

생물학적제제등 제조지원 설비 밸리데이션 및 유지
관리 등에 관한 가이드라인

2008년 12월 일

목 차

I. 목적	3
II. 적용범위	3
III. 용어 정의.....	3
IV. 제조용수 시스템	6
V. 공기조화장치 시스템	13
VI. 가스 시스템	21

붙임 1. 제조공정별 사용용수의 예시	25
붙임 2. 제조용수 시스템에 대한 대표적 구성요소 예시	26
붙임 3. 제조용수 시스템의 주요 적격성평가 실시 사례	32
붙임 4. 경고 및 조치수준 설정을 위한 일반적 접근법	34
붙임 5. 공기조화시스템의 주요 적격성평가 실시 사례	35
붙임 6. 환경모니터링을 위한 검체채취 주기 및 위치선정 예시	36
붙임 7. 압축공기 시스템의 주요 적격성평가 실시 사례	37

I. 목적

본 가이드라인은 생물학적제제등의 제조에 사용되는 제조 용수 시스템, 공기조화 시스템 및 가스 시스템 등의 제조지원 설비 관리 방법에 대해 현재 식품의약품안전청 및 관련 업체에 적절한 운영 방향을 제시하고자 한다. 본 가이드라인은 어떠한 법적 구속력을 갖지 않으며, 기존의 규정을 대체하지 않는다. 제시된 방법과 다른 대안을 적용하고자 할 경우 과학적인 접근 방법에 따라 근거를 마련하고 본 가이드라인에 제시된 방법과 최소한 대등하다는 것을 검증한 후 적용할 수 있다. 사안에 따라서는 식품의약품안전청과 미리 협의되는 것이 바람직하다.

약사법 시행규칙 별표 2. “의약품 제조 및 품질관리 기준” 및 별표 3. “생물학적제제등 제조 및 품질관리 기준”등이 본 가이드라인에 반영되었다.

II. 적용범위

본 가이드라인은 생물학적제제등 완제의약품 제조지원 설비의 관리 방법을 제시하고자 작성되었으나, 동 제제의 원료의약품의 경우도 적용이 가능하다.

III. 용어 정의

1. 상수: 상수는 음용수(drinking water)이어야 하고, 보통 수도수 또는 우물물을 말하며, US EPA, European Union, Japan 또는 WHO의 음용수 지침에 부합해야 한다.
2. 전처리수(Pre-treated Water): 정제수 또는 주사용수와 같은 최종 처리 단계 공급수로 요구되는 품질 규격을 만족하도록 수도수 또는 우물물이 여러 공정 단계 또는 단위 공정을 통해 변경되는 일련의 과정 중의 용수를 의미함.
3. 정제수(Purified Water): 상수를 역삼투, 이온교환 등의 적절한 방법에 의하여 정제한 물임.
4. 주사용수(Water For Injection): 상수 또는 정제수를 증류 또는 최소한 증류에 동등한 정제방법에 의하여 만들어 주사제를 만들 때 사용됨.
5. 청정증기(Pure Steam): 살균 또는 멸균 공정에 사용되는 증기로 통상 전처리수 또는 정제수(예 DI water 등)로부터 제조되며 그 품질은

주사용수의 모든 기준을 만족해야 함.

6. 표면안정화(Passivation): 흔히 질산, 구연산 또는 플루오르화 수소산 등으로 처리함으로써, 스테인레스 스틸 표면에 남아 있는 황화 마그네슘, 스케일 또는 다른 불순물 등을 제거하고, 얇은 산화 피막을 형성시켜 부식에 대한 저항성을 극대화시키는 과정을 의미함.
7. 배관계측도(P&ID, Piping and Instrument Diagram): 공정 흐름도(Process Flow Diagram)을 기본으로 하여, 각 공정을 구성하는 단위조작 기기의 구성과 흐름을 상세하게 표시한 그림으로, 관련된 장치, 배관 및 밸브류, 전기 및 계측기기류, 제어 루프, 전동 모터의 제어 논리 등이 기입된 도면을 의미함.
8. 준공 도면(As-built Drawings): 설계자나 건설업체로부터 공장이나 시스템의 완성 단계에서 사용자에게 전달하는 물리적 상태를 설명하는 규격 및 도면 등을 의미함.
9. 사용점(Point of Use): 분배 시스템을 통해 공급된 유체(용수, 청정공기 또는 가스 등)를 기기 및 시스템에 연결하여 사용하거나 또는 직접 사용하는 지점을 의미하며, 품질관리 및 밸리데이션을 위한 시료 채취 지점이기도 함.
10. 살균(Sanitization): 미생물을 특정 수준 또는 상대적으로 안전한 범위로 죽이거나 감소시키기 위해 사용되는 물리 화학적 과정을 의미함.
11. 공기조화장치 시스템(HVAC System): 온도 및 습도, 청정도 및 차압 등에 대한 제조환경 규격을 만족시키기 위해 사용되며, 구성요소로 급기•환기•배기를 위한 공기조화장치(AHU), 덕트 및 필터 등을 포함하며, 흔히 Heating, Ventilation, and Air Conditioning System으로 정의됨.
12. 사용자요구규격(User Requirement Specification, URS): 의도된 사용목적을 달성하기 위해 사용자가 시설, 기계장치 및 시스템이 갖추어야 할 요구사항을 작성한 문서로서 성능 규격서 및 성능적격성평가 시험의 기본 규격을 의미함.
13. 설계규격(Design Specification): 설비 및 기기, 시스템이 사용자요구규격에 부합되도록 제작하기 위해 필요한 규격으로, 일반적으로 전체 시스템이나 각 부품의 구조, 엔지니어링 도면, 재질, 크기, 용량, 컨트롤 로직, 데이터 구조 등에 대한 규격을 포함함.
14. 경고수준(Alert Level): 조치수준에 도달하기 전에 경고 및 시정조치의

필요성을 알려주기 위해 설정된 기준.

- 15.조치 수준(Action level): 제품 품질에 영향을 미칠 수 있는 영향을 고려하여 미리 설정된 관리범위를 초과한 수준으로, 이에 대한 원인 분석 및 적절한 시정조치가 요구되며 이를 문서화해야 함.

IV. 제조용수 시스템

1. 개요

생물학적제제등은 적절하게 설계된 시스템을 통해 기 정의된 규격의 제조용수를 연속적으로 일관성 있게 생산할 수 있어야 한다. 공정 용수에 대한 정의는 제품 및 공정에 따른 특정 요구조건에 근거하여 선정되어야 한다. 그 예는 붙임. 01를 참조한다.

일반적으로 제조용수 시스템 설계시에는 아래 항목을 고려해야 한다.

- 가. 공급 원수의 수질
- 나. 목적하는 용수의 품질 규격
- 다. 요구되는 사용량
- 라. 분배 루프(loop)의 개수 및 구성
- 마. 사용점의 위치
- 바. 제품을 시판하고자하는 해당 국가의 품질 규격

제조용수 시스템은 제조, 저장 및 분배 시스템으로 크게 나뉠 수 있으며, 각 시스템에 사용되는 대표적인 단위 공정에 대한 설명은 붙임. 02을 참조한다.

정의된 품질 수준을 만족하는 제조용수를 제조하고 유지하기 위한 단위 공정 선정 및 조합 등은 설계에 따라 다양할 수 있으며, 이에 대해 반드시 밸리데이션이 수행되어야 한다.

2. 제조용수 시스템의 밸리데이션

제조용수 및 청정증기 시스템에 대한 밸리데이션은 각 회사의 밸리데이션종합계획(Validation Master Plan)의 일부로 수행하며, 밸리데이션의 일반적 절차를 따라 설계적격성평가, 설치적격성평가, 운전적격성평가, 성능적격성평가를 단계별로 진행하며, 그 실시 예는 붙임. 03을 참고한다.

가. 설계적격성평가

이 단계에서는 용수 제조지원 시스템이 사용자요구규격에 부합되게

시스템이 설계되었는 가를 검토하기 위해 성능 규격 및 설계 규격 등을 검토하며, GMP에 적합하게 설계되었음을 문서화해야 한다.

나. 설치적격성평가

신규 설치 또는 변경된 용수 제조지원 시스템의 설치 상태가, 특히 아래 항목 등이 사용자요구규격을 만족하는 가를 확인하는 것이며, 반드시 이에 국한되지는 않는다.

