



# ‘의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정’ 일부개정

자료 제공 : 식품의약품안전처

식품의약품안전처는 가입한 의약품실사상호협력기구(PIC/S)의 규정 변경 사항을 ‘의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정’ ([별표13])에 반영해 국제 조화하기 위하여 ‘의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정’을 일부개정한다고 밝혔다. 주요 내용은 ▲공정밸리데이션 방법의 선택적 적용, ▲규제의 합리적 개선, ▲포장공정 밸리데이션, 세척 밸리데이션 구체화 등 조문 정비 등이다. 다음에 ‘의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정’ 일부개정의 상세한 내용을 살펴보도록 한다. - 편집자 주 -

## ‘의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정’ 일부개정 고시

의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정 별표13 전부를 다음과 같이 개정한다.

[별표 13]

### 적격성평가와 밸리데이션

#### 1. 원칙

가. 이 별표는 의약품 제조에 사용되는 시설, 설비, 지원설비 및 공정에 적용이 가능한 적격성평가 및 밸리데이션에 관한 원칙을 설명한다. 또한, 이 별표는 별표 15의 원료의약품과 관련하여 선택적으로 적용할 수 있다.

나. 의약품 제조업자는 제품 및 공정의 전주기에 걸쳐 적격성평가와 밸리데이션을 실시하여 특정 작업의 중요측면을 관리한다.

다. 제품 품질에 영향을 줄 수 있는 시설, 설비, 지원설비 및 공정에 대한 계획된 변경은 공식적으로 문서화 하고, 검증된 상태나 관리 전략에 미칠 영향을 평가한다.

라. 의약품 제조에 사용되는 컴퓨터화 시스템은 별표 9의 요건에 따라 검증한다.

#### 2. 일반사항

가. 의약품 전주기에 걸쳐 품질위험관리(Quality Risk Management, QRM) 접근법을 적용한다.

나. 품질위험관리 시스템의 일부분으로 시설, 설비, 지원설비 및 공정에 대한 타당하고 문서화된 위험 평가에 근거하여 적격성평가 및 밸리데이션의 범위와 정도를 결정한다.

다. 제조업자는 외부의 자료를 활용하여 적격성평가 및 밸리데이션 또는 각각의 결과를 뒷받침할 수 있다.

이러한 경우, 타당성을 입증하여야 하며 그와 같은 자료의 확보에 대해 관리하고 있음을 적절하게 보증하여야 한다.

### 3. 적격성평가 및 밸리데이션의 구성과 계획

가. 모든 적격성평가 및 밸리데이션 활동은 시설, 설비, 지원설비, 공정 및 제품의 전주기를 고려하여 계획한다.

나. 적격성평가 및 밸리데이션 활동은 적절하게 교육을 받은 작업원이 승인된 절차에 따라 수행한다.

다. 적격성평가 및 밸리데이션 또는 각각을 실시하는 자는 반드시 품질관리 또는 품질보증부서일 필요는 없으나 의약품품질시스템 내에서 정한 바에 따라 보고하며 밸리데이션 전주기에 걸쳐 품질을 적절하게 관리한다.

라. 적격성평가 및 밸리데이션 프로그램의 주요 요소를 밸리데이션 종합계획서 또는 이와 동등한 문서에 명확하게 규정하고 문서화한다.

마. 밸리데이션 종합계획서 또는 이와 동등한 문서에 적격성평가 및 밸리데이션 시스템을 규정하고, 최소한 다음 사항을 포함한다.

- 1) 적격성평가 및 밸리데이션 방침
- 2) 적격성평가 및 밸리데이션 활동조직과 그에 대한 역할 및 책임
- 3) 제조소의 시설, 설비, 시스템, 공정에 대한 요약과 적격성평가 및 밸리데이션 상태
- 4) 적격성평가 및 밸리데이션의 변경 관리 및 일탈 관리
- 5) 허용기준 설정에 관한 지침
- 6) 기타 참고문헌
- 7) 필요한 경우 재적격성평가를 포함한 적격성평가 및 밸리데이션 전략

바. 대규모 복합 프로젝트인 경우에는 계획 수립이 더욱 중요하며, 별도로 밸리데이션 계획을 작성하는 것이 명확성을 높일 수 있다.

사. 적격성평가 및 밸리데이션 활동에 품질위험관리 접근법을 적용한다. 필요한 경우 개발단계 또는 시판용 제조를 하는 동안에 발생한 모든 변경으로 부터 축적된 지식 및 이해의 정도에 따라 위험 평가를 반복하여 실시한다. 적격성평가 및 밸리데이션 활동을 지원하기 위해 사용한 위험 평가 방법은 명확히 문서화한다.

