

무균공정 밸리데이션 가이드라인

1. 서론

본 가이드라인의 목적은 무균 공정 밸리데이션에 대한 권고 사항을 제공함으로써 이 분야의 현재 제조기준에 대한 지침을 제공하고자 함이다. 여기에 기술된 내용은 현재까지의 경험과 과학적 사실에 근거하여 현재의 식품의약품안전청이 타당하다고 생각하는 사항을 기술하는 것으로 추후 과학 기술의 발전 등에 따라 추가적으로 수정될 수 있으며 관련 법령과 규정의 요건을 만족한다면 본 안내서에 기술되지 않은 다른 방법도 적용할 수 있다.

여기에 기술된 내용은 법적인 구속력을 가지지 않으며, 무균공정 밸리데이션에 대한 사항을 상세히 기술하여 무균공정 밸리데이션에 있어서 중요한 점을 밝히고자 한다.

1.1 적용범위

본 가이드라인은 완제의약품의 무균 공정에 관여하는 모든 제조업자 및 무균 벌크 원료의약품(유효약리성분) 제조업자에게 적용된다.

1.2 참고해야 할 자료

본 안내서에 앞서 「약사법시행규칙」 별표2(의약품 제조 및 품질관리 기준), 「의약품등 밸리데이션 실시에 관한 규정」(식품의약품안전청 고시) 등을 참고하여야 한다.

2. 일반사항

2.1 무균 공정의 밸리데이션은 예측적 밸리데이션, 동시적 밸리데이션, 회고적 밸리데이션, 재밸리데이션을 적용할 수 있다.

2.2 예측적 밸리데이션에는 신규 시설 또는 변경된 시설에 대한 설치 적격성평가와 운전 적격성평가 및 공정 시뮬레이션 시험과 「의약품등 밸리데이션 실시에 관한 규정」(식품의약품안전청 고시)에 따라 제품으로 실시하는 예측적 공정 밸리데이션이 포함된다.

2.3 동시적 밸리데이션에는 예측적 밸리데이션과 요건은 동일하나 적격성평가를 거친 설비로 의약품을 제조·판매하면서 실시하는 공정 밸리데이션이다.

2.4 회고적 밸리데이션에서는 이전 제조 데이터를 사용하여 실시할 수 있으나 무균 공정에는 적합하지 않은 기법이다.

2.5 재밸리데이션은 다음의 경우에 실시한다.

- a. 공정 시뮬레이션 시험의 정기적인 수행
- b. 환경 모니터링, 소독 절차, 설비 세척 및 멸균(용기 및 마개 포함)
- c. 고압증기멸균기, 건조기, HVAC(공기조화장치)시스템, 제조용수시스템 등과 같은 설비의 일상적인 유지관리 및 재적격성평가
- d. 제품 필터, 용기, 마개 및 배기 필터(vent filter)에 대한 정기적인 완전성 시험
- e. 변경 후 재밸리데이션

2.6 공정 시뮬레이션 시험(배지충전)은 공정의 무균 확실성을 평가하기 위하여 전체 공정을 시뮬레이션한다. 공정 시뮬레이션 시험에는 적절한 배지를 사용한 조제, 여과 및 충전 작업이 포함된다. 시뮬레이션은 시판용 제조단위에 사용하는 일반 공정을 통해 필요한 품질의 완제품을 반복적으로 신뢰성 있게 제조할 수 있는지 확인하기 위해 실시한다. 그러나 각 공정 시뮬레이션 작업은 독특하므로 이러한 결과를 통해 실제 제조의 오염률을 직접 추정하는 것은 가능하지 않다.

2.7 무균 공정 시뮬레이션 방법은 제품 유형(액체, 반액체, 고형제)에 따라 다르다.

3. 용어 정의

조치 수준(Action level) 미생물 또는 미립자 수준 등이 초과했을 때 즉각적인 확인 및 시정 조치가 필요한 설정 기준

환경 모니터링 상 경고한계(Alert limits) 정상적인 작업 조건에서 벗어나는 잠재적인 추이에 대하여 조기 경보를 주기 위해 설정하는 미생물 또는 미립자 수준으로 명확한 시정 조치를 실시할 근거가 되지는 않지만 추후 조사를 실시해야 한다.

배지충전(media fill) 상 경고한계(Alert limits) 양성 배지 충전 단위에 대하여 설정하는 기준 또는 개수로 원인을 조사하여야 하나 명확한 시정 조치를 실시할 근거가 되지는 않는 기준

무균 충전(Aseptic filling) 개별적으로 멸균된 제품이 멸균된 마개와 용기를 사용하여 중요 공정 구역에서 충전되고 포장되는 공정

미생물 부하(Bioburden) 멸균 공정 전 의약품에 있는 총 생균수

배합(Compounding) 완제의약품을 생산하기 위하여 벌크 원료의약품을 다른 벌크 원료의약품 및/또는 하나 이상의 부형제와 결합하는 공정

환경 모니터링 프로그램(Environmental monitoring programme) 공정과 제조 구역에 대한 일상적인 미립자 및 미생물 모니터링을 기술하고 조치 수준을 초과하였을 때 시정 조치를 포함하는 문서화된 특정 프로그램