- 1) 준공도면 및 규격과 현재 설치된 설비(equipment), 배관 및 각 구성요소, 계측기기 등에 대한 일치 여부 확인
- 2) 설치된 계측기에 대한 교정 확인
- 3) 재질 성적서
- 4) 공급업체의 조작 및 운전에 대한 매뉴얼, 유지관리 사항에 대한 취합 및 확인
- 5) 용접관련 문서의 확인(적용될 경우)
- 6) 세척 및 표면안정화 보고서(적용될 경우)

다. 운전적격성평가

운전적격성평가는 공정, 시스템 및 해당 설비 등이 상한과 하한의 작업 조건 및 흔히 최악조건에서의 운전 및 작동이 설계 규격과 일치하는 가를 확인하기 위한 것이며, 반드시 이에 국한되지는 않는다.

- 1) 계측기 교정 및 교정 유효성 확인
- 2) 최악조건을 포함한 한계 조건 및 정상 조건에서의 시험
- 3) 기계, 설비 또는 시스템의 조작, 운전 및 유지관리
- 4) 표준작업방법서 확인 및 작업원 교육

라. 성능적격성평가

성공적인 설치적격성평가, 운전적격성평가 이후 진행되는 과정으로, 해당 시스템을 정해진 작업조건에 따라 운전할 때, 원하는 품질수준의 용수 또는 청정 증기를 일관성 있게 제조할 수 있음을 확인하는 것이다. 경우에 따라 일부 항목은 운전적격성평가와 함께 수행되기도 하며, 시스템의 계절적인 영향 등을 평가하기 위해 1년

동안 모니터링을 하며 단계별 진행사항은 다음과 같다.

1) Phase I

운전적격성평가 단계에서 개발된 전처리 및 제조 시스템의 각 구성요소에 대한 세척 및 살균 방법, 주기 등에 대한 최적화 및 이를 재확인을 하기 위한 단계이며, 각 구성요소의 단위공정 단계별 및 저장 탱크를 포함한 모든 사용점에서 매일 검체를 채취하여 검사하게 되는 데, 보통 2주 ~ 4주간 진행한다. 본 과정을 통해 관련 표준작업방법서가 최종 확인 및 승인되어야 한다.

2) Phase II

Phase I 단계에서 확인된 작업범위 내에서 운전되었을 경우 일관된 품질의 용수 및 청정증기를 제조할 수 있다는 것을 확인하기 위함이다. Phase I에서와 동일한 검체 지점의 검체 채취, 주기, 기간 등을 사용하여 추가적으로 2주 ~ 4주 동안 실시 한다. 본 과정을 통해 Phase I 에서 개발된 SOP가 옳다는 것을 증명해야 한다.

3) Phase III

검체 채취 지점, 주기, 규격 등은 기 규정된 관리절차에 따르며, 적어도 1년 동안 진행함으로써, 계절에 따른 원수 품질변화에도 불구하고 일관된 품질의 제조용수 및 청정증기가 제조 됨을 확인한다. 각 사용점에 대해서는 1주일에 적어도 1회 검체 채취/검사한다. 단, 이경우 매일 최소 1개 검체 채취/검사함으로써 그 경향을 파악할 수 있어야 한다.

3. 제조용수 시스템의 모니터링(Monitoring)

가. 제조용수 및 청정증기의 품질 규격

밸리데이션이 완료된 이후라도, 일관된 품질의 제조용수 및 청정증기가 연속적으로 제조되고 있음을 확인하기 위해 주기적으로 모니터링해야 한다.

제조용수 및 청정증기의 요구되는 품질규격은 다음과 같다.

품질규격의 시험 항목은 자사의 허가 기준, 제제 특성 및 시판 대상 규제 기관의 기준 등을 고려하여 결정한다.

표1. 제조용수 및 청정증기의 품질규격

시험항목	정제수	주사용수	청정증기
총유기탄소 (ppb)	≤ 500	≤ 500	≤ 500
전도도 (μ S/cm)	≤ 1.3 (25 ℃)	≤ 1.3 (25 ℃)	≤ 1.3 (25 ℃)
미생물	≤ 100 (CFU/mL)	≤ 10 (CFU/100mL)	≤ 10 (CFU/100mL)
엔도톡신 (EU/mL)	-	< 0.25	< 0.25

나. 검체 채취

검체 채취 빈도는 밸리데이션 결과와 제조용수의 품질 요구조건 등에 근거해야 하며, 대표성을 갖는 위치에서 검체를 채취한다. 제조시스템의 구성요소 중 전처리 단계에서의 검체 채취가 정기적으로 이루어져야 하며, 주기는 사용점에서의 주기보다 긴 주기로 적용할 수 있다. 제조용수 및 청정증기에 대한 품질 모니터링을 위해 아래와 같은 주기로 검체를 채취할 수 있다. 단, 아래 주기는 최소한의 요구사항이며, 검체 채취 위치 및 사용 목적 등에 따라 다르게 적용될 수 있다.

표2. 제조용수의 검체채취 주기 예시

제조용수	검체 채취주기	검체량	비 고
상수	*1회/1월	≥1mL	
정제수	*1회/2주	≥1mL	

제조용수	검체 채취주기	검체량	비 고
주사용수	1회/주	100~300mL	매일 최소 1 곳 이상의 사용점에서 검체를 채취하여 1주일 내에 모든 지점이 포함되도록 채취한다.
청정증기	*1회/주		

* : 채취주기는 밸리데이션 결과에 따라 조정할 수 있다.

다. 경고 및 조치 수준(Alert and Action Levels)

경고수준 및 조치수준은 제품의 합격·불합격을 판정하는 규격과는 다르게, 제조용수 및 청정증기의 품질수준을 정량화하여 각 한계에 따른 대응절차 등을 규정하기 위해 활용된다.

경고 및 조치수준은 경향 분석을 통해 시스템의 일반적이고, 표준적인 작업 범위를 따라 설정하며, 흔히 모니터링 프로그램 관련 가이드라인이나 과거 데이터의 통계적 분석을 통해 설정 할 수 있다. 경고수준과 조치수준 설정을 위한 일반적인 접근방법은 불임. 04을 참조한다.

일단 설정된 경고수준과 조치수준에 따라 정기적으로 경향분석을 실시해야 하며, 기술적 진보, 개선, 사용 패턴의 변화 또는 다른 변화 등을 반영하여 수정될 수 있다.

경고 수준의 초과는 시스템에 대한 이상 가능성을 의미하며, 시정조치가 필요하지는 않으나, 원인분석이 필요한 수준이다.

조치수준 초과는 해당 시스템의 비정상 또는 품질규격과 관련된 문제가 발생됨을 의미하며, 즉각적인 원인분석 시정 및 예방조치가 필요하다. 추가적인 검체 채취 및 미생물동정 등이 원인분석을 위해 수행될 수 있다. 원인분석, 시정 및 예방 조치를 위한 일련의 과정 등을 문서화한다.

라. 온라인 모니터링

온라인을 통한 연속 모니터링은 방대한 데이터에 대한 활용방안이 확립되고, 모니터링 시스템 내의 계측기의 교정 등을 포함한 유지관리가 연속적으로 이루어지고 있는 경우, 성능적격성평가 또는 일상 모니터링 시에 활용될 수 있다. 데이터의 활용방안이란 특정 기간 동안의 최대값 또는 특정 시간에서의 측정값을 대표값으로 정한다는 등의 정책이 수립되어야 함을 의미하며, 온라인 모니터링 결과가 실제 사용 지점에서의 결과값과 큰 차이가 없음이 밸리데이션 등을 통해 확인되고 문서화되어야 한다.

4. 제조용수 시스템의 유지보수

제작사의 권고나 자사의 관리 규정에 따라 동일 규격의 부품을 교체하거나 세척, 살균, 윤활유 및 냉각수 보충, 수리 등을 포함하는 설비, 시스템, 시설 등에 취해지는 정기적 또는 비정기적 활동을 의미한다.

가. 세척 및 살균

용수 공급 라인, 검체 채취 지점, 사용하지 않는 가지관, 호스 등은 주기적으로 세척 및 살균되어야 한다. 만약 용수 시스템의 살균을 열수로 실시할 경우, 이를 밸리데이션 한다. 그러나, 만약 화학약품이나, 공장 스팀 등을 사용할 경우, 화학물질 잔존량에 대한 검사를 실시해야 한다. 살균 주기는 시스템 모니터링 결과 중 미생물 시험 데이터를 활용하여 경보 체계를 설정하며, 미생물 억제 수준이 경고 수준 이내에서 운영될 수 있도록 주기를 설정한다.

