

새로운 별표 1(Annex 1)에서의 Environmental & process monitoring(환경 및 공정 모니터링) 요구사항은?

무균의약품 제조와 관련된 규정(별표 1, Annex 1)의 개정에 따라 Environmental & process monitoring(환경 및 공정 모니터링)에 대한 요구사항이 증가하였으므로, 누락됨이 없이 요구사항을 도입하여서 GMP운영을 하시기를 바랍니다.

관련 규정에서 Environmental & process monitoring(환경 및 공정 모니터링)과 관련된 내용을 주요 발취하였으니 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 3년이 경과한 날
 - 2. 무균 원료의약품 : 고시 후 3년이 경과한 날



Environmental & process monitoring(환경 및 공정 모니터링)와 관련된 내용을 주요 발췌 내용

용어

Action limit – An established relevant measure (e.g. microbial, or airborne particle limits) that, when exceeded, should trigger appropriate investigation and corrective action based on the investigation.

두. “조치 한계(Action limit)”란 이를 초과하는 경우 적절한 조사 및 조사 결과를 기반으로 한 시정 조치를 실시하도록 설정된 조치(예: 미생물 또는 부유입자 한계)를 말한다.

Alert level – An established relevant measure (e.g. microbial, or airborne particle levels) giving early warning of potential drift from normal operating conditions and validated state, which does not necessarily give grounds for corrective action but triggers appropriate scrutiny and follow-up to address the potential problem. Alert levels are established based on routine and qualification trend data and are periodically reviewed. The alert level can be based on a number of parameters including adverse trends, individual excursions above a set limit and repeat events.

나. “경고 수준(Alert level)”이란 정상 작업 조건과 검증된 상태에서 벗어날 수 있는 추이에 대해 조기 경고를 주기 위해 설정된 조치(예: 미생물 또는 부유 입자 수치)로, 시정 조치를 반드시 이행해야 하는 근거가 되지는 않지만 잠재적인 문제를 해결하기 위해 적절한 정밀조사 및 후속조치를 실시하여야 한다. 경고 수준은 정기 데이터와 적격성평가 경향 자료를 기반으로 설정하며 정기적으로 검토되어야 한다. 경고 수준은 이상 경향, 설정 기준을 초과한 개별 이탈 및 반복 사례 등 여러 매개변수에 근거할 수 있다.

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.

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

타. “무균공정모의시험(Aseptic Process Simulation, APS)”이란 제품 무균성을 보장하는 공정 능력을 검증하기 위한 전체 무균 제조 공정의 모의시험을 말한다. 일상적인 제조와 관련된 모든 무균조작 작업을 포함한다(예: 필요한 경우 장비 조립, 조제, 충전, 동결건조 및 밀봉).

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.

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.

Classified area – An area that contains a number of cleanrooms (see cleanroom definition).

어. “등급 분류 구역(Classified area)”이란 여러 개의 청정실이 있는 구역(청정실 정의 참조)을 말한다.

Clean area – An area with defined particle and microbiological cleanliness standards usually containing a number of joined cleanrooms.

우. “청정구역(Clean area)”이란 부유입자와 미생물의 청정도 기준이 정해진 구역으로, 일반적으로 다수의 연결된 청정실을 포함한다.

Cleanroom – A room designed, maintained, and controlled to prevent particle and microbial contamination of drug products. Such a room is assigned and reproducibly meets an appropriate air cleanliness level.

주. “청정실(Cleanroom)”이란 의약품이 입자와 미생물에 오염되는 것을 방지하기 위하여 설계, 유지, 관리되는 작업실을 말한다. 청정실은 지정되어야 하고, 적절한 공기 청정도 수준을 지속적으로 충족하여야 한다.

Cleanroom classification – A method of assessing the level of air cleanliness against a specification for a cleanroom or clean air equipment by measuring the total particle concentration.

추. “청정실 분류(Cleanroom classification)”란 총 입자 농도를 측정하고 청정실 또는 청정공기장치에 대한 기준과 비교하여 공기 청정도 수준을 평가하는 방법을 말한다.

Cleaning – A process for removing contamination e.g. product residues or disinfectant residues.

고. “세척(Cleaning)”이란 제품 잔류물, 소독제 잔류물 등의 오염을 제거하기 위한 절차를 말한다.

Colony Forming Unit (CFU) – A microbiological term that describes a single detectable colony that originates from one or more microorganisms. Colony forming units are typically expressed as CFU per ml for liquid samples, CFU per m³ for air sample and CFU per sample for samples captured on solid medium such as settle or contact plates.

수. “집락형성단위(Colony Forming Unit, CFU)”란 하나 이상의 미생물로부터 형성된 눈에 보이는 하나의 집락을 뜻하는 미생물학적 용어를 말한다. 일반적으로 집락형성단위는 액체 검체의 경우 ml 당 CFU, 공기 검체의 경우 cm³ 당 CFU, 낙하균 또는 표면균과 같은 고체 배지에서 채취한 검체의 경우 샘플 당 CFU로 표기한다.

