

생명과학산업에 응용되는 청정실의 적격성 검증 (경제성 품질관리의 수단으로써...)

HANS H. Schmicht |
E-Mail : dr.hans.schicht@bluewin.ch
이명국 | 서울대학교 약학대학 교수

1. 개론

생명과학 산업용 청정실은 여타 공업용 청정실보다 더욱 철저한 검증이 필요하다. 이런 관례로 각국에서는 GMP(우수의약품 관리기준) 기준을 제정하여 의약품과 원료의약품 생산상 안전을 기하는 근간으로 하고 있다.

이 GMP를 원활히 수행키 위해서는 공정의 모든 요소를 포괄하는 예방적 성격의 적격성 검증법이 초석이 되어야 한다. 이는 생산활동의 전개과정은 물론 타당성 검토에서 제품의 생산 착수에 이르기까지 전과정을 보증을 가능하게 한다. 적격성 검증법은 또한 가장 효과적인 비용절감의 도구이기도 하다.

본 논문에서 제시하는 내용은 의약품 산업과 의약품 산업용 청정실을 중심으로 논하고 있지만 모든 청정실 응용기술에도 공히 적용될 수 있다고 본다. -생명과학분야나 그의 연관분야 모두.

정규 적격성 검증은 제품의 안전성에 관련된 설계나 생산관련 각종 수행지표에 주로 집중된다고 볼 수 있다. 여타 각종 수행지표들은 적절한 허용한계 이내에만 있으면 더이상 논의되지 않는다.

또한 위해 평가(Risk Assessment)와 분석기법은 어느 지표가 정규적격성 검증의 대상이 되고 그

의 허용한계관리지표인지를 분석하는 좋은 기법입니다. 또한 이 논문에서는 국제청정실 표준규격과 최근의 규정의 발전을 소개하였다.

이렇게 함으로써 설계의 과오나 약점을 초기 발견할 수 있고 과다 투자지출이나 계획지연 등 사태를 효과적으로 미연 방지할 수 있다고 본다.

2. 적격성검증과 Validation -품질경영의 중요한 도구로서

생산용 기계, 건물 또는 지원설비 등이 체계적 적격성 검증이 이루어져 있고 생산공정이 Validation 되어 문서화 되어 있음은 품질보증의 기초적 필요사항이다.

적격성 검증 즉 Qualification이나 Validation과정은 특히 생명과학 산업이나 관련 산업(의약품 의약품, 원료의약품 등)에서 중요한 과제이다.

한번 잘못되면 이들 제품을 사용하는 환자의료종사자, 주변 종사자 모두에게 위해를 줄 수 있다. 안전을 기하기 위하여 이러한 검증 절차는 합리성이 보장되고 문서화되어 결제계층에 따라 서명 인증되어야 한다. 오로지 이윤추구만이 중요하게 다루어지는 상황에서는 생명과 건강에 관련된 위험성에 근거를 둔 상기한 조치들은 무시되기 쉽다.

규정화된 절차와 철저하고 실질적인 서명제도의 필요성의 중요성은 더 언급할 필요가 없이 중요하다. 이 관점에서 보면 적격성 검증이란 용어보다 승인절차라는 용어가 더욱 적절할지 모른다.

여기에 제시하고자 하는 규정은 제약공업에 관련된 규정이다. Good Manufacturing Practice, GMP(우수의약품 제조관리 규정)이라는 규정이 감독기관에 의해 제정되어 있다. 여기에는 건물, 생산 설비, 오염관리 System 같은 지원설비, 작업원, 제품, 제품의 품질 관련 요소들이 포함된다.

미국의 FDA와 [1, 2] EU [3]의 해당기관에서 발행된 GMP를 여기서 논하고자 한다.

EU의 규정은 Pharmaceutical Inspection Convention PIC(의약품 검사협약)나 Pharmaceutical Inspection Corporation Scheme, PIC/S (의약품 검사 조합/기구) 에서도 채용하고 있다.

3. 용어의 정의

EU의 GMP에서 Qualification 이나 Validation 을 다음과 같이 정의하고 있다.

