

GMP Upgrade를 위하여 우리는 무엇을 하여야 하는가(3탄)?

새로운 별표 1(Annex 1)에 따른
(재)적격성평가의 요구사항은 무엇이고
어떻게 접근전략을 수립하여야 하는가?

발표일: 2024.12.10

(주)바이오써포트 수석컨설턴트/부사장 전익진



ECA Certified Validation Manager



1

재적격성평가 정의 및 최신동향

2

재적격성평가 관련 규정 소개

3

재적격성평가 접근 전략

4

재적격성평가 이론 및 실무

5

Answer & Question

1

재적격성평가 정의 및 최신동향



GMP제조소의 제조지원설비, 생산장비 및 컴퓨터시스템의 정기적재적격성평가를 어떻게 수행할 것인가?

재적격성평가란?

🔍 재적격성평가(Requalification)?

장비, 설비 및 시스템 등에 대해 최초 도입 단계의 적격성평가(Initial Qualification) 이후 **정기적 (Periodically) 혹은 변경관리(Change Control) 측면에서 실시하는 적격성평가**

🔍 적격성평가의 구분

- **최초 적격성평가: 신규 장비, 설비 및 시스템 등을 대상으로 실시**
- **기존 장비 적격성평가: 기존 사용 장비, 설비 및 시스템 등을 대상으로 실시**
- **변경관리에 의한 적격성평가: 장비, 설비 및 시스템 등의 변경 시 실시**
- **정기적 적격성평가: 특정 기간을 설정하여 주기적으로 실시하는 적격성평가**
- **불시적 적격성평가: 운영 시 품질에 영향을 미치는 결함이 감지되는 경우**

- ① 식품의약품 안전처의 ICH 및 PIC/S 가입에 따라 국내 제약회사의 해외 시장 진출 준비가 활성화되고 국내 GMP가 Global 수준으로 요구되고 있음.
- ② Global GMP의 동향은 장비, 설비, 시스템 및 공정에 대해 지속적인 모니터링을 통한 Life Cycle 기반 적격성평가 및 밸리데이션을 요구하고 있음.
- ③ 국내 GMP에서도 장비, 설비, 시스템에 대한 재적격성평가(Requalification)의 요구사항이 증가할 것으로 판단됨.
- ④ 대부분의 제약회사가 제조소, 장비, 설비 및 시스템을 신규로 도입한 이후 설정한 재적격성 평가의 시기가 도래되고 있으며, 식품의약품안전처의 실사 기준에 재적격성평가가 포함될 것으로 예상되므로 이에 대한 준비가 필요함.

EU GMP 및 PIC GMP Annex 1의 개정!!!



EMA Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products 발행일: 2022.08.22, 효력일: 2023.08.25



PIC/S Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products 발행일: 2022.09.09, 효력일: 2023.08.25

적격성평가 관련 주요 규정(Regulation)

EMA Annex 15 Qualification and Validation 발행일: 2015.03.30/4.01, 효력일: 2015.09.01

PIC/S Annex 15 Qualification and Validation 발행일: 2015.03.30/4.01, 효력일: 2015.09.01



의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 식품의약품안전처 고시 제2019-52호
[별표 13] 적격성평가와 밸리데이션, 발행일: 2019.06.28, 효력일: 2020.06.28

2

재적격성평가 관련 규정 소개




GMP제조소의 제조지원설비, 생산장비 및 컴퓨터시스템의 정기적재적격성평가를 어떻게 수행할 것인가?



가. 설비, 시설, 지원설비 및 시스템이 관리 상태로 유지되고 있음을 확인하기 위하여 적절한 주기로 평가한다.
나. 재적격성평가가 필요하여 특정 주기로 수행하는 경우, 그 주기의 타당성을 입증하여야 하고 평가 기준을 규정한다. 또한, 시간이 경과함에 따른 경미한 변화의 가능성을 평가한다.

 재적격성평가에 대한 요구사항이 새로운 항목으로 추가됨. (회고적 밸리데이션에 대한 접근은 완전히 없어짐)

설비, 시설, 지원설비 및 시스템의 정기적재적격성평가를 반드시 수행하여야 함.

 - 기존에 모호하던 내용을 명확하게 정리하여 제시하고 있음.
주기의 설정에 대해서는 방법론을 제시하지 않음.

PIC/S



EMA



4.32 **The requalification of cleanrooms and clean air equipment** should be carried out periodically following defined procedures. The requalification should include at a minimum the following:



공기조화시스템 및 클린룸 재적격성평가를 정기적으로 실시하여야 함.
평가 항목 및 주기는 최소 아래와 같이 설정하여야 함.

Cleanroom classification (total particle concentration)_부유입자 확인 시험

Integrity test of final filters.(HEPA Filter에 대한 완전성 확인 시험)

Airflow volume measurement(풍량 및 환기 횟수 확인 시험)

Verification of air pressure difference between rooms.(청정실 간 차압 확인 시험)

Air velocity test(풍속 확인 시험) -> Grade A LAF구역은 필수, Grade B, C, D는 CCS 기반으로 선택 적용하며, 회복 시험으로 대체할 수 있음

The maximum time interval for requalification of **grade A & B areas, is 6 months(최소 6개월 주기)**

The maximum time interval for requalification of **grade C & D areas, is 12 months.(최소 1년 주기)**

PIC/S



EMA



Appropriate requalification consisting of at least the above tests should also be carried out following completion of remedial action implemented to rectify an out of compliance equipment or facility condition or after changes to equipment, facility or processes as appropriate.

 주요 변경이 발생할 경우에는 이전에 설명한 시험항목을 반드시 포함한 재적격성평가를 실시하여야 하며, 변경의 사례는 아래와 같음.

i Interruption of air movement which affects the operation of the installation.