배지성능시험(Growth promotion test) 배지가 미생물 성장을 촉진함을 증명하기 위하여 수행하는 시험

고성능미립자공기필터(High efficiency particulate air(HEPA) filter) 지정된 크기의 미립자 물질을 지정된 퍼센트만큼 제거할 수 있도록 디자인된 효과적인 매트릭스

공기조화장치(HVAC) 난방, 환기 및 공기조화

완전성 시험(Integrity test) 필터 시스템의 기능적인 성능을 확인할 목적으로 수행하는 시험

배지충전(Media fills) 미생물 증식용 배지를 사용하여 무균 공정을 평가하는 방법. 배지 충전은 모의 제품 충전, 액상 배지 시험, 액상배지 충전 등과 같은 의미로 이해된다.

교대(Shift) 계획에 따른 작업 또는 생산 기간으로 보통 12시간 이내이며 작업자 그룹들이 번갈아가며 근무한다.

무균(Sterile) 살아 있는 생물이 전혀 없는 상태.(실제로 미생물의 부재와 관련하여 이런 절대적인 진술은 증명할 수 없다. 멸균 참조)

멸균(법)(Sterilisation) 살아있는 미생물이 없는 제품을 만들기 위해 사용하는 검증된 공정. 주의: 멸균공정에서 미생물학적 사멸 특징은 지수함수로서 표현한다. 따라서, 멸균공정에서 살아남는 미생물의 수는 가능성으로 표현할 수 있으며, 이것은 매우 낮은 수준으로 감소 될 수 있지만 0이 될 수 없다.

무균 보증 수준(Sterility assurance level(SAL)) 제품의 한 제조단위가 무균일 확률(SAL은 10^{-n} 으로 표현한다)

무균 시험(Sterility test) 살아 있는 미생물이 있는지 확인하기 위해 실시하는 시험

배기 필터(Vent filter) 폐쇄된 관을 지나다니는 기체로부터 생물 또는 미생물 입자를 제거할 수 있는 입자가 떨어지지 않는 다공성 물질

4. 공정 시뮬레이션 시험 절차

4.1 일반 사항

4.1.1 배지충전 시험을 실시할 때에는 충전 및 보관에 필요한 설비, 공정, 작업자 및 소요시간, 대기시간 측면에서 실제 제품 충전 상황을 모방하여야 한다.

4.1.2 충전을 24시간 이상 장시간에 걸쳐 실시하는 경우 공정 시뮬레이션 시험도 표준 충전 전체 기간으로 연장하여 실시하여야 한다. 시뮬레이션의 유효성이 감소되지 않는다면, 지나치게 많은 개체가 충전되는 것을 방지하기 위하여 적당한 시간 동안 기계만 가동시키는 것을 일반적으로 용인할 수 있다.

4.1.3 비활성기체는 호기성 미생물의 성장을 방해한다. 따라서 공정 시뮬레이션에서는 비활성 기체 대신 무균 여과된 공기 사용을 고려할 수 있다. 환경 모니터링 또는 무균시험에서 혐기성미생물이 발견되는 경우 공정 시뮬레이션에 비활성 기체 사용을 고려하여야 하는데 이는 비활성 기체가 혐기성 미생물의 성장을 뒷받침하기 때문이다.

4.1.4 액체 배지는 대부분의 공정 시뮬레이션 시험에 사용되므로 다른 공정 시뮬레이션 시험 절차를 열거하기 전에 액체 배지 준비에 대한 사전 설명이 필요하다. 액체 영양 배지를 사용하는 경우 이는 제품과 유사한 방식으로 준비하여야 한다. 배지를 표준 제조 용기에 담긴 주사용수에 용해시켜야 한다. 용해시키기 위해 가열해야하는 경우 최소한의 열만 사용하여야 한다. 배지의 pH를 측정하여야 하며 필요한 경우 요구되는 범위 내로 조정하여야 한다. 배지는 무균상태로 보관된 용기에 표준 제조 필터 및 공정 절차를 사용하여 무균 여과하여 담아야 한다. 타당한 이유가 있는 경우 배지를 멸균할 수도 있다. 밸리데이션을 거친 압력 유지 시험 또는 진공 유지 시험을 정기적으로 실시하지 않는다면 모든 무균 보관된 용기에 대해 정기적으로 공정 시뮬레이션 시험을 실시하여야 한다.

4.2 액체 제품

4.2.1 바이알 제품

4.2.1.1 시뮬레이션 시험용 액체 생장 배지를 준비하고 시뮬레이션 시험을 시작하기 전까지 최대 허용 보관기간 이내로 무균 보관 용기에 보관한다. 보관기간 동안 벌크 용액을 냉장 상태로 보관하는 경우 배지도 냉장보관 하여야 한다. 바이알과 마개는 실제 제조와 동등한 것으로 준비한다.

