

새로운 별표 1(Annex 1) 기반의 무균의약품 GMP Layout 접근방식과 Clean Air Equipment(Isolator, RABS)의 이해

2024년도 2차 Survival GMP Workshop

바이오써포트 박준규
2024-12-10



Introduction



Introduction

GMP 3대 목표

인위적인 과오 최소화

오염 및 품질변화 방지

고도의 품질보증체계 확립



구체적인 실천방향

오염 및 교차오염 예방을 위한
매우 강력한 도구
[청정도, 차압, 전실, RABS &
Isolator, Layout 등]

구조설비 완비

작업원 교육

기준 및 절차서 확립

How?

CGMP Philosophy :

Quality should be built into the product and testing alone cannot be relied on to ensure product quality.

제품은 품질이 보증 되어야 하며, 단순한 테스트만으로는 제품의 품질을 보증할 수 없다.



01. 청정도 측면의 이슈 검토(제안)



01. 청정도 측면의 이슈 검토(제안)

Classification of air cleanliness(2015)_측정점 수_단일 Sampling 방식_ISO 14644-1



면적에 따른 sampling 수를 통계적 Table로 정함.

예: 3m x 4m 작업실의 sampling 수

기존방식 = $\sqrt{12} = 3.464 = 4\text{points}$
개정방식 = 10m²는 넘고 24 m²는 넘지 않으므로 6points

예: 6m x 8m 작업실의 sampling 수

기존방식 = $\sqrt{48} = 6.928 = 7\text{points}$
개정방식 = 36m²는 넘고 52 m²는 넘지 않으므로 10points

면적에 증가할수록 기존방식에 따른 sampling 수보다 그 차이는 커지며, 검체 채취 위치에 대한 타당성이 더욱 중요한 이슈가 될 수 있음.



Table A.1 — Sampling locations related to cleanroom area

Area of cleanroom (m ²) less than or equal to	Minimum number of sampling locations to be tested (N _L)
2	1
4	2
6	3
8	4
10	5
24	6
28	7
32	8
36	9
52	10
56	11
64	12
68	13
72	14
76	15
104	16
108	17
116	18
148	19
156	20
192	21
232	22
276	23
352	24
436	25
636	26
1 000	27
> 1 000	See Formula (A.1)

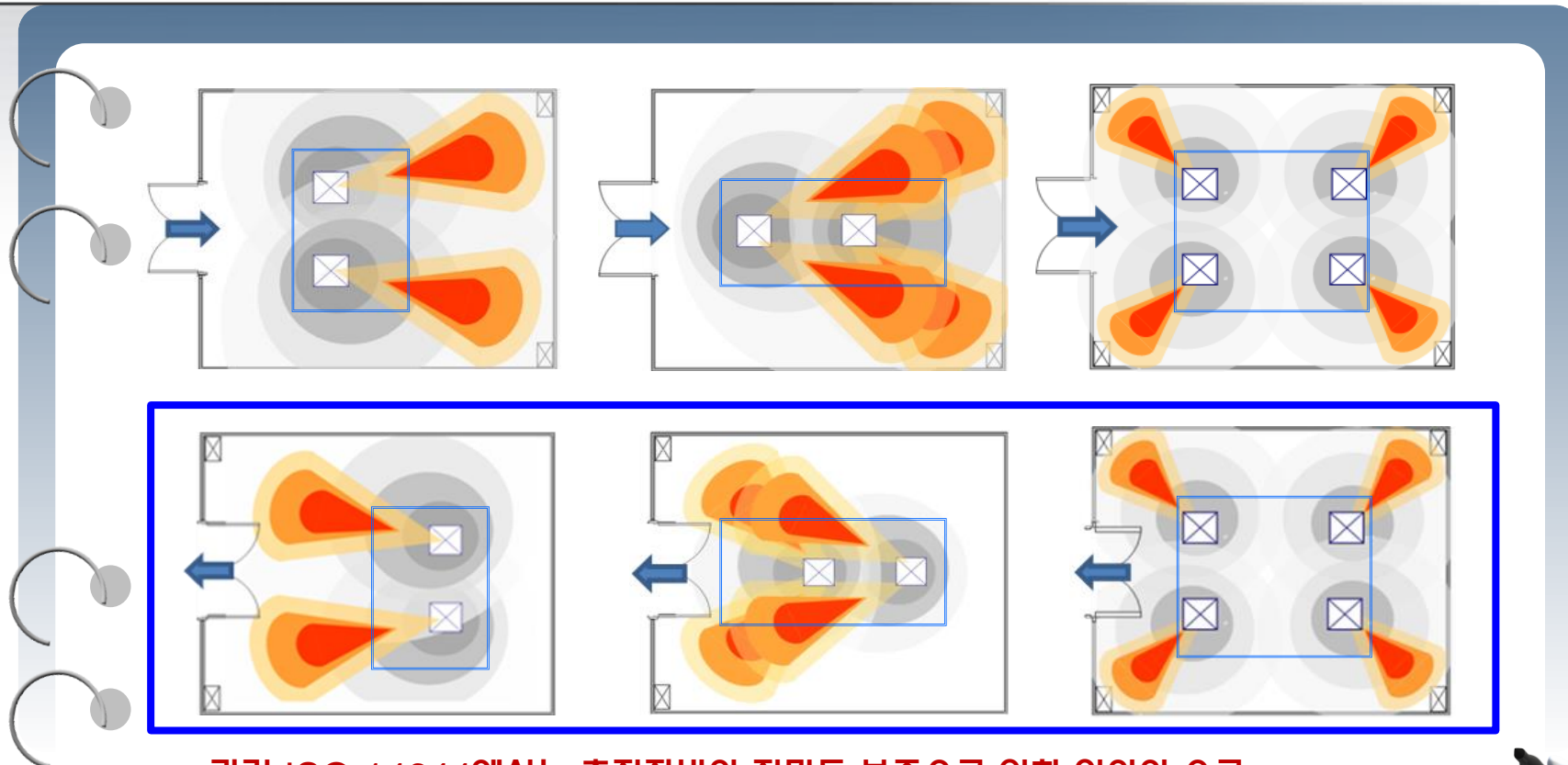
NOTE 1 If the considered area falls between two values in the table, the greater of the two should be selected.

NOTE 2 In the case of unidirectional airflow, the area may be considered as the cross section of the moving air perpendicular to the direction of the airflow. In all other cases the area may be considered as the horizontal plan area of the cleanroom or clean zone.



01. 청정도 측면의 이슈 검토(제안)

다시 생각해보는 UCL의 의미



과거 ISO 14644에서는 측정장비의 정밀도 부족으로 인한 임의의 오류 또는 무작위 오류를 고려하여 95% UCL 값을 적용하였으나, 이는 측정 포인트별 특성을 무시하고 평준화 하는 값이므로 실패의 위험이 높아 2015년부터 청정도 통계 방식이 바뀜.
(따라서 제조장비의 설치위치, 원료의 노출위치, 급기구 및 배기구 위치 등 Risk를 기반으로 측정위치 선정 필요)

무균제제 작업실
기류방향 및 SA & RA 위치

01. 청정도 측면의 이슈 검토(제안)

Annex 1. Manufacture of sterile medicinal products / [별표1] 무균의약품 제조



Brussels, 22.8.2022
C(2022) 5938 final

GUIDELINES

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union
Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for
Human and Veterinary Use

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union
Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for
Human and Veterinary Use

Annex 1

Manufacture of Sterile Medicinal Products

식품의약품안전처 공고 제2023 - 453호

「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」을 개정함에 있어 그 취지와
개정이유 및 주요내용을 국민에게 널리 알려 의견을 수렴하고자 「행정
절차법」 제46조에 따라 다음과 같이 행정예고 합니다.

2023년 9 월 8 일

식품의약품안전처장

의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 일부개정고시(안) 행정예고

[별표 1]

무균의약품 제조



동일함.



01. 청정도 측면의 이슈 검토(제안)

Annex 1. Manufacture of sterile medicinal products / [별표1] 무균의약품 제조

Document map

Section Number	General overview
1. Scope	Includes additional areas (other than sterile products) where the general principles of the annex can be applied.
2. Principle	General principles as applied to the manufacture of sterile products.
3. Pharmaceutical Quality System (PQS)	Highlights the specific requirements of the PQS when applied to sterile products.
4. Premises	General guidance regarding the specific needs for premises design and also guidance on the qualification of premises including the use of Barrier Technology.
5. Equipment	General guidance on the design and operation of equipment.
6. Utilities	Guidance regarding the special requirements of utilities such as water, gas and vacuum.
7. Personnel	Guidance on the requirements for specific training, knowledge and skills. Also gives guidance regarding the qualification of personnel.
8. Production and specific technologies	Guidance on the approaches to be taken regarding aseptic and terminal sterilization processes. Guidance on the approaches to sterilization of products, equipment and packaging components. Also guidance on different technologies such as lyophilization and Form-Fill-Seal where specific requirements apply.
9. Environmental and process monitoring	This section differs from guidance given in section 4 in that the guidance here applies to ongoing routine monitoring regarding the design of systems and setting of action limits alert levels and reviewing trend data. The section also gives guidance on the requirements of Aseptic Process Simulations (APS).
10. Quality control (QC)	Guidance on some of the specific Quality Control requirements relating to sterile products.
11. Glossary	Explanation of specific terminology.

1. 범위
2. 원칙
3. 의약품품질시스템
4. 시설
 - 4.1 배리어 기술
 - 4.2 청정실 및 청정공기장치 적격성평가
 - 4.3 소독
5. 설비
6. 지원설비
 - 6.1 제조용수 시스템
 - 6.2 직접 멸균제로 사용되는 증기
 - 6.3 가스 및 진공 시스템
 - 6.4 가열 및 냉각 시스템과 유압 시스템
7. 작업원
8. 제조 및 구체적인 기술
 - 8.1 최종멸균제품
 - 8.2 무균작업준비 및 무균공정
 - 8.3 무균 제품의 최종 공정
 - 8.4 멸균
 - 8.5 가열멸균
 - 8.6 습열 멸균
 - 8.7 건열 멸균
 - 8.8 방사선 멸균
 - 8.9 에틸렌 옥사이드(EO) 멸균
 - 8.10 최종 용기에 담긴 상태에서 멸균할 수 없는 의약품의 여과
 - 8.11 성형/충전/밀봉(FFS) 기술
 - 8.12 블로우/충전/밀봉(BFS) 기술
 - 8.13 동결건조
 - 8.14 폐쇄형 시스템
 - 8.15 일회용 시스템(SUS)
9. 환경 및 공정 모니터링
 - 9.1 일반사항
 - 9.2 환경 및 공정 모니터링
 - 9.3 환경 모니터링 - 총 입자
 - 9.4 환경 및 작업원 모니터링 - 생물성 입자
 - 9.5 무균공정모의시험(배치충전시험)
10. 품질관리
11. 용어



청정도 및 레이아웃
관련 사항

01. 청정도 측면의 이슈 검토(제안)

Annex 1. Manufacture of sterile medicinal products / [별표1] 무균의약품 제조

1. Scope(범위)

The intent of the Annex is to provide guidance for the manufacture of sterile products. However, some of the principles and guidance, such as contamination control strategy, design of premises, cleanroom classification, qualification, validation, monitoring and personnel gowning, may be used to support the manufacture of other products that are not intended to be sterile **such as certain liquids, creams, ointments and low bioburden biological intermediates**, but where the control and reduction of microbial, particulate and endotoxin/pyrogen contamination is considered important. Where a manufacturer elects to apply guidance herein **to non-sterile products, the manufacturer should clearly document which principles have been applied and acknowledge that compliance with those principles should be demonstrated.**

이 별표의 목적은 무균의약품 제조에 대한 지침을 제공하는 것이다. 그러나 오염관리전략, 설비 설계, 청정작업실 분류, 적격성평가, 밸리데이션, 모니터링 및 작업원의 갱의 등 **일부 원칙 및 구체적인 사항들은 무균을 목적으로 하지는 않으나 미생물, 미립자, 엔도톡신 및 발열성물질의 오염을 관리하고 최소화하는 것이 중요하다고 여겨지는 다른 품목(예: 비무균 액제, 크림제, 연고제 및 생물학적 중간체)의 제조를 위해 사용될 수 있다. 제조업자가 이 별표를 비무균 제품에 적용하기로 선택한 경우, 제조업자는 어떤 원칙이 적용되었는지 명확하게 문서화하고 해당 원칙들을 준수하고 있음을 입증하여야 한다.**



**비무균 제품
 제조구역에의 적용여부**



01. 청정도 측면의 이슈 검토(제안)

Annex 1. Manufacture of sterile medicinal products / [별표1] 무균의약품 제조

4. Premises(시설)

4.1 The manufacture of sterile products should be carried out in appropriate cleanrooms, entry to which should be through change rooms that act as airlocks for personnel and airlocks for equipment and materials. Cleanrooms and change rooms should be maintained to an appropriate cleanliness standard and supplied with air that has passed through filters of an appropriate efficiency. Controls and monitoring should be scientifically justified and should effectively evaluate the state of environmental conditions of cleanrooms, airlocks and pass-through hatches.

4.2 The various operations of component preparation, product preparation and filling should be carried out with appropriate technical and operational separation measures within the cleanroom or facility to prevent mix up and contamination.

4.3 Restricted Access Barrier Systems (RABS) or isolators are beneficial in assuring required conditions and minimizing microbial contamination associated with direct human interventions in the critical zone. Their use should be considered in the CCS. Any alternative approaches to the use of RABS or isolators should be justified.

가. 무균의약품 제조는 적절한 청정실에서 수행되어야 하며, 이 청정실은 작업원의 경우 에어락 역할을 하는 갱의실을 통해 이동해야 하며 장비와 원자재는 에어락을 통해 이동해야 한다. 청정실 및 갱의실은 적절한 청정도 기준에 따라 유지되고 적절한 효율성을 가진 필터를 통과한 공기가 공급되어야 한다. 관리 및 모니터링은 과학적으로 타당성이 있어야 하며, 청정실, 에어락, 이송 해치의 환경 조건 상태를 효과적으로 평가해야 한다.

나. 원자재 준비 및 의약품 조제, 충전 등 여러 작업은 혼입 및 오염을 방지하기 위해 청정실이나 시설 내에서 적절한 기술적 및 운영적 분리 조치들을 갖추어 수행해야 한다.

다. 랍스 또는 아이솔레이터는 필요한 조건을 보장하고 중요 구역에서 사람의 직접적인 개입으로 인한 미생물 오염을 최소화하는데 유용하다. 오염관리전략은 해당 시스템 사용에 대한 사항을 포함해야 한다. 랍스(RABS) 또는 아이솔레이터 사용을 대체하는 방안들은 타당성이 있어야 한다.

