

발 간 등 록 번 호
11-1543061-000547-01

동물용의약품 항생제 교차오염방지를 위한 세척밸리데이션 가이드라인

2022. 06.



**농림축산검역본부
동물약품평가과**

이 안내서는 동물용의약품 항생제의 교차오염방지를 위한 농림축산검역본부의 입장을 기술하고 있습니다. 이 가이드라인에 기술된 사항은 법적 효력이 있는 것이 아니라 권고사항이며, 구체적인 사실관계, 최신 개정법규내용 및 새로운 과학적 근거 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려 드립니다.

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우, 농림축산검역본부 동물질병관리부 동물약품평가과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 054-912-0558

팩스번호: 054-912-0584



CONTENTS

1. 개요	7
2. 정의, 목적, 적용 범위	8
3. 적격성평가 및 밸리데이션에 대한 구성과 계획	9
4. 품질경영시스템에서의 세척 밸리데이션 검토사항	12
4.1 「동물용의약품 제조 및 품질관리 기준」에서의 요구사항	12
4.2 작업원, 기반시설 및 작업환경 일반사항	12
5. 세척밸리데이션 수행	14
5.1 준비 및 종합계획 수립	15
5.2 세척밸리데이션 프로토콜 개발 및 평가	16
5.2.1. 제1단계: 세척공정 설계 및 개발	18
5.2.2. 제2단계: 세척 공정 적격성 평가	20
5.2.3. 제3단계: 지속적인 모니터링	21
5.3 세척공정 시험검사 고려사항	23
5.3.1. 시험(분석)방법 밸리데이션	23
5.3.2. 세척확인을 위한 접근법	24
5.3.3. 한계 설정	27
5.3.4. 미생물학적 제어	28
5.3.5. 일반적인 세척 고려사항	29

6. 문서화	31
7. 세척 밸리데이션 관리	31
7.1 모니터링	31
7.2 세척밸리데이션의 변경관리 및 재밸리데이션	32
7.3 기타사항	33
□ 첨부자료	
1. 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정(식품의약품안전처고시)	34
[별첨13] 제12, [별첨15] 제12.7, [별첨17] 제5.2	
2. 완제의약품 제조 및 품질관리기준 가이드스(민원인안내서): 제2장	40
6.4 세척 밸리데이션	
3. WHO Guide to Cleaning Validation	49
4. PIC/S Guide: PE009-15(part1)	59
5. FDA Validation of Cleaning Processes(7/93)	62
6. EU Guidelines: Annex 15, 10 Cleaning Validation	71
□ 참고문헌	73

동물용의약품 항생제 교차오염방지를 위한 세척 밸리데이션 가이드라인

동물용의약품은 다양한 물질에 의해 오염될 수 있다. 많은 경우 동일한 장비를 여러 제품을 생산하는 데에 사용할 수 있으므로, 적절한 세척 절차를 통해 오염을 방지할 수 있는 방안이 필요하다. 본 가이드라인은 동물용의약품 등의 제조 시 발생할 수 있는 동물용의약품 항생제 교차오염방지를 위한 세척 밸리데이션(Cleaning Validation)에 대한 지침을 제공한다.

본 지침의 권고사항은 업계에서의 의무사항은 아니며 법적 강제성을 지니지 않는 권고사항으로, 농림축산검역본부의 방침을 기술하고 있다. 제공된 정보는 지침 목적으로만 제공된다.

1. 개 요

동물용의약품의 교차오염(Cross-contamination)은 한 의약품이 하나 이상의 다른 의약품에 의해 오염되는 것을 의미한다. 동물용의약품 제조사는 교차오염을 방지하기 위해 방법을 구축하고 이에 대한 관리전략을 수립하고 운영하여야 한다.

동물용의약품 생산공정 중 세척공정의 유효성을 확인하는 세척 밸리데이션의 도입은 교차오염 방지를 위해 가장 중요한 사안이다. 세척 밸리데이션은 제조과정 중 오염될 수 있는 다양한 물질(선행제품, 미생물, 세정제 잔류물, 보조 재료 등)을 제거하기 위해 동물용의약품 제조 시설과 장비에 대한 세척공정을 적용하는 경우에 필요하며, 이때 제조자는 제조하는 제품의 청결 및 오염 관리의 조건을 규정하여 세척공정 결과의 적합기준을 정하고 그 유효성을 확인하는 밸리데이션을 실시하여 세척공정의 유효성과 일관성을 증명할 수 있어야 한다.