4.2.2 플라스틱 용기를 사용하는 무균 제품

4.2.2.1 점액 및 점안액은 일반적으로 플라스틱 용기에 담아 판매한다. 용기, 삽입물, 마개, 덮개(해당하는 경우)는 실제 제조와 동일하게 세척하고 멸균하여야 한다. 열 멸균 대신 방사선 조사 또는 에틸렌 옥사이드를 사용할 수도 있다.

4.2.2.2 공정 시뮬레이션 시험에는 주로 투명한 플라스틱 용기를 사용하나 플라스틱은 보통 약간 불투명하고 따라서 아주 약간만 흐린 오염된 개체 식별을 방해할 수 있다. 이러한 경우 자연광 또는 실내광 하에서 검사하는 것으로는 불충분하다. 공정 시뮬레이션 시험에 불투명 용기를 사용하는 경우 검사를 위해 전체 내용물을 옮겨야 한다.

4.2.3 앰플 제품

4.2.3.1 개방형 또는 폐쇄형 앰플을 사용할 수 있다. 앰플은 실제 제품 제조와 동일하게 건열로 멸균한 다음 시뮬레이션 시험에 사용하여야 한다.

4.2.3.2 앰플은 실제 제조에서와 같이 준비하여야 한다.

4.3 주사용 분말 제품

4.3.1 일반적으로 두 가지 시뮬레이션 방법이 사용된다. 무균 액체 생장 배지를 멸균된 용기에 충전할 수도 있고 무균 희석액(주사용수 또는 생장 배지)을 넣기 전이나 후에 파우더(비활성 또는 생장배지)를 넣을 수도 있다. 일반적으로 사용되는 비활성물질로는 폴리에틸렌글리콜8000 및 카르복시메틸셀룰로오스가 있다. 이런 물질은 주로 방사선 조사방법으로 멸균한다.

4.4 현탁액 제품

4.4.1 이 제품의 시뮬레이션은 성분의 현탁액을 유지하는 공정을 제외하면 액체 제품 충전과 동등하다. 혼합 및 재순환이 시뮬레이션에 포함되어야 한다. 벌크 용액에 무균적 첨가하는 경우 비활성 무균 용액/분말 사용으로 시뮬레이션하여야 한다.

4.5 동결건조 제품

4.5.1 배지 결정화는 생물 회수가능성을 감소시킬 수 있으므로 방지하여야 한다.

4.5.2 일반적으로 두 가지 시뮬레이션 방법이 사용된다. 첫번째는 정해진 배지 강도가 될 때까지 희석한 배지의 수분을 제거하는 사이클을 거치나 동결하지 않는다. 두 번째 방법은 최대 농도 배지를 사용하며 챔버를 주변 온도로 유지하는 동안 부분적 진공만 필요로 한다. 조건을 엄격하게 통제하지 않으면 배지가 끓어 넘쳐 챔버를 오염시킬 위험이 있다. 정해진 사이클 조건 하에서 끓지 않도록 확인하여야 한다.

4.6 반고체 제품(무균연고 등)

4.6.1 이 시뮬레이션 시험의 경우 액체 생장 배지를 적절한 농도로 걸쭉하게 만들어 실제 제조 공정과 동일하게 실시한다. 적절한 농후제는 한천과 카르복시메틸 셀룰로오스이다. 다른 농후제는 세균발육저지특성 및 **진**균발육저지특성이 없다는 점을 밸리데이션할 필요가 있다. 금속 및 플라스틱 연고 튜브의 경우 용기 내에서 배지를 검사하기는 어렵다. 일반적으로 튜브 전체 내용물을 검사하여야 하며 이는 내용물을 접시(페트리접시)에 짜내어 실행하고 저온 후 규정된 광조건 하에서 탁도 및 균류 균체를 검사하거나 무균시험을 실시하여 조사한다. 적절한 밸리데이션을 거쳤다면 반고체 제품 오염을 발견하기 위해 오염이 있으면 색깔이 변하는 배지를 대체 방법으로 사용할 수 있다.

4.7 무균 벌크 원료의약품

4.7.1 가능한 한 생장 배지를 사용하여야 하며 공정은 해당 무균 벌크 원료의약품 제조의 표준 제조과정과 최대한 유사하게 시뮬레이션 하여야 한다.

4.7.2 무균 벌크 원료의약품의 무균 제조는 어려운 공정이며 밸리데이션을 거쳐야 하는 수많은 개별 요소가 있을 수 있다. 정규 제조 각 단계마다 시스템에 미생물이 유입될 가능성을 고려하여야 한다.

4.7.3 밸리데이션에는 생장 배지를 사용할 수 없는 부분이 포함될 수 있다.