RABS, Isolator, airlock

01. 청정도 측면의 이슈 검토(제안)

Annex 1. Manufacture of sterile medicinal products / [별표1] 무균의약품 제조

4. Premises(시설)

라. 무균의약품 제조의 경우 청정실은 4개의 청정등급(구역)으로 나뉜다.

- 1) **A등급:** 고위험 작업을 위한 중요 구역(예: 무균조작라인, 충전구역, 스톱퍼바울(stopper bowl), 개방형 일차 포장 또는 **퍼스트 에어(first air)***로 보호되는 무균연결조작을 위한 작업). 일반적으로 이러한 조건은 랍스(RABS) 또는 아이솔레이터 내 단일방향 공기흐름 작업대와 같은 국소적 기류 보호를 통해 제공된다. **단일방향 공기흐름의 유지 관리는 A등급 구역 전반에서 입증되고 검증되어야 한다**.** A등급 구역으로 작업자가 직접 개입(예: 배리어(barrier) 및 글러브 포트(glove port) 기술의 보호 없이)하는 것은 시설, 설비, 공정 및 절차 상의 설계를 통해 최소화해야 한다.
- 2) **B등급:** 무균 조제 및 충전을 위한, **A등급의 주변 청정실**(아이솔레이터가 아닌 경우). **차압은 지속적***으로 모니터링**해야 한다. 아이솔레이터 기술을 사용하는 경우 B등급보다 낮은 등급의 청정실을 고려할 수 있다 (제4.1호 다목 참조).
- 3) **C등급 및 D등급:** 무균 충전된 무균의약품 제조에 있어 중요도가 낮은 작업단계를 수행하는데 사용되는 청정실이거나, **아이솔레이터의 배경****이다. 이 등급의 청정실은 최종 멸균 의약품의 조제 및 충전을 위해 사용될 수도 있다(최종 멸균 작업에 대한 자세한 사항은 제8호 참조).

* 11항. 용어의 정의 참조

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

** 다음을 생각해볼 필요가 있음.

Open Isolator(Min. background Grade C) / Closed Isolator(Min. background Grade D)

*** Continuously

First Air, 차압 모니터링, RABS & Isolator의
주변 환경 청정도



Table of Contents

Introduction

1. 청정도 측면의 이슈 검토(제안)

2. 차압 측면의 이슈 검토(제안)

3. 무균제제 Layout 측면의 이슈 검토(제안)

4. RABS & Isolator에 대한 명확한 요구사항

5. 갱의 절차 연구



01. 청정도 측면의 이슈 검토(제안)

Annex 1. Manufacture of sterile medicinal products / [별표1] 무균의약품 제조

4. Premises(시설)

Annex 1. Manufacture of sterile medicinal products 4.5항 ~ 다음 부터는 원문의 내용 생략하니 참조하기기 바랍니다.

마. 청정실과 중요 구역 내에 노출된 **모든 표면은** 미립자 또는 미생물의 방출이나 축적을 최소화하기 위해 **매끈하고 불침투성**이며 파손된 부분이 없어야 한다.

바. 먼지가 쌓이는 것을 막고 청소를 용이하게 하기 위해 청소하기 힘든 구석진 부분이 없도록 돌출 부분, 선반, 벽장 및 설비를 최소화하여야 한다. **문도 청소하기 어려운 부분이 없도록 설계하여야 한다. 이러한 이유로 미닫이 문은 바람직하지 않을 수 있다.**

사. 작업실의 건축 자재 및 해당 작업실 내에서 사용되는 물품을 포함하여 청정실에서 사용되는 재료는 미립자 생성을 최소화하고 **세정제, 소독제 및 살포자제를 반복적으로 사용할 수 있도록 선택**해야 한다.

아. **천장은 그 위 공간으로부터 오염을 방지하도록 설계 및 밀폐**되어야 한다.

자. **A등급 및 B등급 구역에 싱크대와 배수시설을 설치해서는 안 된다.** 기타 청정실 내 기계 또는 싱크대와 배수시설 사이에는 **에어브레이크(air break)**를 설치해야 한다. 낮은 등급의 청정실 내 바닥 배수시설에는 **역류 방지**를 위해 **트랩 또는 용수밀봉(water seal)**을 설치하고 정기적으로 세척, 소독 및 유지관리 하여야 한다.

차. **청정실과 중요구역 내부 및 외부로 장비와 물질을 이송하는 것은 가장 큰 잠재적 오염원 중 하나**이다. 청정실 또는 중요구역의 청정등급을 저해할 수 있는 모든 활동은 평가되어야 하고 해당 활동을 실행할 수 밖에 없는 경우 적절한 관리를 수행하여야 한다.

청정도 유지를 위한 시설의 오염방지 디자인



01. 청정도 측면의 이슈 검토(제안)

Annex 1. Manufacture of sterile medicinal products / [별표1] 무균의약품 제조

4. Premises(시설)

카. 물질, 장비 및 구성 물품을 **A등급 또는 B등급 구역으로 이송하는 경우 단일방향 공정을 통해 수행**하여야 한다. 가능한 경우, **물품은 멸균되어야 하며 벽에 봉인된 양단 구조의 멸균기(예: 양쪽 끝에 문이 달린 구조의 오토클레이브, 발열성물질 제거용 오븐 또는 터널)를 통해 A등급 또는 B등급 구역으로 이송하여야 한다.** 물품의 이송 시 멸균 처리가 불가능한 경우 오염원이 유입되지 않도록 하는 절차를 검증하고 해당 절차를 이행하여야 한다.(예: 효과적인 이송 소독 공정, 아이솔레이터를 위한 **신속이송시스템(RTP)*** 또는 가스나 액체 물질을 위한 박테리아제거필터 사용 등).

A등급 또는 B등급 구역의 물품(예: 원자재, 폐기물, 환경 검체 등)을 반출하는 것은 별도의 단일방향 공정을 통해 수행하여야 한다. 만약 이러한 단일방향 공정이 가능하지 않은 경우, **절차에 따른 시간 차이를 통해 물품의 이동(물품의 반입 및 반출)을 분리하는 것을 고려**하여야 하며, 유입된 물품의 잠재적 오염 가능성을 방지하기 위한 관리사항이 적용되어야 한다.



* 11항. 용어의 정의 참조

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.



RTP Port



01. 청정도 측면의 이슈 검토(제안)

Annex 1. Manufacture of sterile medicinal products / [별표1] 무균의약품 제조

4. Premises(시설)

타. 에어락은 물리적 분리를 제공하고 다른 구역의 미생물 및 미립자 오염을 최소화하도록 설계 및 사용되어야 하며, 원자재 및 작업원이 다른 청정등급 사이를 이동하기 위해 설치되어야 한다. 가능한 작업원의 이동에 사용되는 에어락은 원자재의 이동에 사용되는 것과 분리되어야 한다. 이 방법의 적용이 어려운 경우, 절차에 따른 시간 차이를 통해 작업원과 원자재의 이동 분리를 고려하여야 한다. 에어락은 해당 청정실의 등급이 유지됨을 보증할 수 있도록 효과적으로 여과된 공기로 씻어 내려야 한다.

에어락의 최종 단계는 “비 작업 시” 상태에서, 이어지는 청정실과 동일한 청정등급(미생물, 총 미립자)이어야 한다. B등급 구역 출입을 위한 별도의 입구용 및 출구용 갱의실을 사용하는 것이 바람직하다. 이 방법의 적용이 어려운 경우, 절차에 따른 시간 차이를 통해 출입 활동을 분리하는 것을 고려해야 한다. 오염관리전략에 따라 오염가능성이 높은 것으로 나타나는 경우 생산 구역 출입을 위한 갱의실을 서로 분리하여 사용해야 한다.

에어락은 다음과 같이 설계되어야 한다.

1) 작업원 에어락(PAL):

작업원 입구 구역은 청정도를 점차 높이는 방식을 사용하여야 한다(D등급 구역에서 C등급 구역을 거쳐 B등급 구역으로). 일반적으로 수세시설은 갱의실의 첫 단계에서만 설치되고 B등급 구역으로 바로 연결되는 갱의실에는 설치되지 않아야 한다.



Airlock의 종류와
쓰임새



01. 청정도 측면의 이슈 검토(제안)

Annex 1. Manufacture of sterile medicinal products / [별표1] 무균의약품 제조

4. Premises(시설)

2) 물품 에어락(MAL): 물품 및 장비 이동에 사용한다.

가) 승인된 목록에 포함되고 이송과정 밸리데이션 중에 평가된 물품 및 장비만 에어락 또는 이송 해치를 통해 A등급 또는 B등급 구역으로 이송해야 한다. A등급 구역에서 사용하기 위한 장비 및 물품이 B등급 구역을 통과할 때 보호되어야 한다.* 허가되지 않은 물품의 이송은 예외사항으로 사전 승인이 되어야 한다. 제조업자의 오염관리전략에 따라 적절한 위험평가 및 위험 경감 조치가 적용되고 기록되어야 하며, 품질보증부서에 의해 승인된 특정 소독 및 모니터링 프로그램을 포함하여야 한다.

나) 이송 해치*는 여과된(active filtered) 공기 공급을 통해 효과적인 씻어내림(flushing)과 같은 방법으로 더 높은 등급의 환경을 보호하도록 설계되어야 한다.

다) 더 낮은 청정등급 또는 분류되지 않는 구역에서 높은 등급의 청정등급 구역으로 물품 또는 장비가 이동하는 경우 오염관리전략에 따라 위험도에 맞게 세척 및 소독하여야 한다.



* 이동식 카트(?), 이송 해치(?)



Airlock의 종류와
쓰임새, 이송해치

01. 청정도 측면의 이슈 검토(제안)

Annex 1. Manufacture of sterile medicinal products / [별표1] 무균의약품 제조

4. Premises(시설)

파. 이송 해치 및 에어락(물품 및 작업원용)의 경우 **입구용과 출구용 문이 동시에 열려서는 안 된다. A등급과 B등급 구역으로 연결되는 에어락의 경우 인터락 시스템을 사용**해야 한다. **C등급과 D등급 청정실로 연결되는 에어락의 경우, 최소한 시각 경고 시스템 및 필요한 경우 음성 경고 시스템을 운영**해야 한다. 구역을 분리된 상태로 유지하여야 할 경우 인터락 **문이 열리고 닫히는 시간 사이에 시간 간격을 설정**하여야 한다.

하. 청정실에는 모든 작업 조건 하에서 상대적으로 낮은 청정 등급의 주변 환경에 대하여 양압 및 필요한 경우 기류를 유지 할 수 있도록 여과된 공기가 공급되고 해당 구역으로 효과적으로 흘러나와야 한다. **서로 다른 청정등급의 인접한 작업실은 최소 10 파스칼(참고치) 이상의 차압을 유지**하여야 한다. 중요 구역을 보호하기 위해 특별한 주의를 기울여야 한다. **급기 및 차압 관련 권고사항은 특정 물질(예: 병원성, 고독성, 방사능, 생바이러스 또는 세균성 물질)을 억제하기 위해 필요한 경우 수정될 수 있다.** 수정 사항에는 위해 물질이 주변 지역을 오염시키는 것을 방지하는 양압 또는 음압 에어락이 포함될 수 있다. 일부 작업의 경우, 시설(예: 청정실 및 공기조화장치(HVAC))에 대한 오염제거작업 및 청정구역에서 **배출되는 공기의 처리가 필요**할 수 있다. **공기가 중요구역으로 흐르도록 봉쇄(containment)**하여야 하는 경우 해당 공기는 청정등급이 같거나 더 높은 구역으로부터 공급되어야 한다.



Airlock 및 그에 따른 차압유지



01. 청정도 측면의 이슈 검토(제안)

Annex 1. Manufacture of sterile medicinal products / [별표1] 무균의약품 제조

4. Premises(시설)

거. 작업자 또는 장비를 거쳐서 공기가 이동하는 등 낮은 등급의 구역에서 높은 등급의 구역으로 공기가 유입되지 않아야 하며, 청정실 및 청정지역 내의 공기흐름 패턴은 시각적으로 입증하여야 한다. 단일방향공기흐름이 요구되는 경우, 적합성 여부를 결정하기 위해 시각화 연구를 수행해야 한다(제4호라목 및 제4.1호나목 참조). 충전되고 밀봉된 제품을 작은 출구 지점을 통해 더 낮은 등급의 인접한 청정실로 이송하는 경우, 공기흐름 시각화 연구를 통해 낮은 등급 청정실에서 B등급 구역으로 공기가 유입되지 않는다는 것을 입증하여야 한다. 공기의 흐름이 청정구역 또는 중요구역에 오염 위험이 있는 것처럼 보이는 경우 설계 개선 등 시정조치를 이행하여야 한다. 공기흐름 패턴 시험은 “비 작업 시” 및 “작업 시”(예: 작업자 개입 모의작업)에 모두 실시되어야 한다. 공기흐름 패턴에 대한 녹화 기록을 보관하여야 한다. 시설의 환경 모니터링 프로그램을 확립할 때 공기흐름 시각화 연구결과를 문서화하고 고려하여야 한다.

너. 청정실 및 필요한 경우 아이솔레이터와 주변 구역 사이에 차압계가 설치되어야 한다. 오염관리전략에서 차압에 대한 설정값 및 중요도를 고려하여야 한다. 중요하다고 확인된 차압은 연속적으로 모니터링하고 기록하여야 한다. 공기 공급의 문제 또는 차압 감소(중요하다고 확인된 차압이 설정 한계 이하로 감소하는 경우)를 즉시 작업자에게 경고할 수 있는 경고 시스템이 마련되어 있어야 한다. 평가 없이 경고 신호를 무시하지 않아야 하며 경고 신호를 받았을 때 취해야 하는 조치들이 서술된 절차서가 있어야 한다. 경보 지연이 설정되는 경우 이에 대해 오염관리전략에서 평가되고 타당성이 입증되어야 한다. 기타 차압은 정기적으로 모니터링하고 기록하여야 한다.

더. A등급 및 B등급 구역 외부에서 생산 활동을 관찰할 수 있는 시설(예: 입실 없이 관찰과 감독이 가능하도록 해당 구역 및 공정의 전체를 보여주는 창문 또는 원격 카메라)을 설계하여야 한다. 이 요건은 새로운 시설을 설계하거나 기존 시설을 정비할 경우 고려되어야 한다.