Contamination – The undesired introduction of impurities of a microbiological nature (quantity and type of microorganisms, pyrogen), or of foreign particle matter, into or onto a raw material, intermediate, active substance or drug product during production, sampling, packaging or repackaging, storage or transport with the potential to adversely impact product quality.

초. “오염(Contamination)”이란 생산, 검체채취, 포장 또는 재포장, 보관 또는 운송 중 원재료, 중간체, 활성 물질 또는 의약품에 미생물학적 성질의 불순물(미생물, 발열성물질) 또는 외인성 입자가 원치 않게 유입되는 것으로서 제품 품질에 부정적인 영향을 미칠 가능성이 있다.

Contamination Control Strategy (CCS) – A planned set of controls for microorganisms, endotoxin/pyrogen and particles, derived from current product and process understanding that assures process performance and product quality. The controls can include parameters and attributes related to active substance, excipient and drug product materials and components, facility and equipment operating conditions, in-process controls, finished product specifications, and the associated methods and frequency of monitoring and control.

코. “오염관리전략(Contamination Control Strategy, CCS)”이란 제품의 품질과 공정성능을 보장하기 위하여 현재 제품 및 공정 이해를 기반으로 수립한 미생물, 엔도톡신/발열성물질, 입자에 대한 관리대책을 말한다. 이 관리대책은 원료의약품, 첨가제, 의약품 제조에 사용되는 물품(직접자재) 및 구성품과 관련된 매개변수 및 속성, 시설 및 설비 작동조건, 공정 중 관리, 완제품 규격, 모니터링 및 관리와 관련된 방법과 빈도가 포함될 수 있다.

Critical surfaces – Surfaces that may come directly into contact with, or directly affect, a sterile product or its containers or closures. Critical surfaces are rendered sterile prior to the start of the manufacturing operation, and sterility is maintained throughout processing.

부. “중요 표면(Critical surfaces)”이란 무균 제품 또는 제품의 용기 또는 마개에 직접적으로 영향을 주거나 접촉할 수 있는 표면을 말한다. 중요 표면은 제조 공정 시작 전 무균 상태가 되도록 하고, 공정 내내 무균성이 유지되어야 한다.

Critical zone – A location within the aseptic processing area in which product and critical surfaces are exposed to the environment.

무. “중요 구역(Critical zone)”이란 제품과 중요 표면이 환경에 노출되는 무균공정 구역 내부 위치를 말한다.

Disinfection – The process by which the reduction of the number of microorganisms is achieved by the irreversible action of a product on their structure or metabolism, to a level deemed to be appropriate for a defined purpose.

노. “소독(Disinfection)”이란 미생물의 구조 또는 대사에 대하여 비가역적으로 작용하는 제품으로 미생물의 수를 명시된 목적에 적절하다고 여겨지는 수준으로 줄이는 과정을 말한다.

Inherent interventions – An intervention that is an integral part of the aseptic process and is required for either set-up, routine operation and/or monitoring (e.g. aseptic assembly, container replenishment, environmental sampling). Inherent interventions are required by procedure or work instruction for the execution of the aseptic process.

라. “내재적 간섭(Inherent interventions)”이란 무균공정에서 설치(셋업), 일상적인 작업 및 필요한 경우 모니터링에 필연적으로 수반되는 간섭(예: 무균 조립, 용기 보충, 환경 검체채취)을 말한다. 내재적 간섭은 무균공정을 수행하기 위해서 절차서 또는 작업 지시서에 따라 이루어져야 한다.

Local isolates – Suitably representative microorganisms of the site that are frequently recovered through environmental monitoring within the classified zone/areas especially grade A and B areas, personnel monitoring or positive sterility test results.

누. “제조소 검출균(Local Isolates)”이란 분류된 구역, 특히 A등급 및 B등급 구역 내에서 환경 모니터링, 작업원 모니터링 또는 양성 무균시험 결과를 통해 빈번하게 회수되는 제조소의 적절한 대표 미생물을 말한다.

Manual aseptic processing– An aseptic process where the operator manually compounds, fills, places and /or seals an open container with sterile product.

도. “수동무균공정(Manual aseptic processing)”이란 작업원이 개방된 용기에 무균제품을 수동으로 혼합, 충전, 배치 또는 밀봉하는 무균공정을 말한다.

Operator - Any individual participating in the processing operation, including line set-up, filling, maintenance, or other personnel associated with manufacturing activities.

구. “작업원(Operator)”이란 라인 설치, 충전, 유지보수 등 공정 작업에 참여하는 모든 사람 또는 제조 활동과 관련된 기타 인력을 말한다.

9 Environmental & process monitoring 9. 환경 및 공정 모니터링

General	본 문서에 반영함
Environmental monitoring – total particle	본 문서에 반영함
Environmental and personnel monitoring – viable particle	본 문서에 반영함
Aseptic process simulation (APS) (also known as media fill)	해당 요구사항을 별도의 문서로 작성함

General 9.1 일반사항

9.1 The site’s environmental and process monitoring programme forms part of the overall CCS and is used to monitor the controls designed to minimize the risk of microbial and particle contamination. It should be noted that the reliability of each of the elements of the monitoring system (viable, non-viable and APS) when taken in isolation is limited and should not be considered individually to be an **indicator of asepsis**.