(공기 흐름에 방해나 영향을 미치는 변경)

li Change in the design of the cleanroom or of the operational setting parameters of the HVAC system. (클린룸 디자인 변경 혹은 공기조화시스템 설정값 변경)

lii Special maintenance which affects the operation of the installation (e.g. change of final filters).

HEPA Filter 교체와 같이 운전에 영향을 미치는 주요 설치 변경

PIC/S



EMA



4.25 Cleanroom and clean air equipment qualification is the overall process of assessing the level of compliance of a classified cleanroom or clean air equipment with its intended use. As part of the qualification requirements of Annex 15, the qualification of cleanrooms and clean air equipment should include (where relevant to the design/operation of the installation):.



공기조화시스템 및 클린룸 적격성평가는 Annex15(별표13) 요구사항을 기반으로 최소 아래의 항목을 포함하여 실시하여야 함.(시험 방법은 ISO 14644 참조)

- i. Installed filter system leakage and integrity testing(필터(HEPA)의 누기 및 완전성 시험)
- ii. Airflow tests - volume and velocity(풍량 및 풍속 확인 시험)
- iii. Air pressure difference test(차압 확인 시험)
- iv. Airflow direction test and visualisation(기류 패턴 확인 시험)
- v. Microbial airborne and surface contamination(부유입자 및 미생물 오염 확인 시험)
- vi. Temperature measurement test(온도 확인 시험)
- vii. Relative humidity test(상대습도 확인 시험)
- viii. Recovery test(회복 시험)
- ix. Containment leak test(오염원 누기 시험)

PIC/S



EMA



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



제조용수시스템 적격성평가를 정기적으로 실시하도록 요구하고 있음

6.9 Water flow should remain turbulent through the pipes in water distribution systems to minimize the risk of microbial adhesion, and subsequent biofilm formation. The flow rate should be established during qualification and be routinely monitored.



미생물 오염을 예방하기 위해 유속을 평가하여야 함.(적격성평가 및 정기적모니터링)

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



최초 적격성평가를 기반으로 Alert Level을 설정하여야 하며, 이후 정기적인 모니터링 및 재적격성평가를 통해 데이터를 재분석하고 기준을 수립

PIC/S




EMA



6.18 Gases that come in direct contact with the product/primary container surfaces should be of appropriate chemical, particulate and microbial quality. All relevant parameters, including oil and water content, should be specified, taking into account the use and type of the gas, the design of the gas generation system and, where applicable, comply with the current monograph of the relevant Pharmacopeia or the product quality requirement.

 제품 및 1차 포장제와 직접 접촉하는 가스는 오일, 수분, 고체입자 및 미생물 시험 실시
제조된 가스에 대한 약전의 요구사항(순도) 시험 실시(필요 시)

6.19 Gases used in aseptic processes should be filtered through a sterilising grade filter (with a nominal pore size of a maximum of 0.22 μm) at the point of use. Any transfer pipework or tubing that is located after the final sterilising grade filter should be sterilised. When gases are used in the process, microbial monitoring of the gas should be performed periodically at the point of use.

 공정용 가스 사용점에 제균용 필터 설치, 제균 필터 후단의 연결 튜빙은 반드시 멸균
사용점에 대한 정기적인 미생물 확인 시험 실시

PIC/S



EMA



6.17 For a generator supplying pure steam used for the direct sterilisation of materials or product-contact surfaces (e.g. porous hard-good autoclave loads), steam condensate should meet the current monograph for WFI of the relevant Pharmacopeia (microbial testing is not mandatory for steam condensate). Other aspects of the quality of pure steam used for sterilisation should be assessed periodically against validated parameters. These parameters should include the following (unless otherwise justified): non-condensable gases, dryness value (dryness fraction) and superheat.



청정증기 응축수 품질이 주사용수 품질과 동일하여야 함. 단 청정증기 응축수 품질시험에서 미생물 시험은 의무사항이 아님.

청정증기 품질 시험을 정기적으로 실시하여야 함.

- 불포화가스, 건조도, 과열도

의약품 제조업체 데이터 완전성
(Data Integrity) 평가지침

6.6 컴퓨터시스템 밸리데이션

컴퓨터시스템의 자료를 정확하게 분석·관리·기록하고 미리 정해진 기준에 맞게 자료를 처리한다는 것을 고도의 보증수준으로 검증하고 문서화하는 밸리데이션으로서 기계·설비·시스템별로 실시하여야 한다.

연번	평가항목	평가결과 (적/부)	참고 (관련 규정)
1	컴퓨터시스템 밸리데이션의 범위와 정도를 결정하기 위하여 위험 평가 접근법을 사용하고 있는지?		「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제48조제9호 및 제14호
	가. 컴퓨터시스템 밸리데이션을 위험평가 접근법을 사용하여 실시하도록 기준서에 반영하였는지 여부 (예: 데이터를 생성하는 과정 또는 취득한 지점을 파악(Mapping), 각 데이터의 형식과 관리방법을 확인, 데이터의 중요도 및 위험성 등을 고려하여 평가)		
2	컴퓨터시스템이 유효한 상태를 유지하고 있는지 확인하기 위하여 주기적으로 평가하고 있는지?		「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제48조제9호 및 제14호
	가. 컴퓨터시스템의 주기적 평가절차 및 방법을 기준서에 반영하였는지 여부		
	나. 컴퓨터시스템을 주기적으로 평가하는지 여부		

FDA FDA

The data **should be assessed periodically to determine** whether re-qualification should be **performed** and the **extent** of that re-qualification. Maintenance and calibration **frequency should be adjusted** based on feedback from these activities



재적격성평가 실시 및 정도를 결정하기 위하여 **지속적인 관리(On-Going Process) 데이터를 주기적으로 분석.**

이러한 활동을 통해 **교정 및 유지관리 주기를 결정**

11. REQUALIFICATION

11.1 Systems, utilities and equipment should be maintained in a qualified state through the life of the system, utility or equipment.