기류패턴 시각화(녹화 및 기록), 차압 모니터링(연속, 정기적)
내부 관찰시설(복도, Fix 창)



01. 청정도 측면의 이슈 검토(제안)

Annex 1. Manufacture of sterile medicinal products / [별표1] 무균의약품 제조

4.2 청정실 및 청정공기장치 적격성평가(Cleanroom and clean air equipment qualification)

가. 무균의약품 제조에 사용되는 청정실과 단일방향공기흐름장치(UDAF), 랍스(RABS), 아이솔레이터와 같은 청정공기장치는 요구되는 환경 특성에 따라 적격성평가가 되어야 한다. 각 제조 작업 시에는 취급되는 제품이나 물품의 오염 가능성을 최소화하도록 작업 시에 적절한 환경의 청정도가 요구된다. **“비 작업 시” 상태와 “작업 시” 상태에 적합한 청정도가 유지**되어야 한다.

나. 청정실과 청정공기장치는 이 고시 [별표 13]의 요건에 따른 방법을 사용하여 적격성평가를 수행해야 한다. **청정실 적격성평가(등급분류 등)는 작업 중 환경 모니터링과 명확히 구분**되어야 한다.

다. 청정실과 청정공기장치 적격성평가는 분류된 청정실 또는 청정공기장치가 사용 목적에 적합한 수준인지 평가하는 전반적인 절차이다. 이 고시 [별표 13]의 적격성평가 요구사항의 일부로서 청정실 및 청정공기장치에 대한 적격성평가는 다음을 포함해야 한다(설계 및 설치 작업과 관련이 있는 경우).

- 1) 설치된 필터시스템 누출 및 완전성 시험 / 2) 공기흐름시험 - 풍량 및 풍속
- 3) 공기차압시험 / 4) 공기흐름방향 측정 및 시각화 / 5) 미생물 부유 및 표면오염 / 6) 온도측정시험
- 7) 상대습도시험 / 8) 회복시험 / 9) 밀폐시설 누출시험

라. 청정실 및 청정공기장치의 적격성평가 관련 참조 문헌은 ISO 14644 표준 기준 연속 간행물에서 확인할 수 있다.

마. 청정실 등급 분류는 청정실 적격성평가의 일환으로 총 입자 농도를 측정하여 청정실 또는 청정공기장치 규격 대비 공기 청정도 수준을 평가하는 방법이다. 등급 분류 작업은 공정 또는 제품 품질에 영향을 미치지 않도록 일정을 정하고 수행해야 한다. 예를 들어, 초기 분류는 모의작업 시 수행하고 재분류는 모의작업 또는 무균공정 모의시험(APS*) 작업 시 수행되어야 한다.

* APS : Aseptic Process Simulation

적격성 평가와 작업중 환경모니터링에 대한 명확한 구분



01. 청정도 측면의 이슈 검토(제안)

Annex 1. Manufacture of sterile medicinal products / [별표1] 무균의약품 제조

4.2 청정실 및 청정공기장치 적격성평가(Cleanroom and clean air equipment qualification)

바. 청정실 등급 분류의 경우, **0.5µm** 및 **5µm** 이상의 총 입자를 측정해야 한다. 이 측정은 제4.2호사목에 따라 “비 작업 시” 상태와 **모의작업 상태**에서 모두 수행되어야 한다.

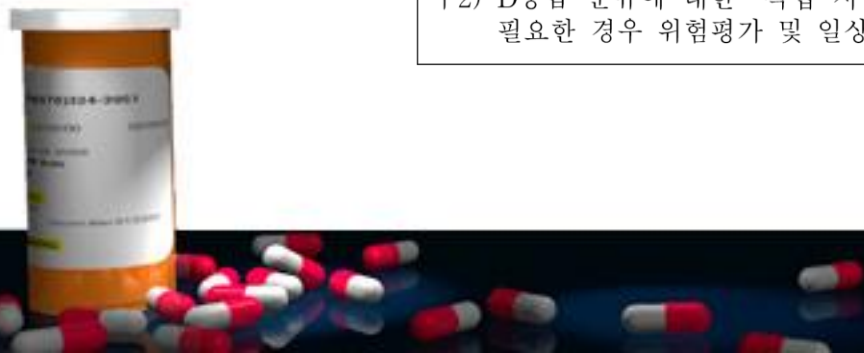
사. 청정등급 분류 시 허용되는 총 입자 농도 한계기준

등급	m ³ 당 최대 허용 총 입자 수 (입자의 크기는 표에 명시된 각 입자의 크기와 같거나 더 크다)			
	비 작업 시		작업 시	
	0.5µm	5µm	0.5µm	5µm
A	3,520	필요한 경우 (Not specified) ^{주1)}	3,520	필요한 경우 (Not specified) ^{주1)}
B	3,520	필요한 경우 (Not specified) ^{주1)}	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) ^{주2)}	근거에 따라 설정 (Not predetermined) ^{주2)}

주1) 5µm 입자를 포함한 등급 분류는 오염관리전략 또는 과거 경향에 나타나는 경우 고려될 수 있다.

주2) D등급 분류에 대한 “작업 시” 총 입자 농도 한계기준은 미리 정하지 않았다. 제조자는 필요한 경우 위험평가 및 일상적인 데이터를 근거로 해당 기준을 설정해야 한다.

Occupancy States, 입자크기별 모니터링



01. 청정도 측면의 이슈 검토(제안)

Annex 1. Manufacture of sterile medicinal products / [별표1] 무균의약품 제조

4.2 청정실 및 청정공기장치 적격성평가(Cleanroom and clean air equipment qualification)

아. 청정실 등급 분류의 경우 ISO 14644 Part 1 에서 최소 검체채취 지점의 개수 및 해당 위치를 확인할 수 있다. 무균공정 구역(A등급 구역)과 주변환경(B등급 구역)의 경우, **추가 검체 위치를 고려하고 충전 지점과 용기마개 공급 보관통 등 모든 중요 공정 구역을 평가**해야 한다. **중요한 공정 위치는 문서화된 위험 평가와 해당 구역에서 수행되는 절차 및 작업에 대한 지식에 의해 결정되어야 한다.**

자. 청정실 등급 분류는 “비 작업 시” 상태와 “작업 시” 상태에서 수행되어야 한다.

- 1) “비 작업 시” 상태는 공기조화장치(HVAC) 등 모든 제조지원설비 설치가 완료되어 작동하고 있으며, 정해진 바와 같이 주요 제조 설비가 설치되었으나 작업이 진행되지 않으며, 해당 청정실에 작업원이 존재하지 않는 상태를 말한다.
- 2) “작업 시” 상태는 청정실의 설치가 완료되었으며, 제조업자가 정한 작업모드로 공기조화장치(HVAC)가 완전히 작동하고 모든 설비가 설치되고 작동하며, 정상 작업을 수행하거나 모의작업 시 최대의 작업 인원이 존재하는 상태를 말한다.
- 3) “비 작업 시” 상태에 대한 제4.2호사목에 제시된 총 입자 농도 한계기준은 작업 후 정돈 및 청소를 완료한 “정리” 기간 후에 달성되어야 한다. “정리” 기간(참고치는 **20분 미만**)은 작업실의 적격성평가 중 결정되어야 하며, 작업 중 중단되는 경우 적격한 정돈 상태를 복원하기 위한 절차를 문서화하고 따라야 한다.

Occupancy States, 검체 채취 위치 및
검체채취 수, 측정 시점



01. 청정도 측면의 이슈 검토(제안)

Annex 1. Manufacture of sterile medicinal products / [별표1] 무균의약품 제조

4.2 청정실 및 청정공기장치 적격성평가(Cleanroom and clean air equipment qualification)

차. 단일방향공기흐름 시스템에서 공급되는 공기의 속도는 공기 속도 측정 지점을 포함하여 적격성평가 계획서에 타당한 근거를 명확히 기재해야 한다. 적합한 단일방향 공기 움직임이 작업 위치(예: 고위험 작업이 발생하는 경우와 제품이나 구성품이 노출된 경우)에서 제품과 노출된 구성품을 보호할 수 있도록 공기 속도를 설계, 측정 및 유지해야 한다. 오염관리전략에서 과학적으로 타당성을 입증하지 않는 한, 단일방향공기흐름 시스템은 작업 위치에서 **0.36 ~ 0.54 m/s (참고치)** 범위 내의 균질한 공기 속도를 제공해야 한다. 공기흐름 시각화 연구는 공기 속도 측정과 연관되어야 한다.

카. 청정실의 미생물 농도 오염 수준은 청정실 적격성평가의 일환으로 설정되어야 한다. 검체 채취 위치의 개수는 문서화된 위험 평가와 청정실 등급 분류, 공기 시각화연구 및 해당 구역에서 수행되는 공정 및 작업에 대한 지식에서 얻은 결과를 기반으로 해야 한다. 각 등급별 적격성평가 시 미생물 오염 최대 한계기준은 타목과 같다. 적격성평가는 “비 작업 시” 상태와 “작업 시” 상태 모두를 포함해야 한다.

단일방향류에서의 풍속, Occupancy States,,
 풍속 Integrity 의미



01. 청정도 측면의 이슈 검토(제안)

Annex 1. Manufacture of sterile medicinal products / [별표1] 무균의약품 제조

4.2 청정실 및 청정공기장치 적격성평가(Cleanroom and clean air equipment qualification)

타. 적격성 평가 시 허용되는 최대 미생물 오염 한계기준

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

주1) 낙하균은 작업 기간 동안 노출시켜야 하며 최대 4시간 후 필요에 따라 교체해야 한다. 노출 시간은 회복시험을 기반으로 설정하고 사용된 배지가 완전히 건조되지 않도록 해야 한다.

참조1) 상기 표의 특정 등급별 명시된 모든 방법은 해당 특정 등급 구역의 적격성 평가 시 사용되어야 한다. 표에 작성된 방법 중 하나를 사용하지 않거나 대체 방법을 사용하는 경우, 선택한 접근방법에 대하여 적절하게 타당성을 입증해야 한다.

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

참조3) 작업원 개의 적격성 평가의 경우 제9.4호자목의 표면균과 글러브 프린트에 대한 한계기준을 적용해야 한다.

참조4) 검체 채취 방법은 제조 작업에 오염 위험을 초래해서는 안 된다.

배지 노출 시간



01. 청정도 측면의 이슈 검토(제안)

Annex 1. Manufacture of sterile medicinal products / [별표1] 무균의약품 제조

4.2 청정실 및 청정공기장치 적격성평가(Cleanroom and clean air equipment qualification)

차. 단일방향공기흐름 시스템에서 공급되는 공기의 속도는 공기 속도 측정 지점을 포함하여 적격성평가 계획서에 타당한 근거를 명확히 기재해야 한다. 적합한 단일방향 공기 움직임이 작업 위치(예: 고위험 작업이 발생하는 경우와

파. 청정실과 청정공기장치의 재적격성평가는 정해진 절차에 따라 정기적으로 수행해야 한다. 청정실 구역의 재적격성평가 요건은 다음과 같다.

- 1) 청정실 분류(총 입자 농도)
- 2) 최종 필터의 완전성 시험
- 3) 공기흐름량 측정
- 4) 작업실 간 차압 확인
- 5) 공기속도시험

(참고: B, C, D 등급의 경우 오염관리전략의 일부로 문서화된 위험 평가에 따라 공기속도시험을 수행해야 한다. 단, 단일방향공기흐름이 공급되는 충전 구역(예: 충전 공정으로 최종 멸균이 적용되는 제품이나 A등급 및 랍스(RABS) 주변 지역의 경우)에서는 수행하여야 한다. 비단일방향 공기흐름이 있는 등급의 경우, 회복 시험의 측정으로 속도 시험을 대체해야 한다.)

단일방향류에서의 적격성평가 최소항목
각각의 의미



01. 청정도 측면의 이슈 검토(제안)

Annex 1. Manufacture of sterile medicinal products / [별표1] 무균의약품 제조

4.2 청정실 및 청정공기장치 적격성평가(Cleanroom and clean air equipment qualification)

하. **A등급 및 B등급** 구역의 경우 재적격성평가 간 최대 기간 간격은 **6개월**이다. **C등급 및 D등급** 구역의 경우 재적격성평가 간 최대 기간 간격은 **12개월**이다. 적합하지 않은 설비 또는 시설 상태를 바로잡기 위한 시정조치 완료 후, 혹은 설비, 시설 또는 공정을 적절하게 변경한 후에 최소한의 상기시험으로 구성된 적절한 재적격성 평가가 수행되어야 한다. 변경의 중요성은 변경관리 절차를 통해 결정되어야 한다. 고려되어야 할 변경의 예는 다음과 같으며, 이에 국한되지 않는다.

- 1) 설치 작업에 영향을 미치는 공기 이동의 방해
- 2) 청정실 설계 변경 또는 공기조화장치(HVAC)의 작업 설정 매개변수 변경
- 3) 특별 유지관리 활동으로 설치 작업에 영향을 미치는 경우(예: 최종필터 변경 등)

재적격성평가 주기



01. 청정도 측면의 이슈 검토(제안)

Annex 1. Manufacture of sterile medicinal products / [별표1] 무균의약품 제조

8. 제조 및 구체적인 기술(Production and Specific Technologies)

8.1 최종 멸균제품

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 오랜 기간 보관되어야 하는 경우 또는 제품이 대부분 밀폐 용기 내에서 처리되지 않는 경우)에는 준비 작업을 최소한 **C**등급 환경에서 수행해야 한다. 연고제, 크림제, 현탁제, 유제의 준비 작업은 최종 멸균 전 최소한 **C**등급 환경에서 시행되어야 한다.

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

다. 최종멸균제품의 충전작업은 최소한 **C**등급 환경에서 수행해야 한다.

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 **A**등급 구역에서 수행해야 하며, 주변 환경은 최소한 **C**등급이어야 한다.