5. 공정 시뮬레이션 시험 조건

5.1 시험 실시

- 5.1.1 공정 시뮬레이션 시험을 실시할 때에는 실제 무균 제조 공정을 최대한 유사하게 따라야 하며 중요한 후속 제조 단계를 모두 포함하여야 한다. 가능하다면 모든 설비는 실제 공정과 동일하여야 한다. 적절한 용기 크기와 마개의 조합 및 공정 라인 속도를 사용하여야 한다.
- 5.1.2 공정 시뮬레이션 시험은 “최악조건” 시뮬레이션을 포함하여야 하며 근무 교대 중에 나타날 수 있는 모든 조작 및 조정을 포함하여야 한다.
- 5.1.3 입구가 가장 넓은 가장 큰 용기는 환경에 노출되는 시간이 길기 때문에 종종 최악 조건으로 간주된다. 그러나 예외적으로 최고속도로 진행되는 작은 앰플의 경우 앰플이 불안정할 수 있어서 빈번하게 고장을 일으키므로 자주 작업자가 개입하기 때문에 최악조건이 될 수도 있다.
- 5.1.4 용기 충전 용량은 용기를 뒤집었을 때 용기 및 마개 밀봉면에 닿기에 충분한 양이어야 하며 미생물 생장을 발견하기에도 충분한 양이어야 한다.
- 5.1.5 3000개체 이하의 제조단위를 제조하는 경우 공정 시뮬레이션에 사용하는 최소 용기 개수는 시판용 제조단위 크기의 용기 개수와 동일하여야 한다.
- 5.1.6 동일한 공정을 별도의 청정실에서 실시하는 경우 이 역시 밸리데이션하여야 한다.
- 5.1.7 잠재적인 오염원을 찾기 위하여 무균 충전과정을 녹화하고 개별 바이알에 번호를 매기거나 바이알을 시간 순서대로 격리할 수 있다.

5.2 생장 배지 선택

- 5.2.1 배지 선택의 기준은 낮은 선택도(selectivity), 투명도, 배지농도 및 여과성이 포함된다.
- 5.2.2 낮은 선택도: 선택된 배지는 보편적으로 접촉할 수 있는 광범위한 미생물을 지원할 수 있어야 한다.
- 5.2.3 평가에 사용하는 배지는 배지성능시험에 통과하여야 한다. 사용하는 대조 미생물에는 관련 약전에서 배지성능시험에 사용하기 적합하다고 확인된 시험용 미생물과 동일 계통 미생물이 포함되어야 한다.
- 5.2.4 배지성능시험은 10-100 CFU/unit 이하의 적은 수의 미생물도 회수할 수 있고 생장을 지원할 수 있다는 사실을 입증하여야 한다.

5.2.5 시뮬레이션 시험에 사용되는 배지의 배지성능시험은 생장을 지원하는 배지의 능력을 입증하기 위하여 배양 기간 완료 후에 실시하여야 한다. 생장은 시뮬레이션 시험 실시시에 사용되는 것과 동일한 배양 온도에서 5일 내에 증명하여야 한다.

5.2.6 탁도를 관찰하기 용이하도록 배지는 투명하여야 한다.

5.2.7 배지 농도: 다른 농도가 동일한 결과를 가져온다는 밸리데이션을 거치지 않은 한, 공급업자의 권고사항에 따라야 한다.

5.2.8 여과성: 무균 제조 공정에 필터를 사용하는 경우 배지는 제조에 사용하는 것과 동일한 등급의 필터에 여과될 수 있어야 한다.

5.3 배양 조건

5.3.1 일반적으로 20-25°C에서 최소 7일간 배양한 후 즉시 또는 첫 번째 판독 후에 30-35°C에서 총 배양 시간이 최소한 14일이 되도록 배양한다. 기타 배양 계획은 뒷받침하는 밸리데이션 데이터에 근거하여야 한다.

5.3.2 배양을 시작하기 전에 미생물 성장 배지가 들어 있는 용기를 뒤집어 놓아야 하며 그렇지 않은 경우 마개 내부표면을 포함한 모든 표면이 배지에 완전히 적셔지도록 하여야 한다. 절대호기성생물 성장에 필요한 산소를 충분히 공급하기 위해 용기를 배지로 완전히 채워서는 아니 된다. 이와 유사하게 제품에는 불활성 기체를 채우더라도 배양 용기를 불활성 기체로 채워서는 아니 된다

5.3.3 잠재적인 오염원 확인을 돕기 위해 시뮬레이션 테스트 용기 내에 있는 미생물은 속(屬)수준까지, 바람직하게는 종(種)수준까지 확인하여야 한다.

5.4 시험 판독

5.4.1 비교대상 대조용 용기가 없으면 발견하기 어려울 정도로 미생물 생장이 희미하게 나타나는 경우도 있기 때문에 배양용기를 검사할 때에는 대조 용기와 비교해야 한다. 이 업무를 위해 작업원은 훈련을 받아야 한다.

5.5 시험 빈도

5.5.1 각각의 상황에 기초하여 제조업자는 본 장에서 요구하는 것보다 더 자주 시험이 필요한지 최종 결정하여야 한다.