아. 확보한 모든 자료의 완전성을 보장하기 위하여 적격성평가 및 밸리데이션 작업에 대한 적절한 점검을 포함한다.

### 4. 밸리데이션 종합계획서를 포함한 문서화

가. 문서관리기준은 제품 전주기에 걸친 지식 관리를 뒷받침하는데 중요하다.

나. 적격성평가 및 밸리데이션 과정에서 작성된 모든 문서는 의약품품질시스템에서 규정한 바에 따라 적



## 포장과 법률

절한 작업원이 승인한다.

다. 복합 밸리데이션 프로젝트인 경우에는 문서간 상호 관계를 명확히 규정한다.

라. 밸리데이션 계획서에는 중요 시스템, 특성 및 변수와 그 허용기준을 명시한다.

마. 적격성평가 문서는 필요한 경우 통합하여 작성할 수 있다 (예: 설치적격성평가 및 운전적격성평가).

바. 외부업체로부터 밸리데이션 계획서 및 관련 문서가 제공된 경우 제조소의 적절한 작업원이 적합성 및 내부절차 준수 여부를 확인하고 승인한다. 외부업체가 제공한 계획서는 사용 전에 추가적인 문서 및 시험 계획서를 작성하여 보완할 수 있다.

사. 승인된 계획서를 실행하는 중에 유의한 변경(예: 허용기준, 운전변수 등)이 있는 경우에는 일탈로 간주하여 과학적으로 근거를 마련한다.

아. 미리 정해진 허용기준을 벗어난 결과가 발생하는 경우, 이를 일탈로 기록하고 내부 절차에 따라 충분히 조사하며 밸리데이션에 대한 모든 영향을 보고서에 기술한다.

자. 밸리데이션의 검토 및 결론을 기록하고, 결과를 허용기준과 비교하여 요약한다. 허용기준을 변경하는 경우에는 과학적으로 타당하여야 하며 밸리데이션 결과를 바탕으로 이에 관련된 최종 권고사항을 작성한다.

차. 적격성평가 및 밸리데이션의 다음 단계에서 관련 책임자가 밸리데이션 보고서 또는 별도의 요약 문서를 공식적으로 승인한다. 허용기준이나 일탈이 완전히 정해지지 않았더라도 다음 활동에 유의한 영향이 없다는 것을 평가하여 문서화 하였다면, 다음 적격성평가 단계로의 진행을 조건부 승인할 수 있다.

### 5. 시설, 설비, 지원설비 및 시스템의 적격성평가 단계

적격성평가는 해당 설비, 시설, 지원설비 또는 시스템에 대하여 사용자요구사항규격서를 초기 설정하는 것부터 사용 종료 시점까지 모든 단계를 고려하여 실시한다. 개별 프로젝트 상황에 따라 달라질 수 있으나, 주요 단계 및 각 단계에 포함될 수 있는 권장 기준은 다음과 같다.

#### 5.1 사용자요구사항규격서

설비, 시설, 지원설비, 시스템의 규격을 사용자요구사항규격서 및/또는 기능규격서에 규정한다. 품질의 필수 요소를 이 단계에서 설정하고 의약품 제조 및 품질관리기준에 따른 위험요소를 허용수준으로 경감시킬 필요가 있다. 사용자요구사항규격서는 밸리데이션 전주기에 걸쳐 평가 근거가 된다.

#### 5.2 설계적격성평가

설계적격성평가는 설계가 의약품 제조 및 품질관리 기준에 부합되는지 입증하고 문서화 하는 것으로 사용자요구사항규격서 요건을 설계적격성평가 동안 입증한다.

### 5.3 공급업체적합성시험(Factory Acceptance Testing, FAT)과 제조소적합성시험(Site Acceptance Testing, SAT)

가. 특히 새로운 기술 또는 복합 기술이 적용된 설비인 경우, 적용 가능하다면 납품받기 이전에 공급업체에서 평가를 실시할 수 있다.

나. 적용 가능하다면, 설비는 설치하기 이전에 공급업체에서 사용자요구사항규격서 및 공급업체의 기능규격서에 부합하는지 확인한다.

다. 적절하고 타당성이 있는 경우, 운송 및 설치로 인해 기능이 영향을 받지 않음을 입증할 수 있다면 문서 검토와 일부 시험을 제조소의 설계적격성평가 및 운전적격성평가에서 반복하지 않고 공급업체적합성시험(FAT) 또는 다른 단계에서 실시할 수 있다.

라. 제조소에서 설비를 인수한 후에 제조소적합성시험(SAT)을 실시하여 공급업체적합성시험(FAT)을 보완할 수 있다.

### 5.4 설치적격성평가

가. 설비, 시설, 지원설비, 시스템에 대하여 설치적격성평가를 수행한다.