특히 정제수의 경우 또는 초여과 시스템에 의한 주사용수 제조시, 상온에서 제조하고, 저장하고, 순환 하게 되므로, 미생물로 이루어진 바이오필름(biofilm)이 생기기 쉬운데 이것은 생균이나 발열성물질의 일종인 엔도톡신(endotoxin)의 근원이 될 수 있다. 따라서 자주 살균하고, 미생물 모니터링을 하여 사용점에서 미생물학적 품질이 적합하도록 관리되어야 한다.

나. 표면안정화 처리

스테인레스 스틸 표면을 가공할 경우, 용접을 통해 기 존재하던 피막을 파괴하여, 부식 방지 기능이 훼손된다. 특히 열이 가해지거나 또는 장기간 금속 표면과 접해 있던 잔존물이 있는 경우 더욱 심하게 훼손된다. 표면안정화는 금속의 부식 방지 표면을 다시 재생시켜 주는 한 가지 방법이며, 표면안정화 처리 이후 세척을 실시해야 한다.

5. 변경관리

밸리데이션이 완료된 시설 및 설비, 시스템 등에 대해 변경이 발생할 경우 변경관리 절차를 따라 진행해야 한다. 해당 변경이 제품의 품질에 미칠 영향에 대해 평가되어야 하며, 이 결과 새로운 밸리데이션 실시 여부 및 실시 수준 등이 결정 된다.

6. 참고 문헌

가. 대한약전 9개정, 의약품각조, 정제수, 주사용수

나. USP monograph, Purified Water, Water for Injection, Pure Steam(2008)

다. USP General Information <1231>, Water for Pharmaceutical Purposes(2008)

라. PDA, Vol. 55, No.5, Sep./Oct. 2001, Supplement TR13

마. Guide to inspections of High Purify Water Systems, 1993. 03

바. ISPE, Baseline Vol. 4, Water and Steam Systems(2008)

사. William V. Collentro, Pharmaceutical Water (System Design, Operation and Validation), 1999

아. 식약청 용역 연구사업: ‘생물학적제제의 제조지원시설(용수, 공조, 환경 등) 관리에 대한 표준모델 연구’, 주관책임자 고려대학교 김찬화교수, 2007년

V. 공기조화장치 시스템

1. 개 요

생물학적제제등은 일반제제와는 달리 생물체, 생물에서 유래한 물질 또는 그 유사합성에 의한 물질을 함유한 의약품으로, 제제 및 제품 특성을 고려하여 제조소나 작업소를 분리 또는 구획하도록 한다. 특히 공기조화장치 시스템을 통해 공급되는 공기로 인한 교차오염 발생 가능성이 있으므로, 필요한 경우 공정 별로 별도의 공기조화장치를 설치하는 것이 바람직하다.

생물학적제제등의 제조를 공기조화장치 시스템 설계, 설치 및 밸리데이션 시 우선적으로 고려되어야 할 사항은 취급하는 미생물 위해성 및 생물안전밀폐등급이 평가되어야 하며, 그 결과에 따라 작업자, 제품, 외부 환경 등이 안전하게 관리되어야 한다. 따라서, 필요한 경우 생물안전캐비닛이나 밀봉 시스템이 고려되어야 할 경우도 있다.

가. 관리 기준 설정시 참고해야 할 문헌

- 1) 실험실생물안전지침(Guideline for Laboratory Biosafety, 정부 간행물 등록번호: 11-1460747-000004-14), 2006년, 질병관리본부 국립보건연구원
- 2) 연구시설 신고 및 허가제조 및 유전자변형 생물체 개발, 실험승인 제도 가이드라인(발행등록번호: 11-1460736-000052-14), 2007년

가) 보건복지부 고시 제 2007-105호 “유전자변형생물체의 국가간 이동등에 관한 통합고시” 별표 9-1호 “연구시설의 설치, 운영기준”과 별표 9-2호 “대량배양 연구시설의 설치, 운영기준”

- 3) ISO 14644 series, “Cleanrooms and Associated Controlled Environments”
- 4) ISO 14698, “Cleanrooms and Associated Controlled Environments – Biocontamination Control”
- 5) Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, CDC and NIH(2007)

나. 공기조화장치 시스템 설계시의 일반적 고려사항

생물학적제제등을 제조하기 위해서는 온도, 상대습도, 환기 및 청정도 등의 제조환경이 적절해야 한다. 이를 위한 공기조화장치 시스템 설계에 앞서, 아래와 같은 제품과 공정의 정보가 확보되어야 하며, 개념설계 단계에서부터 이를 고려하는 것이 바람직하다. 교차오염이나 외부로부터의 공기 유래 오염이 우려되는 경우, 개방형보다는 폐쇄형 시스템 설계를 고려한다. 또한, 공정중 물질이나 완제품이 외부로 노출되어 주변 환경으로부터의 오염이 우려되는 공정의 경우 층류장치(크린부스, 크린벤취 또는 생물안전캐비닛 등)의 설치를 고려해야 한다.

- 1) 제조를 위해 사용되는 미생물 또는 세포주의 미생물학적 위해성 평가
- 2) 개방시스템 공정과 폐쇄시스템 공정 간의 구분
- 3) 각 공정 단계에서의 허용 온도 범위 및 한계
- 4) 습도에 대한 제품의 민감성
- 5) 생물학적 오염물질에 민감한 공정의 확인
- 6) 각 공정 단계에서의 청정도 확인
- 7) 제조공정 간의 차압 또는 공기흐름의 확인

다. 단일품목 생산 시설 또는 다품목 생산 시설

다품목 제조시설의 공기조화장치 시스템 설계시 고려사항은 동시적 생산 또는 캠페인 생산이 이루어지는가에 따라 달라진다.

동일 시설에서 다품목이 동시에 제조되는 동시적생산방식의 경우, 각각의 공정 단계가 제품 간 혼입 우려가 있고, 공기조화장치 시스템을 통한 공기 재순환으로 인해 교차오염의 위험이 있다. 이러한 교차 오염을 방지하기 위해서는 공기 여과 수준, 실간 차압, 환기 횟수 등을 작업장 환경 기준에 반영해야 하며, 설계시 공조기 분리나 환기가 아닌 배기 만이 이루어지도록 설계 해야 한다.

동일 시설에서 다품목이 일정한 시간 간격을 갖고 제조되는 캠페인생산의 경우, 공기조화장치 시스템내의 잔류물로부터 오염이 발생할 수 있다. 따라서, 한 제품 제조 완료후 다른 제품으로의 공정전환 이전에 반드시 오염물질이 제거되었음을 확인한 후 공정이 진행되어야 한다.

2. 공기조화장치 시스템의 밸리데이션

공기조화장치 시스템에 대해 일반적인 밸리데이션 절차인 설계적격성평가, 설치적격성평가, 운전적격성평가, 성능적격성평가 단계별로 진행하며, 그 실시 예는 붙임. 05을 참고한다.

가. 설계적격성평가

설계도면 및 성능규격 또는 상세설계규격 등의 자료 등이 사용자요구규격을 반영하여 설계되었는 지를 평가하고 문서화하는 단계이다. 공기조화장치 시스템은 기본적으로 공기조화장치(Air Handling Unit), HEPA 필터, 덕트, 열 교환기, 보일러 및 운전 관리 시스템 등으로 구성되며, 이 요소들은 서로 적절하게 조화되어서 충분한 성능을 발휘할 수 있어야 한다.

나. 설치적격성평가

공기조화장치 시스템의 설치적격성평가 단계에서는 공기조화장치 시스템의 설치 상태와 이와 관련된 주변 시설의 연결 상태를 평가한다. 설치적격성평가는 공기조화장치 시스템의 운전적격성평가가 시행되기 전에 실시되어야 하고 기록되어야 한다. 설치적격성평가의 주요 평가 사항은 아래의 사항을 참조하되 시스템의 종류 및 상태에 따라 변경하여 적용할 수 있다.

- 1) 시스템의 설치 상태를 도면과 비교, 검토
- 2) 계측기 교정 확인
- 3) 공기조화장치(AHU), 열교환기, 냉각코일, 댐퍼, 공급팬 인버터, HEPA 필터 등 중요 부품의 설치 확인
- 4) 중요 부품의 재질 확인

- 5) 시스템의 구조, 배관 및 덕트 관련 문서 확인
- 6) 공급자의 HEPA 필터의 성적서 확인

다. 운전적격성평가

공기조화장치 시스템에 대한 운전적격성평가는 개별 설비 및 시스템이 예측된 운전범위 내에서 의도한 대로 가동하는 지를 평가하고 문서화하는 단계이다. 주요 평가 사항은 아래의 사항을 참조하되 운영 시스템에 따라 적절하게 변경하여 적용할 수 있다.