When considered together, the results help confirm the reliability of the design, validation and operation of the system that they are monitoring.

가. 제조소의 환경 및 공정 모니터링 프로그램은 전반적인 오염관리전략(CCS)의 일부로서 관리되어야 하고, 미생물 및 미립자 오염의 위험을 최소화하도록 설계된 관리 절차를 모니터링하기 위해 사용된다. 모니터링 시스템의 개별 요소(생물성 입자 및 비생물성 입자, 무균공정모의시험)별 신뢰성은 제한적이다. 따라서 개별 요소만으로 (제조 환경의) **무균성 지표**를 판단하지 않도록 유의해야 한다. 개별 요소들을 종합적으로 고려할 때, 해당 결과는 모니터링 중인 시스템의 설계, 밸리데이션, 운용의 신뢰성을 확인하는 데 도움이 된다.

9.2 This programme is typically comprised of the following elements:

- 나. 일반적으로 환경 및 공정 모니터링 프로그램은 다음 요소로 구성된다.
 - i. environmental monitoring – total particle; 1) 환경 모니터링 - 총 입자
 - ii. environmental and personnel monitoring – viable particle; 2) 환경 및 작업원 모니터링 - 생물성 입자
 - iii. temperature, relative humidity and other specific characteristics; 3) 온도, 상대적 습도 및 기타 특성
 - iv. APS (aseptically manufactured product only). 4) 무균공정모의시험(무균조건에서 제조된 제품만 해당)

9.3 The information from these systems should be used for routine batch certification/release and for periodic assessment during process review or investigation. This applies for both terminal sterilisation and aseptic processes, however, the criticality of the impact may differ depending upon the product and process type.

다. 모니터링 시스템에서 얻은 정보는 일상적인 제조단위 출하를 위해 사용되어야 하며, 주기적인 공정 검토 또는 조사 시 평가를 위해 사용되어야 한다. 이는 최종 멸균 및 무균 공정 모두에 적용되나, 그 영향의 중요성은 제품 및 공정 유형에 따라 다를 수 있다.

Environmental and process monitoring 9.2 환경 및 공정 모니터링

9.4 An environmental monitoring programme should be established and documented. The purpose of the environmental monitoring programme, is to:

가. 환경 모니터링 프로그램을 확립하고 문서화해야 한다. 환경 모니터링의 목적은 다음과 같다.

i. Provide assurance that cleanrooms and clean air equipment continue to provide an environment of appropriate air cleanliness, in accordance with design and regulatory requirements.

1) 청정실 및 청정공기장치가 설계 및 규제 요건에 따라 적절한 공기 청정도를 지속적으로 제공한다는 것을 보장한다.

ii. Effectively detect excursions from environmental limits triggering investigation and assessment of risk to product quality.

2) 제품 품질 위험에 대한 조사 및 평가가 필요한 환경모니터링 한계기준의 이탈을 효과적으로 감지한다.

Risk assessments should be performed in order to establish this comprehensive environmental monitoring programme, i.e. sampling locations, frequency of monitoring, monitoring methods and incubation conditions (e.g. time, temperature(s), aerobic and/or anaerobic conditions).

나. 검체 채취 위치, 모니터링 빈도, 모니터링 방법 및 배양 조건(예: 시간, 온도, 호기성 조건 및 혐기성 조건 또는 각각의 조건) 등에 대한 종합적인 환경 모니터링 프로그램을 확립하기 위해 위험 평가를 수행해야 한다.

These risk assessments should be conducted based on detailed knowledge of; the process inputs and final product, the facility, equipment, the criticality of specific processes and steps, the operations involved, routine monitoring data, monitoring data obtained during qualification and knowledge of typical microbial flora isolated from the environment.

이러한 위험 평가는 공정 투입물 및 최종 제품, 시설, 설비, 특정 공정 및 단계의 중요도, 관련 작업, 정기 모니터링 자료, 적격성평가 중에 확보한 모니터링 자료, 환경에서 확인된 일반 미생물군집에 대한 지식을 기반으로 실시해야 한다.

The risk assessment should include the determination of critical monitoring locations, those locations where the presence of microorganisms during processing may have an impact upon product quality, (e.g. grade A, aseptic processing areas and the grade B areas that directly interface with the grade A area).

위험 평가는 중요 모니터링 위치, 즉 공정 중 미생물의 존재가 제품 품질에 영향을 미칠 수 있는 위치(예: A 등급, 무균공정 구역 및 A등급과 바로 인접한 B등급 구역)에 대한 확인을 포함해야 한다.

Consideration of other information such as air visualisation studies should also be included.

공기 시각화 연구와 같은 다른 정보도 고려할 수 있다.

These risk assessments should be reviewed regularly in order to confirm the effectiveness of the site's environmental monitoring programme.

이러한 위험 평가를 정기적으로 검토하여 제조소 환경 모니터링 프로그램의 효과성을 확인해야 한다.

The monitoring programme should be considered in the overall context of the trend analysis and the CCS for the site.

제조소에 대한 경향 분석 및 오염관리전략의 전반적인 맥락에서 모니터링 프로그램을 고려해야 한다.