나. 설치적격성평가는 최소한 다음사항을 포함한다.

- 1) 설계도면 및 규격 문서에 대비하여 구성품, 장치, 설비, 배관 및 서비스가 정확하게 설치되었는지 확인
- 2) 사전에 정한 기준과 대조하여 정확하게 설치되었는지 확인
- 3) 공급업체의 운전 및 사용에 대한 설명서와 유지관리 요건 수집 및 대조
- 4) 장치 교정
- 5) 구성 물품의 확인

### 5.5 운전적격성평가

가. 일반적으로 설치적격성평가에 이어 운전적격성평가를 실시하여야 한다. 그러나, 시설, 장비의 복잡성에 따라 설치적격성평가와 운전적격성평가를 통합하여 수행할 수 있다.

나. 운전적격성평가는 다음 사항을 포함한다.

- 1) 시스템이 설계대로 운전됨을 보증하기 위하여 공정, 시스템 및 설비에 대한 지식 기반으로 개발된 시험
- 2) 상한 및 하한의 운전기준 그리고/또는 최악조건을 확정하는 시험

다. 운전적격성평가가 성공적으로 완료되면 표준운전절차서 및 표준세척절차서, 작업원 훈련, 예방적 유지관리 요건도 완료한다.

### 5.6 성능적격성평가

가. 일반적으로 설치적격성평가 및 운전적격성평가가 성공적으로 완료되면 성능적격성평가를 실시한다. 그러나, 경우에 따라서는 성능적격성평가를 운전적격성평가 또는 공정 밸리데이션과 연계하여 수행하는



## 포장과 법률

것이 적절할 수 있다.

나. 성능적격성평가는 다음 사항을 포함한다.

- 1) 제조물질, 적합한 대체 물질 또는 모의제품을 사용하여 최악의 제조단위크기가 정상 운전조건에서 동등하게 작동됨을 증명하는 시험. 공정관리를 확정하기 위한 검체 채취 빈도의 타당성을 입증한다.
- 2) 운전 범위를 확인한 개발 단계의 근거 문서를 활용할 수 없다면 계획한 공정의 운전 가능 범위를 포함하여 시험을 실시한다.

### 6. 재적격성평가

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.

### 7. 공정 밸리데이션

#### 7.1 일반사항

가. 제7호에서 정하고 있는 요건과 원칙은 모든 완제의약품의 제조에 적용된다. 이는 신규 공정에 대한 최초 밸리데이션, 공정 변경 또는 제조소 이전에 따른 밸리데이션 및 지속적 공정 검증에 적용된다. 의약품 제조 및 품질관리 기준 요건은 공정 전주기에 걸쳐 적용된다.

나. 전통적 접근법이나 연속적 공정 검증 접근법으로 제조공정을 개발할 수 있으나, 어떤 방법을 사용하더라도 제품의 출하 이전에 공정의 완전성과 제품 품질의 일관성을 입증하여야 한다. 전통적 접근법을 사용하는 제조공정은 가능한 경우, 제품의 유통 및 판매 이전에 예측적 밸리데이션을 실시한다.

다. 신규 제품의 공정 밸리데이션은 시판용 제품의 모든 함량 및 제조소에 대해 실시하고 개발 단계에서 얻은 충분한 공정 지식을 기반으로 한다. 공정 밸리데이션은 적절한 지속적 검증 프로그램과 연계하는 경우 신규 제품에 브래케팅을 적용할 수 있다.

라. 한 제조소에서 다른 제조소로 이전하는 제품에 대한 공정밸리데이션의 경우 브래케팅 접근법을 적용하여 밸리데이션에 사용된 제조단위의 수를 줄일 수 있다. 그러나, 이전 밸리데이션 내용을 포함하여 기존 제품에 대한 지식이 사용되어야 한다. 적절한 경우, 함량, 제조단위크기 및 포장 단위 또는 포장용기의 종류가 다른 경우에도 브래케팅 접근법을 적용할 수 있다.

마. 기존에 허가(신고)된 제품의 제조소를 이전하는 경우, 제조공정 및 관리는 의약품품목허가(신고)사항을 준수하여야 하며, 해당 제형에 대한 현재의 허가 기준도 만족하여야 한다.

바. 밸리데이션된 상태 및 제품품질을 보증하기 위해 모든 품질속성과 공정변수가 일관되게 충족될 수 있는지를 공정밸리데이션에서 확립한다. 모든 위험 평가 활동의 결과에 따라 공정변수 및 품질속성이 중요

한지 여부를 구분하고 그 근거를 명확히 문서화 한다.