11.2 Routine requalification of systems, utilities and equipment should be considered based on the outcome of risk management principles which include factors such as calibration, verification and maintenance data and information.



장비, 시스템 및 설비의 Life Cycle을 기반으로 적격성평가 실시
위험평가를 기반으로 재적격성평가의 항목 도출 및 평가

3

재적격성평가 접근전략



GMP제조소의 제조지원설비, 생산장비 및 컴퓨터시스템의 정기적재적격성평가를 어떻게 수행할 것인가?

재적격성평가의 핵심 사항

- ① GMP 측면에서 적격성평가는 아래와 같이 구분이 필요함.
Qualification, Requalification(Revalidation), Monitoring
- ② 정기적으로 재적격성평가를 실시해야 함.(모든 주요 장비, 설비, 시스템 대상)
일반적으로 1~3년으로 정하고 있으나 **장비 및 시스템 특성**에 따라 다름.
- ③ **정기적재적격성평가의 주기를 결정한 근거가 문서화되어 있어야 함**(장비, 시스템의 특성에 기반한 **영향 평가 및 위험 분석을 기반으로 설정**)
- ④ 최초로 주기를 설정한 이후 시점부터는 **지속적인 모니터링(Continuous Monitoring)**을 실시하고 이를 분석하여 **재적격성평가 실시 주기를 변경** 혹은 유지
- ⑤ 재적격성평가(Requalification) 활동은 **단순히 최초 적격성평가 활동의 반복이 아님.**
이력, 변경 및 관련된 모든 데이터를 분석하는 행위. APR과는 다른 개념

정기적 재적격성평가 접근 전략

정기적 재적격성평가 주기 설정

정기적 재적격성평가 주기 및 설정 방법을 제시하고 있는 규정 및 Reference 없음
여러가지 케이스가 있을 수 있으나 반드시 설정 방법 및 설정 근거에 대한 과학적이고
타당한 근거가 있어야 함. 주기 설정 방법의 경우는 아래와 같음. 예시



Case 1: Impact Assessment 및 평가를 통해 재적격성평가 SOP 혹은 VMP에 반영
모든 장비, 설비 및 시스템에 대해 실시하고 통합적인 운영 방안 수립



Case 2: 각 장비, 설비 및 시스템 별 위험 평가 단계에서 결정
- 위험 평가 결과 및 개선 활동 계획을 근거로 재적격성평가 실시계획서에 반영



Case 3: 각 장비, 설비 및 시스템 별 운영 및 유지 보전 SOP에 반영
- 위험 평가 결과 및 개선 활동 계획을 근거로 SOP에 반영

정기적 재적격성평가 접근 전략

Case 1: 재적격성평가 SOP를 제정하고 영향평가를 실시하여 재적격성평가 주기를 반영하는 방안
 의약품 품질에 직접적인 영향을 미치는 모든 장비, 설비 및 시스템을 대상으로 주기 설정에 대한
 Impact Assessment 및 평가를 실시하여 결정_아래 예시 참조

정기적 재적격성평가 영향 평가(Impact Assessment)

장비 확인(Equipment Identification)			
장비명 Equipment Name	장비명 기술	장비 관리번호 Control No.	장비관리번호
장비 구분 Equipment Type	<input type="checkbox"/> 신규 장비, <input checked="" type="checkbox"/> 기존 장비, <input type="checkbox"/> 기타()	설치장소 Installation Place	
장비 영향 Equipment Impact	<input checked="" type="checkbox"/> Direct Impact, <input checked="" type="checkbox"/> Indirect Impact , <input type="checkbox"/> No Impact	공정 Process	공정 내용 기술
제조사 Manufacturer	제조사명	모델명 Model	모델명

영업용 자료로서 교육 당일 전체 내용을 공개하겠습니다.

영향 평가 기준 (Impact Assessment)			Yes	No	N/A
1	본 장비(시스템)의 공정능력지수(Cpk)가 허용 기준 이하로 관리되지 않고 있는가?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	본 장비(시스템)의 주요 운전인자, 주요 부품 및 유지보전 인자가 주기적으로 관리되고 있고 있는가?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	본 장비(시스템)의 주요 운전인자의 트렌드(경향)이 Action Level 및 Alert Level를 초과하고 있는가?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	본 장비(시스템)의 적격성평가를 실시하지 않았거나 최초 적격성평가 이후 3년 이상 기간이 경과하였는가?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Case 2: 각 장비, 설비 및 시스템 별 위험 평가 단계에서 주기를 결정하는 방안

정기적 재적격성평가에 대한 위험평가(RA)를 실시하여 잠재적인 위험 요소를 결정 위험 평가 결과 및 개선 활동 계획을 근거로 각 장비, 설비 및 시스템 별 재적격성평가 실시계획서에 반영