9.5 Routine monitoring of cleanrooms, clean air equipment and personnel should be performed in operation throughout all critical stages of processing, including equipment set-up.

다. 청정실, 청정공기장치, 작업원에 대한 정기적인 모니터링은 설비 설치 등 공정의 모든 중요 단계에 걸쳐 작업 중에 실시해야 한다.

9.6 Other characteristics, such as temperature and relative humidity, should be controlled within ranges that align with product/processing/personnel requirements and support maintenance of defined cleanliness standards (e.g. grade A or B).

라. 온도 및 상대습도와 같은 다른 특성들은 제품, 공정, 작업원 요건에 부합하고 규정된 청정도 기준(예: A 또는 B등급)의 유지관리를 뒷받침하는 범위 내에서 관리되어야 한다.

9.7 The monitoring of grade A should demonstrate the maintenance of aseptic processing conditions during critical operations.

Monitoring should be performed at locations posing the highest risk of contamination to the sterile equipment surfaces, containers, closures and product.

The selection of monitoring locations and the orientation and positioning of sampling devices should be justified and appropriate to obtain reliable data from the critical zones.

마. A등급 모니터링 시에는 중요 작업 중에 무균공정 조건이 유지되는지를 입증해야 한다.

모니터링은 무균 장비 표면, 용기, 마개, 제품이 가장 높은 오염 위험에 노출되는 위치에서 실시한다.

모니터링 위치 선정과 검체 채취 장치의 방향 및 배치에 대한 타당성이 입증되어야 하고 중요 구역에서 신뢰성 있는 데이터 확보에 적절해야 한다.

9.8 Sampling methods should not pose a risk of contamination to the manufacturing operations.

바. 검체 채취 방법은 제조공정에 대한 오염 위험을 초래하지 않아야 한다.

9.9 Appropriate alert levels and action limits should be set for the results of viable and total particle monitoring.

The maximum total particle action limits are described in Table 5 and the maximum viable particle action limits are described in Table 6.

However, more stringent action limits may be applied based on data trending, the nature of the process or as determined within the CCS.

Both viable and total particle alert levels should be established based on results of cleanroom qualification tests and periodically reviewed based on ongoing trend data.

사. 생물성 입자 및 총 입자 모니터링의 결과에 대한 적절한 경고 수준 및 조치 한계를 설정해야 한다.

총 입자에 대한 최대 조치 한계는 제9.3호나목에, 생물성 입자에 대한 최대 조치 한계는 제9.4호자목에서 제시하고 있다.

그러나 데이터 경향 분석, 공정 특성을 고려하거나 오염관리전략 내의 결정에 따라 더욱 엄격한 조치 한계가 적용될 수 있다.

총 입자 및 생물성 입자에 대한 경고 수준은 청정실 적격성 평가 결과를 기반으로 확립하고, 지속적인 경향 데이터를 기반으로 주기적으로 검토해야 한다.

9.10 **Alert levels** for grade A (total particle only) grade B, grade C and grade D should be set such that **adverse trends** (e.g. a numbers of events or individual events that indicate a deterioration of environmental control) **are detected and addressed**.

아. A등급(총 입자만 해당), B등급, C등급, D등급의 경고 수준은 이상 경향(예: 환경 관리 저해가 나타나는 여러 사건 또는 개별 사건)이 감지 및 조치될 수 있도록 설정되어야 한다.

9.11 **Monitoring procedures should define the approach to trending**. Trends should include, but are not limited to:

자. 모니터링 절차는 경향 분석의 접근 방식을 규정해야 한다. 경향 분석은 다음을 포함하되 이에 국한되지 않는다.

i. increasing numbers of excursions from **action limits or alert levels**;

1) 조치 한계 또는 경고 수준의 이탈 횟수 증가

ii. consecutive excursions from alert levels; 2) 연속적인 경고 수준 이탈

iii. regular but isolated excursion from action limits that may have a common cause, (e.g. single excursions that always follow planned preventative maintenance);

3) 주기적이지만 비연속적으로 발생하는 조치 한계 이탈이며 공통 요인이 있는 경우(예: 계획된 예방적 유지관리 이후에 항상 발생하는 개별 이탈)

iv. **changes in microbial flora type and numbers and predominance of specific organisms**. Particular attention should be given to organisms recovered that may indicate a loss of control, deterioration in cleanliness or organisms that may be difficult to control such as **spore-forming microorganisms and moulds**.

4) **미생물군집의 변화 및 특정 미생물에 대한 수와 우세종의 변화**. 관리가 되지 않고 청정도 저하 시 나타낼 수 있는 미생물 또는 포자 형성 미생물 및 곰팡이 등 관리가 어려울 수 있는 유기체에 특히 주의해야 한다.

9.12 The monitoring of grade C and D cleanrooms in operation should be performed based on data collected during qualification and routine data to allow effective trend analysis.

The requirements of alert levels and action limits will depend on the nature of the operations carried out. Action limits may be more stringent than those listed in Table 5 and Table 6.