사. 일반적으로 공정 밸리데이션 제조단위의 크기는 시판용 제조단위의 크기와 동일하다. 다른 제조단위 크기로 제조하려는 경우 타당성을 입증한다.

아. 공정 밸리데이션에 사용하는 설비, 시설, 지원설비 및 시스템은 적격성평가를 하여야 한다. 시험방법은 사용목적에 적합하게 검증되어야 한다.

자. 모든 제품의 개발 연구 또는 다른 출처로부터 얻은 공정 지식은 제조소에서 활용하고, 밸리데이션 활동의 근거로 활용할 수 있다.

차. 제조, 개발 또는 제조소 이전에 관련된 작업원이 공정밸리데이션에 참여할 수 있다. 의약품 제조 및 품질관리기준에 따라 교육을 받은 작업원이 승인된 문서를 사용하여 제조한다. 제품을 이해하기 쉽도록 제조부서 작업원이 제조에 참여한다.

카. 밸리데이션 제조단위를 제조하기 전에 중요 출발물질 및 포장자재의 공급업체가 적합한 공급업체임을 확인하여야 하며, 그렇지 않은 경우 품질위험관리 원칙을 적용하여 이에 대한 타당성을 문서화한다.

타. 해당하는 경우 공정 관리전략을 확인하기 위하여 디자인 스페이스의 타당성 입증과 수학적 모델의 개발에 관련된 기본적인 공정 지식을 활용하는 것이 특히 중요하다.

파. 밸리데이션 제조단위를 출하하려는 경우 사전에 이를 정한다. 그 제조 조건은 의약품 제조 및 품질관리 기준, 밸리데이션 허용기준, 모든 연속적 공정 검증 기준(해당하는 경우) 및 의약품 품목허가(신고)사항 또는 임상시험계획 승인 사항을 준수한다.

하. 임상시험용의약품에 대한 공정 밸리데이션은 별표 11을 참조한다.

## 7.2 동시적 밸리데이션

가. 환자에 대한 위험성 대비 유효성이 높은 예외적인 상황에서는 일상적인 제조를 시작하기 전에 밸리데이션 프로그램을 완료하지 않고 동시적 밸리데이션을 실시할 수도 있다. 이 경우 식약처장이 별도 정하는 바에 따른다. 동시적 밸리데이션의 실시에 대해 타당성을 입증하여야 하고 밸리데이션 종합계획서에 문서화하여야 하며 권한 있는 작업원이 승인하여야 한다.

나. 동시적 밸리데이션 접근법을 실시하는 경우, 모든 해당 제조단위가 균일하고 규정된 허용기준을 만족한다는 결론을 뒷받침하는 충분한 자료가 있어야 한다. 결과 및 결론은 문서화되어 권한 있는 책임자가 제조단위 출하 전에 활용하도록 한다.

## 7.3 전통적 공정 밸리데이션

가. 전통적 접근법으로 밸리데이션을 하는 경우에는 재현성을 확인하기 위하여 일상적인 조건에서 다수의 완제품 제조단위를 제조한다.

나. 제조단위의 수와 검체의 수는 품질위험관리 원칙을 기반으로 하여 정하며, 이를 통해 정상적인 변동 범위 및 경향을 확립할 수 있고 평가에 필요한 충분한 자료를 제공할 수 있어야 한다. 각 제조업자는 공정



## 포장과 법률

이 품질이 확보된 제품을 일관되게 생산할 수 있음을 높은 수준으로 보증하기 위해 필요한 제조단위의 수를 결정하고 그 타당성을 입증하여야 한다.

다. 공정 밸리데이션은 일반적으로 '나' 목의 기준을 벗어나지 않으면서 최소한 연속 3개 제조단위를 일상적인 조건에서 제조하는 경우 인정된다. 제조단위의 수를 다르게 하는 경우, 표준 제조방법을 사용하였는지와 제조소에서 유사한 제품 또는 유사한 공정을 사용하였는지를 고려하여 그 타당성을 입증하여야 한다. 3개 제조단위로 최초 밸리데이션을 수행하는 경우, 시판 후 지속적 공정 검증의 일환으로 이후 제조단위에서 추가 자료를 확보하여 보완하는 것이 필요할 수 있다.

라. 공정 밸리데이션 계획서에 개발 자료 또는 문서화된 공정 지식에 기반한 중요공정변수, 중요품질속성 및 관련 허용기준을 규정한다.

마. 공정 밸리데이션 계획서는 최소한 다음 사항을 포함한다.