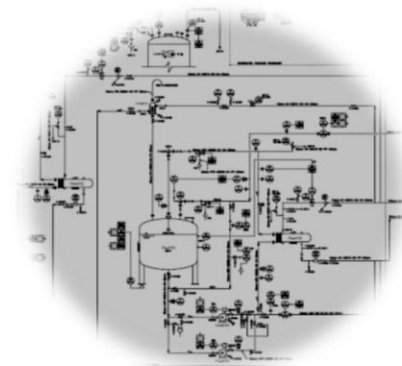
RA Tracking No.	Item of RA 위험평가 대상 항목	OCC 발생도	DET 감지도	RPN 우선순위	위험 수용 여부	Improvement Plan	책임자/ 완료예정일
						품질위험에 대한 개선활동 계획	
RA-A1	정기적재적격성평가 주기	8	7	504	No	<p>본 장비는 의약품의 품질에 직접적인 영향을 미치며 가장 엄격하게 평가받는 주요 생산장비이므로 정기적인 주기를 설정하여 재적격성평가를 실시하도록 함. 본 장비는 아래의 타당성을 근거로 정기적 재적격성평가 주기를 1년으로 적용한다.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) EU GMP & PIC/S GMP Annex 1, 별표 1의 규정 요구사항에 따라 본 장비는 최소 1년을 주기로 정기적 재적격성평가를 실시하여야 함, 2) 본 장비는 1년 365일 연속으로 운영하고 주요 공정인자(CPP) 및 주요 품질 특성(CQA)을 관리하고 있음, 3) 본 장비의 성능을 통해 수집된 데이터의 분석만으로는 장비의 성능에 대한 검증이 충분하지 않으므로 정기적재적격성평가를 통해 Mapping Test를 실시하여 열침투 및 정확성이 평가되어야 함. 	별도지정/ 적격성평가 일정에 따름
RA-A2	최초 및 기존 적격성평가 실시 내역	8	7		No	<p>정기적 재적격성평가 단계에서 본 장비에 최초 및 기존 적격성평가 실시 여부 및 결과에 대한 적격성을 평가하도록 함.</p>	별도지정/ 적격성평가 일정에 따름

영업용 자료로서 교육 당일 전체 내용을 공개하겠습니다.

정기적 재적격성평가 접근 전략

정기적 재적격성평가 수행 시 고려할 주요 인자

- 기 실시한 적격성평가 실시 내역 및 결과(Qualification History)
- 품질 위험평가(Quality Risk Assessment History)
- 일탈 관리(Deviation Control)
- 변경 관리(Change Control)
- 교정 관리(Calibration Control)
- 유지 보전 관리(Maintenance Control)
- 기계적 설치상태(Mechanical Control)
- 문서 관리(Document Control History)
- 작업원 교육 관리(Quality Data Management)
- 주요 공정 인자(Critical Process Parameter_CPP)
- 주요 품질 특성(Critical Quality Attribute_CQA)
- 시스템 보안, 품질 데이터 저장, 및 백업(Security, Data Storage, Back Up)

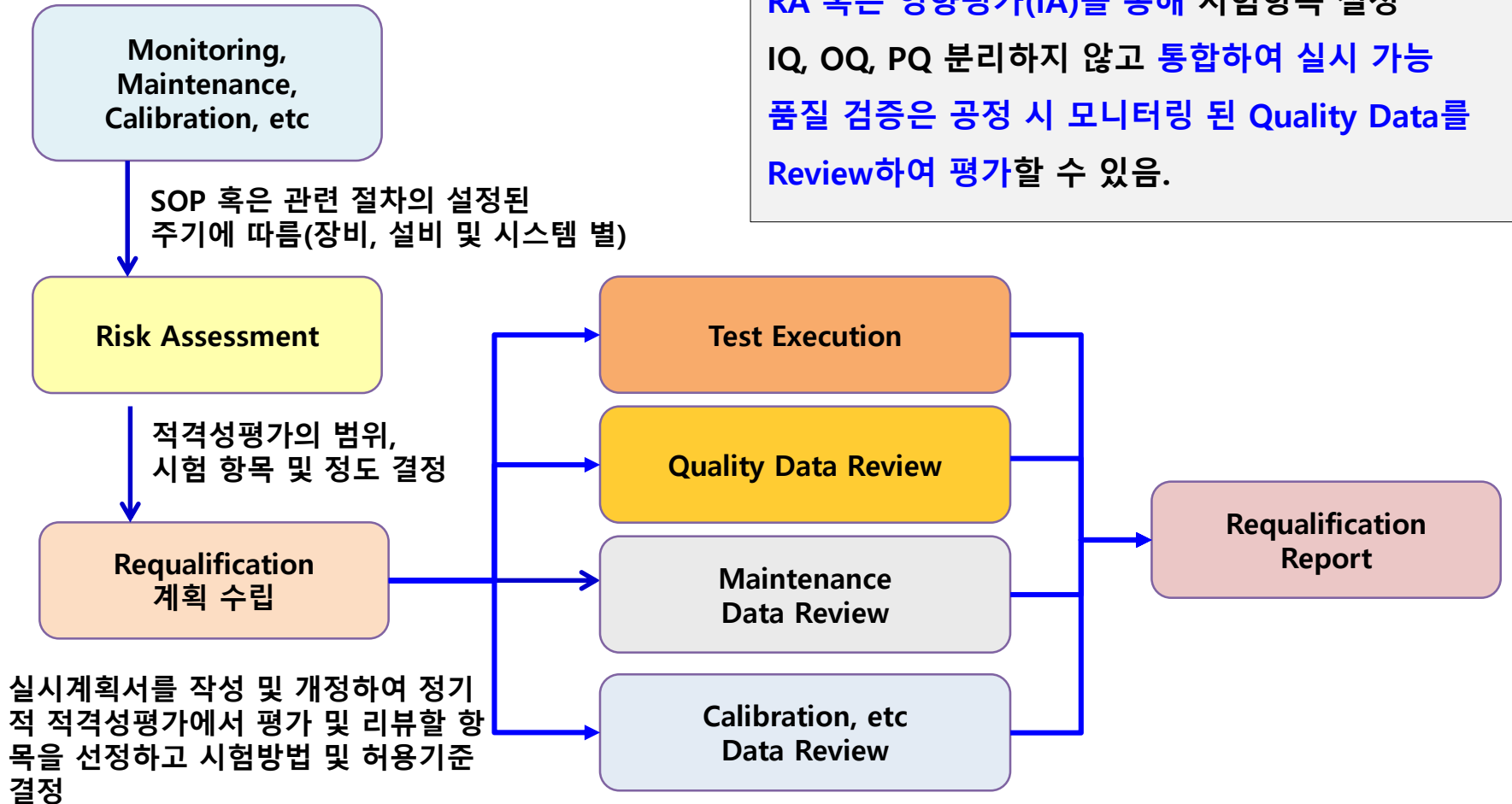




재적격성평가 이해과 실무



정기적 재적격성평가 업무 흐름 요약



RA 혹은 영향평가(IA)를 통해 시험항목 설정
 IQ, OQ, PQ 분리하지 않고 통합하여 실시 가능
 품질 검증은 공정 시 모니터링 된 Quality Data를
 Review하여 평가할 수 있음.