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

최종멸균제 제조환경



01. 청정도 측면의 이슈 검토(제안)

Annex 1. Manufacture of sterile medicinal products / [별표1] 무균의약품 제조

8. 제조 및 구체적인 기술(Production and Specific Technologies)

8.1 최종 멸균제품

바. 청정등급별 작업의 예

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

최종멸균제 제조환경



01. 청정도 측면의 이슈 검토(제안)

Annex 1. Manufacture of sterile medicinal products / [별표1] 무균의약품 제조

8. 제조 및 구체적인 기술(Production and Specific Technologies)

8.2 무균작업준비 및 무균공정

라. 청정등급별 작업의 예



무균조작 제제 제조환경

등급	무균작업준비 및 무균공정 작업의 예
A	<ul style="list-style-type: none"> - 충전 설비의 무균 조립 - 최종 멸균등급필터 이후 무균 상태(멸균된 제품 접촉 표면이 노출된)에서 조작된 연결부. 이 연결부는 가능할 때마다 증기멸균(Steam-in-place) 하여야 함. - 무균 조제 및 무균 혼합 - 무균 벌크제품과 무균 용기 및 마개의 보급 - 멸균기에서 보호장치가 없는(예: 포장되지 않은) 물품의 제거 및 냉각 - 무균충전라인에 포장되지 않은 상태의 멸균된 1차 포장 구성품의 준비 및 운반 - 무균 충전, 앰플이나 바이알 마개와 같은 용기 밀봉, 마개가 없거나 부분적으로 마개가 닫힌 바이알의 이송 - 동결건조기에 적재
B	<ul style="list-style-type: none"> - A등급에 대한 주변 환경 지원(아이슬레이터 안에 있지 않은 경우) - 구성품, 설비, 보조 물품을 A등급으로 이동시키기 위해 주변 환경으로부터 보호하면서 운반 또는 준비
C	<ul style="list-style-type: none"> - 검체 채취, 분배 등 여과된 용액 조제
D	<ul style="list-style-type: none"> - 설비 세척 - 세척 후 구성품, 설비, 부속품 처리 - 멸균 전 세척한 구성품, 설비, 부속품을 헤파필터로 여과된 공기흐름의 보호 아래에서 조립 - 무균연결장치를 사용하여 밀폐 및 멸균된 일회용시스템(SUS) 조립



01. 청정도 측면의 이슈 검토(제안)

Annex 1. Manufacture of sterile medicinal products / [별표1] 무균의약품 제조

8. 제조 및 구체적인 기술(Production and Specific Technologies)

8.2 무균작업준비 및 무균공정

바. 직접적 또는 간접적으로 제품과 접촉하는 설비, 구성품 및 부속품에 대해 멸균 후 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. 아이솔레이터를 사용하는 경우 주변 환경은 제4.1호 다목을 따라야 한다.

사. 연고제, 크림제, 현탁제, 유제 등 무균의약품의 조제 및 충전은 해당 제품 및 구성품이 환경에 노출된 이후에 해당 제품이 여과되지 않거나(멸균등급 필터를 통해) 최종 멸균되지 않은 경우 주변 환경이 B등급인 A등급 구역에서 이행되어야 한다. 아이솔레이터 또는 랍스(RABS)를 사용하는 경우 주변 환경은 제4.1호다목을 따라야 한다.

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. 아이솔레이터를 사용하는 경우, 주변 환경은 제4.1호 다목을 따라야 한다. 무균 연결을 적절히 평가하고 그에 대한 유효성을 입증해야 한다. 무균연결장치 관련 요건은 제8.14호다목 및 제8.14호 라목을 참조한다.

무균조작 제제 제조환경



01. 청정도 측면의 이슈 검토(제안)

Annex 1. Manufacture of sterile medicinal products / [별표1] 무균의약품 제조

8. 제조 및 구체적인 기술(Production and Specific Technologies)

8.3 무균 제품의 최종공정

가. 개방된 1차 포장 용기는 마개가 완전히 삽입될 때까지 제4.1호 다목에서 설명한 바와 같이 적절한 주변 환경을 가진 A등급 조건 하에서 보관되어야 한다. 부분적으로 마개가 삽입된 바이알 또는 프리필드 시린지는 제8.13호 바목을 따른다.

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.

사. 무균 충전된 제품의 바이알 캡핑(capping)은 멸균된 캡을 사용하여 무균공정으로 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 공기를 공급하여 타전된 바이알을 보호해야 한다. A등급 공기의 공급을 지원하는 주변 환경은 최소한 D등급 요건을 충족해야 한다. 캡핑이 수동으로 수행되는 경우에는, 적절히 설계된 아이슬레이터나 주변 환경이 B등급인 A등급 구역과 같은, A등급 조건에서 수행되어야 한다.

아. A등급 공기의 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. 랍스(RABS) 및 아이슬레이터는 필요한 조건을 보장하는데 도움이 될 수 있다.

무균조작 제제 제조환경



01. 청정도 측면의 이슈 검토(제안)

Annex 1. Manufacture of sterile medicinal products / [별표1] 무균의약품 제조

8. 제조 및 구체적인 기술(Production and Specific Technologies)

8.4 멸균

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 포장**을 하여 보관해야 하며 **최대 유지시간을 설정**해야 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 멸균 전에 수행해야 한다.

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 B등급 구역으로 이송하는 물품의 포장에 대한 오염을 허용 가능한 수준으로 낮출 수 있음을 입증해야 한다.

멸균공정



01. 청정도 측면의 이슈 검토(제안)

Annex 1. Manufacture of sterile medicinal products / [별표1] 무균의약품 제조

8. 제조 및 구체적인 기술(Production and Specific Technologies)

8.12 블로우/충전/밀봉(BFS) 기술

가. 최종 멸균 제품의 제조에 사용되는 BFS 장비는 최소한 D등급의 환경에 설치해야 한다. 충전 지점은 제8.1호다목 및 라목의 환경 요건을 준수해야 한다.

나. 무균 공정에 사용되는 BFS 기술

1) 무균 충전용 셔틀식 장비의 경우 패리슨이 해당 환경에 개방되어 있고, 따라서 패리슨(parison) 압출, 블로우 몰딩 및 밀봉이 진행되는 구역은 중요구역에서 A등급 조건을 충족해야 한다. 충전작업 환경은 비 작업 시와 작업 시에 생물성 입자 및 총 입자 한계 기준에 대한 A등급 조건을 충족하도록 설계 및 유지관리해야 한다.

2) 무균 충전에 사용되는 로터리 타입 장비의 경우 패리슨은 형성된 후 일반적으로 폐쇄되며, 패리슨 내의 충전 환경은 비 작업 시 및 작업 시에 생물성 입자 및 총 입자 한계 기준에 대한 A등급 조건을 충족하도록 설계 및 유지관리해야 한다.

3) 장비는 A등급 및 B등급 작업복을 사용하는 경우 최소한 C등급 환경에 설치해야 한다. C등급 구역에서 A/B등급 작업복을 입은 작업원에 대한 미생물 모니터링은 위험 관리 원칙에 따라 수행되어야 하며 해당 작업원이 수행하는 활동을 고려하여 한계 기준과 모니터링 빈도를 적용해야 한다.

다. 작업 중 고분자 압출 및 절단 시 생성되는 입자와 BFS 설비의 중요 충전구역 크기가 제한된 점으로 인해 BFS 설비에 대한 작업 중 총 입자 모니터링은 기대되지 않는다. 그러나 충전 공정 환경의 중요 구역이 작업 시 A등급 조건을 충족함을 장비의 설계가 보장한다는 점을 증명할 수 있는 데이터가 이용 가능해야 한다.

마. 환경 관리 및 모니터링 프로그램 이행 시 BFS 공정으로 형성되는 이송 부품 및 복잡한 공기흐름 통로와 공정에 따른 고열 출력 효과를 고려해야 한다(예: 공기흐름 시각화 연구 및 필요한 경우 이에 상응하는 연구를 통해). 환경 모니터링 프로그램은 또한 에어 필터 구성, 에어 필터 완전성, 냉각 시스템 완전성(제6.4호가목 참조), 설비 설계 및 적격성 평가 등의 요인을 고려해야 한다.



01. 청정도 측면의 이슈 검토(제안)

Annex 1. Manufacture of sterile medicinal products / [별표1] 무균의약품 제조

8. 제조 및 구체적인 기술(Production and Specific Technologies)

8.13 동결건조

바. 적재(및 하역, 이는 동결건조된 물질이 여전히 밀봉되지 않고 노출되는 경우) 설계를 위한 고려사항은 다음을 포함하되 이에 국한되지 않는다.

- 1) 동결건조기 내 적재 패턴을 명시하고 문서화해야 한다.
- 2) 항상 A등급 조건 하에서 작업원의 직접 간섭을 최소화하기 위해 설계된 방식으로 부분적으로 밀봉된 용기를 동결건조기로 이송해야 한다. 부분적으로 밀봉된 용기 이송에 사용하는 시스템의 청정도를 유지하도록 컨베이어 시스템 또는 이동식 운송 시스템(예: 청정 공기 이송 카트, 이동식 단일방향공기흐름 작업대) 등의 기술을 활용해야 한다. 혹은 밸리데이션이 입증된 경우 A등급에서 밀폐되고 B등급 구역에서 재개봉되지 않은 트레이는 마개가 부분 삽입된 바이알(예: 적절히 밀폐된 박스)을 보호하는데 사용될 수 있다.
- 3) 운송 장치와 적재 구역의 환기가 공기흐름 패턴에 부정적인 영향을 미쳐서는 안 된다.
- 4) 밀봉되지 않은 용기(부분적으로 밀봉된 바이알 등)는 A등급 조건 하에서 유지관리되어야 하며, 일반적으로 물리적 배리어 기술이나 다른 적절한 조치를 통해 작업원과 분리해야 한다.
- 5) 동결건조기 챔버 개방 전에 마개가 완전히 삽입되지 않은 경우 동결건조기에서 제거한 제품은 이후 처리작업 중에 A등급 조건을 유지해야 한다.
- 6) 동결건조기에 적재 및 하역 시 사용되는 기구(예: 트레이, 백, 설치장비, 핀셋)는 멸균해야 한다.

동결건조 공정



01. 청정도 측면의 이슈 검토(제안)

Annex 1. Manufacture of sterile medicinal products / [별표1] 무균의약품 제조

9. 환경 및 공정 모니터링(Environmental and process monitoring)

9.3 환경 모니터링 - 총입자

나. 환경 모니터링 시 허용가능한 총 부유입자 농도 한계기준

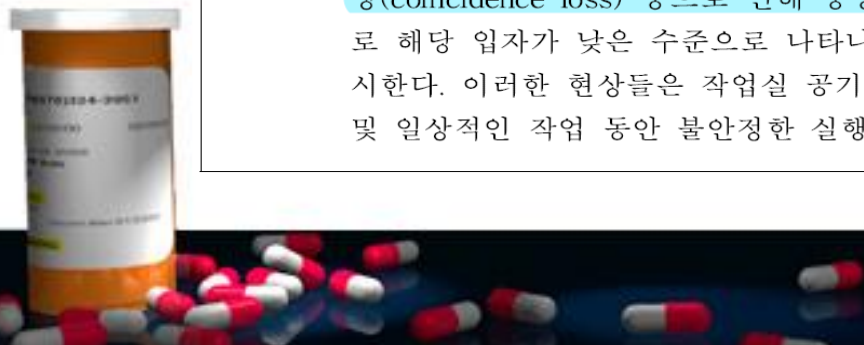
등급	m ³ 당 최대 허용 총 입자 수 (입자의 크기는 표에 명시된 각 입자의 크기와 같거나 더 크다)			
	비 작업 시		작업 시	
	0.5 μ m	5 μ m	0.5 μ m	5 μ m
A	3,520	29	3,520	29
B	3,520	29	352,000	2,930
C	352,000	2,930	3,520,000	29,300
D	3,520,000	29,300	근거에 따라 설정 (Not predetermined) ^{주1)}	근거에 따라 설정 (Not predetermined) ^{주1)}

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

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).

참조2) A등급 내에서 특히 5 μ 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.

**Grade D 작업시
허용기준은
자가기준 수립후
관리**



01. 청정도 측면의 이슈 검토(제안)

Annex 1. Manufacture of sterile medicinal products / [별표1] 무균의약품 제조

9. 환경 및 공정 모니터링(Environmental and process monitoring)

9.3 환경 모니터링 - 총입자

총입자(부유입자) 관리



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

라. A등급 구역은 적합한 검체 유속(최소 분당 28리터)으로 연속적으로 모니터링(0.5 μ m 이상 및 5 μ 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.

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.

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

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.

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.

01. 청정도 측면의 이슈 검토(제안)

Annex 1. Manufacture of sterile medicinal products / [별표1] 무균의약품 제조

9. 환경 및 공정 모니터링(Environmental and process monitoring)

9.3 환경 모니터링 - 생물성 입자

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 방법은오염관리전략에서 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.

나. 청정실 내부 관리에 영향을 미칠 수 있는 잠재적인 오염 사례를 감지하기위해 일상적인 생산 작업을 수행하고 있지 않는 청정실(예: 소독 이후, 제조시작 전, 제조단위 생산 완료 시, 섯다운 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.

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.

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. 특별히 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.

생물성입자(미생물) 관리



01. 청정도 측면의 이슈 검토(제안)

Annex 1. Manufacture of sterile medicinal products / [별표1] 무균의약품 제조

9. 환경 및 공정 모니터링(Environmental and process monitoring)

9.3 환경 모니터링 - 생물성 입자

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.

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.

생물성입자(미생물) 관리



01. 청정도 측면의 이슈 검토(제안)

Annex 1. Manufacture of sterile medicinal products / [별표1] 무균의약품 제조

9. 환경 및 공정 모니터링(Environmental and process monitoring)

9.3 환경 모니터링 – 생물성 입자

자. 생물성입자 오염에 대한 조치 한계기준

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 성장 없음(No growth) ^{주3)}			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

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.

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.

주3) A등급에서 미생물 성장이 있을 경우 조사를 수행해야 한다.

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 제공하는 경우 다른 방법을 사용할 수 있다.

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.

생물성입자(미생물) 관리



01. 청정도 측면의 이슈 검토(제안)

Annex 1. Manufacture of sterile medicinal products / [별표1] 무균의약품 제조

9. 환경 및 공정 모니터링(Environmental and process monitoring)

9.3 환경 모니터링 - 생물성 입자

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 초과하는 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).

생물성입자(미생물) 관리



01. 청정도 측면의 이슈 검토(제안)

의약품 제조 및 품질관리기준 현장감시 주요 지적사례(2021.11)_2015~2021.9월까지의 주요 지적사례 중
청정도 관리 분야

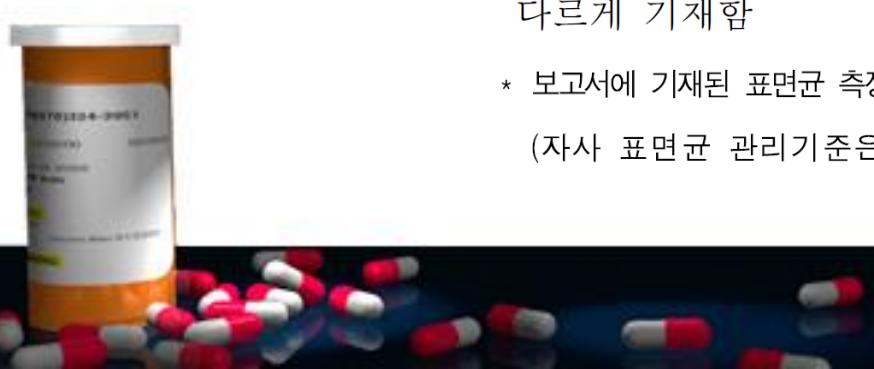
2.1. 청정도 관리

【관련규정】

☞ 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표1] 2.3. 환경관리 가.