- 1) 공정에 대한 간략한 설명 및 관련 표준제조기록서 정보
- 2) 임무 및 책임
- 3) 중요품질속성의 요약
- 4) 중요공정변수 및 관련 기준의 요약
- 5) 밸리데이션을 실시할 동안 조사 또는 점검 할 다른 비중요 속성 및 변수와 그 포함 이유의 요약
- 6) 측정, 점검, 기록 관련 장비를 포함하여 사용할 설비 및 시설 목록과 그 교정 상태
- 7) 시험방법 및 시험방법 밸리데이션 목록
- 8) 제안된 공정 중 관리와 그 허용기준 및 각 공정 중 관리 항목의 선정 이유
- 9) 추가 시험 항목 및 그 허용기준
- 10) 검체 채취 계획 및 그 근거
- 11) 결과의 기록 및 평가 방법
- 12) 해당되는 경우, 제조단위의 출하 및 승인 절차

### 7.4 연속적 공정 검증

가. 제품이 설계기반 품질고도화 접근법으로 개발되고 확립된 공정 관리전략으로 제품 품질을 고도로 보증할 수 있음을 개발 단계에서 과학적으로 확립한 경우에는 전통적 공정 밸리데이션 대신에 연속적 공정 검증을 사용할 수 있다.

나. 공정을 검증할 수 있는 방법을 규정하고 제품구현 여부를 확인하기 위하여 입고하는 물품에 대해 요구되는 속성, 중요품질속성 및 중요공정변수에 대하여 과학적 관리전략을 수립하며 정기적으로 평가한다. 연속적 공정 검증은 공정 분석 기술과 다변량 통계적 공정 관리 도구를 사용할 수 있으며 각 제조업자는 공정이 품질이 확보된 제품을 일관되게 생산할 수 있음을 높은 수준으로 보증하기 위해 필요한 제조단위의 수를 결정하고 그 타당성을 입증해야 한다.

다. 상기 제7.1호의 가목부터 하목까지 따른다.

#### 7.5 하이브리드 접근법

가. 과거 제조단위 자료와 제조 경험을 통해 축적된 제품 및 공정에 대한 지식과 이해가 충분한 경우에는 전통적 접근법과 연속적 공정 검증을 혼합하여 실시할 수 있다.

나. 또한, 최초 전통적 밸리데이션을 실시한 제품도 변경 이후의 모든 밸리데이션이나 지속적 공정 검증에 이러한 방법을 사용할 수 있다.

#### 7.6 전주기 동안의 지속적 공정 검증

가. 전주기 동안의 지속적 공정 검증은 전통적 공정 밸리데이션, 연속적 공정 검증 및 하이브리드 접근법에 적용할 수 있다.

나. 제조업자는 관련 공정의 경향 평가와 함께 제품 전주기 동안 관리상태가 유지되는지 보증하기 위하여 제품 품질을 모니터링 한다.

다. 지속적 공정 검증의 범위와 빈도를 정기적으로 검토한다. 제품 전주기 동안 언제든지 공정 이해와 공정 성능의 현재 수준을 고려하여 필요조건을 조정하는 것이 적절할 수 있다.

라. 승인된 계획서 또는 이와 동등한 문서에 따라 지속적 공정 검증을 실시하고 그 결과 보고서를 작성한다. 공정 능력과 변동성에 관한 결론을 뒷받침하고 관리 상태를 보증하기 위하여 통계 도구를 사용한다.

마. 제품 품질 평가에 제품의 밸리데이션을 뒷받침하기 위해 제품 전주기 동안 지속적 공정 검증을 실시한다. 또한, 시간 경과에 따른 점진적 변화를 고려하고 폭넓은 검체 채취 등 추가적인 조치의 필요성을 평가한다.

### 8. 운송 검증

가. 완제의약품, 임상시험용 의약품, 포장 전 반제품 및 검체는 의약품품목허가(신고)사항, 승인된 표시재료, 제품표준서에서 규정한 조건 또는 제조업자가 타당성을 입증한 조건에 따라 운송한다.

나. 운송 관련 사항을 규정하고 운송을 검증하는 동안 계절적 또는 기타 변동 사항도 고려한다.

다. 지속적으로 관리 또는 모니터링 되는 운송 지연, 모니터링 장치 이상, 액화 질소 충전, 제품의 민감한 정도, 기타 관련 요소와 같은 조건 및 그 외의 운송 과정 중의 변수의 영향을 고려하여 위험 평가를 수행한다.

라. 운송 중 다양한 상황이 발생할 가능성이 있기 때문에 별도의 타당성을 입증할 수 없다면 제품이 노출될 수 있는 모든 중요 환경 조건을 지속적으로 모니터링하고 기록한다.