- 5.5.2 최초 시뮬레이션 시험과 지속적 시뮬레이션 시험을 구별하여야 한다.
- 5.5.3 최초 시뮬레이션 시험은 작업조 당 연속하는 성공적인 3개 시뮬레이션 테스트로 구성되며 통상적인 제조를 시작하기 전에 실시하여야 한다.
- 5.5.4 최초 시뮬레이션 시험은 신규 공정, 신규 설비 또는 공정, 설비 또는 상당한 작업원 변경(신규 작업조), 제품과 직접 접촉하는 설비 개조 또는 HVAC 시스템 개조와 같은 환경의 중요 변경 실시 후 시행한다.
- 5.5.5 지속적 시뮬레이션 시험은 작업조당 한 개 시뮬레이션 시험으로 실시하며 주로 통상적인 제조 중 무균 조건을 주기적으로 모니터링하기 위해 실시하나 비교적 덜 중요한 공정, 설비·환경 변경이나 공정 라인이 6개월 이상 쉬었을 때 실시한다.
- 5.5.6 지속적 시뮬레이션 시험은 통상적인 제조 절차에 변경사항이 없고 조치기준을 초과한 적이 없을 때 최소 연 2회 이상 각 공정 라인의 각 작업조에 대해 실시하여야 한다.

6. 데이터의 해석

- 6.1 배지를 채운 용기를 일정 기간 배양하면 미생물 성장을 육안으로 확인할 수 있다. 오염된 용기는 포장 시스템의 완전성에 영향을 미칠 수 있는 용기/마개 손상이 있는지 확인하여야 한다. 결과를 평가할 때 손상이 있는 용기는 실패(양성)에 포함시키지 않아야 한다.
- 6.2 배지충전시험에 사용된 용기 개수는 유효한 평가를 실시하기에 충분하여야 한다. 소규모 제조단위의 경우 배지충전시험에 사용하는 용기 개수는 최소한 제품 제조단위 크기와 동일하여야 한다. 0개를 목표로 하여야 하며 다음 사항을 적용하여야 한다.
 - a. 5,000개 이하를 충전할 때에는 오염된 개체가 나와서는 아니 된다.
 - b. 5,000개에서 10,000개를 충전하는 경우
 - a) 오염 개체가 한 개 발견되면 배지충전시험 재실시 고려를 포함한 조사가 필요하다.
 - b) 오염 개체가 2개 발견되면 조사를 실시하고 재밸리데이션을 실시한다.
 - c. 10,000개 이상 충전하는 경우
 - a) 오염 개체가 한 개 발견되면 조사를 실시한다.
 - b) 오염 개체가 2개 발견되면 조사를 실시하고 재밸리데이션을 실시한다.

- 6.3 모든 충전량에 있어 미생물 오염의 간헐적인 발생은 조사가 필요한 낮은 수준의 오염을 암시할 수 있다. 일탈에 대하여 조사할 때에는 마지막 배지충전시험 이후 제조된 제품에 대한 무균성 보증에 대한 영향도 조사하여야 한다.
- 6.4 경계 수준 또는 조치 수준 초과 여부와 관계없이 잠재적인 오염원을 결정하기 위하여 모든 오염 미생물은 최소한 속(屬)수준까지, 바람직하게는 종(種)수준까지 확인하여야 한다.
- 6.5 공정 시뮬레이션 시험이 실패한 경우 최종 성공적 시험과 시험 실패 사이에 충전했던 제품에 대해 정당한 설명이 있어야 한다. 시뮬레이션 시험 중 일어난 모든 일탈의 기록은 이후 정확한 원인을 추적하고 그 결과를 평가하는데 중요하다. 조사를 통해 이 시기 동안 영향을 받을 수 있었던 제조단위를 확인하고 영향 받은 제조단위의 성질을 재평가하여야 한다.

7. 환경 및 작업자 모니터링

- a. 환경 및 작업자 모니터링 요건 및 권고사항의 기초는 「무균의약품제조 제조 지침 안내서」(식약청 B1-2010-2-011, 2010.10)을 참고하여야 한다.
- b. 부유 미생물 및 무생물 미립자 모니터링, 개입 모니터링 및 직원 훈련에 대한 구체적인 추가 규정은 아래에 주어져 있다.

7.1 부유 미생물 및 무생물 미립자 모니터링

- 7.1.1 모니터링 활동 자체가 제품 품질을 손상시키지 않도록 해야한다. 시뮬레이션 시험의 최악 조건 시나리오도 모니터링 활동에 포함되어야 한다.

7.2 무생물 미립자 모니터링

- 7.2.1 모니터링 장소를 정할 때는 그 위치가 최악조건을 반영하는지 확인하여야 한다. 작업실 모니터링의 경우 작업자 활동이 가장 많은 장소에서 미립자 계수를 실시하여야 한다. 충전 환경의 경우 미립자 계수는 충전 지역 인근 및 구역 내에서 작업자의 활동을 탐지할 수 있도록 성분이 노출되는 곳에서 실시하여야 한다. 중요 구역 주변의 공기를 직접 모니터링하는 것이 아니라 HEPA필터에서 나오는 공기를 모니터링하도록 검체채취 탐침을 두어 모니터링을 실시하는 것은 피하여야 한다. 그러나 검체 채취 기기의 위치는 중요 구역의 공기 흐름의 종류를 방해해서는 아니

된다. 최초 밸리데이션을 실시할 때 최악 조건 위치가 적절히 확인되었는지 확인하여야 한다. 이를 공정 시뮬레이션 시험 때 재확인할 수 있다.