「의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정」 [별표1] 4. 청정작업실과 청정공기장치 모니터링

- 청정도 A등급 지역에 대한 환경모니터링을 작업 중에 실시하여야 하나, 작업 중 환경모니터링 미실시함
- 청정도 A등급 작업장에 대해 작업시 마다 환경모니터링을 실시하도록 정해져 있으나 정기적인 모니터링만 실시함
- 청정도 D등급 지역에 대해 부유입자를 3개월마다 측정하여야 하나 부유입자 측정 장치 고장으로 실시하지 아니함
- 청정작업실의 미생물 모니터링 결과보고서에 표면균 측정값을 사실과 다르게 기재함
 - * 보고서에 기재된 표면균 측정값은 49 CFU/25cm²이었으나, 근거자료 확인 결과 50CFU/25cm² 초과 (자사 표면균 관리기준은 50CFU/25cm² 이하로 설정되어 있음)

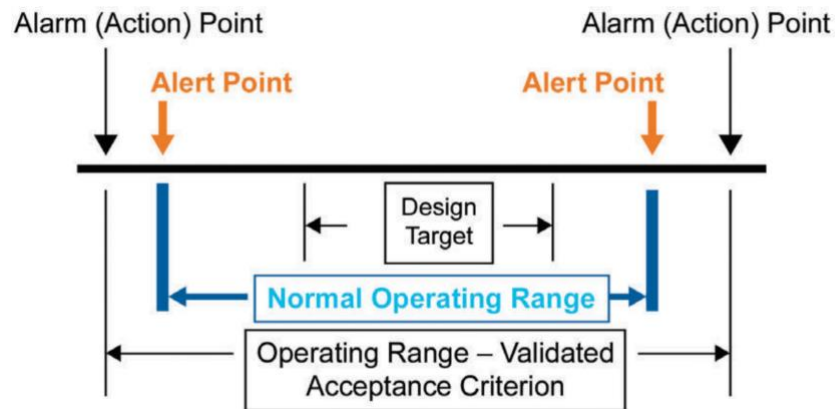


01. 청정도 측면의 이슈 검토(제안)

의약품 제조 및 품질관리기준 현장감시 주요 지적사례(2021.11)_2015~2021.9월까지의 주요 지적사례 중 청정도 관리 분야

- 부유입자 측정을 위해 필요한 최소 시간을 정하고 있으나, 해당 시간보다 적은 시간동안 부유입자 측정을 실시함
- 청정 작업실과 청정공기 장치의 모니터링 위치를 공식적인 위험 분석 결과에 근거하여 설정하지 아니함
- 부유입자 및 미생물 모니터링 결과에 대한 적절한 경고 및 조치 수준을 설정하지 아니함

Figure 7.1: Action Alarms, Alert Alarms, Operating Range, and Design Targets



Unless there are extremes in weather, investigate values outside the NORMAL range.



GOOD PRACTICE GUIDE:
Heating, Ventilation, and
Air Conditioning

Second Edition

경고 및 조치수준 설정



01. 청정도 측면의 이슈 검토(제안)

Table 7.2: Comparison of Classified Spaces [21]

Reference	Description ⁽¹⁾⁽²⁾			Classification					
				ISO 5/ Grade A <small>(6)(7)</small>	ISO 6	ISO 7/ Grade B	ISO 8/ Grade C	Grade D	CNC ⁽⁸⁾
ISPE Sterile Product Baseline [®] Guide (Third Edition)	Harmonized Designations								
US FDA [92]	ISO Designation			ISO 5	ISO 6	ISO 7	ISO 8	N/A	N/A
	In Operation ⁽³⁾	Maximum particulate concentration ≥ stated size	0.5 μm particle/ft ³	100	1,000	10,000	100,000	N/A	N/A
			5.0 μm particle/m ³	3,520 ⁽⁵⁾	35,200	352,000	3,520,000	N/A	N/A
EU [7] and PIC/S [32]	Descriptive Grade			Grade A	N/A	Grade B	Grade C	Grade D	Not Defined
	In Operation	Maximum particulate concentration ≥ stated size	0.5 μm particle/m ³	3,520	35,200	352,000	3,520,000	O/D	N/A
			5.0 μm particle/m ³	N/A	Not defined	2,900	29,000	O/D	N/A
	At Rest	Maximum particulate concentration ≥ stated size	0.5 μm particle/m ³	3,520	Not defined	3,520	352,000	3,520,000	N/A
			5.0 μm particle/m ³	N/A	Not defined	N/A	2,900	29,000	N/A
	US FDA [92], EU [7], and PIC/S [32]	In Operation	Microbiological Active Air Action Limits, CFU/m ³ <small>(Note 9)</small>		1 ⁽⁴⁾	7	10	100	200
ISPE Sterile Product Baseline [®] Guide (Second Edition)	Legacy ISPE Suggested Classifications			Grade 5	Grade 6	Grade 7	Grade 8	CNC (with local monitoring) or CNC+	CNC



CNC에 대한 오해



02. 차압측면의 이슈 검토(제안)



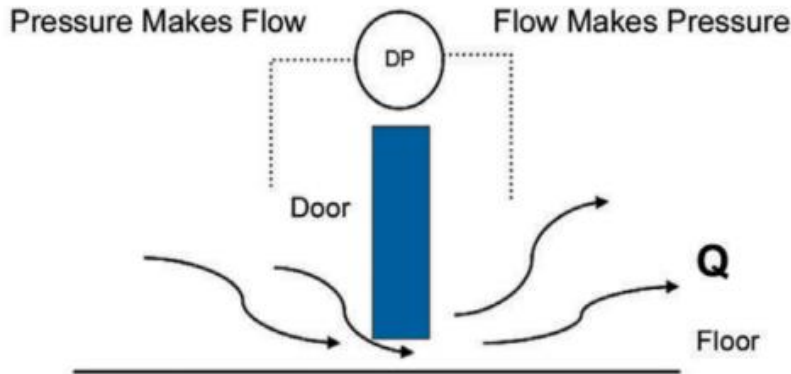
02. 차압측면의 이슈 검토(제안)

Annex 1. Manufacture of sterile medicinal products / [별표1] 무균의약품 제조

하. 청정실에는 모든 작업 조건 하에서 상대적으로 낮은 청정 등급의 주변 환경에 대하여 양압 및 필요한 경우 기류를 유지 할 수 있도록 여과된 공기가 공급되고 해당 구역으로 효과적으로 흘러나와야 한다. 서로 다른 청정등급의 인접한 작업실은 **최소 10 파스칼(참고치) 이상의 차압을 유지**하여야 한다.

ISPE.
GOOD PRACTICE GUIDE:
Heating, Ventilation, and
Air Conditioning
Second Edition

Figure 4.24: Pressure/Flow Relationship [21]



Assuming DP across a door and the Velocity Pressure through cracks around the door are nearly equal, you can calculate the exfiltration needed to create a given room pressure for a given crack area.

The leakage volume Q through the door crack of the area A is:
 $Q = A \times V = 4005 A \sqrt{DP / (1 + F)}$
(where V is in ft/min, DP is in inches wg, and A in sq ft)

"F" is the entry loss factor, ranging from 0.2 to 0.9 depending on shape of the opening, if DP = 0.05" wg and F = 0.7 then V = 623 FPM.

For individual use only. © 2024 ISPE. All rights reserved.

기류 누설률은 각 방에 대해 계산하여야 하며, 청정도 분류가 서로 다른 영역 간의 10 Pa 압력 차이는 약 600-700ft/min (3.0-3.5m/s)의 미립자 제어 속도를 생성하기에 충분하며, 이는 비교적 무거운 먼지를 운반할 수 있음.

차압과 풍량과의 관계식

속도와 압력 사이의 관계는 그림 4.24에 표시된 것처럼 제곱의 함수임.



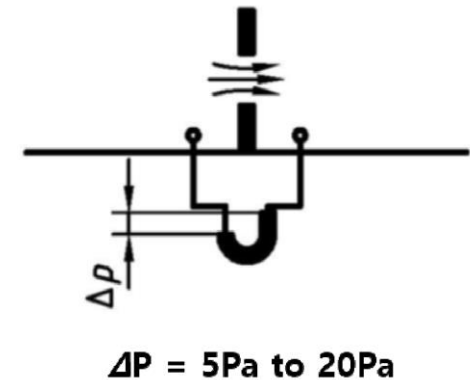
02. 차압측면의 이슈 검토(제안)

3.5 ISO 14644-4 Cleanrooms and associated controlled environments— Part 4 Design Construction start-up(2001)

A.5.3 Pressure differential concept (high pressure differential, low airflow)

The pressure differential between adjacent cleanrooms or clean zones of different cleanliness level should lie typically in the range of 5 Pa to 20 Pa, to allow doors to be opened and to avoid unintended cross-flows due to turbulence.

(인접한 청정실 또는 청정도 등급이 다른 청정구역 사이의 압력 차이는 일반적으로 도어가 개방되고 난류로 인한 의도치 않은 교차흐름을 방지하기 위하여 5 Pa ~ 20 Pa 범위에 있어야 함.)



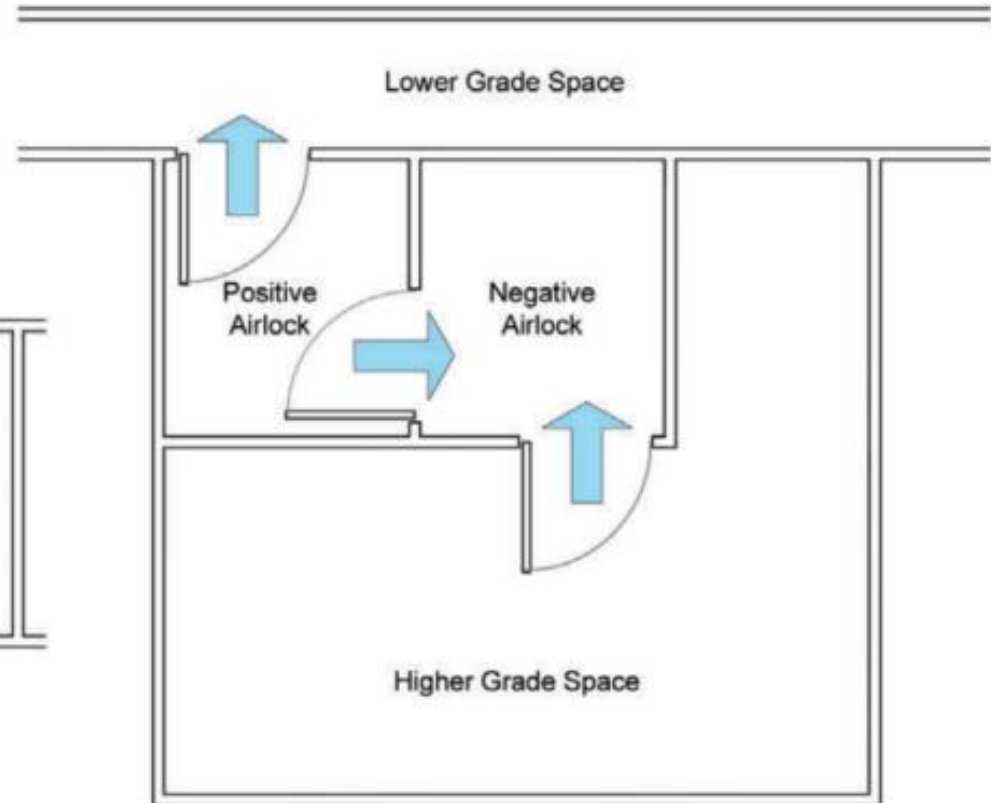
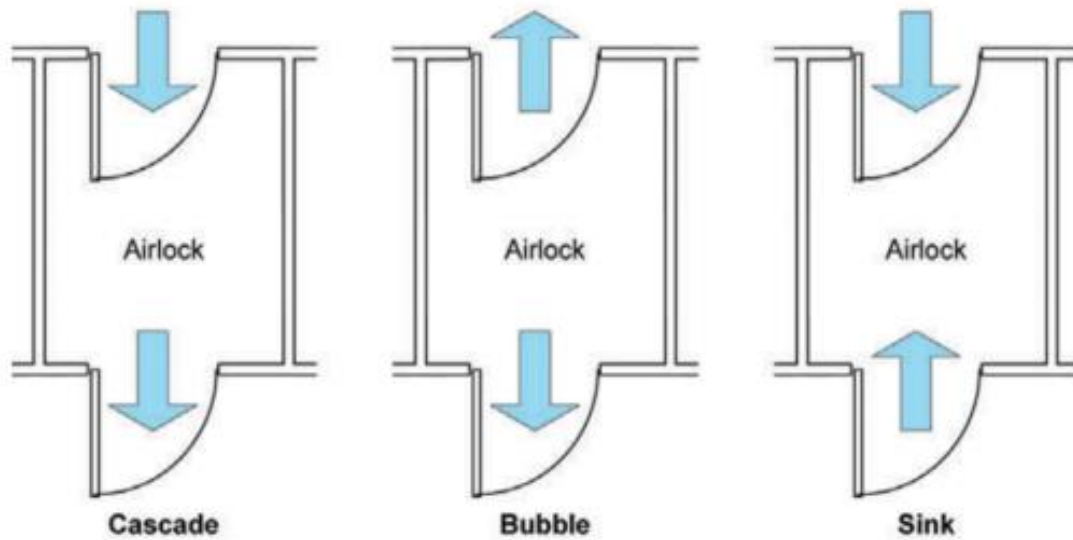
02. 차압측면의 이슈 검토(제안)