### 9. 포장 공정 밸리데이션

가. 1차 포장을 하는 동안 설비 공정변수의 변동은 포장(예: 블리스터 스트립, 소봉지 포장 및 무균 포장자





## 포장과 법률

제)의 완전성과 정확한 성능에 유의한 영향을 미칠 수 있으므로 1차 및 2차 포장 설비가 적합하여야 한다. 나. 1차 포장에 사용하는 설비는 온도, 기계 속도 및 밀봉 압력과 같은 중요 공정변수 또는 다른 요소에 대하여 정해진 상한 및 하한의 운전범위에서 적격성평가를 실시한다.

### 10. 지원설비의 적격성 평가

가. 증기, 제조용수, 공기, 기타 가스 등의 품질은 상기 제5호의 적격성평가 단계를 적용하여 설치한 후에 확인한다.

나. 가능한 경우 계절적인 변동과 지원설비의 사용목적에 반영하여 적격성평가 기간과 범위를 정한다.

다. 난방, 환기, 공기조화장치와 같이 제품과 직접 접촉할 수 있거나, 열교환기와 같이 간접적으로 접촉할 수 있는 경우에는 품질이 저하될 위험을 낮추기 위하여 위험 평가를 실시한다.

### 11. 시험방법 밸리데이션

가. 필요한 경우 별표17제6호의 규정에 따라 적격성평가, 밸리데이션 또는 세척에 사용되는 시험방법에 대해 필요한 경우 적절한 검출 한계 및 정량 한계를 포함하여 밸리데이션한다.

나. 제품에 대한 미생물 시험을 실시하는 경우에는 제품이 미생물의 회수(recovery)에 영향을 주지 않음을 시험방법 밸리데이션을 통하여 확인한다.

다. 청정작업실의 표면에 대한 미생물 시험을 실시하는 경우에 소독제가 미생물의 회수에 영향을 미치지 않음을 시험방법 밸리데이션을 통하여 확인한다.

### 12. 세척 밸리데이션

가. 제품과 접촉하는 모든 설비에 대한 세척 절차의 효과를 확인하기 위하여 세척 밸리데이션을 실시한다. 적절한 과학적 타당성이 있는 경우에는 모의 물질을 사용할 수 있다. 유사한 유형의 설비를 그룹화 한 경우에는 특정 설비를 세척 밸리데이션 대상으로 선정할 사유가 타당해야 한다.

나. 청결도에 대한 육안 검사만 사용하는 것은 일반적으로 인정되지 않는다. 적합한 잔류물 결과가 얻어질 때까지 세척과 시험을 반복 하는 것은 적절하지 않다.

다. 세척 밸리데이션 프로그램을 완료하는 데 일정 시간이 소요될 수 있으므로 임상시험용 의약품 등과 같은 제품은 각 제조단위를 제조한 후에 입증하면서 실시할 수도 있다. 설비가 깨끗하고 사용할 수 있다는 결론을 뒷받침하는 충분한 자료가 있어야 한다.

라. 세척 절차의 자동화 수준을 고려하여 밸리데이션을 실시한다. 자동 공정을 사용하는 경우에는 설비와 지원설비의 정해진 일반적인 작동 범위에 대하여 밸리데이션 한다.

마. 모든 세척 공정에서 세척 효과 및 성능에 영향을 미치는 작업자, 행금 횟수 등과 같은 다양한 요인을 결정하기 위해 평가를 수행하고 최악조건으로 세척 밸리데이션을 실시한다.

바. 제품 잔류물에 대한 전이(carry-over) 한계는 독성평가에 기반 하여 설정한다. 설정 한계의 타당성은 위험 평가 및 이를 뒷받침하는 모든 근거자료를 포함하여 문서화한다. 사용한 모든 세척제의 잔류 한계를 확립한다. 사용한 여러 설비의 잠재적으로 누적되는 영향을 고려하여 허용기준을 설정한다.

1) 치료 고분자 및 펩타이드는 극한의 pH나 열 등에 노출되는 경우에 분해 및 변성되어 약리학적으로 비활성 상태가 될 수 있다. 이러한 경우에는 독성학적 평가를 적용하지 않을 수 있다.

2) 특정 제품의 잔류물에 대한 시험을 할 수 없는 경우, 총유기탄소(TOC) 및 전도도와 같은 다른 대표적인 항목을 선정할 수 있다.

사. 세척 밸리데이션 계획서는 미생물과 엔도톡신 오염에 따른 위험을 고려하여 작성한다.

아. 제조 공정과 세척 사이의 시간 및 세척과 사용 사이의 시간의 영향을 고려하여 세척 공정의 세척 전 유지시간(dirty holding time) 및 세척 후 유지시간(clean holding time)을 정의해야 한다.

자. 캠페인 생산을 하는 경우에는 그 종료 시점의 세척 용이성에 미치는 영향을 고려하고, 최대 캠페인 생산 기간을 근거로 세척 밸리데이션을 실시한다.