7.3 미생물 모니터링

7.3.1 환경 모니터링 프로그램에는 「무균의약품제제 제조지침 안내서」 (식약청 B1-2010-2-011, 2010.10)에 있는 미생물 수준 모니터링 방법을 복합적으로 사용한다.

7.3.2 미생물 모니터링은 작업자 활동이 활발한 구역 및 그 주변에서 실시하여야 한다. 이러한 구역에서 멀리 떨어진 장소에 낙하균 및 부유균 검체채취기구를 두는 경우가 드물지 않다. 전형적인 예로는 낙하균 접시를 작업자 활동이 거의 없는 충전 기계 뒤편에 두는 것이다. 부유균 검체 채취도 마찬가지로일 수 있다. 따라서 일정한 시간에 걸쳐 작업자의 활동을 관찰하고 작업자의 활동을 모니터링할 수 있는 곳을 모니터링 위치로 정하는 것이 중요하다.

7.3.3 공정 시뮬레이션 시험 중 추가적인 모니터링을 통해 최악 조건의 위치를 설정할 수 있다.

7.3.4 충전 작업 종료 시 충전바늘을 확인하는 것은 유용한 모니터링 기술이다.

7.3.5 소독 전에 소독할 구역 주변을 추가적으로 모니터링하면 원인에 대한 유용한 정보를 얻을 수도 있다.

7.4 간섭 모니터링

7.4.1 바늘/튜브 수리 및 교체, 제조라인 내 필터 교체, 모니터링 작업자 및 검체채취 기구에 의한 미생물 검체 채취, 라인 정지 기간, 충전 및 마개 취급 등 실제 제조 과정 중 발생하는 다양한 간섭을 시뮬레이션 시험에 포함시키는 것이 필수적이다.

7.4.2 공정 시뮬레이션 시험은 모든 발생가능한 간섭과 통상적인 공정 중에 발생하는 불리한 조건을 포함할 수 있는 최악조건 시나리오를 제공할 만큼 충분히 길어야 한다.

8. 직원 훈련

8.1 작업자는 잠재적으로 통제 환경 내에서 미생물오염의 주요 요인 중 하나일 수 있으므로 통제환경에서 근무하는 작업자의 정규 훈련 시 특별한 강조가 필요하다.

- 8.2 작업자뿐만 아니라 통제환경에서 근무하는 모니터링, 설비 유지관리, 엔지니어링, 세척 및 준비를 담당하는 직원도 포함된다.
- 8.3 각 청정실 내에서 실시하는 모든 작업에 대해 공식적인 작업자 훈련 프로그램이 필요하다. 이는 훈련프로그램을 계획하고 문서화하여야 하며 일단 훈련받은 개인이 통제환경 내 작업에 필요한 요건을 지속적으로 충족시키기 위해 적절한 간격으로 반복하여야 함을 의미한다.
- 8.4 작업자 훈련은 기초 미생물학, GMP 원칙 위생(살균 및 위생처리), 무균적 연결, 경계 및 조치 기준과 갱의 절차와 같은 주제를 포괄하여야 한다.
- 8.5 환경 모니터링 작업자는 검체채취 방법과 관련된 오염 위험의 원인(예를 들어 부적절하게 살균/멸균된 검체 채취 설비)에 대해 완전히 이해하고 있어야 한다.
- 8.6 충전 담당 작업자의 훈련이 효과적으로 유지되고 있음을 보증하기 위하여 주기적인 공정 시뮬레이션 시험(빈도는 5.5항 참조)이 필요하다.
- 8.7 훈련과정 참석 및 공정 시뮬레이션 시험 참여 후 각 작업자의 능력을 평가하여야 한다.
- 8.8 특별한 훈련을 받은 작업자가 시뮬레이션 시험 중 충전한 용기를 평가하여야 한다. 이들은 주기적으로 시력검사를 받아야 한다. 훈련에는 오염된 개체가 산재된 충전 용기 검사가 포함되어야 한다.

9. 무균 제조의 밸리데이션에 있어 중요 요소

9.1 용기/마개 완전성 시험

- 9.1.1 특정 용기/마개 구성의 완전성을 다음을 통해 보증하여야 한다.
- 9.1.2 밀봉 시스템 밸리데이션은 용기에 무균 성장 배지를 충전하고 적절한 미생물 약 10^6 cfu/ml를 포함한 액체에 용기를 삽입한다. 이 용기를 정해진 기간 동안 침수시킨 후 꺼내어 소독하고 14일간 배양한다. 이때 미생물이 성장하면 밀봉 시스템에 문제가 있다는 것을 의미한다.
- 9.1.3 용기/마개 완전성 시험은 일반적으로 판매 허가 평가 시에 확인한다. 그러나 기계 설치는 중요한 요소이다. 바이알의 경우 캡핑하는 힘을 적절히 조절하지 못하면 작업이 마개의 뒤틀림을 유발할 수 있으므로 캡핑 기계 설치가 매우 중요하다.