- 1) 계측기의 정보 및 교정 유효성 확인
- 2) 표준작업방법서의 작성 및 작업자 교육
- 3) 건물관리 시스템과의 연결성 확인
- 4) 장착된 HEPA 필터 완전성 확인
- 5) 작업실간의 차압유지 확인
- 6) 환기 횟수 및 공기흐름 방향의 확인

라. 성능적격성평가

공기조화장치 시스템의 성능적격성평가는 시스템이 규정된 청정도를 일관성있게 만족하는 제조환경을 제공하고 유지할 수 있는 지를 평가하고 문서화하는 단계이다. 성능적격성평가 단계에서는 설치적격성평가와 운전적격성을 통해 조정되고 확인된 시스템에 대해 검체 채취 장소 등을 포함한 실질적인 환경 모니터링 (예를 들면, 부유입자 및 미생물(부유균, 낙하균, 표면균))을 진행한다. 또한, 청정도를 고려한 아래 사항이 검토되어야 한다.

- 1) 평가항목의 결정
- 2) 샘플링 위치 및 빈도수 결정
- 3) 허용 기준의 설정
- 4) 평가기간의 결정
- 5) 평가중 이탈 및 변경사항 관리

3. 공기조화장치 시스템의 모니터링

가. 청정실의 청정등급

공기조화장치 시스템 설계 시 청정실의 요구 조건에 대해서는 식품의약품 안전청에서 발행된 새 GMP 해설서 (의약품제조 및 품질관리기준)에서 인용된 ‘표 3’을 참조하여 제품 및 공정, 사용되는 미생물의 위해성 등에 적합한 청정등급 및 관리 기준을 설정하고 이를 준수하도록 하여야 한다. 이러한 시스템에 의한 오염을 방지하기 위해 HEPA 필터 등의 성능을 주기적으로 평가하며, 필요 시 교체한다. 또한, 공기조화장치 시스템을 통해 제공되는 작업 환경에 대한 청정도별 온도, 습도, 실간 차압 또는 공기흐름 등을 주기적으로 측정, 기록한다.

표 3. 청정도 관리 기준 ¹⁾

청정도 등급	Class	해당 작업실	구조조건	환기횟수	관리기준 ²⁾
1A	100	<ul style="list-style-type: none"> - 무균조작을 요하고 제균 여과가 안 되는 제제의 원료 칭량, 조제, 충전·밀봉 작업대 - 무균제제의 충전·밀봉 작업대 	<ul style="list-style-type: none"> - 단일방향류 - clean bench/booth/BS C(1B 구역내 설치) - HEPA filter - 온·습도 조절 	<ul style="list-style-type: none"> - 수직형: 약 0.3m/sec - 수평형: 약 0.45m/sec - 600 회/hr 	<ul style="list-style-type: none"> - 최대생균수 낙하균: 1 개/4hr(Φ9cm) - 부유균: 1 개/m³ - 무균복장
1B	10,000	<ul style="list-style-type: none"> - 무균조작을 요하나 제균여과가 되는 제제의 원료 칭량, 조제 - 무균제제의 작업실 및 무균작업에 필요한 관리구역 - 무균작업 전용의 갱의실 및 준비실(Air lock) - 무균제제 제조용 폐쇄형시설(isolator 등) - 무균제제용 세척멸균용기 출구 	<ul style="list-style-type: none"> - 비 단일방향류 - pre+ med+ HEP A filter - 온·습도 조절 	- 30 회 이상	<ul style="list-style-type: none"> - 최대생균수 낙하균: 5 개/4hr(Φ9cm) - 부유균: 10 개/m³ - 무균복장 - 원료·자재의 외부 소독 반입
2	100,000	<ul style="list-style-type: none"> - 중앙칭량실 - 비무균제제의 조제, 충전, 폐색 작업실 - 무균제제의 용기 세척실 - 반제품 보관실 - 원료의약품 제조의 중요공정 작업실 - 직접포장실 	<ul style="list-style-type: none"> - 비 단일방향류 - pre+ med(필요 시+ HEPA) filter - 분진발생작업실: 주변 양압 및 집진시설 	- 최소 20 회/hr	<ul style="list-style-type: none"> - 최대생균수(생균 수 관리제제 작업실) 낙하균: 50 개/4hr - 부유균: 100 개/m³ - 전용복장

청정도 등급	Class	해당 작업실	구조조건	환기횟수	관리기준 ²⁾
3	—	- 청정도 1•2 이외의 작업소 - 일반포장실 - 보관소	- prefilter - 온도 관리	- 환기	- 갱의, 수세 - 원료•자재의 외부 청소 반입

1) 출처: 새 GMP 해설서 (의약품제조및품질관리기준) (2008년)

2) US FDA 2004 : Sterile drug products processed by Aseptic Processing

3) 작업시의 관리 기준을 의미함.

나. 모니터링시 고려사항

시스템의 성능적격성평가가 완료되면, 공기조화장치 시스템에 대한 일상 모니터링을 시작한다. 환경모니터링 데이터의 일상적, 주기적 검토와 분석은 공정 안정성을 확보하기 위해 필수적이다.

보통 성능적격성평가는 광범위한 시험 항목 및 강화된 검체 채취 주기 및 빈도로 일반 모니터링 주기보다는 짧게 수행된다. 그러나 일상 모니터링은 설비가 지속되는 동안 연속적으로 이루어지므로 보통 초기 적격성평가보다는 간소화된 검체 채취 주기로 실시할 수 있다. 위험요소 분석 또는 성능적격성평가 자료에 근거한 일상 모니터링 프로그램에는 최소한 아래 사항이 포함되도록 계획한다. 환경 모니터링을 위한 검체 채취 위치 선정과 주기는 붙임. 06을 참고한다. 일상 모니터링의 자료는 계절에 따른 변화, 제조, 유지 관리, 청소 활동 등의 영향을 반영한다.

- 1) 수행될 시험 항목 및 그에 대한 검체 채취 위치
- 2) 검체당 채취되어야 할 최소 검체량
- 3) 측정 주기
- 4) 검체 채취당 필요한 측정 횟수
- 5) 허용기준, 경고 및 조치 수준

모니터링 기간 동안에 발생한 관리 기준에 대한 이탈이 관리되어야 한다. 시스템 관리의 효율성을 높이기 위해 허용 기준외에 경고수준과 조치수준을 설정하여 관리하는 것이 필요하다.

경고수준 및 조치수준은 모니터링 프로그램 관련 가이드라인이나 과거의 데이터에 근거하여 설정한다. 경고수준과 조치수준 설정을 위한 일반적인 접근방법은 붙임. 04을 참고한다. 경고수준과 조치수준의 관리는 문서화된 절차에 따라 진행하고 일관적이면서 잘 변하지 않는 방법을 사용한다. 일관성을 갖추기 위해서는 논리가 뒷받침되어야 한다. 어떠한 조사가 진행되었는지, 적당한 후속 절차가 진행되었는지를 문서화해야 한다.

다. 허용기준

공기조화장치 시스템의 품질규격은 관련된 국·내외 규정을 참조하여 설정하고 작업실과 직접 연결이 되는 경우 해당 작업실의 청정등급 기준에 따른다.

4. 공기조화장치시스템의 유지보수

시스템을 초기 검증된 상태로 유지하기 위해 적절한 유지 보수 프로그램을 마련하고 시행해야 한다.

유지 보수 프로그램에는 기기 및 설비의 구입으로부터 관리에 이르기까지 절차가 준비되고, 연간 유지 보수 계획을 포함해야 한다. 기기 및 설비에 대한 점검 및 부속품 교체는 연간유기보수계획에 따라 점검 및 교체하는 것이 바람직하다. 특히 HEPA 필터 교체 등과 같은 시설에 중요한 효과를 줄 수 있는 활동시 추가적인 시험을 통해 초기 검증된 상태가 유지되고 있음을 확인하고 문서화되어야 한다.

5. 변경관리

제조용수 시스템의 5. 변경관리 부분을 참고한다.