차. 효과적인 경향분석을 위해 C등급 및 D등급 청정실의 공정 중 모니터링은 적격성평가 중에 수집된 데이터와 정기 데이터를 기반으로 수행한다.

주의 수준 및 조치 한계의 요건은 시행하는 작업의 특성에 따라 달라진다.

조치 한계는 제9.3호나목 및 제9.4호자목에서 제시하는 기준보다 더 엄격할 수 있다.

9.13 If action limits are exceeded, operating procedures should **prescribe a root cause investigation, an assessment of the potential impact to product** (including batches produced between the monitoring and reporting) and requirements for corrective and preventive actions.

If alert levels are exceeded, operating procedures should prescribe assessment and follow-up, which should include consideration of an investigation and/or corrective actions to avoid any further deterioration of the environment.

카. 조치 한계를 초과한 경우 작업 절차의 **근본 원인 조사, 제품(모니터링과 결과보고 사이에 제조된 제조단위를 포함하여)에 미치는 잠재적 영향 평가, 시정 및 예방 조치 요건을** 규정해야 한다.

경고 수준을 초과한 경우 더 이상 환경을 저해하지 않도록 조사 및 필요한 경우 시정조치에 대한 고려사항을 포함하여 작업 절차의 평가 및 후속조치를 규정해야 한다.

Environmental monitoring – total particle 9.3 환경 모니터링 - 총 입자

9.14 A total particle monitoring program should be established to obtain data for assessing potential contamination risks and to ensure the maintenance of the environment for sterile operations in a qualified state.

가. 총 입자 모니터링 프로그램은 오염 위험성 평가를 위한 데이터를 확보하고 검증된 상태의 무균 작업 환경을 유지관리하기 위해 확립되어야 한다.

9.15 The limits for environmental monitoring of airborne particle concentration for each graded area are given in Table 5.

Table 5: Maximum permitted total particle concentration for monitoring.

나. 환경 모니터링 시 허용가능한 총 부유입자 농도 한계기준

Grade	Maximum limits for total particle $\geq 0.5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Maximum limits for total particle $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	at rest	in operation	at rest	in operation
A	3 520	3 520	29	29
B	3 520	352 000	29	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Not predetermined ^(a)	29 300	Not predetermined ^(a)

등급	m ³ 당 최대 허용 총 입자 수 (입자의 크기는 표에 명시된 각 입자의 크기와 같거나 더 크다)			
	비 작업 시		작업 시	
	0.5 μm	5 μm	0.5 μm	5 μm
A	3,520	29	3,520	29
B	3,520	29	352,000	2,930
C	352,000	2,930	3,520,000	29,300
D	3,520,000	29,300	근거에 따라 설정 (Not predetermined) ^{주1)}	근거에 따라 설정 (Not predetermined) ^{주1)}

(a) For grade D, in operation limits are not predetermined. The manufacturer should establish in operation limits based on a risk assessment and on routine data, where applicable.

주1) D등급에 대한 “작업 시” 한계 기준은 미리 정하지 않았다. 제조자는 필요한 경우 위험평가 및 일상적인 데이터를 토대로 해당 기준을 설정해야 한다.

Note 1: The particle limits given in the table for the “at rest” state should be achieved after a short “clean up” period defined during qualification (guidance value of less than 20 minutes) in an unmanned state, after the completion of operations (see paragraph 4.29).

참조1) “비 작업 시” 상태에 대해 표에 제공된 총 입자 한계기준은 작업원이 없는 상태에서 적격성 평가 동안 정해진 단기 “세척” 기간(참고치는 20분 미만) 이후에 달성되어야 한다(제4.2호자목 참조).

Note 2: The occasional indication of macro particle counts, especially $\geq 5 \mu\text{m}$, within grade A may be considered to be false counts due to electronic noise, stray light, coincidence loss etc. However, consecutive or regular counting of low levels may be indicative of a possible contamination event and should be investigated.

Such events may indicate early failure of the room air supply filtration system, equipment failure, or may also be diagnostic of poor practices during machine set-up and routine operation.

참조2) A등급 내에서 특히 $5\mu\text{m}$ 이상인 매크로 입자 수는 전기적 노이즈, 미광(stray light), 우발적 손상(coincidence loss) 등으로 인해 종종 잘못 측정될 수 있다.

그러나 연속적이거나 주기적으로 해당 입자가 낮은 수준으로 나타나면 이는 잠재적 오염의 징후일 수 있으므로 조사를 실시한다.

이러한 현상들은 작업실 공기 공급 여과시스템의 초기 이상, 장비의 고장, 기계 준비 및 일상적인 작업 동안 불안정한 실행의 징후일 수 있다.

9.16 For grade A, particle monitoring should be undertaken for the full duration of critical processing, including equipment assembly.

다. A등급에서는 설비 조립을 포함한 중요 공정의 전체 공정 시간 동안 입자 모니터링을 이행해야 한다.

9.17 The grade A area should be monitored continuously (for particles ≥ 0.5 and $\geq 5 \mu\text{m}$) and with a suitable sample flow rate (at least 28 litres (1ft³) per minute) so that all interventions, transient events and any system deterioration is captured.

