의 치사율 및 엔도톡신/발열성물질 제거(또는 비활성화) 또는 이 중 하나를 유발해야 한다.

건열 멸균 공정은 멸균기 또는 연속 터널 공정에서 작동할 수 있다(예: 유리 용기의 멸균 및 발열성 물질 제거용).

8.67 Dry heat sterilisation/depyrogenation tunnels should be configured to ensure that airflow protects the integrity and performance of the grade A sterilising zone by maintaining appropriate pressure differentials and airflow through the tunnel.

Air pressure difference profiles should be assessed.

The impact of any airflow change should be assessed to ensure the heating profile is maintained.

All air supplied to the tunnel should pass through **at least a HEPA filter and periodic tests (at least biannually)** should be performed to demonstrate air filter integrity. Any tunnel parts that come into contact with sterilised components should be appropriately sterilised or disinfected.

Critical process parameters that should be considered during validation and/or routine processing should include, but are not limited to:

나. 터널을 통해 적절한 차압과 공기흐름을 유지하여 공기흐름이 A등급 무균 구역의 완전성 및 성능을 보호하도록 멸균 터널 및 발열성물질 제거 터널을 구성해야 한다.

공기 차압 프로파일을 평가해야 한다.

모든 공기흐름 변화의 영향을 평가하여 가열 프로파일 유지를 보장해야 한다.

터널로 공급되는 모든 공기는 적어도 HEPA필터를 거쳐야 하고 필터 완전성을 증명하도록 정기적(최소한 반년마다) 시험을 시행해야 한다.

멸균된 자재와 접촉하는 터널의 모든 부분은 적절히 멸균 또는 소독해야 한다.

밸리데이션이나 일상적인 공정 중에 고려해야 할 중요 공정 매개변수는 다음을 포함하지만 이에 국한되지 않는다.

i. belt speed or dwell time within the sterilising zone,

1) 멸균 구역 내 벨트 속도 또는 머무르는 시간(dwell time)

ii. temperature – minimum and maximum temperatures,

2) 온도-최소 및 최대 온도

iii. heat penetration of the material/article,

3) 원자재 및 물품의 열 침투

iv. heat distribution/uniformity,

4) 열 분포 및 균일성

v. airflows determined by air pressure difference profiles correlated with the heat distribution and penetration studies.

5) 공기 차압 프로파일에 의해 결정되는 공기흐름 - 열 분포 및 침투 연구와 관계됨

8.68 When a thermal process is used as part of the depyrogenation process for any component or product contact equipment/material, validation studies should be performed to demonstrate that the process provides a suitable Fh value and results in a minimum 3 log₁₀ reduction in endotoxin concentration. When this is attained, there is no additional requirement to demonstrate sterilisation in these cases.

다. 구성품 또는 제품이 접촉하는 장비 및 물품의 발열성물질 제거 공정의 일부로 열 공정이 사용된 경우 해당 공정이 **적합한 Fh 값을 제공하고 엔도톡신 농도에서 최소 3 log 감소를 초래한다는 사실을 입증하기 위해 밸리데이션 연구를 수행해야 한다.**

상기 연구를 통해 이 사실을 입증할 경우, 멸균 여부를 확인하기 위한 추가 요건은 없다.

8.69 Containers spiked with endotoxin should be used during validation and should be carefully managed with a full reconciliation performed.

Containers should be representative of the materials normally processed (in respect to composition of the packaging materials, porosity, dimensions, nominal volume).

Endotoxin quantification and recovery efficiency should also be demonstrated.

라. 엔도톡신을 첨가한 용기는 밸리데이션 중에 사용해야 하고 완전히 밀봉된 상태로 주의 깊게 관리해야 한다.

용기는 일반적으로 가공된 재료를 대표해야 한다(포장 자재의 구성, 다공성, 치수, 이론상 부피와 관련하여). 엔도톡신 정량화 및 회수 효율성도 입증되어야 한다.

8.70 Dry heat ovens are typically employed to sterilise or depyrogenate primary packaging components, starting materials or active substances but may be used for other processes.

They should be maintained at a positive pressure relative to lower grade clean areas throughout the sterilisation and post sterilisation hold process unless the integrity of the packaging is maintained. All air entering the oven should pass through a HEPA filter.

Critical process parameters that should be considered in qualification and/or routine processing should include, but are not limited to:

마. 일반적으로 건열 오븐은 1차 포장자재, 출발물질 또는 활성물질을 멸균하거나 발열성물질을 제거하는 데 활용되지만 다른 공정에도 사용될 수 있다.

포장의 완전성이 유지되지 않는 한 건열 멸균기 내부는 전체 멸균공정 중과 멸균 후 유지공정 중에 더 낮은 등급의 청정구역과 관련된 양압으로 유지되어야 한다.

건열멸균기로 유입되는 모든 공기는 HEPA필터를 거쳐야 한다.

적격성 평가 및 일상적 공정 또는 각각에서 고려해야 할 중요 공정 변수는 다음을 포함하지만 이에 국한되지 않는다.

i. temperature, 1) 온도

ii. exposure period/time, 2) 노출 기간(시간)

iii. chamber pressure (for maintenance of over pressure), 3) 챔버 압력(과압력이 유지되는 경우)

iv. air speed, 4) 공기 속도

- v. air quality within the oven, 5) 건열 멸균기 내 공기 품질
 - vi. heat penetration of material/article (slow to heat spots), 6) 원자재 및 물품의 열 침투(스팟 가열이 느낌)
 - vii. heat distribution/uniformity, 7) 열 분포 및 균일성
 - viii. load pattern and configuration of articles to be sterilised/depyrogenated including minimum and maximum loads.
- 8) 최소 및 최대 적재물을 포함하여, 멸균처리 대상이거나 발열성물질 제거 대상인 물품의 적재 패턴 및 구성

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**