- **Qualification(적격성검증)** : 어느 기계설비가 정확히 가동되고 기대되는 결과가 실지로 성취 되는지 증명하는 행위
- **Validation(발리데이션)** : GMP의 원리에 따라 어느 공정이나 작업절차 기계설비 원료, 활동주체나 System이 실지로 기대하는 목표대로 수행 되는지 하는 걸 증명하는 행위

물론 Qualification이나 Validation은 유사하지만 근본적 차이는 Qualification은 기계설비 지원설비 건물 등에 관련된 것이고 Validation은 공정과 제품에 관련된 것이다.

Qualification이나 Validation의 가장 큰 목적은 해당제조공정이 제품을 규정된 품질규격으로 신뢰성과 재현성 있게 생산가능함을 문서로 증명하는

것이다.

제약에서 Qualification과 Validation의 법적근거는 EU GMP Guideline Annex 15와 PIC/SPR 1/99-1 [5]에 명시되어 있고 모두 전과정을 포괄적으로 조리있게 주제를 설명하고 있다.

Qualification(적격성 검증)단계는 다시 다음과 같이 나누어진다.

- **Design Qualification(설계 적격성검증) DQ** : 건물 기계설비 지원설비 등이 관련 규정과 GMP에 따라 설계되었으며 기초 시방이 적절히 설계되었음을 문서로 확인하는 것이다.
- **Instalation Validation(설치 적격성검증) IQ** : 건물 기계설비 지원설비 등이 설계시방대로 시공 설치되었나 하는 것을 문서로 확인하는 것이다.
- **Operational Qualification(가동 적격성검증) OQ** : 건물 기계설비, 지원설비 등이 기대된 가동범위 내에서 의도된대로 가동되는가 하는것을 확인 문서화 하는 것이다.
- **Performance Qualification(수행 적격성검증, 제조성능 적격성검증) PQ** : 건물 기계설비, 지원설비 등이 사전설립된 시방과 품질규격대로 잘 연결되어 신뢰성과 재현성 있게 생산 가능성 여부를 확인 문서화하는 것이다.

적격성 검증 절차는 공정 발리데이션의 기초가 되는 것이다. 즉 해당공정이 사전에 설계된 시방과 허용범위 이내로 신뢰성과 재현성있게 제조할 수 있음을 최종 종합적으로 확인하는게 공정 Validation이다. 공정 Validation이 성공적으로 이루어질 때 비로서 제품을 제조 출하할 수 있는 것이다.

적격성검증의 각 단계와 공정 Validation의 관계를 Fig 1에 설명하였다.

다음으로 중요한 요소는 변경관리이다. 초기에 실시한 적격성검증 이후 가동중에 발생한 변경에

대한 평가가 건물이나 기계설비 지원설비에 체계적으로 이루어져야 한다.

초기 적격성검증 순서대로 반복 수행됨으로써 Validation된 상태가 부단하게 장기가동시 유지될 수 있는 것이다.

4. 적격성 검증의 적정화

관계 당국에서는 법적으로 설비투자가 이루어진 이후로 이 적격성검증에 관심을 가지고 있다. EU GMP Annex 15에 이 원칙이 반영되어 있다.

즉 IQ와 OQ의 Guideline(지침)이 명시된 것이다. PIC/S PR-1/99-[5]에도 동일하게 명시되어 있다. 이는 관련기관의 관점에서 당연한 조치임에도 불구하고 투자자의 입장에서는 좀더 완벽한 관점을 갖고 있다. 투자자는 IQ, OQ, PQ와 발리데이션이 잘 되어 추후에 생산상 문제가 없어야 된다는 것이다.

무엇보다 제조공정이나 지원설비의 설계가 완벽해야 된다는 것이다. 시공상 요구되는 질을 보장하기 위해서는 모든 단계의 설계 적격성검증이 가장 중요한 수단이다.

이에 가장 양심적이고 세심한 노력이 필요하다. 이는 경제적 관점에서 필요한 투자와 같은 개념이다. 과오를 사전 발견하여 회피하고 시간과 돈을 절약할 수 있다. 이런 이유로 모든 적격성검증 단계에서 설계의 약점이나 누락된 것을 발견수정한 후 실시시공에 들어가야 된다. 시공후에 과오가 발견되면 수정하는데 추가비용이 막대하거나 완전히 고칠 수도 없게 된다. 다시말해 예방적 접근법이 필요한 것이다. 공사의 설계단계를 완벽하게 하여 과실과 누락을 없애기 위하여 설계 적격성검증 단계를 다음 3단계로 세분할 필요가 있다.