6. 참고 문헌

가. 약사법 시행규칙

나. 새GMP 해설서 (의약품제조 및 품질관리기준), 식품의약품안전청, 2008

다. 生物學的製劑 製造工程 밸리데이션 가이드라인, 식품의약품안전청, 2003

- 라. 식품의약품안전청고시 제2008-5호, 의약품등 밸리데이션 실시에 관한 규정, 2008
- 마. 실험실생물안전지침(Guideline for Laboratory Biosafety), 정부간행물 등록번호: 11-1460747-000004-14, 질병관리본부 국립보건연구원
- 바. 연구시설 신고 및 허가제도 및 유전자변형 생물체 개발, 실험승인제도 가이드라인, 발행등록번호: 11-1460736-000052-14, 보건복지부 질병관리본부
- 사. 유전자변형생물체의국가간이동등에관한통합고시, 보건복지부 고시 제2007-105호
- 아. AIDE-MEMOIRE INSPECTION OF UTILITIES, PI 009-3, 2007
- 자. Fundamentals of a Microbiological Environmental Monitoring Program, PDA Environmental Task Force, Vol. 44, Supplement 1990
- 차. Good manufacturing practice (GMP) Guidelines, EudraLex – Vol. 4, European Commission
- 카. ISO 14644, Cleanrooms and Associated Controlled Environments
- 타. ISO14698, Cleanrooms and associated controlled environments – Biocontamination control
- 파. ISPE Baseline Vol. 6, Biopharmaceutical Manufacturing Facilities, 2004
- 하. ISPE Baseline Vol. 5, Commissioning and Qualification, 2001
- 거. PDA Technical Report No. 13, Fundamentals of an Environmental Monitoring Program, 2001
- 너. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention and National Institutes of Health, 2007
- 더. Laboratory Biosafety Manual, Third Edition, WHO, 2004
- 러. 식약청 용역 연구사업: ‘생물학적제제의 제조지원시설(용수, 공조, 환경 등) 관리에 대한 표준모델 연구’, 주관책임자 고려대학교 김찬화교수, 2007년

VI. 가스 시스템

1. 개 요

생물학적제제등의 제조 시 주로 사용되는 가스에는 대표적으로 압축공기와 질소가 있으며, 이 외에도 산소 또는 이산화탄소 등이 있다. 중앙의 제조 시스템으로부터 제조된 후 사용점으로 공급되는 압축공기를 제외하고는 대부분의 청정가스류는 외부로부터 구입하여 사용한다. 가스의 순도와 기준은 사용 공정 또는 제품에 대한 영향을 평가하여 사용 공정 또는 제품의 요구사항(예: 무균, 비무균 등)에 적합하도록 설정한다.

일반적으로 청정가스 시스템 설계시 아래 항목들을 고려하여야 하나, 반드시 이에 국한되지는 않는다.

가. 역류방지 및 안전

나. 제품과의 직접 접촉 여부

- 1) 제품의 품질 요구사항에 적합한 순도 및 규격
- 2) 무균제품에 사용될 경우, 사용점의 제균필터 및 입자제거를 위한 전단의 프리필터

다. 공급 시스템

- 1) 사용 및 검체 채취 용이성
- 2) 사용 배관의 재질 및 내·외부 소독제와 가스간의 친화성
- 3) 배관 내부의 표면 거칠기
- 4) 파이프 연결 방법 및 그에 따른 요구조건, 특히 용접에 의한 연결시 용접상태 등
- 5) 사용 필터의 교체 및 완전성시험 주기 설정
- 6) 청정 가스류의 품질 규격(예를 들면, 순도, 수분 또는 이슬점, 탄화수소 함량, 오일함량, 부유입자, 부유균 등)을 모니터링하기 위한 시스템의 구축

2. 가스 시스템 밸리데이션

해당 가스에 대한 품질 규격을 포함하는 사용자요구규격서를 작성해야 하며, 밸리데이션의 일반적 절차를 따라 설계적격성평가, 설치적격성평가,

운전적격성평가, 성능적격성평가를 단계별로 진행한다.

가. 설계적격성평가

각 구성요소 및 전체 청정가스 시스템에 대한 사용자요구규격, 성능규격과 설계규격을 검토하여 적합하게 설계되었음을 검토하고, 문서화하는 단계이다.

나. 설치적격성평가

가스 시스템의 설치 및 연결 상태 등이 도면 및 관련 문서와 일치하는 가를 확인하기 위한 단계로 아래 시험 항목을 포함하여야 하나, 반드시 이에 국한되지는 않는다.

- 1) 제조, 저장, 공급시설 등의 준공도면 및 관련도면 확인
- 2) 각 구성요소의 확인
- 3) 중요 계측기의 교정 확인
- 4) 재질 성적서

다. 운전적격성평가

청정가스 시스템이 일반 작업 조건 및 최악조건에서의 운전 및 작동이 설계 규격과 일치하는 가를 확인하기 위한 것이나, 반드시 이에 국한되지는 않는다.

- 1) 계측기 교정
- 2) 중요 설비에 대한 수용 능력 시험(예: 압축공기 시스템의 경우, 건조기의 처리 용량)
- 3) 표준작업방법서 확인 및 작업원 교육

라. 성능적격성평가

해당 시스템이 정해진 작업조건에 따라 운전되었을 때, 요구되는 품질수준에 적합한 가스를 일관성있고 연속적으로 제조 및 분배할 수 있는가를 평가하는 단계로, 일반적으로 압축공기 시스템에 대한 성능적격성평가 항목으로 아래 항목 등을 참고하며, 가스별 특징을 고려하여 변경 적용이 가능하다.

- 1) 수분 또는 이슬점

- 2) 오일함량
- 3) 사용점의 청정등급과 동일 수준의 부유입자측정 및 부유균 시험

3. 가스 시스템의 모니터링

가. 가스의 품질 규격

가스의 종류 및 사용 목적에 따라 적절한 품질 규격, 검체 채취 주기 등을 설정하여 모니터링 한다.

일반적으로 제조를 위해 사용되는 가스의 품질규격은 아래와 같으나, 반드시 이에 국한되지는 않는다.

표 4. 압축공기 품질규격의 예

항목	압축공기 기준
수분	< 1000 ppb ¹⁾
이슬점	-20 ℃ ²⁾
오일 함량	< 1 mg/m ³ ¹⁾
미생물	(제조소 청정도 등급에 따름) ¹⁾
부유입자	(제조소 청정도 등급에 따름) ¹⁾

1) PDA, Fundamentals of an Environmental Monitoring Program, Technical Report No. 13, Revised, Sep./Oct. 2001

2) ISO 8573-1 'Compressed air part 1: Contaminants and purity classes 에서 제시한 Class 3 에 해당하는 수치임.

나. 검체 채취

압축공기의 경우 검체 채취는 사용점에서 이루어져야 한다. 검체 채취의 주기는 사용 목적, 품질 규격, 사용 빈도 등을 고려하여 적절하게 설정하되, 분기 혹은 반기 1회 정도가 적당하다.

다. 경고 및 조치 수준: 청정 가스 시스템도 용수 시스템의 3. 다,에 준하여 관리되어야 한다.

4. 가스 시스템의 유지보수

제작사의 권고나 자사의 관리 규정에 따라 동일 규격의 부품을 교체하거나, 가스 종류 및 사용 목적 등에 따라 시설, 설비 또는 시스템의 구성요소를 포함하는 주기적인 점검을 통해 그 성능이 유지되고 있음을 확인해야 한다.

특히 가스의 무균성을 보증하는 여과용 필터는 주기적으로 교체 및 그 완전성을 확인해야 한다.

5. 변경관리

제조용수 시스템의 5. 변경관리 부분을 참고한다.

6. 참고 문헌

- 가. ISPE Baseline Vol.1, Active Pharmaceutical Ingredients, Second Edition/June 2007
- 나. AIR, MEDICINAL, EUROPEAN PHARMACOPOEIA 6.0, Vol. 2, p.1118
- 다. ISO 8573-1 'Compressed air part 1: Contaminants and purity classes, 2001
- 라. Regulations Governing Gas Used in Pharmaceutical Production, PHARMACEUTICAL ENGINEERING, Vol.24 No.6, 2004
- 마. Process Gases and Distribution Systems in Pharmaceutical Production, PHARMACEUTICAL ENGINEERING, Vol.28 No.1 2008
- 바. 식약청 용역 연구사업: '생물학적체제의 제조지원시설(용수, 공조, 환경 등) 관리에 대한 표준모델 연구', 주관책임자 고려대학교 김찬화교수, 2007년

붙임 1. 제조공정별 사용용수의 예시

1. 생물학적제제 등의 제조공정 단계에서의 특정 사용 용수의 예는 다음 표와 같다. 사용되는 용수는 제품의 품질에 어떠한 영향을 미치는가에 대한 위험요소 평가 후 선정되는 것이 바람직하다.