Figure 2.1: Airlock Configurations



GOOD PRACTICE GUIDE:
**Heating, Ventilation, and
Air Conditioning**

Second Edition

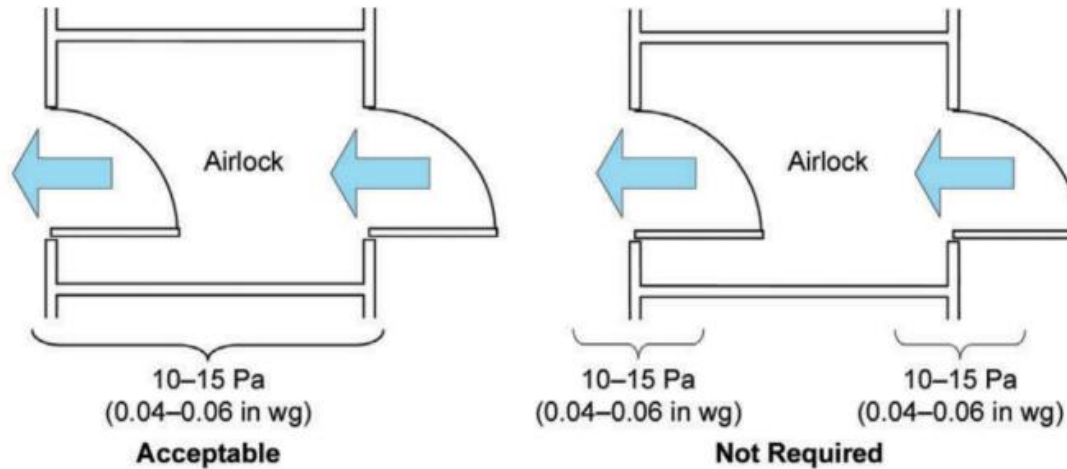


에어락의 종류와 쓰임새



02. 차압측면의 이슈 검토(제안)

Figure 2.2: Example of Cascade Pressure Relationships

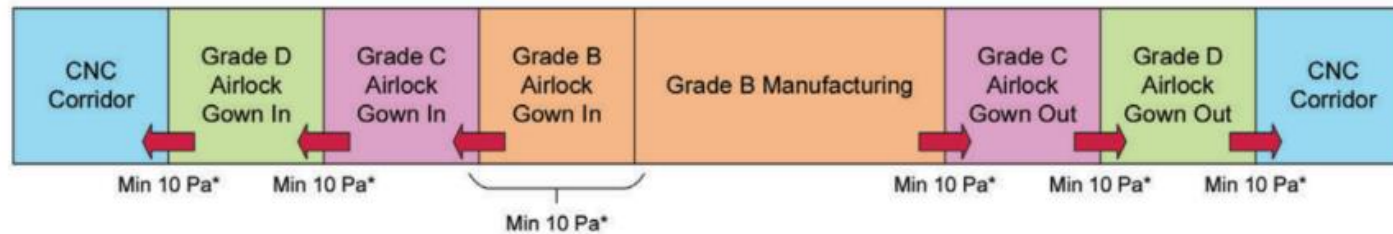


방과 에어락 사이에 10 Pa를 유지할 필요는 없음.
(Not Required) 캐스케이드 에어락의 차압은 각
도어가 아닌 에어락 전체에서 측정함.
따라서 에어락의 도어가 하나만 열리면 공기 등급
간에 측정 가능한 차압이 유지됨.

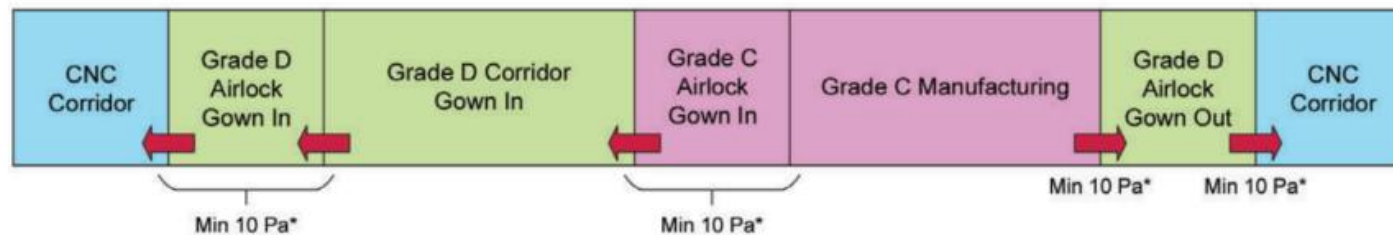
Cascade airlock에서의
차압



Figure 2.3: Pressure Cascade Examples (With Minimum Regulatory Pressure Differentials)



5장. 갱의절차 연구
참조



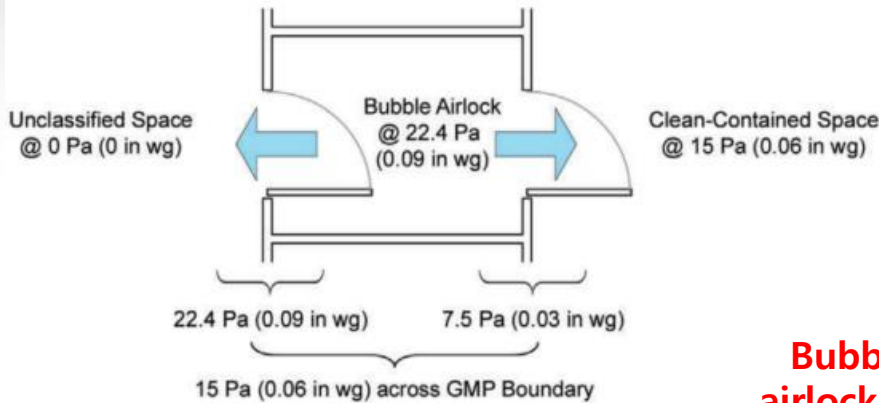
↔ Airflow Direction

*Minimum 10 Pa (0.04 in wg) is per EU Annex 1 for adjacent rooms of different grades.
FDA Sterile Guide states minimum 10-15 Pa (0.04-0.06 in wg) (guidance value).



02. 차압측면의 이슈 검토(제안)

Figure 2.4: Example of "Bubble" Pressure Relationship for Sterile Product with Containment



**Bubble & Sink
 airlock에서의 차압**



Figure 2.5: Pressure "Sink" Relationships

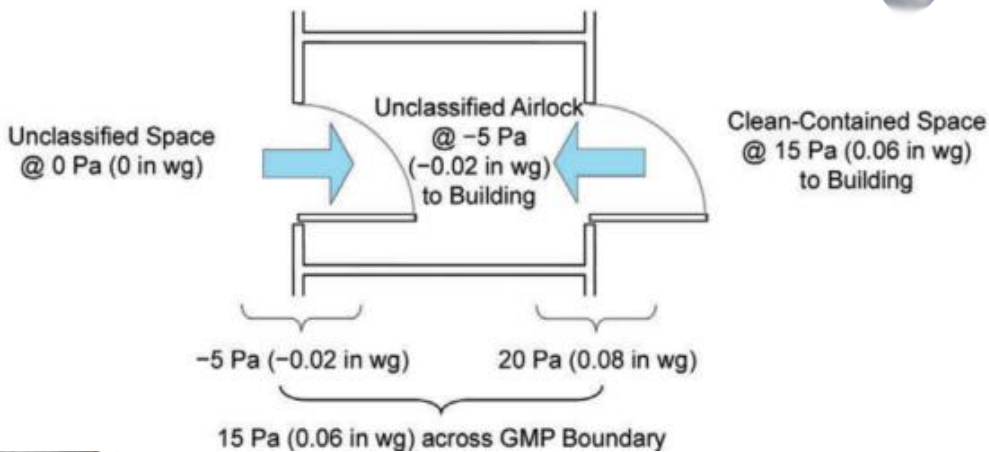
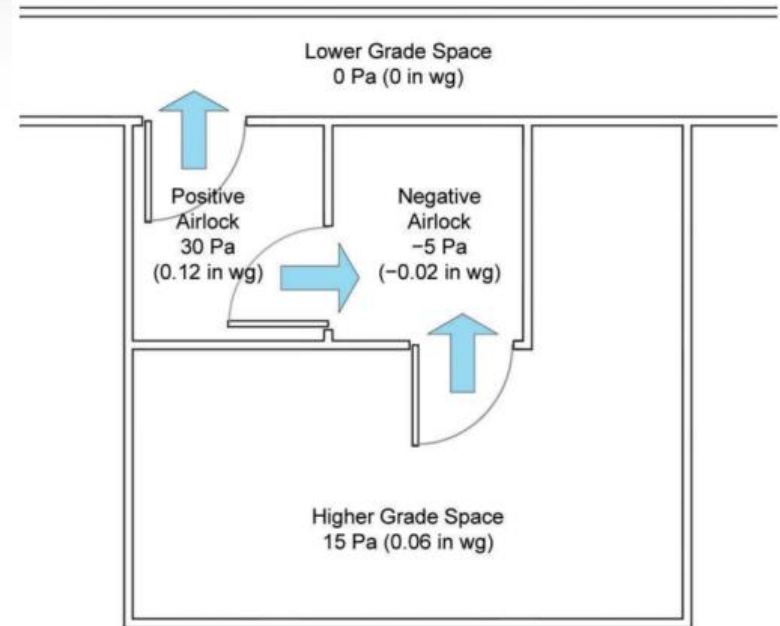


Figure 2.6: Example of Dual-Compartment Pressure Relationship



Airlock 설계가 잘못되면, 무균 충전실의 정압이 매우 높아지며, 종합포장실 방향으로 차압을 down grade 할 수 없음.



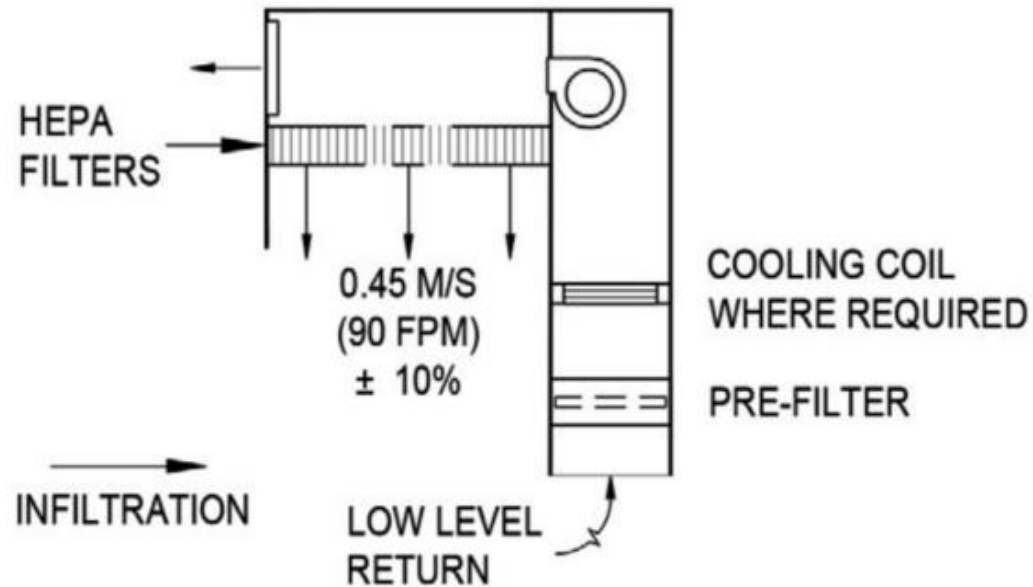
더욱이 터널멸균기, 충전기 RABS 또는 open-Isolator 내부의 차압까지 고려하면 더욱 복잡해짐.



02. 차압측면의 이슈 검토(제안)

6.4.15.2 Downflow Booth

Figure 6.17: Unidirectional Flow Booth for Local Protection



GOOD PRACTICE GUIDE:
Heating, Ventilation, and
Air Conditioning

Second Edition

청량부스 등 Local
Protection 풍속

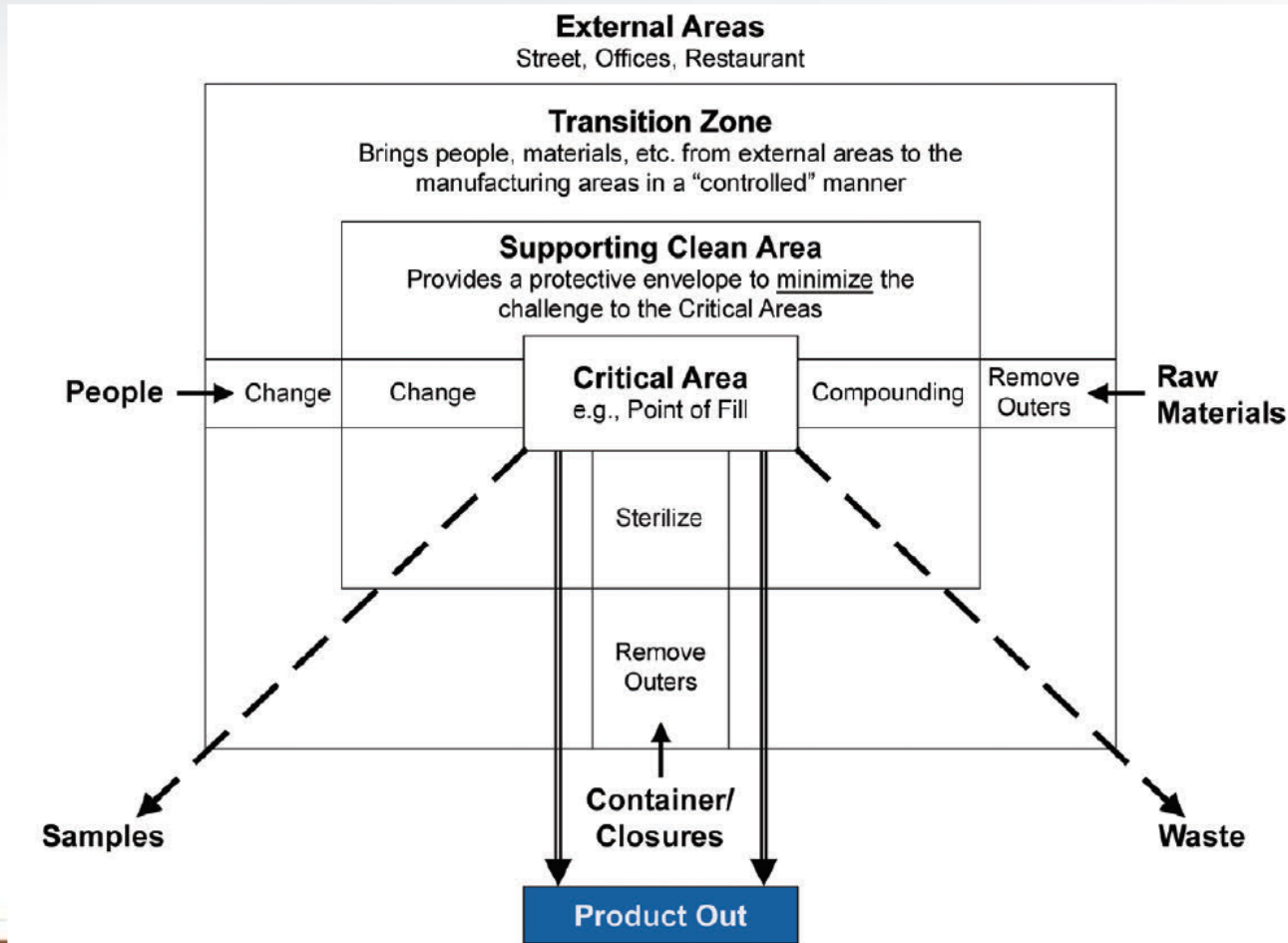


03. 무균제제 Layout 측면의 이슈 검토(제안)



03. 무균제제 Layout 측면의 이슈 검토(제안)

청정도(제조환경) 유지를 위한 올바른 Layout 및 동선결정

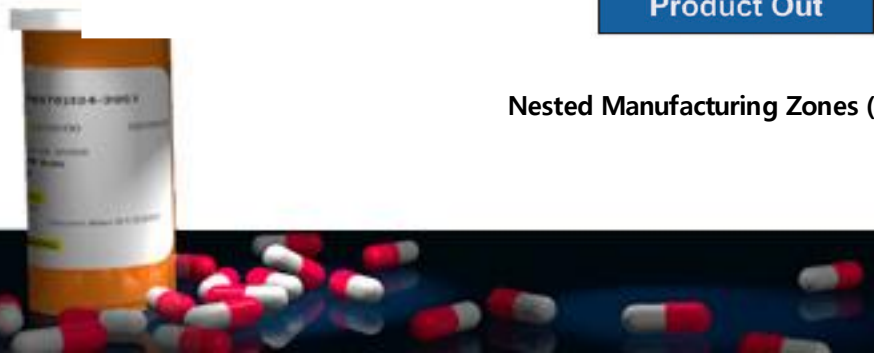


상대적으로 덜 청정한 구역이 중요한 구역을 감싸고 있어야함. 아닐경우 예상되는 현상은?