차. 최악조건 제품을 선정하여 세척 밸리데이션을 실시하는 경우, 해당 제품의 선정 및 신제품이 미치는 영향에 대한 과학적 근거가 제시되어야 한다. 최악조건을 결정하는 기준은 용해도, 세척 난이도, 독성, 역가를 포함 할 수 있다.

카. 세척 밸리데이션 계획서에는 검체 채취 위치와 그 위치의 선정 이유를 명시하고 허용기준을 규정한다.

타. 생산 설비에 따라 스왑법, 린스법 또는 다른 방법으로 검체를 채취한다. 검체 채취 도구 및 방법은 결과에 영향을 주지 않아야 한다. 사용된 모든 검체 채취 방법으로 제품과 접촉한 장비의 모든 구성품 재질에서 검체 회수가 가능해야 한다.

파. 세척 절차는 위험 평가를 기반으로 적절한 횟수만큼 수행되어야 하고 세척방법이 밸리데이션 되었음을 입증하기 위해 허용 기준에 적합하여야 한다.

하. 일부 설비에서 세척 절차가 효과가 없거나 적절하지 않은 경우에는 별표17의 제3호와 제5호에 따라 각 제품에 대한 전용 설비 또는 다른 적절한 방법을 사용한다.

거. 설비를 수동으로 세척하는 경우 타당한 주기로 그 효율성을 확인하는 것이 중요하다.

### 13. 변경 관리

가. 변경관리는 지식 관리의 중요한 부분이며 의약품품질시스템에 따라 처리한다.

나. 제품의 전주기 동안, 제품의 품질이나 공정의 재현성에 영향을 미칠 수 있는 출발물질, 제품원자재, 공정, 설비, 시설, 품목 범위, 제조방법, 시험방법, 제조단위 크기, 디자인 스페이스 등의 변경 또는 기타 변경을 추진하고자 하는 경우에 취해야 할 조치에 대해 문서화된 절차가 있어야 한다.

다. 디자인 스페이스를 사용한 경우 변경에 대한 영향을 고려하여야 한다. <다음호에 계속>

라. 제품 품질, 의약품품질시스템, 문서화, 밸리데이션, 허가 상태, 교정, 유지 관리 및 의도하지 않은 상황 이 발생하지 않도록 하는 모든 다른 시스템에 미치는 잠재적인 영향을 파악하기 위해 계획한 변경을 평가



## 포장과 법률

할 때 품질위험관리를 사용한다. 또한, 모든 필요한 공정 밸리데이션, 입증 또는 재적격성 평가에 대한 계획을 수립할 때에도 품질위험관리를 사용한다.

마. 변경은 의약품품질시스템에 따라 권한 있는 책임자 또는 관련 부서의 권한 있는 자가 승인한다.

바. 최종 승인 전에 근거 자료를 검토하여 변경으로 인한 영향을 확인한다.

사. 변경을 이행한 후에 적절한 경우, 변경이 성공적으로 완료되었음을 확인하기 위하여 변경의 효과를 평가한다.

### 14. 용어

가. “공정 밸리데이션(Process Validation)”이란 확립된 변수 내에서 작동되는 공정이 미리 설정된 규격 및 품질 속성에 부합하는 의약품을 생산하기 위해 효과적이고 재현성 있게 수행될 수 있다는 문서화된 검증 증거를 말한다.

나. “관리상태(State of Control)”란 일련의 관리 항목이 공정 성능 및 제품 품질의 적합성을 일관되게 보증하는 상태를 말한다.

다. “관리전략(Control Strategy)”이란 공정 성능과 제품 품질을 보증하는 현재의 제품 및 공정에 대한 이해로부터 얻은 일련의 계획된 관리를 말한다. 관리 항목은 의약품 원료, 물품 및 구성품과 관련된 변수 및 속성, 시설, 설비의 운전 조건, 공정 중 관리, 완제품 규격, 점검 및 관리의 방법과 주기를 포함할 수 있다.

라. “동시적 밸리데이션(Concurrent Validation)”이란 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표1] 15.1항 나목에 따라 동시적 밸리데이션을 실시할 수 있는 의약품에 대해 실시하는 밸리데이션이며, 밸리데이션 제조단위를 시판용으로 제조 판매하면서 밸리데이션 계획서에 따라 실시하는 것을 말한다.

마. “디자인 스페이스(Design Space)”란 품질 보증과의 연관성이 증명된 공정변수와 투입 변수(예: 물질 속성)의 다차원적 조합과 상호 작용을 말한다.

바. “모의 물질(Simulated Agents)”이란 밸리데이션 대상 제품의 물리적 특성 및 가능한 경우 그 화학적 특성이 매우 유사한 물질(예: 점도, 입자 크기, pH 등)을 말한다.