번호	제조 공정	사용 제조용수
1	생물학적제제등 원료의약품 발효 또는 배양 공정	정제수
2	생물학적제제등 원료의약품 정제공정	정제수* 또는 주사용수
3	생물학적제제등 무균 원료의약품제조 용수	주사용수

* 최종 제품의 제제 특성에 따라 다르게 분류될 수 있으며, 완제공정에서의 추가 정제 공정이 있는가 여부도 확인되어야 함.

2. 생물학적제제 등의 제조에 사용되는 기기, 용기, 마개의 세척에 사용되는 용수의 예는 다음의 표와 같다. 일반적으로 기기, 용기, 마개의 최종 세척액은 API의 제조 최종단계, 또는 의약품의 첨가제로 사용되는 용수와 동일한 품질을 사용한다.

제품 형태	기기•용기•마개의 세척	용수의 최소 품질
중간공정물질과 API(원료의약품)	초기 세척(Initial rinse)	상수
비무균 의약품		상수
무균 의약품		정제수
API(원료 의약품)	최종 세척(Final rinse)	API와 동일한 품질의 용수
비무균 의약품		제조용수의 품질은 그 품질에 적합한 용수 사용
무균 의약품-비 주사제		제조용수의 품질은 그 품질에 적합한 용수 사용
무균 의약품-주사제		주사용수

붙임 2. 제조용수 시스템에 대한 대표적 구성요소 대한 예시

1. 전처리 시스템

가. 여과

여과 장치는 여러 가지 구조로 다양하게 응용되며 제거 효율은 다양하다. 대형 수 처리 시스템에 쓰이는 과립형 무연탄, 석영 또는 모래 같은 거친 여과재와 소형 수 처리 시스템에 쓰이는 텍스 카트리지에서 극미세 이물까지 제거하는 멤브레인 필터까지 다양하다. 단위 공정이나 전 시스템 구조는 여과재의 타입과 그것을 어느 공정에 두느냐에 따라 폭 넓게 달라진다. 과립형 또는 카트리지 필터는 예비 여과(pre filtration)에 사용하여 시스템에 공급되는 원수의 고형 오염 물질을 제거하여 이후 시스템의 구조물이 오염되는 것을 막아 성능을 확보하고 그 수명이 짧아지는 것을 방지한다. 텍스 필터의 성능에 영향을 미치는 설계상 또는 운전상의 문제로는 여과재의 채널링 현상, 앙금으로 인한 여과재 폐색, 미생물 성장, 여과재 유실 등이 있다. 관리 사항으로는 수압과 유량 모니터링, 역세, 위생처리 및 여과재 교체 등이 있다. 여과재의 크기를 잘 설계하여 유속이 부적절하여 발생하는 채널링과 여과재 유실을 막아야 한다.

나. 활성탄 여과상

활성탄은 분자량이 작은 유기 화합물, 염소 화합물 같은 산화제를 흡착하여 제거한다. 활성탄은 일정 수준까지 수질을 유지함은 물론 이후 시스템 내의 스테인레스 스틸 표면, 수지나 멤브레인과의 반응하는 것을 막아주는 데 쓰인다. 활성탄 여과상을 운전함에 있어 주의할 문제는 넓은 표면적으로 인해 미생물 번식의 가능성이 크며, 원수가 고르게 공급되지 않을 경우 수로 채널을 형성으로 인한 성능저하, 처음 상태와 동일하게 활성화할 수 없음을 고려해야 하며, 그로 인해 세균증식, 엔도톡신의 증가, 유기 화합물, 미세한 탄소 입자 등을 분산할 가능성이 있다. 관리 사항으로는 높은 유속을 유지, 높은 온도의 물 또는 증기로 살균, 역세, 흡착 능력 시험, 활성탄 교체 등이 있다. 활성탄 여과 상 대신에 화학 첨가제나 재생 가능한 유기물질 포착 장치 같은 대체 기술을 쓰기도 한다.

다. 유기물질 포착 장치 (Organic scavenging devices)

유기물질 포착 장치로는 유기물질과 엔도톡신 물질을 제거하는 능력이 있는 거대 분자 양이온교환 수지가 쓰인다. 이들은 살균 능력이 있는 적당한 알칼리 용액으로 다시 활성화할 수 있다. 조작할 때는 포착능력을 고려하고, 미세한 수지 조각을 발생한다는 점에 주의하여야 한다. 관리 사항으로는 이 장치에서 나온 용수를 시험하는 외에 성능을 모니터링하고 미세 수지를 제거하기 위하여 그 다음 단계에 필터를 장착하는 방법 등이 있다.

라. 연수장치

역삼투막, 탈 이온 칼럼이나 증류 장치와 같은 후속 장치의 성능을 방해하는 칼슘이나 마그네슘과 같은 양이온을 제거하기 위하여 연수 장치를 사용한다. 연수 수지는 소금물로 재생할 수 있다. 연수장치를 사용할 때는 수지에 미생물 증식 가능성이 있고, 유속 및 고른 분배가 이루어지지 않을 경우 채널형성으로 인한 성능 저하, 수지로부터 유래된 유기물질로 인한 오염 가능성, 수지상이 분리될 수도 있다는 점, 재생시 소금물로부터의 오염 등에 주의해야 한다. 관리사항으로는 용수의 연속적 순환, 주기적으로 수지 및 재생 구성요소를 포함한 위생처리 할 것, 추가적인 자외선이나 염소 처리와 같은 미생물제거 장치 활용, 적절한 재생 주기 설정, 연수화 장치 후단의 정도 모니터링, 미세 수지 조각 제거를 위한 여과기 장착 등이 있다.

2. 이온제거 및 증류 관련 구성요소

가. 탈이온 장치(Deionization: DI)

탈이온 장치 시스템에 쓰이는 수지는 주기적으로 산과 알칼리로 다시 활성화시켜줘야 한다. 이들 활성화제는 모두 미생물을 죽이는 능력이 있어 미생물 억제 수단의 하나가 된다. 양이온 교환 수지와 음이온 교환 수지를 분리한 장치도 있고 혼합한 장치도 있다.

전기적 탈이온화 장치(Electrodeionization: EDI) 시스템은 혼합 수지상, 반투과막 및 연속 작업(생성물과 폐기물 농축)과 연속 활성화를 위한 전기 공급 장치로 이루어져 있다. 수지는 도체의 역할을 하여 포획한 양이온과 음이온을 전기적 힘으로 수지와 막을 통과시켜 농축하고 폐기시스템으로 보내 제거한다. 이 전기적 힘은 또한 수지 부분에 있는 용수를 수소이온과 히드록사이드 이온으로 분해하여 활성화제를 첨가하지 않고도 연속적으로 다시 활성화할 수

있다.

전기 투석 장치 (Electrodialysis : EDR)도 비슷한 공정으로 용수에서 이온을 분리하고 농축하여 제거하는 데 단지 전기와 선택적인 반투막 만을 쓴다. 그러나 이 장치는 이온 제거와 전기 흐름을 촉진하는 수지가 없기 때문에 전기적 탈이온화 장치(Electrodeionization: EDI) 보다 덜 효과적이다. 또한 전기 투석 장치(Electrodialysis : EDR)는 적정 성능을 유지하기 위하여 주기적으로 극을 바꿔주고 수세를 해줘야 한다. 이들 여러 가지 형태의 탈 이온 장치와 관련하여 주의해야 할 사항으로는 미생물 및 엔도톡신 오염을 억제하는 일, 수지나 멤브레인에 대한 화학 물질 첨가제의 영향, 수지의 유실, 파손 또는 오염 등이 있다. 또 재 활성화 주기, 채널 형성, 혼합상을 다시 활성화할 때 수지를 완전히 분리할 것, 혼합상을 혼합할 때 불어넣는 공기에 의한 오염 등을 주의해야 한다.

여러 가지 다양한 관리 사항이 있지만 특히 중요한 사항으로 용수를 순환시킬 것, 자외선을 이용하여 미생물 생장을 억제할 것, 전도도를 모니터링할 것, 수지를 시험할 것, 수지를 혼합할 때 사용하는 공기를 여과할 것, 생균수를 모니터링할 것, 미생물 생장을 최소화하고 억제하기 위하여 자주 수지를 다시 활성화시킬 것, 용수의 공급을 적절하게 유지하기 위하여 장치의 크기를 조정할 것, 높은 온도를 유지할 것 등이 있다.