첫번째 단계는 Specification Qualification(시방 적격성검증) SQ 단계이다. 이는 투자자의 요구시방과 GMP에 합치성 있는 실행시방과 Layout인가

하는 걸 검토하는 것이다. 이 단계가 완료되면 다음 DQ로 들어가게 된다.

둘째 단계는 Design Qualification(1) 설계적격성 검증(1) DQ(1) 단계이다. 이 단계는 건물 지원설비 기계설비의 기본설계와 입찰문서가 투자자의 의도대로 투자자 기본설계와 GMP기준과 표준에 일치하는지 검토하는 단계이다. D1(1)이 완전하면 비로서 시공자를 선정하여 입찰에 들어갈 준비를 하고 상세설계를 진행한다.

세번째 단계는 Design Qualification(2) 설계 적격성검증(2) DQ2이다. 이 단계는 상세설계와 부속도면, 자재목록 공급자 목록, 각종 장비 목록, 기타 관련 사항들이 입찰서에 규정과 내용에 적합한지 검토하는 단계이다. DQ2가 잘되면 장치 기계설비들이 제작 공급되고 관련 지원설비가 설치되어 시운전시험단계로 들어가게 된다.

이 모든 설계적격성검증단계에 세심한 주의가 이루어지면 IQ, OQ, PQ 단계에서 과오를 최소화하고 계획지연이나 추가비용을 줄일수 있다.

5. 발리데이션 종합계획

발리데이션 종합계획이란 해당 Project의 적격성 검증과 발리데이션을 종합정리하는 최상위 문서이다. 관련내용은 PIC/S PR 1/99-1(Fig 2)에 제시되어 있다. 중요한 점은 사업타당성 검토단계에서 부터 이미 설정되어 있어야 한다.

따라서 발리데이션 종합계획은 투자목적과 관련하여 시공감리 적격성검증 Validation 전 단계에 걸쳐 포괄되고 있다.

오염관리체제를 위한 적격성검증 종합계획

많은 투자자(사업주)들은 이 오염관리 체제를 위한 적격성검증 종합계획을 주 발리데이션 종합계획의 일환으로 별도 설정한다. 이는 EU GMP Annex 15에 따라 다음과 같은 구성으로 하기를 권하고 있다.

- 투자 목적과 투자범위
- 사업주측의 품질수준 적격성검증 수준 공정 검사, 방침
- 적용하는 규정과 표준, 지침, 사내규정, 절차
- 정의(필요시에)
- 공정의 안전을 위한 간략한 오염제어 체제와 특징
- 적격성검증 개념에 따른 위해 분석
- 적격성검증의 개념, 일정계획, 책임한계
- 적격성검증의 지표와 허용범위
- 공정검사의 지침 각종지표의 표시수준 경고수준의 설정과 적격성검증 지침
- 변경관리 필요성과 내용 및 절차
- 적격성검증의 서류체계와 관련자의 결재체계
- 측정 Data와 시험보고서의 일반적 보고체계
- 필요시 부속 첨부문서 목록

6. 적격성 검증의 문서화 : 양보다는 질이다

의약품 제조공정을 검열기관으로부터 적격성검증이나 Validation 자료를 조사 받을때 수년에 걸쳐 가장 소망스럽지 못한 점은 그 내용이 의약품의 안전성과는 전혀 관련이 없는 점을 검증하고 있는 점이다.

그 결과 발리테이션 자료가 거의 쓸데없는 내용만을 모아옴은 결과가 되고 마는 것이다. 다행이 이점에 관하여 당국에서는 이점에 관련하여 신 EU Annex 15(4)에서는 적격성검증은 반드시 위해 분석에 근거를 두고 GMP 관점에서 위해 가능지표에 한정하게 하였다. 즉 적격성검증과 발리테이션은 제조공정과 제조기계, 지원설비의 불가결 중요사항에 우선을 두게 되어있다. 최근에는 그 많은 양의 문서가 이러한 관점에서 재정리되고 있다. 양보다는 질인 것이다.