Case 1: 각 시스템 및 장비 별 영향평가를 실시하여 해당 단계에서 시험항목을 결정

정기적 재적격성평가 영향 평가(Impact Assessment)_고압증기멸균기	
정기적재적격성평가 접근 방법	<ol style="list-style-type: none"> 1) 본 장비는 영향평가 결과에 따라 정기적 재적격성평가 대상 장비로 분류되어 정기적 재적격성평가를 실시한다. 2) 정기적 재적격성평가는 IQ, OQ, PQ 측면에서 평가하되 본 장비가 기존에 운영되어 왔고 정기적재적격성평가 이므로 IQ, OQ, PQ 단계 및 문서를 별도로 구분하지 않고 통합하여 실시하도록 함. 3) EU GMP & PIC/S GMP Annex1 및 KGMP 별표 1의 규정 요구사항에 따라 본 장비는 최소 1년을 주기로 정기적재적격성평가를 실시한다. 4) 본 장비는 공정을 통해 수집된 데이터의 분석만으로는 장비의 성능에 대한 검증이 충분치 않으므로 정기적재적격성평가를 통해 Mapping Test를 실시하여 열침투 및 열분포의 적절성이 평가하도록 한다. 5) 정기적재적격성평가는 이전 수행 만료일 이전에 완료하거나 만료일 이후 최소 3개월 이내에 실시하도록 한다.
정기적 재적격성평가 시험 항목에 대한 타당성 검토	<p>본 장비 정기적재적격성평가의 주요 평가항목은 아래와 같다, 단 시험항목은 국한하지 않으며, 실시계획서 작성 시 타당성 검토에 따라 추가 및 수정할 수 있다.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 적격성평가 준비 상태 확인 시험(적격성평가 수행인원, 교정 상태 확인) 2) 적격성평가 실시 내역 확인 시험(기 실시된 적격성평가 결과 및 결과 확인) 3) 문서 관리 확인시험(장비에 대한 SOP, 관리 등 현황 관리 확인) 4) 교육 확인 시험(작업원에 대한 교육, 보고서 문서화 확인) 5) 일탈 및 변경 관리 확인 시험(일탈 내역 및 변경 내역 적절성 확인) 6) 교정 관리 시험(계측기 교정 범위, 교정 결과 적절성 확인) 7) 기계적 설치상태 확인 시험(시상상태, 라벨링, 유지보전 공간, 세척 용이성 확인) 8) 장비 가동 시험(장비 정상 가동 중 가동 상태, 소음, 이취 등 확인) 9) 열분포 및 성능 확인 시험(빈상태 및 적재상태 조건에서 적격패턴 및 사이클 별 멸균온도, 멸균압력, 온도분포, 열침투, Bio Indicator Challenge Test, SAL의 적절성 확인) 10) 장비 완전성 확인 시험(Bowie-Dick Test, Chamber Leak Test) 11) 컴퓨터시스템 측면 확인 시험(데이터 생성, 저장 및 백업 관리, 보안 및 Audit Trail 관리 등 평가)

영업용 자료로서 교육 당일 전체 내용을 공개하겠습니다.

정기적 재적격성평가 시험 항목 설정

Case 2: 각 장비, 설비 및 시스템 별 위험 평가 단계에서 결정하는 방안

고압증기멸균기 정기적재적격성평가 품질위험평가 실시결과 요약							
구분 (Section)	위험평가 대상 분류 (Classification of RA)	RA Tracking No.	위험평가 대상 항목 (Item of RA)	위험평가 결과 (Initial)		위험평가 최종 결과 (Ongoing or Final)	
				RPN Score	위험 수용 여부*	RPN Score	위험 수용 여부*
A	GMP 요구사항(GMP Requirments)	RA-A1	정기적재적격성평가 주기	240	No	-	-
		RA-A2	최초 및 기존 적격성평가 실시 내역	504	No	-	-
		RA-A3	표준작업절차서(SOP) 관리	240	No	-	-
		RA-A4	작업원 교육	504	No	-	-
		RA-A5	일탈 관리	240	No	-	-
		RA-A6	변경 관리	240	No	-	-
B	주요 품질특성(CQA)_Critical Quality Attribute	RA-B1	멸균 적재 능력	448	No	-	-
			SAL(Sterility Assurance Level)	576	No	-	-
C	주요 공정파라미터(CPP)_Critical Process Parameter	RA-C1	멸균 온도	441	No	-	-
		RA-C2	멸균 압력	441	No	-	-
		RA-C3	멸균 시간	441	No	-	-
		RA-C4	멸균 싸이클패턴	441	No	-	-
		RA-C5	Air Removal	288	No	-	-

영업용 자료로서 교육 당일 전체 내용을 공개하겠습니다.