9.2 용기/마개 멸균

- 9.2.1 용기 멸균과 관련된 문제는 거의 일어나지 않는다. 그러나 마개 멸균 시에는 문제가 발생할 수도 있다.
- 9.2.2 공기 제거 및 적절한 수증기 침투 부족: 마개를 멸균기 선반이나 멸균백에 너무 뽁뽁하게 포장하면 고압증기멸균 주기의 진공 단계에서 적절한 공기 제거를 막을 수 있으므로 지나치게 밀집하지 않도록 하여야 한다.
- 9.2.3 고압증기멸균 주기의 진공 단계에서 마개는 단단히 결합된 덩어리를 형성하도록 서로 응집될 수 있다. 다른 마개 위에 부착된 마개 하나를 기반으로 여러 마개가 서로 들러붙을 수 있다.

9.3 설비 세척 및 멸균

9.3.1 수동 세척 및 멸균

- 9.3.1.1 제품 잔류물 또는 먼지가 축적되지 않도록 세척 중 O링 및 개스킷을 제거하는지 확인하여야 한다.
- 9.3.1.2 설비를 가압 멸균기에서 증기로 멸균하는 경우 다음 사항을 확인하여야 한다.
- 9.3.1.3 설비는 공기를 제거하기 쉽도록 포장하여 가압멸균기에 넣어야 한다.
- 9.3.1.4 필터, 하우징, 관의 멸균이 일탈 등의 원인일 수도 있다.
- 9.3.1.5 문제는 보통 챔버 온도와 비교하여 설비 내부 온도가 천천히 가열될 때 확인할 수 있다. 지연이 몇 분간 있다면 이는 보통 내부에 갇힌 공기가 있음을 나타낸다. 증기가 갇힌 공기를 가열하지만 포화증기가 존재하지 않으므로 멸균 조건이 달성되지 않을 것이다.
- 9.3.1.6 설비 멸균 시에는 갇힌 공기를 제거할 수 있는 진공 시스템을 장착한 다공성 적재(porous load) 고압증기멸균기만 사용하여야 한다.
- 9.3.1.7 수동 배기 고압증기멸균기(갇힌 공기를 배출하는 진공 시스템이 없는)는 적재물에서 공기를 제거하기 어려우므로 일반적으로 적절하지 않다.

9.3.2 정치 세척(Clean-in-place)/정치멸균(sterilize-in-place) (CIP/SIP)

9.3.2.1 CIP/SIP 시스템의 밸리데이션은 CIP 및 SIP 시설 설계 요건 중 내재된 잠재적 상호배제적 성격 때문에 어려울 수 있다. 모든 시스템에는 많은 적든 데드렉(dead leg)이 있고 데드렉에 필요한 방침은 CIP 및 SIP에 따라 다르다. CIP의 데드렉의 경우 살짝 경사가 져서 세척액이 들어가고 빠져나올 수 있어야 한다. SIP의 데드렉은 스팀이 아래로 내려가 공기를 빼낼 수 있도록 수직으로 서 있어야 한다.

9.4 소독

9.4.1 소독제와 세제 준비 및 보관을 기술한 절차 문서가 있어야 한다. 소독제 및 세제에 대한 미생물 오염을 모니터링하여야 한다. 희석액은 미리 세척한 용기에 보관하여야 하며 멸균하지 않은 한 정해진 기간 동안만 보관하여야 한다. 등급 A 및 B 구역에서 사용하는 소독제와 세제는 사용 시 무균상태여야 한다. 분무용기를 사용하는 경우 충전하기 전에 멸균하여야 하며 보관기간이 짧아야 한다.

9.4.2 가능한 한, 특히 분무용기 및 무균 구역에서 사용하는 설비에는 포자살균소독제를 사용하여야 한다.

9.4.3 소독제의 효과 및 각 표면에 대한 최소 접촉 시간을 밸리데이션하여야 한다.

9.5 필터 밸리데이션

9.5.1 어떤 필터를 사용하든 밸리데이션에는 최악 조건 제조 상황을 모방하기 위해 미생물 도전과제(challenge)가 포함되어야 한다. 해당 시험을 실시하기 위한 미생물(예를 들어 *P. diminuta*) 선택에는 정당한 이유가 있어야 한다. 제품의 성질이 필터에 영향을 미칠 수 있으므로 밸리데이션은 제품이 있는 상태에서 실시하여야 한다. 제품이 세균발육을 저지하거나 살균작용을 하는 경우 약효성분을 뺀 대체제품을 사용하여 시험을 실시한다. 유사한 제품들을 묶어 하나의 제품에만 시험을 실시할 수 있다. 필터 완전성 시험 한도는 필터 밸리데이션 시험에서 도출하여야 한다. 필터 제조업자는 필터를 지나는 최대 허용 압력도 평가하여야 하고 무균 여과 중 허용압력을 초과하지 않았는지 제조단위 문서와 대조하여 확인하여야 한다.