7. HACCP 개념 - 위해분석절차

그러면 어떻게 주요지표와 일반지표를 구분하는가. 많은 위해 분석 기법이 있을 수 있다. 그중 하나가 Hazard Analysis and Critical Control Point HACCP(위해분석과 중요관리점) 이는 식품공업에서 발전되었고 표준방법이 되어 있다.

이 원리는 여타의 산업에서도 응용되고 오염관리 기술에도 응용되고 있다.

HACCP의 목적은 특정위해점을 찾아내어 예방 관리에 적용하는 것이다.

WHO나 여타 국제기구(예 [7])에서도 여러 형태로 기술하고 있다.

이는 다음 7가지 원리로 구성하고 있다.

- 원리 1

- * 위해가능 구역이나 분야에 실질상 가능한 위해점의 규정
- * 발생 가능성의 평가
- * 예방책의 규정

- 원리 2 : 위해방지나 발생가능성 최소화를 위해 관리규정/공정/작동순서/환경관리 등을 추출하여 정리함(중요관리점 CCP)

- 원리 3 : CCP가 관리상황하에 들어가도록 중요 허용범위의 설정

- 원리 4 : 계획점검이나 관찰을 위한 CCP의 Monitor 계획 수립

- 원리 5 : Monitor 결과 어느 CCP가 허용범위를 초과했을때의 조치방법 설정

- 원리 6 : 전반적으로 HACCP가 잘 가동되고 있다는 것을 증명할 절차 설정

- 원리 7 : 원리 1에서 원리 6까지의 모든 절차와 기록의 문서화 규정 설정

위해 중요도를 평가하는 절차는 위해/영향분석표가 Canada 식품검사기관 CFIA에서 설정한 예

가 있다. 근거 [8] 의약품 제조분야의 HACCP 적용의 상세한 자료는 W, Whyte [9]를 참조하기 바란다.

8. 적격성검증과 허용범위의 점검과 시험

청정실에서 적격성검증과 각종 지표허용범위를 확인하기 위하여 많은 점검과 시험을 하게 된다. 이 점은 ISO 기술부회 ISO/TC209에 의해 개발된 기준 ISO 14644 나 14698에 잘 언급되어 있다.

Fig 4에는 각 개별 표준의 제목이 있고 09-02에는 각 규정의 승인 진행상황이 있다.

ISO 승인절차는 3단계로 되어 있다.

첫단계는 Committee Draft CD(위원회 초안)으로써 ISO/TC209의 회원에게 비공식 회람되며 여기서 회원의 기술적 의견과 제안을 허용하고 있다.

다음으로는 2단계로 정식 승인절차가 따른다 여기에 첫단계는 ISO 의견조회 단계로써 Draft International Standard DIS(국제초안)이 ISO 전 위원에게 배포되어 1차 초안이 검토되어 의견이 수집된다.

1차 승인된 자료에 재차의견 조회나 제안이 접수되면 다시 전회원에게 회람되어 Final Draft International Standard FDIS(최종국제표준)이 되어 ISO 최종 투표에 들어가게 된다. 투표가 끝나 승인되면 비로서 ISO 표준집에 수록되고 회원국의 자국 표준에 수록할 수 있게 된다.

청정실의 설계 시공 시운전에 관련된 적격성 검증과 허용범위 관련된 종합 지침이 ISO 14644-4에 수록되어 있다.

이는 Fig 5-10에 요약해 놓았다.

오래동안 기다리던 측정관련 국제초안 DIS ISO/DIS 14644-3이 최종 회람되었다[11].

이로써 청정실 기술관련 표준의 오해는 해소되었고 관련 적격성검증과 허용범위 시험범위 가능하게

되었다.

ISO/DIS/14644-3 Annex B에 총 14종의 측정법이 기술되어 있고 Annex C에는 이들 측정의 측정장치의 초소 요구사항이 정리되어 있다.

9. 결론

예방적 차원에서 구조설비가 적절히 설계 시공되고 포괄적인 적격성 검증과 허용범위 시험이 성공의 열쇠이다. 이 논문에서 강조하는 것은 설계의 약점이나 오류를 되도록 사업초기에 발견하는 것이다. 이 단계에서는 아직 수정이 가능하고 경비를 절감시킬 수 있는 것이다. GMP나 PIC 또는 국제오염관리표준 등은 전문적 설계평가와 관련된 적격성 검증과 기대허용범위의 시험에 귀중한 도구이다.