1페이지

번호	평가항목	주요 평가 사항
1	적격성평가 준비 상태 확인 시험	실시자의 자격 확인(교육 상태 확인) 측정장비 교정 상태 적절성 확인
2	적격성평가 실시 결과 확인	최초 적격성평가 실시 내역 및 결과의 적격성 확인 변경 관리 적격성평가 실시 내역 및 결과의 적격성 확인(적용 시)
3	일탈 관리 확인	일탈 관리 실시 내역 및 결과 확인
4	변경 관리 확인	변경 관리 실시 내역 및 결과 확인
5	문서 관리 확인시험	시스템 관련 SOP 및 유지보전 문서 확인 설계 도서(P&ID 및 상세도면 등) 관리 현황 확인
6	교정 확인 시험	계측기 규격 및 범위, 교정 결과의 적절성 확인 교정성적서와 교정 필증 및 현황리스트의 일치성 확인
7	유지보전 측면 확인시험	유지보전 실시 결과의 적절성 확인(Data Review)
8	교육 확인	대상 관련 교육 현황 확인, 각 인원별 교육 보고서 확인
9	기계적 설치상태 확인 시험	설치상태, 라벨링, 유지보전 공간, 세척 용이성 확인

밸리데이션 종합계획(Validation Master Plan)



별표9 컴퓨터화 시스템 / Annex 11_Computerised System

4.3 An up to date listing of all relevant systems and their GMP functionality (inventory) should be available. For critical systems an up to date system description detailing the physical and logical arrangements, data flows and interfaces with other systems or processes, any hardware and Software pre-requisites, and security measures should be available.

다. 모든 관련 시스템 및 GMP 기준과 관련된 기능에 대한 최신 목록이 구비되어 있어야 한다. 중요 시스템의 경우 물리적, 논리적 구성, 데이터 흐름과 다른 시스템 및 공정과의 인터페이스, 하드웨어 및 소프트웨어 전제조건, 보안절차 등에 대한 상세사항이 기재되어 있는 최신 시스템 설명서가 있어야 한다.

컴퓨터시스템을 관리하고 밸리데이션 하기 위해서는 **아래의 요소가 반드시 갖추어져야 함**

- GMP 제조소의 모든 장비, 제조지원설비 및 시스템의 **컴퓨터시스템에 대한 Inventory**
- 각 컴퓨터시스템 별 **소프트웨어 및 하드웨어 카테고리 분류 정보**
- 각 컴퓨터시스템에 **대한 밸리데이션 적용 범위에 대한 타당성 검토 내용**
- 컴퓨터시스템 **정기적 재밸리데이션 주기 및 이에 대한 타당성 검토 내용**
- 각 컴퓨터시스템 별 **밸리데이션 시험 항목 및 타당성 검토 내용**

컴퓨터시스템 영향평가 및 밸리데이션 실시대상 인벤토리
(System Impact Assessment and Validation Scope Inventory)

문서정보(Document Information)			
문서번호* (Document No.)	VMP-CSV-001-SIA	개정번호 (Revision No)	00
실시일 (Execution Date)	YYYY 영업용 자료로서 교육 당일 전체 내용을 공개하겠습니다.) (Written Date)		
작성자 (Written by)	작성자명 기술	개정일 (Revised Date)	해당사항 없음

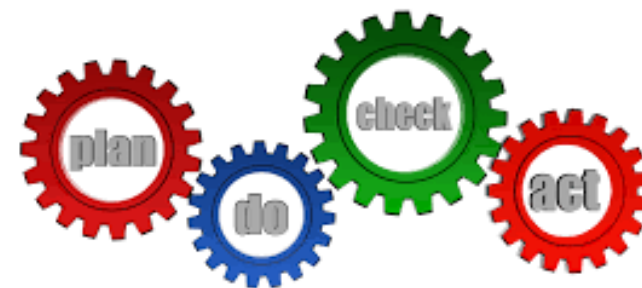
컴퓨터시스템 영향평가(Computer System Impact Assessment)

장비 및 컴퓨터시스템 확인(Equipment & Computer System Identification)				
장비명 Equipment Name	고압증기멸균기 시스템	관리번호 Control No.	0000	
주요 기능 및 공정 Function & Process	고압 멸균 기능 / 생산기구 멸균 공정	장비 규격	제조사: BMT, 모델: HPIL 9618-2	
분류 Classification	<input type="checkbox"/> 기존(Existing)(장비이전 <input type="checkbox"/> Yes, <input type="checkbox"/> No), <input checked="" type="checkbox"/> 신규(New)	적격성평가 단계 Qualification Stage	<input checked="" type="checkbox"/> Initial Qualification, <input type="checkbox"/> N/A <input type="checkbox"/> Requalification & Maintenance of Qualification	
컴퓨터시스템 측면의 시스템 분류, 기능 및 디자인 규격 확인(Computer System Category, Function and Design Specification Identification)				
시스템 구성 Configuration	<input type="checkbox"/> PC 기반, <input type="checkbox"/> PLC+HMI 기반 <input checked="" type="checkbox"/> HMI 기반, <input type="checkbox"/> Other()	데이터 생성 타입 Data Type	<input type="checkbox"/> Paper Data <input checked="" type="checkbox"/> Electronic Data <input type="checkbox"/> 기타(기타), <input type="checkbox"/> Others()	
데이터 저장 Data Storage	<input type="checkbox"/> PLC Memory, <input checked="" type="checkbox"/> HMI Memory <input type="checkbox"/> PC HDD, <input type="checkbox"/> Others()	데이터 백업 Data Backup	<input type="checkbox"/> Internal Storage, <input type="checkbox"/> External Storage <input type="checkbox"/> Others()	
데이터 출력 Data Print	<input type="checkbox"/> Paper Recoder, <input type="checkbox"/> Paperless Recoder <input checked="" type="checkbox"/> Printer(업전사), <input type="checkbox"/> Others()	데이터 중요도 Data Importance	<input checked="" type="checkbox"/> Critical, <input type="checkbox"/> Non-critical <input type="checkbox"/> Others()	
영향평가 기준(Reference Table)			Yes	No
1	해당 컴퓨터시스템이 제품의 품질에 직접적으로 영향을 주거나 또는 시험 공정을 제어하는가? 제품 품질 특성은 식별, 유효성, 강도, 용량, 안정성 및 기타에 포함된다.		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
2	해당 컴퓨터시스템이 제품과 원부자재(원료)의 관리 및 구매 관리를 하는 시스템인가?		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
3	해당 컴퓨터시스템이 주요 제조 공정이나 주요 제조공정 및 시험결과의 Data를 취합하는 시스템인가?		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
4	해당 컴퓨터시스템이 제품 품질을 결정/판단 하는 Data를 생성, 저장 및 처리하는 시스템인가?		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	해당 컴퓨터시스템이 제품 출하를 위한 의사 결정에 사용되는 시스템인가?		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

영업용 자료로서 교육 당일 전체 내용을 공개하겠습니다.