사. “변경관리(Change Control)”란 적절한 훈련을 받은 자격을 갖춘 자가 시설, 시스템, 설비 또는 공정의 검증된 상태에 영향을 줄 수 있는 변경 안 또는 변경된 사항을 검토하는 공식적인 시스템을 말한다. 변경 관리의 목적은 시스템이 검증된 상태로 유지 관리되고 있음을 보증하고 문서화하는 조치에 대한 필요성을 결정하는 것이다.

아. “브래케팅 방법(Bracketing Approach)”이란 공정 밸리데이션 동안 사전에 정한 타당성이 입증된 디자인 요소(예: 함량, 제조단위 크기나 포장단위 크기 또는 모두) 중 최악조건에 해당하는 제조단위만을 시험하는 과학 및 위험 기반의 밸리데이션 방법이다. 이 방법은 최악조건에 해당하는 밸리데이션이 모든 중간 수준의 밸리데이션을 대표한다고 가정한다. 여러 함량을 밸리데이션하려는 경우 조성이 동일하거나 매우 유사한 경우에 브래케팅 방법을 적용할 수 있다. (예: 유사한 기본 과립을 중량만 다르게 타정한 정제, 동일한 조

성을 중량만 다르게 여러 크기의 캡슐에 충전한 캡슐제) 동일한 용기 마개 시스템이면서 용기 크기나 충전량만 다른 경우에도 적용할 수 있다.

자. “사용자요구사항규격서(User Requirements Specification, URS)”란 시스템의 사용목적에 부합하는 실현 가능한 설계를 만들기 위해 필요하고 충분한 요구사항을 말한다.

차. “설계기반 품질고도화(Quality by Design, QbD)”란 과학적 접근법과 품질위험관리(QRM)에 근거하여 제품 및 공정에 대한 이해와 공정 관리를 강조하는 체계적인 접근법을 말한다.

카. “설계적격성평가(Design Qualification, DQ)”란 시설, 시스템 및 설비의 예정된 설계가 사용목적에 적합하다는 문서화된 입증을 말한다.

타. “설치적격성평가(Installation Qualification, IQ)”란 설치 또는 변경된 시설, 시스템 및 설비가 승인된 설계 및 공급업체의 권고사항에 부합한다는 문서화된 입증을 말한다.

파. “성능적격성평가(Performance Qualification, PQ)”란 시스템, 설비가 승인된 공정 방법 및 제품 규격에 근거하여 효과적이고 재현성 있게 작동할 수 있다는 문서화된 검증을 말한다.

하. “세척 밸리데이션(Cleaning Validation)”이란 세척 밸리데이션은 승인된 세척 절차가 설비에 사용된 이전 제품이나 세척제를, 과학적으로 설정한 허용할 수 있는 최대 전이(carry-over) 수준 이하로 재현성 있게 제거할 수 있음을 문서화한 증거를 말한다.

거. “연속적 공정 검증(Continuous Process Verification)”이란 제조공정 성능을 연속적으로 점검하고 평가하는 새로운 공정 밸리데이션 방법을 말한다.

너. “예측적 밸리데이션(Prospective Validation)”이란 의약품을 판매하기 전에 실시하는 밸리데이션을 말한다.

더. “운전적격성평가(Operational Qualification, OQ)”란 설치 또는 변경된 시설, 시스템 및 설비가 예상 운전 범위 내에서 의도된 대로 작동된다는 문서화된 입증을 말한다.

러. “전주기(Lifecycle)”란 제품, 설비, 시설의 초기 개발 또는 사용 시작부터 사용 중단까지 수명 내의 모든 단계를 말한다.

머. “전통적 접근법(Traditional Approach)”이란 재현성을 보증하기 위하여 공정변수에 대한 설정 값과 운전 범위를 규정하는 제품 개발 접근법을 말한다.

버. “제품구현(Product Realisation)”이란 환자, 의료 전문가, 규제 기관, 고객의 요구사항에 부합하는 품질 속성을 갖춘 제품에 도달하는 것을 말한다.

서. “중요공정변수(Critical Process Parameter, CPP)”란 중요품질속성에 영향을 미치는 공정변수이며, 이는 해당 공정이 원하는 품질로 생산하는 것을 보증하기 위하여 점검 또는 관리해야 한다.

어. “중요품질속성(Critical Quality Attribute, CQA)”이란 목표로 하는 제품 품질을 보증하기 위하여 승인된 한계, 범위 또는 분포 이내에 있어야 하는 물리적, 화학적, 생물학적 또는 미생물학적 특징이나 특성을 말한다. 