예방적인 적격성검증을 사업설계 초기단계에 적용한다는 건 사업시행의 시간과 경비의 과다 집행을 방지하는 유일한 수단이고 기술적 경제적으로 사업의 핵심적 전제조건이다.

- 참고문헌 -

- [1] 21 CFR 210 : Current Good Manufacturing Practice in manufacturing, processing, packing, or holding of drugs - General. Office of the Federal Register, U.S. Government Printing Office, Washington DC/USA.
- [2] 21 CFR 211 : Current Good Manufacturing Practice for finished pharmaceuticals. Office of the Federal Register, U.S. Government Printing Office, Washington DC/USA.
- [3] Auterhoff G. (editor) : EC (European Community) guide to Good Manufacturing Practice for medicinal products and active

pharmaceutical ingredients. Editio Cantor Verlag, Aulendorf/Germany (2002).

[4] Annex 15 to the EC GMP guide: Supplementary guideline for qualification and validation. In [3].

[5] PIC/S PR-1/99-1 : Recommendations on validation master plan, installation and operational qualification, non-sterile process validation, cleaning validation. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme PIC/S, Pharmaceutical Inspection Convention PIC, Geneva (March 1999).

[6] Hiob M. : Qualifizierung und Validierung nach Annex 15 des EG-GMP-Leitfadens Teil 1 : Allgemeine Anmerkungen aus Inspektorensicht (Qualification and validation according to Annex 15 of the GMP guideline of the European Union Part 1: General remarks from an inspectors perspective). Pharm. Ind. 63 (2001) 6, 563-570.

[7] Document WHO/FSF/FOS/97.2 : HACCP Introducing the Hazard Analysis and Critical Control Point system. Food Safety Unit, World Health Organization, Geneva (1997).

[8] Slade P.J. : Contamination control in a food processing environment having HACCP helps. CleanRooms, May 2000, p. 23-26.

[9] Whyte W. : A cleanroom contamination control system. European Journal of Parenteral Sciences 7 (2002) 2, 55-61.

[10] ISO 14644-4 : Cleanrooms and associated controlled environments - Part 4 : Design,

construction and start-up. International Organization for Standardization ISO, Geneva (April 2001).

[11] ISO/DIS 14644-3 : Cleanrooms and associated controlled environments - Part 3: Metrology and test methods. International Organization for Standardization ISO, Geneva (September 2002).

Fig 1. 적격성검증과 발리데이션의 관계

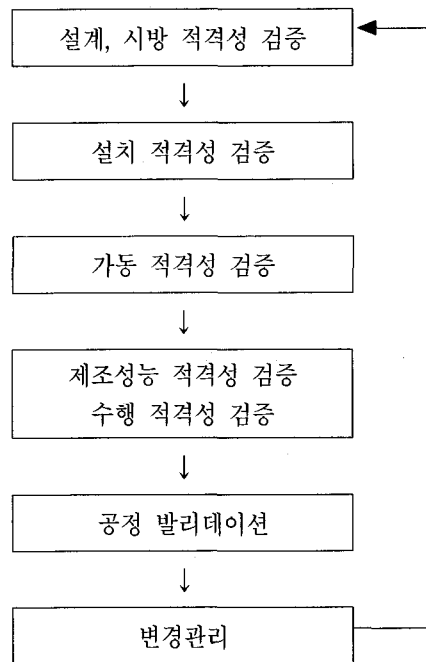


Fig 2. 발리데이션 종합계획

- * 이 계획의 범주에 속한 해당회사의 발리데이션 정책과 가동 범위
- * 발리데이션 수해조직과 책임 할당
- * 발리데이션 수행조직의 이론적 근거
- * 발리데이션 종합계획 내의 공정과 System의 요약기술

- * 계획표와 우선순위
- * 중요 허용한계의 검토
- * 실시계획서와 보고서의 형식 검토
- * 관련된 표준작업지침(SOP)의 목록
- * 자재, 건물, 지원설비, 제조장치, 공정, 분석법 등의 중요변경사 회사의 수행방침서 포함