컴퓨터시스템 측면의 주요 인자

- 하드웨어 기능 및 디자인(Hardware Design & Function)
- 소프트웨어 기능 및 디자인(Software Design & Function)
- 운전 인자 제어(Parameter Control)
- 운전 인자 모니터링(Parameter Monitoring)
- 경고, 알람 및 비상 기능(Alarm, Warning, Emergency Stop)
- 시스템 보안(Security)
- 데이터 생성 및 저장(Data Generation & Storage)
- 데이터 및 소프트웨어 백업(Back up)
- 데이터 저장 및 출력(Data Storage & Printing)
- 데이터 완결성(Data Integrity)
- 감사 추적(Audit Trail)
- 전원 차단 및 복구(System Power Failure & Recovery)
- 데이터의 정확성(Data Accuracy)
- 표준작업절차서 및 교육(SOP & Training)



컴퓨터시스템 정기적재적격성평가 시험 항목_예시

번호	평가항목	주요 평가 사항
1	준비 상태 확인 시험	실시자의 자격 확인(교육 상태 확인)
2	SOP 문서화 확인	SOP 작성 및 승인 현황 확인
3	하드웨어 설치 확인 시험	승인된 하드웨어의 관리 및 설치 확인
4	소프트웨어 설치 확인 시험	승인된 소프트웨어의 관리 및 작동 확인
5	모니터링 및 제어, 출력 성능 확인 시험	사용자 인터페이스 기반 모니터링 및 제어 성능 확인 GMP 레포트 및 관련 출력 성능 확인
6	백업 성능 확인 시험	데이터 주기적 백업 관리 및 성능 확인
7	보안 관리 확인 시험	보안 및 접근권한 관리 및 성능 확인
8	추적 감사 확인 시험	Audit Trail 성능 및 관리 현황 확인
9	데이터 완전성 확인 시험 기타 확인시험	데이터 완전성 요구사항 확인 시험 / 규제기관 요구사항 확인 시험

컴퓨터시스템 영향 평가 및 위험평가 단계에서 대상 장비에 대한 적격성평가와 컴퓨터시스템
밸리데이션을 동시에 실시하는 것에 대한 평가를 하여 통합 수행 하는 것을 제안

번호	평가항목	주요 평가 사항
1	적격성평가 준비 상태 확인 시험	실시자의 자격 확인(교육 상태 확인) 측정장비 교정 상태 적절성 확인
2	적격성평가 실시 결과 확인	최초 적격성평가 실시 내역 및 결과의 적격성 확인 변경 관리 적격성평가 실시 내역 및 결과의 적격성 확인(적용 시)
3	품질 위험평가 관리 확인	품질 위험 평가 실시 내역 및 결과 확인
4	일탈 관리 확인	일탈 관리 실시 내역 및 결과 확인
5	문서 관리 확인시험	시스템 관련 SOP 및 유지보전 문서 확인 설계 도서(P&ID 및 상세도면 등) 관리 현황 확인
6	교정 확인 시험	계측기 규격 및 범위, 교정 결과의 적절성 확인 교정성적서와 교정 필증 및 현황리스트의 일치성 확인
7	유지보전 측면 확인시험	유지보전 실시 결과의 적절성 확인(Data Review)
8	교육 확인	시스템 관련 교육 현황 확인, 각 인원별 교육 보고서 확인
9	기계적 설치상태 확인 시험	설치상태, 라벨링, 유지보전 공간, 세척 용이성 확인

정기적 재적격성평가 시험 항목(장비 및 컴퓨터시스템 통합수행)

번호	평가항목	주요 평가 사항
10	가동 상태 확인	시스템 가동 상태 적절성 육안 확인 시스템 가동 중 소음 확인
11	컴퓨터시스템 측면 확인 시험	데이터 생성, 저장 및 백업 관리의 적절성 평가 시스템 보안 및 Audit Trail 관리의 적절성 평가
12	주요 공정 인자 확인 (Critical Process Parameter)	장비 및 시스템 별 주요 공정(운전) 인자의 적격성 확인 장비 및 시스템의 공정 허용 기준을 적용하여 평가 장비 및 시스템의 Worst Case를 포함하여 평가 지속적인 모니터링 결과가 있을 경우 해당 품질 데이터의 결과 분석으로 검증을 실시할 수 있음. 별도로 평가를 실시할 경우 반복수 적용에 대한 검토 고려 (정기적 평가이므로 1회 수행 권장_필요 시 3회 반복 적용)
13	주요 품질 특성 (Critical Quality Attribute)	장비 및 시스템 별 주요 품질 특성의 적격성 확인 장비 및 시스템의 공정 허용 기준을 적용하여 평가 지속적인 모니터링 결과가 있을 경우 해당 품질 데이터의 결과 분석으로 검증을 실시할 수 있음.
14	공정 능력 지수_CpK (Process Capability)	생산장비의 경우 공정에서의 품질 데이터를 기준으로 분석한 공정능력 지수(CpK)를 평가하여 장비 및 시스템의 성능을 평가