9.5.2 필터 종류에 대한 밸리데이션 실시와 함께 일반 제조에 사용되는 각 개별 제품 필터의 완전성을 사용 전후에 시험하여야 한다.

9.6 배기 필터(Vent filters)

9.6.1 중요 가스 및 벤트 필터의 완전성은 충전 후 즉시 확인하고 이것이 실패한 경우 해당 제조단위의 처분을 결정하는 것이 중요하다. 일반적으로 배기 필터(vent filters)가 제품필터에 비해 덜 튼튼하고 증기 멸균 중 압력에 더 민감하기 때문에 실제로 배기 필터(vent filters)가 완전성 시험에 더 자주 실패한다.

9.7 설비 유지관리 및 시험

9.7.1 무균 보관 및 충전 용기는 주기적으로 계획된 예방적 유지관리를 받아야 한다. 개스킷과 O링을 정기적으로 확인하여야 한다. 내부확인 투시창(sight-glass) 개스킷은 거의 주기적으로 확인하지 않는 경우 고압증기멸균을 여러 번 실시하고 나면 부서지기 쉬운 상태가 되어 실내 공기가 통과될 수 있다. 모든 용기에는 주기적으로 누출 시험(압력 유지 또는 진공유지)을 실시하여야 한다. 유리 용기를 사용하는 경우 대체 누출 시험 방법을 고안하여야 한다.

9.7.2 검사, 시험 또는 일상적인 설비 세척 중 확인된 설비 이상 또는 고장을 즉시 품질보증부서에 고지할 수 있도록 보증하기 위하여 표준 작업 절차를 확인하여야 한다.

9.8 BFS(Blow Fill Seal)/FFS(Form Fill Seal)

9.8.1 무균 공정에 BFS 및 FFS 기계를 사용하는 경우 다음 밸리데이션 측면을 고려하여야 한다.

9.8.2 이러한 기계 대부분에는 패리슨(parison) 형성 구역, 패리슨 이동 구역 및 충전 구역의 세 가지 중요 구역이 있다. 개방 패리슨은 전통적인 용어의 개방 용기와 동등하다. 대부분의 기계의 경우 충전 구역만 A등급 공기 샤워로 보호받는다.

9.8.3 막히기 쉬운 SIP 배관 부분(증기 트랩 및 수증유공판(orifice plate))과 응축액이 축적되기 쉬운 곳에 열전대(thermocouple)를 설치하여야 한다. 이 부분을 IQ(설치 적격성평가) 시 다루어야 한다.

9.8.4 누출시험과 관련하여 일부 기술에는 한계가 있음을 고려하여야 한다. 예를 들어 수동으로 수행하는 압력 시험 시 때때로 민감도가 떨어지거나 염욕법(dye bath method)을 사용할 때에는 가압멸균 후 진공(vacuum post autoclaving)을 사용하면 특히 개체 아랫부분의 접합부 누출을 항상 발견할 수는 없기 때문에 미미한 누출(marginal leaker)은 발견되지 않을 수도 있다. 따라서 누출 부적합률에 대한

면밀한 조사가 요구된다. 공정 시뮬레이션 누출 시험률이 제조시보다 상당히 높은 경우 이는 시뮬레이션에 대한 감시 수준이 높음을 의미할 수 있다.

9.9 무균성 시험

9.9.1 무균성 시험은 무균 공정의 밸리데이션 상태에 대한 유용한 정보를 제공할 수 있다. 무균 공정 제조 제품에 대한 재시험률을 사후 멸균 제품의 재시험율과 비교하는 것이 중요하다. 무균 공정 제조 제품의 재시험율이 더 높은 경우 이는 밸리데이션 중에 확인되지 않은 무균성 문제를 나타낼 수 있다. 밸리데이션을 실시할 때 설비, 작업자 및 공정에 있어 모든 발생가능한 변경 및 조합을 고려할 수는 없기 때문에 이는 드문 경우가 아니다. 무균성 시험으로 문제를 확인할 수 있는 전형적인 예는 무균 보관 용기의 O링에 손상이 있는 경우이다.

9.9.2 그러나 유럽 약전의 무균 시험이 개정됨에 따라 재시험 수를 감소시켜야 한다. 유럽, 미국, 일본 약전에 조화된 방법을 실행하기 위해 해당 개정이 이루어졌다. 이는 대상 제품과 무관한 이유로 인해 무균 시험이 무효라는 것을 명확히 증명할 수 있을 때에만 재시험이 허용됨을 의미한다. 시험 방법이 무효임을 고려할 수 있는 조건은 방법에 주어져 있다. 재시험이 허용되는 경우 이는 첫 번째 시험과 동일한 개수의 용기를 사용하여 실시하여야 한다.

9.9.3 재시험을 실시하는 경우 동일한 적재 위치에서 충분한 양의 제품을 검체로 채취하도록 하는 규정이 있어야 한다.