The system should frequently correlate each individual sample result with alert levels and action limits at such a frequency that any potential excursion can be identified and responded to in a timely manner.

Alarms should be triggered if alert levels are exceeded.

Procedures should define the actions to be taken in response to alarms including the consideration of additional microbial monitoring.

라. A등급 구역은 적합한 검체 유속(최소 분당 28리터)으로 연속적으로 모니터링($0.5\mu\text{m}$ 이상 및 $5\mu\text{m}$ 이상의 입자에 대해)하여 모든 간섭, 일시적 사건과 시스템 저하를 포착한다.

해당 시스템은 잠재적 이탈을 확인하고 시의적절하게 대응할 수 있도록 주기적으로 각 개별 검체 결과를 경고 수준 및 조치 한계와 비교한다.

경고 수준을 초과하는 경우 알람이 작동해야 한다.

추가적인 미생물 모니터링 고려 등 알람에 대한 대응 조치를 작업 절차서에 명시해야 한다.

9.18 It is recommended that a similar system be used for the grade B area although the sample frequency may be decreased.

The grade B area should be monitored at such a frequency and with suitable sample size that the programme captures any increase in levels of contamination and system deterioration.

If alert levels are exceeded, alarms should be triggered.

마. 샘플링 빈도는 줄이더라도 B등급 구역에 유사한 시스템을 사용할 것을 권고한다.

B등급 구역에서는 적합한 검체 크기를 가지고 모니터링을 빈번히 수행하여 프로그램이 모든 오염 수준의 증가와 시스템 저하 수준을 포착하도록 한다.

경고 수준을 초과하는 경우 알람이 울려야 한다.

9.19 The selection of the monitoring system should take into account any risk presented by the materials used in the manufacturing operation (e.g. those involving live organisms, powdery products or radiopharmaceuticals) that may give rise to biological, chemical or radiation hazards.

바. 모니터링 시스템 선택 시 생물학적, 화학적 또는 방사선 위해 요소를 유발할 수 있는 제조 작업에 사용되는 물질(예: 살아있는 유기체, 파우더 제품 또는 방사성 의약품)로 인한 위험성을 고려해야 한다.

9.20 In the case where contaminants are present due to the processes involved and would potentially damage the particle counter or present a hazard (e.g. live organisms, powdery products and radiation hazards), the frequency and strategy employed should be such as to assure the environmental classification both prior to and post exposure to the risk.

An increase in viable particle monitoring should be considered to ensure comprehensive monitoring of the process. Additionally, monitoring should be performed during simulated operations.

Such operations should be performed at appropriate intervals.

The approach should be defined in the CCS.

사. 공정으로 인해 오염물질이 발생되고 미립자 계수기가 잠재적으로 손상되거나 위해 요소(예: 살아있는 유기체, 파우더 제품 및 방사선 위해)가 유발되는 경우 사용 빈도 및 전략은 위험에 노출되기 전후로 환경 분류를 보장해야 한다.

공정의 포괄적 모니터링을 확실히 하기 위해 생물성 입자 모니터링 빈도를 증가시키는 것을 고려해야 한다. 뿐만 아니라 모니터링은 모의작업 공정 진행 중에도 실시한다.

이러한 작업은 적절한 간격을 두고 시행해야 한다. 이 접근방식은 오염관리전략에 명시해야 한다.

9.21 The size of monitoring samples taken using automated systems will usually be a function of the sampling rate of the system used.

It is not necessary for the sample volume to be the same as that used for formal classification of cleanrooms and clean air equipment.

Monitoring sample volumes should be justified.

아. 자동화 시스템을 이용한 모니터링 검체 크기는 일반적으로 그 시스템의 샘플링 속도와 관계가 있다.

일반적 검체량은 청정실과 청정공기장치의 공식적 분류 시에 사용했던 검체량과 동일할 필요는 없다.

모니터링 검체량에 대한 타당성이 입증되어야 한다.

Environmental and personnel monitoring – viable particle 9.4 환경 및 작업원 모니터링- 생물성 입자

9.22 Where aseptic operations are performed, microbial monitoring should be frequent using a combination of methods such as settle plates, volumetric air sampling, glove, gown and surface sampling (e.g. swabs and contact plates).

The method of sampling used should be justified within the CCS and should be demonstrated not to have a detrimental impact on grade A and B airflow patterns.

Cleanroom and equipment surfaces should be monitored at the end of an operation.

가. 무균작업이 실시되는 곳에서는 장갑, 작업복, 표면에 대한 검체 채취(예: 스왑, 표면균), 낙하균, 부유균 (volumetric air sampling) 등과 같은 방법을 혼합 사용하여 미생물 모니터링을 자주 실시한다.

사용한 검체 채취 방법은 오염관리전략에서 타당성이 입증되어야 하고 해당 방법이 A 등급과 B 등급의 공기흐름 패턴에 부정적인 영향을 미치지 않다는 것을 입증해야 한다.

청정실 및 설비 표면은 작업이 끝난 후에 점검해야 한다.

9.23 Viable particle monitoring should also be performed within the cleanrooms when normal manufacturing operations are not occurring (e.g. post disinfection, prior to start of manufacturing, on completion of the batch and after a shutdown period), and in associated rooms that have not been used, in order to detect potential incidents of contamination which may affect the controls within the cleanrooms.