Fig 3. HACCP System

CFIA의 위해 영향도 모형

	영향도			
	무시할 만한 수준	저급 수준	중급 수준	중대 수준
고도위험				
중급도위험				
저급위험				
가능성이 희박한 위험				

자료 : Canadian Food Inspection Agency 1996

Fig 4. ISO/TC 209 Cleanroom and Associated Controlled Environments

Standards in development

Document-No.	Short title	Status 09-02
ISO 14644-1	Air cleanliness classification	Std. 05-99
ISO 14644-2	Testing cleanrooms for continued compliance with ISO 14644-1	Std. 09-00
ISO 14644-3	Metrology and test methods	DIS 09-02
ISO 14644-4	Design, construction and start-up	Std. 04-01
ISO 14644-5	Operation	DIS 07-01
ISO 14644-6	Terms and definitions	CD 06-01
ISO 14644-7	Minienvironments and isolators	DIS 02-01
ISO 14698-1.2	Biocontamination control:General principles and measurement of biocontamination of air, surfaces, liquids and textiles	DIS-2 12-01
ISO 14698-2	Biocontamination control : evaluation and interpretation of biocontamination data	DIS 02-99

Fig 5. ISO/DIS 14644-4

설계승인과 적격성검증 Check list 점검은 설계개념과 전개된 상세설계가 구매자와 공급자 간의 합의사항의 확인에 따른다.

최소한 다음 사항은 고려되어야 한다.

- * 오염관리 개념
- * 장치의 배치
- * 설치 내용의 설명
- * 공정 흐름도
- * 그외 모든 합의사항의 합치여부

Fig 6. ISO/DIS 14644-4

건축승인 절차(공급자 측)

구성물과 부속물의 설계 합치 여부로써 최소한 다음사항의 포함

- * 시방서에 따른 완성도와 품질의 검사시험
- * 다음 사항의 승인
 - o 안전규범
 - o 인간공학적 요구사항
 - o 해당 지침과 정규적 규칙
- * 증명서류의 승인

Fig 7. ISO/DIS 1464-4

건축승인과 설치 적격성 검증시험

최소한 다음사항의 합격이 요구된다.

- * 시방 안전규칙, 적용되는 규칙과 표준
- * 설치의 완전성
- * 타 공급자간의 시공경계
- * 지원설비나 보조장치의 기능조정
- * 모든 Control Monitor 경고 경적 계기의 검정 (Calibration)
- * 최종 Filter의 설치와 적격성 시험
- * 공기조화기의 여유능력 보유
- * 누세 시험

- * 재순환 공기의 비율이 설계시방대조 확인
- * 설치 장비의 표면 청결도
- * 부품

Fig 8. ISO/DIS 14644-4

기능승인과 가동 적격성 검증

최소한 다음사항의 확인

- * 각 청정구역 구획의 확인
- * 회복시간 측정
- * 온도습도 유지 능력
- * 부유입자의 청정도
- * 가능하면 표면 청정도 된 부착미생물
- * 조명과 소음
- * 필요하면 공기유동과 환기율의 측정과 기록

Fig 9. ISO/DIS 14644-9

가동성능 승인과 수행적격성 검증 시험

이전에 지적인 시험을 반복하여 가동성능의 적절성을 검증한다.

- * 청정구역 구획의 확인
- * 온도 습도 요구도에 합치하는 능력 확인
- * 공중미립자 청정도 Class의 확인
- * 가능하면: 표면청정도와 표면미생물 오염수준
- * 설치 완전성의 문서대비 확인

Fig 10. ISO/DIS14644-4

승인과 적격성 검증시험의 보고서

문서화된 Manual로 보고할것

포함 내역

- * 공급자의 시험성적
- * 계측기의 검정 증명서
- * 관련도면과 설치상태의 상세도면
- * 시방나 일치성을 증명하는 증거서류

Fig 11. ISO 14644-3

청정실과 관련 환경의

Part 3, 측정단위와 측정법

부록 B

시험법의 권고

B1. 공중미립자 측정 : 분류와 시험법

B2. 극미세 입자의 계측

B3. 거대입자의 계측

B4. 공기 유동시험

B5. 차압시험

B6. 설치된 Filter의 누세 시험

B7. 가시화 유동 형태

B8. 유동방향

B9. 온도

B10. 습도

B11. 정전기 발생과 이온발생 시험

B12. 입자낙하시험

B13. 회보시험

B14. 오염물 누세 시험