나. 역삼투법 (Reverse Osmosis : RO)

역삼투란 반투막을 사이에 두고 상당한 압력을 걸어 용수를 통과시켜 화학 및 미생물학적으로 수질을 향상시키고 엔도톡신을 제거하는 것이다. 공급되는 용수에 따라 전 처리 장치와 본 처리 장치 구조를 설계해야 한다.

역삼투 장치를 설계하고 작동하는 데 유의해야 할 점으로 박테리아와 소독제에 대한 멤브레인의 감도, 멤브레인의 오염, 멤브레인 완전성, 실(seal) 완전성 및 폐기하는 물의 양 등이다. 관리 방법으로는 용수의 흐름을 적절히 전 처리해줄 것, 적당한 재질의 멤브레인을 선택, 완전성 시험, 행균작용(flushing action)을 원활하게 하기 위하여 멤브레인을 나선형으로 감는 등 구조에 유의하며, 주기적으로 살균한다. 압력차, 전도도, 생균수, 총 유기 탄소량을 모니터링할 것 등이 있다. 역삼투 장치 구조를 단일 처리공정에서 병렬 처리구조, 폐기 처리구조, 이중 처리구조 및 결합

구조 등으로 확장 발전시킴으로써 용수의 품질과 효율을 높일 수 있다. 예를 들면 이중 처리구조(two-pass design)를 채택함으로써 신뢰도와 품질과 효율을 개선할 수 있다. 역삼투장치는 단독으로 사용하거나 탈이온 장치(Deionization: DI)나 전기적 탈이온화 장치(Electrodeionization: EDI)를 병행하여 작업성과 품질 수준을 높이고 있다.

다. 초여과 (Ultrafiltration : UF)

초여과 방법은 반투막을 사용하는 또 다른 기술의 하나이다. 역삼투와는 달리 삼투압에 의해서가 아니고 물리적 강제 분리 방식이다. 막의 여과 능력에 의하여 거대 분자 물질과 엔도톡신 물질과 같은 미생물학적 불순물을 제거한다. 이러한 기술은 중간 이후 최종 정제 과정에 적합하다. 역삼투 장치와 마찬가지로 다른 단위 장치와 시스템 전체구조에 따라 그 성능이 크게 좌우된다. 주의해야 할 사항으로는 멤브레인 재질이 소독제에 대한 내구성, 멤브레인 완전성, 이물이나 미생물에 의한 오염, 카트리지에 잔류하는 오염원 및 실(seal) 완전성 등이 있다. 관리 방법으로는 살균, 멤브레인 표면의 세척, 완전성 시험, 일정 주기마다 카트리지 교체, 공급수의 온도를 적정온도로 조절, 총 유기 탄소량을 모니터링하고, 차압이 유지되는 것을 확인해야 한다. 각기 장치를 병렬 구조로 할 것이냐 직렬 구조로 할 것이냐에 따라 운영 방법이 다양해진다. 보조 장치(back-up or standby units)에 용수가 머물러 있게 되면 미생물이 서식할 수 있으므로 주의해야 한다.

라. 증류 (Distillation)

증류란 열을 가하여 수증기로 만들고 증기 중의 물방울을 제거한 다음 응축시켜 화학적으로, 미생물학적으로 정제하는 방법이다. 단일 처리(single effect), 복합 처리(multiple effect) 및 증기 압축(vapor compression) 등 여러 가지 구조가 있다. 효율성이 높고 처리 용량이 크기 때문에 후자의 두 가지가 널리 쓰인다. 주의해야 할 사항으로는 불순물이 그대로 유입되는 일, 기화장치가 넘치는 일, 용수가 정제하는 일, 펌프와 압축장치의 실(seal) 구조, 작동을 시작할 때와 가동 중의 전도도 등이다. 관리 방법으로는 물방울을 확실히 제거할 것, 수동 또는 자동으로 수위를 표시할 것, 위생펌프(sanitary pump)와 위생 압축장치(sanitary compressor)를 쓸 것, 배수를 잘 할 것, 증기배출 제어(blow down control), 전도도

감지기를 써서 수질이 적합하지 않으면 자동적으로 배수라인으로 흘러보낼 것 등이다.

3. 저장 시스템

가. 저장 탱크 (Storage tank)

용수 분배 시스템에서 저장 탱크는 수 처리 장치의 용량에 맞춰 설치하여야 한다. 수요에 맞춰서 지속적으로 공급하면서 유지보수가 가능해야 한다. 설계하고 운영함에 있어 바이오필름이 형성되지 않도록, 가능한 한 부식되지 않도록, 탱크를 화학 물질로 소독할 수도 있도록, 기계적으로 기밀성을 확보할 수 있도록 고려해야 한다. 밀폐된 탱크 내면을 광택 처리하고 상부에 살수가 가능하게 하여 부식과 미생물 성장을 억제하고 열처리나 화학 처리로 살균 할 수 있다. 저장 탱크는 수위가 오르내리는 것을 보상하기 위하여 벤트(vent)가 필요하다. 소수성 제균용 멤브레인 필터를 대기압 벤트에 장착하거나 멤브레인으로 여과한 압축가스로 가압하는 시스템(automatic membrane-filtered compressed gas pressurization and venting system)을 쓸 수도 있다.

4. 그 밖의 용수 품질 유지를 위한 추가 구성 요소

가. 자외선 (Ultraviolet)

분배시스템 내에 설치하여 순환되는 제조용수 내의 미생물을 살균력이 있는 210nm에서 310nm의 자외선을 이용하여 제거하는 장치를 말한다.

자외선 장치의 효과는 용수의 품질, 빛의 강도, 용수의 유속, 접촉시간과 존재한 세균 형태에 따라 결정되며 적절한 주기로 자외선의 감도를 측정하여 필요에 따라 교체해야 한다.

나. 오존 (Ozone)

분배시스템 내에 설치하여 순환되는 제조용수 내의 미생물을 화학적 반응을 통하여 미생물을 파괴하는 오존을 이용하여 제거하는 장치를 말한다. 분배시스템 내의 오존의 농도가 일정하도록 연속적으로 투입되어야 한다. 사용지점에서는 오존이 존재하지 않아야 하며, 이를 위하여 254nm의 자외선이 사용된다.

일반적으로 저장탱크 내 오존 농도를 0.1ppm에서 0.5ppm으로 유지하며 제거를 위한 분배시스템 내에 자외선 장치를 이용한다.

분배시스템의 위생처리를 위해 제조용수를 사용하지 않는 기간 동안

자외선 장치를 정지시켜 오존이 분배시스템을 통하여 순환되도록 할 수 있다. 바이오필름을 제거하기 위한 주기적인 위생처리의 경우 오존 농도는 일반적으로 1ppm이 되어야 한다. 위생처리 후 사용 전에 오존의 제거를 위해 자외선의 조사는 일반적 2 ~ 3회 실시되어야 하고 사용지점에서 오존의 존재여부를 확인하여야 한다.

5. 분배 시스템(Distribution System)

분배 구조는 순환시키거나 시스템을 주기적으로 세척(flushing)하여 용수가 지속적으로 순환되어야 하고 이러한 시스템이 관리하기가 쉽다. 펌프는 바이오필름 형성을 최대한 지연시키기 위하여 완전한 난류를 이루며 순환 시킬 수 있도록 설계되어야 한다. 각 구조 장치와 분배 라인에 배수 부분까지 기울기(예: 저변 100에 대한 1~2 높이의 기울기)를 유지하여 연결시켜 배수가 완전하도록 해야 한다. 높은 온도에서 용수를 순환시키는 분배 시스템에서 데드 렉(dead leg)이나 흐름 상태를 좋지 않게 하는 일은 절대 피해야 한다.

실은 분배 시스템에서는 시스템 내 빈 공간이 생기지 않도록, 완전한 배수가 이루어지도록 특히 주의해야 한다. 일단 분배 시스템의 루프 밖으로 나갔던 용수가 다시 들어 와서는 안 된다. 저장 탱크 및 기타 순환하여 돌아오는 지점 등에는 가급적 검체채취 밸브를 장착하여 용수의 품질을 확인할 수 있도록 한다.

사용지점에 용수를 공급하는 밸브들은 기본적인 검체채취 지점이다. 주 생산 설비나 기타 보조 설비에 용수를 공급하도록 직접 연결할 때는 수처리 시스템으로 물이 역류되지 않도록 특히 주의해야 한다. 분배 시스템은 미생물을 억제하기 위해 살균이 가능하도록 해야 한다.