In case of an incident, additional sample locations may be used as a verification of the effectiveness of a corrective action (e.g. cleaning and disinfection).

나. 청정실 내부 관리에 영향을 미칠 수 있는 잠재적인 오염 사례를 감지하기 위해 일상적인 생산 작업을 수행하고 있지 않는 청정실(예: 소독 이후, 제조 시작 전, 제조단위 생산 완료 시, 셧다운 기간 이후) 및 사용한 적이 없는 관련 작업실에서도 생물성 입자 모니터링을 수행해야 한다.

사건이 발생한 경우 검체 채취 위치를 추가하여 시정 조치(예: 청소 및 소독)의 효과성을 입증하는데 사용될 수 있다.

9.24 Continuous viable air monitoring in grade A (e.g. air sampling or settle plates) should be undertaken for the full duration of critical processing, including equipment (aseptic set-up) assembly and critical processing.

A similar approach should be considered for grade B cleanrooms based on the risk of impact on the aseptic processing.

The monitoring should be performed in such a way that all interventions, transient events and any system deterioration would be captured and any risk caused by interventions of the monitoring operations is avoided.

다. A등급 구역의 연속적인 공기 중의 생물성 입자 모니터링(예: 부유균 또는 낙하균)은 장비(무균적 설치)의 조립 및 중요 작업 등 중요 공정의 전체 기간 동안 진행해야 한다.

B등급 청정실도 무균공정에 미치는 위험성을 기반으로 유사한 접근방법을 고려해야 한다.

모니터링 작업은 모든 간섭, 일시적 사건, 시스템 저하를 포착해야 하며, 모니터링 작업의 간섭으로 유발되는 모든 위험을 피할 수 있는 방법으로 수행해야 한다.

9.25 A risk assessment should evaluate the locations, type and frequency of personnel monitoring based on the activities performed and the proximity to critical zones. Monitoring should include sampling of personnel at periodic intervals during the process.

Sampling of personnel should be performed in such a way that it will not compromise the process. Particular consideration should be given to monitoring personnel following involvement in critical interventions (at a minimum gloves, but may require monitoring of areas of gown as applicable to the process) and on each exit from the grade B cleanroom (gloves and gown).

Where monitoring of gloves is performed after critical interventions, the outer gloves should be replaced prior to continuation of activity.

Where monitoring of gowns is required after critical interventions, the gown should be replaced before further activity in the cleanroom.

라. 작업원 모니터링의 위치, 종류 및 빈도는 수행하는 작업과 중요 구역에 대한 근접성을 기반으로 위험성 평가를 하여 정한다.

공정 중에 주기적으로 작업원에 대한 검체 채취를 통해 모니터링 한다.

작업원에 대한 검체 채취는 공정을 방해하지 않는 방식으로 실시해야 한다.

특히 중요 간섭(최소한 장갑, 그러나 해당하는 공정에 따라 갱의 구역 모니터링이 필요할 수 있음)에 참여한 이후 및 B 등급 청정실에서 나갈 때마다 작업원(장갑과 작업복)을 모니터링 해야 한다.

중요 간섭 후 장갑 모니터링을 수행하는 경우, 작업을 계속하기 전에 바깥쪽 장갑은 교체한다.

중요 간섭 후 작업복 모니터링을 수행하는 경우, 청정실에서 추가 작업을 진행하기 전에 작업복을 교체한다.

9.26 Microbial monitoring of personnel in the grade A and grade B areas should be performed.

Where operations are manual in nature (e.g. aseptic compounding or filling), the increased risk should lead to enhanced emphasis placed on microbial monitoring of gowns and justified within the CCS.

마. A등급과 B등급 구역에서 작업원에 대한 미생물 모니터링을 실시한다.

공정이 수작업으로 진행되는 경우(예: 무균 혼합 또는 충전), 오염관리전략에서 위험 증가에 대해 타당성을 입증하고 작업복 미생물 모니터링을 강화해야 한다.

9.27 Where monitoring is routinely performed by manufacturing personnel, this should be subject to regular oversight by the quality unit (refer also to paragraph 8.19).

바. 제조부서 작업원이 모니터링을 일상적으로 수행하는 경우, 품질부서가 주기적으로 감독을 수행한다(제 8.2호파목도 함께 참조).

9.28 The adoption of suitable alternative monitoring systems such as rapid methods should be considered by manufacturers in order to expedite the detection of microbiological contamination issues and to reduce the risk to product.

These rapid and automated microbial monitoring methods may be adopted after validation has demonstrated their equivalency or superiority to the established methods.

사. 제조업체는 미생물 오염 문제를 신속하게 감지하고 제품에 대한 위험성을 줄이기 위해 신속 측정법과 같은 적절한 대체 모니터링 시스템 채택을 고려할 수 있다.

이러한 신속하고 자동화된 미생물 모니터링 방법은 이미 확립된 방법에 대한 동등성 또는 우월성을 입증한 뒤에 채택할 수 있다.