가능한 동선 분리가 원칙

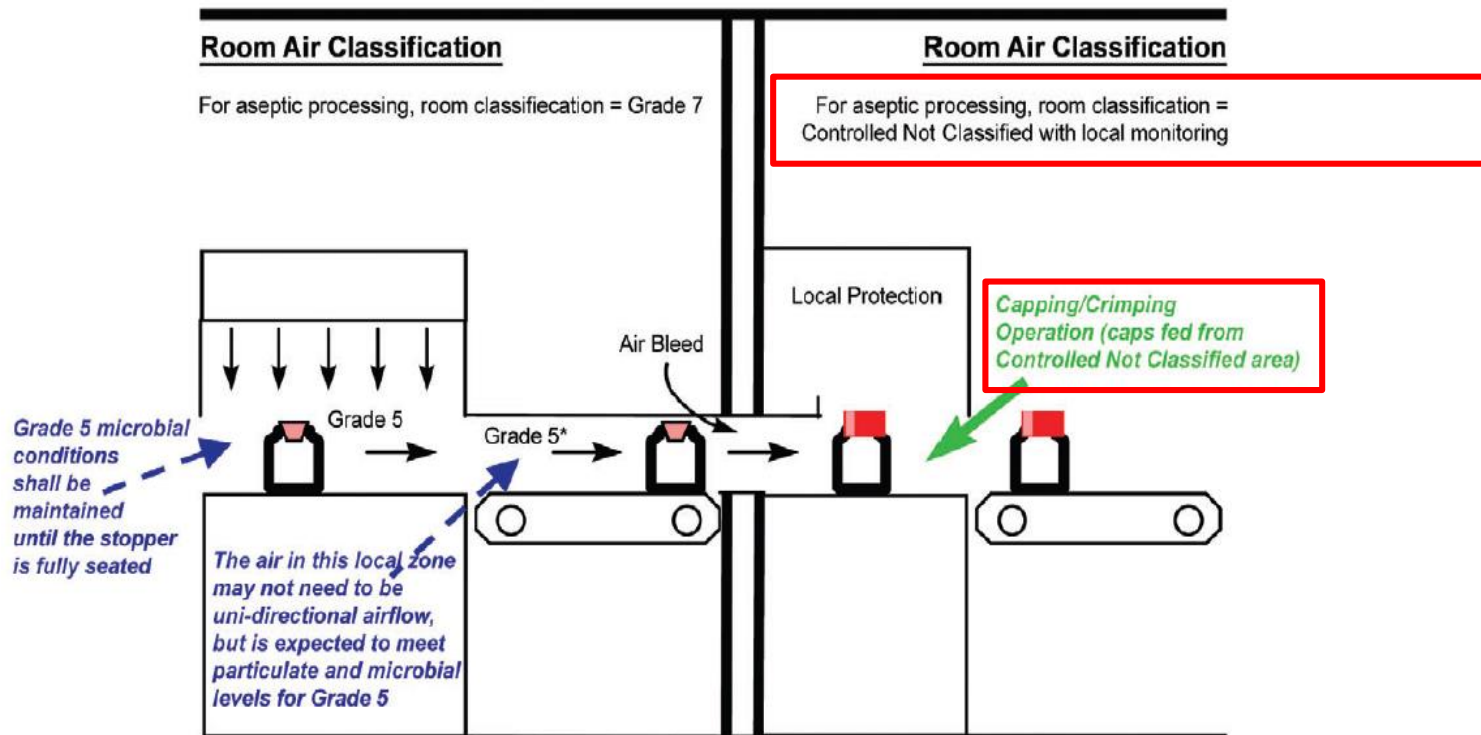
청정도 변경구역 출입시 갱의절차는?

Nested Manufacturing Zones (Diagrammatic) Ref. ISO 14644-7



03. 무균제제 Layout 측면의 이슈 검토(제안)

Figure 2.4: Baseline Environmental Requirements for Capping/Crimping Operations for Aseptically Processed Products



개정전 Annex 1
 캡핑실 background
 청정도



This diagram applies to aseptic filling only.

(Note: In Figure 2.4, “local protection” means HEPA-filtered airflow, but not necessarily unidirectional. EU Annex 1 specifies protection with a Grade A air supply.)



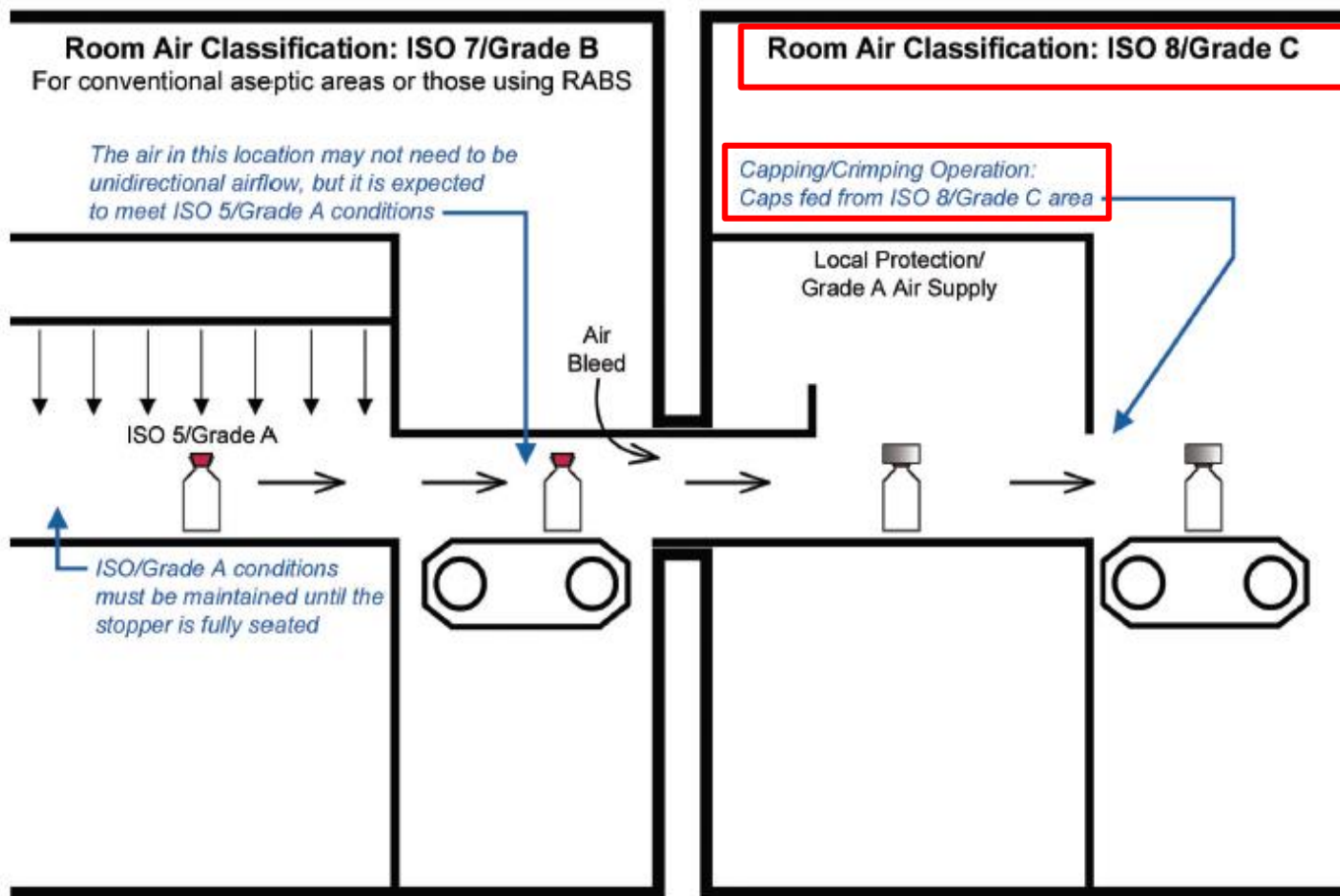
Connecting a World of
 Pharmaceutical Knowledge

03. 무균제제 Layout 측면의 이슈 검토(제안)

ISPE Baseline® Guide:
Sterile Product Manufacturing Facilities

Page 33

Figure 2.2: Baseline Environmental Requirements for Capping/Crimping Operations for Aseptically Processed Products



This diagram applies to conventional aseptic areas or those using RABS only.



개정후 Annex 1
캡핑실 background
청정도



충전실과 캡핑실의 차압
검토 필요(특히 RABS 및
Isolator 내부, 터널멸균기
내부)



Connecting a World of
Pharmaceutical Knowledge

04. RABS & Isolator에 대한 명확한 요구사항



04. RABS & Isolator에 대한 명확한 요구사항

4.1 배리어 기술(Barrier Technologies)

Annex 1. Manufacture of sterile medicinal products / [별표1] 무균의약품 제조

[별표 1.] 무균의약품 제조

구분	RABS	Isolator	
		Open Isolator(개방형)	Closed Isolator(폐쇄형)
공기흐름 설계	<p>단일방향 공기흐름과 중요 구역의 퍼스트에어 보호를 통해 A등급 조건을 보장하여야 한다. 중요 구역에서 주변 환경으로의 양압 기류가 유지되어야 한다.</p>	<p>중요 구역의 퍼스트에어 보호와 공정 중 노출된 제품에서 흘러나가는 단일방향의 공기흐름으로 A등급 조건을 보장하여야 한다.</p>	<p>공정 중 노출된 제품에 대한 적절한 보호로 A등급 조건을 보장하여야 한다. 간단한 작업을 수행하는 폐쇄형 아이솔레이터에서는 공기흐름이 완전히 단일방향이 아닐 수 있다. 그러나 어떠한 난기류가 흐르더라도 노출된 제품의 오염 위험을 높이지 않아야 한다. 공정라인이 폐쇄형 아이솔레이터에 포함되는 경우, 중요구역의 퍼스트에어 보호와 공정 중 노출된 제품을 휩쓸고 지나가는 단일방향의 공기흐름으로 A등급 조건이 보장되어야 한다.</p>
		<p>음압 아이솔레이터는 제품의 봉쇄가 반드시 필요한 경우에만 사용하고(예: 방사선의약품) 중요 구역이 오염되지 않도록 보장하기 위해 특화된 위험관리 방안을 적용하여야 한다.</p>	
주변환경	주변 환경은 최소한 B등급이어야 한다.	주변 환경은 일반적으로 최소한 C등급에 해당하여야 함.	주변 환경은 최소한 D등급에 해당하여야 함.
	<p>공기흐름 패턴 시험을 수행하여 문을 여는 경우(해당하는 경우) 등 간섭이 진행되는 동안 공기 유입이 없음을 증명해야 한다.</p>	<p>주변 환경의 등급 분류에 대한 결정은 위험 평가에 기반하여야 하며 오염관리전략에서 그 타당성을 입증해야 한다.</p>	
글러브 시스템	<p>글러브 시스템(랩스(RABS) 및 아이솔레이터 모두)에 사용되는 재질은 적절한 기계적 및 화학적 내성이 있음을 증명하여야 한다. 오염관리전략에 글러브 교체 주기를 명시하여야 한다.</p>		
	<p>A등급 구역에서 사용되는 글러브는 설치 전에 멸균처리되고 각 캠페인 생산에 앞서 멸균처리되거나 검증된 방법을 통해 효과적으로 생물 오염이 제거되어야 한다. 작업 중 주변 환경에 노출되는 경우, 각 노출 후 승인된 방법을 사용하여 소독을 완료해야 한다. 글러브는 매 사용 시 마다 육안검사를 하여야 하고, 완전성 시험은 주기적으로 수행하여야 한다.</p>	<p>작업 및 중요도에 적합하다고 입증된 방법을 사용하여 글러브 시스템의 누출시험을 수행해야 한다. 시험은 정해진 간격으로 수행해야 한다. 일반적으로 글러브 완전성 시험은 최소한 각 제조단위 또는 캠페인 생산의 시작과 종료 시 수행되어야 한다. 검증된 캠페인 생산 기간에 따라 추가적인 글러브 완전성 시험이 필요할 수 있다. 글러브 완전성모니터링은 각 사용 및 시스템 완전성에 영향을 미칠 수 있는 차후의 모든 조작과 관련된 육안검사를 포함하여야 한다. 단일 제조 단위 또는 소규모 제조단위의 수동 무균공정 작업의 경우, 각 제조 세션의 시작 및 종료와 같은 다른 기준에 따라 완전성 검증의 빈도를 정할 수 있다. 아이솔레이터 시스템의 완전성 시험 및 누출 시험은 정해진 간격으로 수행해야 한다.</p>	

04. RABS & Isolator에 대한 명확한 요구사항

4.1 배리어 기술(Barrier Technologies)