붙임 3. 제조용수 시스템의 주요 적격성평가 실시 사례

아래의 주요 적격성평가 실시 사항은 시스템의 종류 및 상태에 따라 변경하여 적용할 수 있으며, ISPE, Baseline Pharmaceutical Engineering Guide, Vol. 5, “Commissioning and Qualification”의 Appendix 01. (2001 년)을 참고하였다.

1. 설치적격성평가

평가 항목	평가 내용
도면 및 문서 확인	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 중요 구성요소의 P&ID 확인 ✓ 용접 관련 문서 확인 ✓ 표면안정화 문서 확인 ✓ 재질 확인 ✓ 중요 구성요소에 대한 루프(loop) 확인 ✓ PLC 관련 문서 확인(적용될 경우)
설치 상태 확인	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 배관 기울기, 데드 레그(dead-leg), air break 등에 대한 문서 확인 ✓ 검체 채취 밸브의 위치 적절성 또는 접근 용이성 확인
교정 확인	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 교정 유효성 및 교정 성적서 확인

2. 운전적격성평가

평가 항목	평가 내용
교정 확인	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 교정 유효성 및 교정 성적서 확인
컨트롤 시스템 확인	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 로컬 컨트롤 패널 또는 오퍼레이터 인터페이스 시험 ✓ 컨트롤 루프 시험 ✓ 경보장치(알람) 시험 ✓ 인터락 또는 연동장치 시험 ✓ 전력/통신 차단 시험 ✓ 보안(Security) 시험
정상 가동 상태 확인	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 정상 또는 비정상 (정전 또는 이상 발생시) 가동

평가 항목	평가 내용
	상태 점검 및 시험 ✓ 증류장치의 가동상태, 제조용수 생산능력 점검 및 시험 ✓ 스팀 멸균 및 살균 시험 ✓ 압력 및 온도 유지 확인 시험(특히 제조용수 저장 시스템에 대한) ✓ 전체 시스템에 대한 작업변수 확인
표준작업절차서 확인	✓ 관련 절차 초안 유무 및 적절성 검토

3. 성능적격성평가

평가 항목	평가 내용
품질 규격 확인	✓ 전처리 단계 검체 시험 ✓ 제조용수 및 청정증기 검체 시험 <ul style="list-style-type: none"> ◆ 총유기탄소 시험 ◆ 전도도 시험 ◆ 미생물 시험 ◆ 엔도톡신 시험(품질규격이 있는 경우)

붙임 4. 경고 및 조치수준 설정을 위한 일반적 접근법

1. Cut off- value 접근법

특정 위치에 대한 모든 시험 결과를 히스토그램으로 정리하고 배열하였을 때, 선택된 값보다 경고수준은 1%, 조치수준은 5% 높은 값으로 설정한다. 또는, 다른 백분위수를 사용한다. 최근 100개의 모니터링 결과를 선택한 후, 95번째와 99번째에 해당하는 값을 사용하여 경고 및 조치수준을 설정하는 방법.

2. 정규분포(Normal distribution) 접근법

많은 량의 데이터가 있는 경우에 흔히 적용된다. (포아송 분포는 적은 량의 데이터를 위해 사용된다.) 데이터의 평균(μ)과 표준편차(σ)를 구한 후, 경고수준은 $\mu + 2\sigma$ 를, 조치수준은 $\mu + 3\sigma$ 로 설정한다.

3. Non-parametric tolerance limit 접근법

전형적인 정규분포를 따르지 않고, 특히 0에 많이 치우친 결과를 나타내는 환경 모니터링 데이터에 활용될 수 있다. 경고수준은 $\gamma=0.95$, $P=0.95$ 의 공차 한계(Tolerance limit)를 적용하여 설정하고, 조치수준은 $\gamma=0.95$, $P=0.99$ 의 공차 한계(Tolerance limit)를 적용하여 설정한다.

상기의 접근법 이외에도 이항분포, 포아송 분포, 와이블 혹은 지수분포 등에 근거한 많은 모델들이 가능하며, 해당 데이터에 가장 적합한 분포 모델을 결정한다.

붙임 5. 공기조화 시스템의 주요 적격성평가 실시 사례

아래의 주요 적격성평가 실시 사항은 시스템의 종류 및 상태에 따라 변경하여 적용할 수 있으며, ISPE, Baseline Pharmaceutical Engineering Guide, Vol. 5, “Commissioning and Qualification”의 Appendix 01. (2001 년)을 참고하였다.

1. 설치적격성평가

평가 항목	평가 내용
도면 및 문서 확인	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 준공 도면 확인 ✓ 구조, 배관 및 덕트 관련 문서 확인 ✓ HAPA 필터의 완전성 시험 보고서 확인 ✓ 제조지원시설 설치 문서 확인
중요 부품 설치 확인	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 중요 부품 설치 확인: 공기조화장치(AHU), 열교환기, 냉각코일, 댐퍼, 공급팬, 인버터, HEPA 필터 등등
교정 확인	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 교정 유효성 및 교정 성적서 확인

2. 운전적격성평가

평가 항목	평가 내용
교정 확인	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 교정 유효성 및 교정 성적서 확인
표준작업절차서 확인	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 관련 절차 초안 유무 및 적절성 검토
컨트롤 시스템 확인	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 경보장치(알람) 시험 ✓ 인터락 또는 연동장치 시험
휴지(static) 또는 작업(dynamic) 상태에서의 가동 상태 확인	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 온도 및 상대습도 확인 ✓ 측정장치 정보 확인 ✓ 차압 확인 ✓ 공기 방향 확인

붙임 6. 환경모니터링을 위한 검체 채취 주기 및 위치선정 예

1. 환경모니터링의 주기

환경모니터링 주기는 각각의 중요 구역의 환경이 최종 제품에 미치는 영향을 평가하여 설정하며 그 예는 다음과 같다. 주기는 해당 작업실에 작업이 있는 경우를 기준으로 하고 적격성확인 후의 경향분석을 통해 모니터링 주기의 변경이 가능하다.

청정등급	부유입자	부유균	낙하균	표면균
1A	연속측정 또는 매 작업 시 ¹⁾	매 작업 시 또는 자주 ²⁾	자주 ²⁾	작업 후
1B	매 작업 시	매 작업 시 또는 자주 ²⁾	자주 ²⁾	작업 후
2	작업 전/후	주1회	주1회	주1회

주1. 미국은 매 작업 시 유럽의 경우 연속 측정을 권고함

주2. 공정 내내 일정 주기 (작업 전,중,후 또는 다른 주기)로 모니터링

2. 부유입자의 모니터링 위치 선정 계산

부유입자의 위치 선정은 국제표준(ISO) 계산법을 참조하여 검체 채취 위치의 개수를 계산한다.

$$N (\text{검체채취 위치의 개수}) = \sqrt{A}$$

N: 검체 채취가 되어야 할 최소 개수 (소수점 이하 수치를 가진 개수의 경우는 그 다음 정수로 올려서 계산)

A: 검체 채취가 이루어져야 할 장소의 면적 (m²),

단일방향류 공기흐름의 경우 공기 흐름의 수직 방향의 단면적을 사용

계산법에 의거 선정된 검체 채취 위치의 개수를 결정한 다음 공정의 특성, 청정도 등급의 관리 상태 등을 감안하여 위치를 결정한다. 결정된 위치에서 적합성 시험 등을 실시하여 일상적 모니터링의 개수 및 위치를 결정한다.

붙임 7. 압축공기 시스템의 주요 적격성평가 실시 사례

아래의 주요 적격성평가 실시 사항은 시스템의 종류 및 상태에 따라 변경하여 적용할 수 있으며, Validation of Pharmaceutical Processes, Sterile products, 1999 년을 참고하였다.

1. 설치적격성평가

평가 항목	평가 내용
도면 및 문서 확인	<ul style="list-style-type: none"> ✓ P&ID 확인 ✓ 압력 유지 시험 (hydrostatic or pneumatic tests) ✓ 재질 확인
중요 부품 설치 확인	✓ 중요 구성요소에 대한 설치 상태 확인
교정 확인	✓ 교정 유효성 및 교정 성적서 확인

2. 운전적격성평가

평가 항목	평가 내용
교정 확인	✓ 교정 유효성 및 교정 성적서 확인
표준작업절차서 확인	✓ 관련 절차 초안 유무 및 적절성 검토
컨트롤 시스템 확인 (적용될 경우)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 경보장치(알람) 시험 ✓ 인터록 또는 연동장치 시험
성능 규격 확인	✓ 건조기 처리 용량 확인