번호	평가항목	주요 평가 사항
0	공통 사항	공통사항은 상기 제시한 내용 참조
1	장비 가동 상태 확인 시험	장비 정상 가동 중 가동 상태, 소음, 이취 등 확인
2	장비 완전성 확인 시험	Bowie-Dick Test, Chamber Leak Test
3	온도 분포 확인 시험	빈상태 및 적재상태 조건에서 적재패턴 및 사이클 별 멸균온도, 멸균압력 및 온도분포의 적절성 확인
4	열침투 및 멸균 성능 확인 시험	적재상태 조건에서 적재패턴 및 사이클 별 멸균온도, 멸균압력, 온도분포, 열침투, Bio Indicator Challenge Test, SAL의 적절성 확인

번호	평가항목	주요 평가 사항
0	공통 사항	공통사항은 상기 제시한 내용 참조
1	HEPA Filter 완전성 확인 시험	HEPA Filter 완전성 확인(PAO Test 현장에서 실시하여 평가)
2	공기조화기 메인 풍량 확인 시험	각 공기조화기 메인 급기, 환기 및 배기 풍량 확인 (표준장비측정 혹은 TAB 실시결과 Verification(Data Review))
3	청정실 풍량 확인 시험	각 청정실로 공급되는 급기, 환기 및 배기 풍량 적절성 평가 (표준장비측정 혹은 TAB 실시결과 Verification(Data Review))
4	청정실 소음 및 조도 확인 시험	각 청정실 소음 및 조도 적절성 평가 (표준 측정장비 사용하여 평가)
5	청정실 간 차압 확인 시험	각 청정실 간 차압 유지의 적절성 평가 (표준 측정장비 혹은 시스템에 설치된 차압계 모니터링)
6	청정도 확인 시험	ISO 14644-1 Table A.1에 의거하여 포인트 수량 산정 (표준 측정장비 사용하여 평가)
7	온습도 확인 시험	청정실의 온습도가 허용기준에 적합한지 평가 (표준 측정장비 혹은 시스템에 설치된 차압계 모니터링)
8	청정도 회복 기능 확인 시험	ISO 14644-3의 절차에 의거하여 측정(청정도 기준 10배 혹은 100배 오염시키고 청정도 허용기준 이내로 회복 되는 시간 평가)
9	청정실 기류패턴 확인 시험	Smog Generator를 사용하여 청정실의 기류 형성 패턴 및 공기의 흐름이 정체되는 지점이 없는지 확인

번호	평가항목	주요 평가 사항
0	공통 사항	공통사항은 상기 제시한 내용 참조
1	시스템 압력 시험 확인	수압 시험 또는 기압시험 결과 확인 및 Verification(Data Review)
2	Filter Integrity Test 확인	제공필터, Vent Filter의 Integrity 확인(Data Review)
3	열수소독 기능 확인 시험	열수소독 실시 혹은 열수소독 실시 결과 Verification (Data Review)
4	유속 및 유량 확인	제조시스템 생산량 및 분배시스템 유속 적절성 평가 (표준 측정장비 혹은 시스템에 설치된 계측기 모니터링)
5	온도 확인	제조용수 온도 적절성 평가 (표준 측정장비 혹은 시스템에 설치된 계측기 모니터링)
6	전도도 확인	제조용수 전도도 적절성 평가 (Sampling & QC 시험 혹은 시스템에 설치된 계측기 모니터링)
7	TOC 확인	제조용수 TOC 적절성 평가(Sampling & QC 시험)
8	미생물 확인 시험	제조용수 미생물 적절성 평가(Sampling & QC 시험)
9	엔도톡신 확인 시험	엔도톡신 적절성 평가(Sampling & QC 시험)
10	청정증기 품질 확인 시험	EN285 청정증기 품질 확인_불포화가스, 건도, 과열도 평가

번호	평가항목	주요 평가 사항
1	공통 사항	공통사항은 상기 제시한 내용 참조
2	압력 유지 확인 시험	시스템 토출부 및 사용점의 압력 유지 및 강하 확인 시스템 누기 여부 확인
3	압축공기 품질 확인	고체입자, 유분, 수분 확인
4	미생물 확인 시험	미생물 적절성 평가(Sampling & QC 시험)



≒ 0.1mg/m³



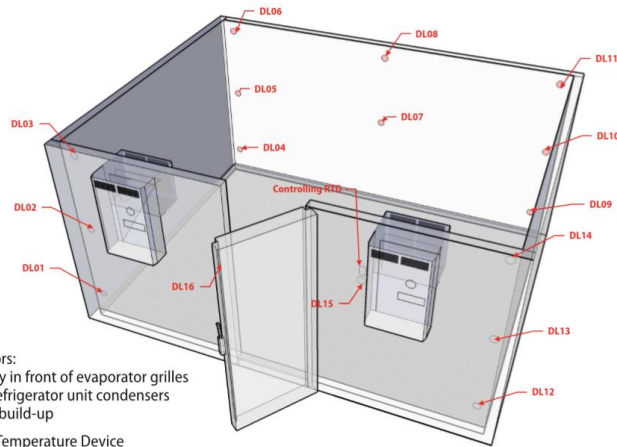
≒ 0.5mg/m³



≒ 1.0mg/m³



번호	평가항목	주요 평가 사항
0	공통 사항	공통사항은 상기 제시한 내용 참조
1	온도 분포 확인 시험	온도 분포 확인 시험(Mapping Test)_Loading Condition
2	온도 간섭 확인 시험	Door Open Test_Loading Condition
3	온도 간섭 확인 시험	Power Failure Recovery Test_Loading Condition





Answer & Question



GMP제조소의 제조지원설비, 생산장비 및 컴퓨터시스템의 정기적재적격성평가를 어떻게 수행할 것인가?



Thank you

바이오써포트는 소중한 고객과 함께 성장합니다.

밸리데이션 기술사업본부 수석컨설턴트/부사장 전익진



ECA Certified Validation Manager

Tel: 031-446-7200 / M.P: 010-6794-3288 / E-mail: gun300@biosupport.co.kr