9.29 Sampling methods and equipment used should be fully understood and procedures should be in place for the correct operation and interpretation of results obtained.

Supporting data for the recovery efficiency of the sampling methods chosen should be available.

아. 검체 채취 방법과 사용하는 장비를 완전히 이해해야 하고, 올바른 작업 및 수집된 결과 해석을 위한 절차서를 마련해야 한다. 선정된 검체 채취 방법의 회수 효율성을 뒷받침하는 데이터가 있어야 한다.

9.30 Action limits for viable particle contamination are shown in Table 6

Table 6: Maximum action limits for viable particle contamination

자. 생물성입자 오염에 대한 조치 한계기준

Grade	Air sample CFU / m ³	Settle plates (diam. 90 mm) CFU / 4 hours ^(a)	Contact plates (diam. 55mm), CFU / plate ^(b)	Glove print, Including 5 fingers on both hands CFU / glove
A	No growth ^(c)			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

등급	부유균 CFU/m ³	낙하균 (지름 90mm) CFU/4hours ^{주1)}	표면균 (지름 55mm) CFU/plate ^{주2)}	글러브 프린트 다섯 손가락 CFU/glove
A	균 생장 없음(No growth) ^{주3)}			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

(a) - Settle plates should be exposed in grade A and B areas for the duration of operations (including equipment set-up) and changed as required after a maximum of 4 hours (exposure time should be based on validation including recovery studies and it should not have any negative effect on the suitability of the media used).

- For grade C and D areas, exposure time (with a maximum of 4 hours) and frequency should be based on QRM.
- Individual settle plates may be exposed for less than 4 hours.

주1) A등급 및 B등급 구역에서는 작업 시간(장비 설치 포함)동안 낙하균을 측정해야 하며 최대 4시간 후 필요에 따라 교체해야 한다.(노출 시간은 회복 시험 등 밸리데이션을 기반으로 하고, 사용한 배지의 적합성에 부정적인 영향을 미쳐서는 안됨).

C 등급 및 D 등급 구역의 경우, 노출 시간(최대 4시간) 및 노출 빈도는 품질위험관리에 기반해야 한다. 각 낙하균은 4시간 미만 동안 노출시킬 수 있다.

(b) Contact plate limits apply to equipment, room and gown surfaces within the grade A and grade B areas.

Routine gown monitoring is not normally required for grade C and D areas, depending on their function.

주2) 표면균 기준은 A 등급과 B 등급 구역 내 장비, 작업실과 무균복 표면에 적용된다.

일반적으로 주기적인 작업복 모니터링은 구역의 용도에 따라 C등급과 D등급 구역에서는 요구되지 않을 수 있다.

(c) It should be noted that for grade A, any growth should result in an investigation.

주3) A등급에서 미생물 성장이 있을 경우 조사를 수행해야 한다.

Note 1: It should be noted that the types of monitoring methods listed in the table above are examples and other methods can be used provided they meet the intent of providing information across the whole of the critical process where product may be contaminated (e.g. aseptic line set-up, aseptic processing, filling and lyophilizer loading).

참조1) 상기 표에 명시된 모니터링 방법의 유형은 예시이며, 제품에 오염 가능성이 있는 경우 전체 중요 공정(예: 무균 라인 설치, 무균 공정, 충전 및 동결건조기 적재)에 걸쳐 정보를 적절한 의도로 제공 하는 경우 다른 방법을 사용할 수 있다.

Note 2: Limits are applied using CFU throughout the document. If different or new technologies are used that present results in a manner different from CFU, the manufacturer should scientifically justify the limits applied and where possible correlate them to CFU.

참조2) 문서 전반에 CFU를 사용한 기준이 적용된다. CFU가 아닌 방식으로 결과가 나타나는 새로운 기술을 사용한 경우, 제조업체는 적용한 기준을 과학적으로 입증하고 가능한 경우 CFU와 연관지어야 한다.

9.31 Microorganisms detected in the grade A and grade B areas should be identified to species level and the potential impact of such microorganisms on product quality (for each batch implicated) and overall state of control should be evaluated.

Consideration should also be given to the identification of microorganisms detected in grade C and D areas (for example where action limits or alert levels are exceeded) or following the isolation of organisms that may indicate a loss of control, deterioration in cleanliness or that may be difficult to control such as **spore-forming microorganisms and moulds** and at a sufficient frequency to maintain a current understanding of the typical flora of these areas.

차. A등급과 B등급 구역에서 검출되는 미생물은 '종(species)' 수준까지 확인해야 하고 이러한 미생물이 제품 품질에 미치는 잠재적인 영향(영향을 받은 각 제조단위마다)과 전반적인 관리 상태를 평가해야 한다.

C등급 및 D등급 구역에서 검출된 미생물에 대한 확인도 고려해야 한다(예: 조치 한계 및 경고 수준을 초과 하는 경우 또는 관리가 되지 않음을 보여주는 미생물의 검출 이후, 청정도 저하를 나타내거나 관리가 어려운 포자 형성 미생물 및 곰팡이의 경우와 해당 구역의 전형적인 생물군에 대한 최신의 이해도를 유지하기에 충분한 빈도로 수행).

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**