Annex 1. Manufacture of sterile medicinal products / [별표1] 무균의약품 제조

[별표 1.] 무균의약품 제조

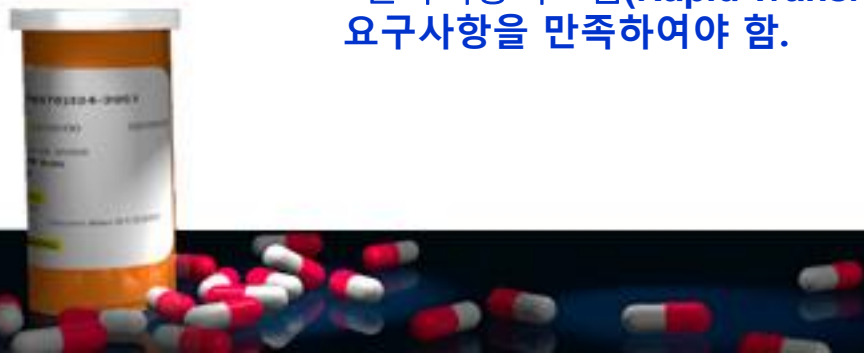
구분	RABS	Isolator	
		Open Isolator(개방형)	Closed Isolator(폐쇄형)
오염제거 방법	오염제거 방법(세척 및 생물 오염제거, 해당되는 경우 생물학적 물질의 불활성화)을 적절하게 정의하고 관리해야 한다. 생물학적 오염제거 전에 세척공정이 필수적인데, 이는 남아있는 잔류물이 오염제거 공정의 효과성을 저해할 수 있기 때문이다. 또한 사용된 세척제와 생물 오염제거제가 랍스(RABS)나 아이슬레이터 내에서 생산된 제품에 부정적인 영향을 미치지 않는다는 사실을 입증할 증거가 있어야 한다.		
	살포자 소독은 완전하게 내부 표면의 모든 구역과 무균공정에 적절한 환경을 보장하도록 검증되고 입증된 방법으로 살포자제를 정기적으로 사용하는 소독 방법이 포함되어야 한다.	내부의 생물 오염제거 공정은 정해진 주기 변수 내에서 자동화되고, 밸리데이션되고, 관리되어야 한다. 또한 적절한 형태(예: 가스 또는 기화된 형태)의 살포자제를 포함해야 한다. 글러브는 살포자제와 접촉할 수 있도록 손가락이 적절하게 펼쳐지고 분리되어야 한다. 사용된 방법(세척 및 살포자 생물오염제거)은 아이슬레이터 내부 표면 및 중요 구역에 살아있는 미생물이 없도록 만들어야 한다.	



무균공정에 있어서 예전에 있었던 O-RABS & C-RABS 개념은 없어짐.

컨베이어를 통한 Mouse Hole이 필요한 공정의 경우 Open-Isolator 요구사항을 만족하여야 함.

“신속이송시스템(Rapid Transfer System/Port, RTP)” 만 설치된 공정의 경우 Closed-Isolator 요구사항을 만족하여야 함.



05. 갱의 절차 연구



05. 갱의절차 연구

Annex 1. Manufacture of sterile medicinal products / [별표1] 무균의약품 제조

NC	NC/CNC	CNC/Grade D	Grade D	Grade D/Grade C	Grade C	Grade C/Grade B	Grade B
건물복도	1차 갱의실(CNC)	1차 갱의실(Grade D)	Grade D 복도 및 작업구역	2차 갱의실(Grade C)	Grade C 복도 및 작업구역	무균 갱의실(Grade B)	Grade B 복도 및/또는 작업구역
		갱의 직전 및 직후에 작업복이 청결하고 완전한지 육안으로 확인해야 한다. 또한 청정실에서 나가는 즉시 작업복의 완전성을 점검해야 한다.		갱의 직전 및 직후에 작업복이 청결하고 완전한지 육안으로 확인해야 한다. 또한 청정실에서 나가는 즉시 작업복의 완전성을 점검해야 한다.		갱의 직전 및 직후에 작업복이 청결하고 완전한지 육안으로 확인해야 한다. 또한 청정실에서 나가는 즉시 작업복의 완전성을 점검해야 한다.	
		D등급: 머리카락, 턱수염 및 콧수염을 가려야 한다. 일반 보호용 작업복과 적절하게 소독된 신발 또는 덧신을 착용해야 한다. 청정구역 외부로부터 오염물질 유입을 방지하기 위해 적절한 조치를 취해야 한다.		C등급: 머리카락, 턱수염 및 콧수염을 가려야 한다. 목 부분이 길고 손목 부분을 조일 수 있는 일체형 또는 투피스형 바지 작업복과 적절하게 소독된 신발 또는 덧신을 착용해야 한다. 해당 복장은 섬유 및 입자 발생을 최소화해야 한다.		B등급: 멸균된 작업복 안에 적절한 전용 작업복을 입어야 한다. 멸균된 작업복 착용 시 적절히 멸균된 비분말형 고무 또는 플라스틱 장갑을 착용해야 한다. 멸균된 일체형모자는 머리카락 전체(얼굴 털 포함)를 가려야 하고 해당 작업복 나머지 부분과 분리되는 부분은 멸균 작업복의 목 부분 안으로 밀어 넣어야 한다. 얼굴 전체를 감싸고, 비말 및 입자가 배출되지 않도록 멸균된 안면 마스크 및 눈 보호용구(예: 고글)를 착용해야 한다. 적절하게 멸균된 신발(오버부츠 등)을 착용해야 한다. 바지 하단은 신발 안으로 밀어 넣어야 한다. 작업복 소매는 갱의 시 착용한 첫 번째 멸균 장갑 위에 착용한 두 번째 멸균 장갑 안으로 밀어 넣어야 한다. 보호용 작업복은 섬유나 입자의 발생을 최소화하고, 몸에서 떨어진 입자가 바깥으로 배출되지 않도록 차단할 수 있어야 한다. 작업복 적격성 평가 시 작업복의 입자 발생 및 차단 효율성을 평가해야 한다. 작업자가 작업복의 외부표면에 접촉 없이 갱의하고 작업복이 바닥에 닿지 않도록 작업복을 포장하고 접어야 한다.	
		작업복의 청결을 유지하기 위해 적절한 청정 등급의 갱의실에서 청정실 작업복을 갱의해야 한다.		작업복의 청결을 유지하기 위해 적절한 청정 등급의 갱의실에서 청정실 작업복을 갱의해야 한다.		작업복의 청결을 유지하기 위해 적절한 청정 등급의 갱의실에서 청정실 작업복을 갱의해야 한다.	
		-		양말을 포함한 외부 의류(개인 속옷 제외)를 B등급 및 C등급구역으로 직접 이어지는 갱의실 내에 반입해서는 안 된다. B등급 및 C등급 갱의실 출입 전, 팔과 다리 전체를 덮는 일체형 또는 투피스 작업복과 발을 덮는 작업용 양말을 착용해야 한다. 작업복과 작업용 양말은 갱의 구역 또는 공정에 오염 위험성이 없어야 한다.		양말을 포함한 외부 의류(개인 속옷 제외)를 B등급 및 C등급구역으로 직접 이어지는 갱의실 내에 반입해서는 안 된다. B등급 및 C등급 갱의실 출입 전, 팔과 다리 전체를 덮는 일체형 또는 투피스 작업복과 발을 덮는 작업용 양말을 착용해야 한다. 작업복과 발을 덮는 작업용 양말은 갱의 구역 또는 공정에 오염 위험성이 없어야 한다.	
		-		→ Grade C 갱의 구역에서 외부 양말을 탈의하는 것은 오염의 Risk가 있으므로 1차 탈의실에서 외부 양말을 벗고 GMP Socks를 착용하는 것을 권장함		멸균된 작업복과 눈 보호용구의 경우 처리가 완료되었는지, 설정된 멸균 유지 시간 내에 있는지, 사용 전에 포장에 완전한지 육안 검사하도록 특별한 주의를 기울여야 한다.	
						A등급 또는 B등급 구역에 출입하는 모든 작업원은 출입 시마다 적절한 치수의 청결하고 멸균된 보호복(눈 보호용구 및 마스크 포함)을 착용해야 한다. 교대 근무 중 멸균 작업복을 교체 전까지 착용할 수 있는 최대 기간은 작업복 적격성평가의 일환으로 규정되어야 한다.	



05. 갱의절차 연구

Annex 1. Manufacture of sterile medicinal products / [별표1] 무균의약품 제조

NC	NC/CNC	CNC/Grade D	Grade D	Grade D/Grade C	Grade C	Grade C/Grade B	Grade B
	1차 탈의실(CNC)	1차 갱의실(Grade D)		2차 갱의실(Grade C)		무균갱의실(Grade B)	
건물복도 (NC신발 착화)	NC 신발 탈화 → 외부 복장 및 양말 탈의 → 공장내의(Inner wear) 착의 및 GMP Socks 착용 → 구분선 윗쪽: 1차 신발 착화 → 수세 및 건조(→ 필요시 손소독) → 복장착용상태 확인(거울)	작업복 육안확인 → Step over bench에서 Grade D 복장 및 덧신(Overshoes) 착의 → 필요시 손소독 → 작업복 육안확인 및 복장착용상태 확인(거울)	Grade D 복도 및 작업구역	손소독 → Grade C 장갑착용 →작업복 육안확인 → Step over bench에서 Grade C복장 착의(Overgowning) 및 덧신(Overshoes) 착의 → Grade C 장갑착용한 손소독 → Grade C 작업복 육안확인 및 복장착용상태 확인(거울)	Grade C 복도 및 작업구역	Grade C 장갑착용한 손소독 → Grade B 장갑 착용 → 작업복 육안검사 → Step over bench에서 Grade B 안면마스크, Grade B 복장 착의(Overgowning) 및 덧신(Overshoes) 착의, 눈보호구 착용 → Grade B 장갑착용한 손소독 → Grade B 작업복 육안확인 및 복장착용상태 확인(거울)	Grade B 복도 및/또는 작업구역
	(필요시, 수세 및 건조(→ 필요시 손소독)) → 1차 신발 탈화 → 구분선 아래쪽: 공장내의 및 GMP Socks 탈의 → 외부 복장 및 양말 착의, NC 신발 착화 → 외부 복장착용상태 확인(거울)	Step over bench에서 Grade D복장 및 덧신(Overshoes) 탈의 → Grade D 작업복 육안확인		Grade C 장갑착용한 손소독 → Step over bench에서 Grade C복장 탈의(Degowning) 및 덧신(Overshoes) 탈의 → Grade C 작업복 육안확인 → Grade C 장갑탈의 → 손소독 → Grade D 복장착용상태 확인(거울)		Grade B 장갑착용한 손소독 → Step over bench에서 Grade B복장 탈의(Degowning) 및 덧신(Overshoes) 탈의, 눈보호구 탈의, Grade B 장갑 탈의 → Grade B 작업복 육안확인 → Grade C 장갑착용한 손소독 → Grade C 복장착용상태 확인(거울)	
						무균탈의실	

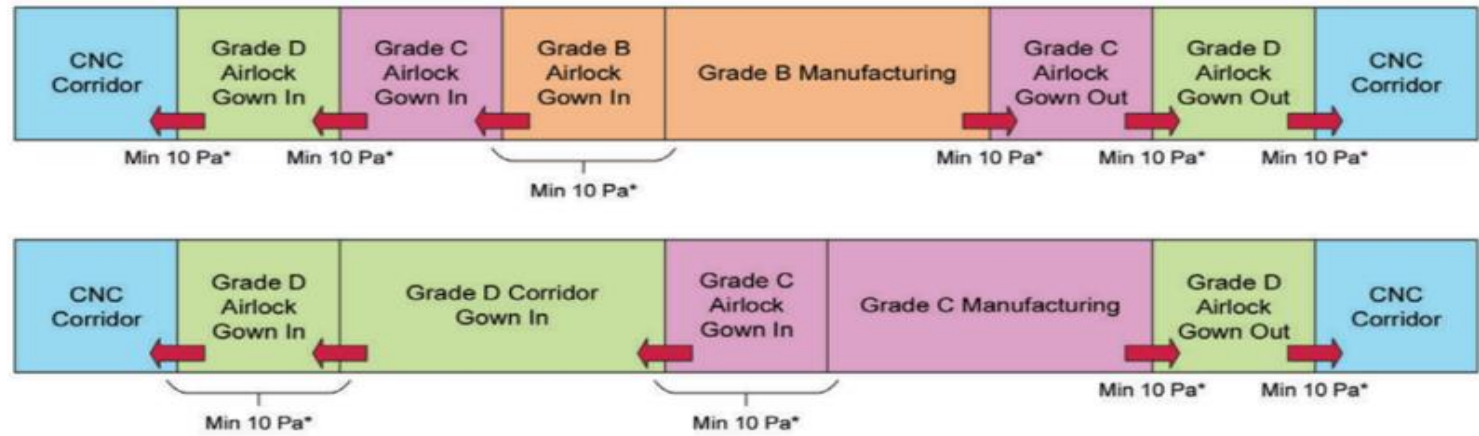


05. 갱의절차 연구

Annex 1. Manufacture of sterile medicinal products / [별표1] 무균의약품 제조



Figure 2.3: Pressure Cascade Examples (With Minimum Regulatory Pressure Differentials)

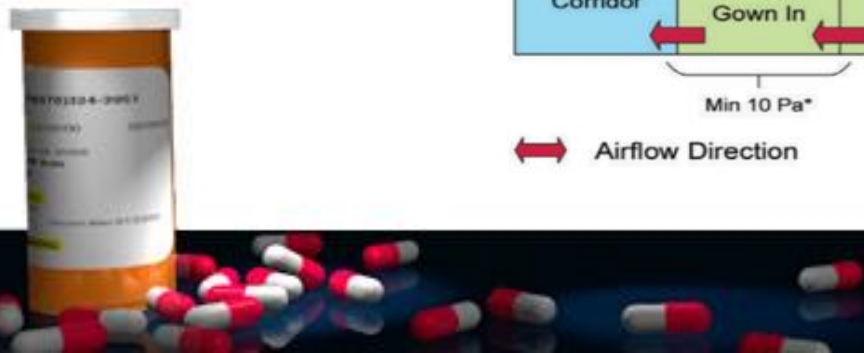


↔ Airflow Direction
*Minimum 10 Pa (0.04 in wg) is per EU Annex 1 for adjacent rooms of different grades. FDA Sterile Guide states minimum 10–15 Pa (0.04–0.06 in wg) (guidance value).



GOOD PRACTICE GUIDE:
Heating, Ventilation, and
Air Conditioning

Second Edition



Thank you

바이오써포트는 소중한 고객과 함께 성장합니다.

디자인 솔루션 사업본부 / 박준규 대표컨설턴트