세척 밸리데이션은 제조에 사용된 물질 및 세척제와 미생물 등의 오염물질이 제품에 허용 가능한 수준 이하로 지속적이고 일관되게 세척되어, 세척 공정의 결과가 제품 생산공정에 영향을 주지 않음을 입증할 수 있는 과학적인 데이터이어야 하며, 이를 위해 표준작업지침서(SOP)와 측정 절차 등 문서화 된 절차가 필요하다.

이러한 관점에서 교차오염 방지를 위해 동물용의약품 제조소에서 세척공정 밸리데이션의 적용을 고려할 수 있으며, 동물용의약품 중 항생제의 교차오염방지를 위해 일반적으로 고려할 사항을 중심으로 본 가이드라인을 작성하였다.



2. 정의, 목적, 적용 범위

▣ 정의

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

▣ 목적

본 가이드라인은 항생제의 교차오염방지를 위해 동물용의약품 제조에 사용되는 장비의 세척 밸리데이션과 관련된 고려사항을 다루기 위한 것으로, 선행 제품과 관련된 오염물질, 세정제의 잔류물 및 잠재적 미생물 오염물질의 통제를 위해 신뢰할 수 있는 세척절차의 효과를 확인하는 데 있다. 세척 밸리데이션은 기계·설비 등의 잔류물(전 작업 의약품, 세척제 등)이 적절하게 세척되었는지를 검증하고 문서화하는 작업으로 품목별로 실시하여야 한다. 또한 세척공정이 지속적으로 일관되게 세척하여 제품 생산과정에 영향을 주지 않는다는 것을 객관적 증거로 입증하고 문서화하는 활동으로, 시험 매개변수, 제품 특성, 제조 및 세척 장비, 시험결과와 적합기준을 포함한 밸리데이션 수행방법을 명시한 세척밸리데이션 프로토콜을 만들고, 특정 요구사항이 충족되었음을 객관적인 증거 규정과 시험으로 확인하는 검증 절차를 거쳐야 한다. 세척 절차는 세심하게 수립되고 검증된 방법을 엄격히 준수해야 한다. 이에 따라, 세척 밸리데이션과 관련한 계획 수립, 수행 절차, 프로토콜 작성, 최종보고서 작성 등 동물용의약품의 품질경영시스템과 관련하여 세척 밸리데이션 수행에 고려되어야 할 일반적인 원칙을 고려하였다.

▣ 적용범위

본 가이드라인은 이전 제품과 관련된 오염물질, 세정제의 잔류물 및 잠재적 미생물 오염물질의 통제를 위한 세척 절차의 유효성을 설명한다. 여기에는 완제 의약품과 원료의약품(API)의 제조에 적용된다. 세척 밸리데이션은 다품목 제품 설비에서 중요하게 고려되어야 하며, 장비, 위생절차 및 의복 세탁에 대해서는 서로 다르게 수행되어야 한다. 동물용의약품 생산공정 중 수행되는 세척 공정에 일반적으로 적용되는 사항에 관한 것이며, 재처리 및 재사용 등과 같이 원래의 제조공정 이후의 제조공정 중에 발생하는 세척 공정은 포함하지 않는다.

3. 적격성평가 및 밸리데이션에 대한 구성과 계획

동물용의약품 제조에 필요한 적격성평가 및 밸리데이션 활동은 시설, 장비, 유틸리티, 공정, 제품의 제품 생산 전주기(life cycle)를 고려하여 계획되어야 하며, 적절하게 교육을 받은 작업원이 승인된 절차에 따라 수행되어야 한다.

적격성평가/밸리데이션을 실시하는 사람은 반드시 동물용 의약품 품질시스템 내에서 정한 바에 따라 보고하며, 밸리데이션 전주기에 걸쳐 품질을 적절하게 관리한다.

적격성평가 및 밸리데이션 활동에 품질위험관리(Quality Risk Management, QRM)접근법을 적용해야 한다. 개발단계 또는 시제품 생산 동안 발생하는 변경사항으로부터 축적된 지식과 이해에 비추어, 위험평가는 필요한 만큼 반복되어야 한다. 적격성 평가 및 밸리데이션 활동을 지원하기 위해 사용한 위험평가 방법은 명확히 문서화한다. 그리고, 확보한 모든 자료의 완전성을 보장하기 위해 적격성평가 및 밸리데이션 작업에 대한 적절한 점검을 포함해야 한다.

적격성평가 및 밸리데이션 과정에서 작성된 모든 문서는 동물용의약품 품질시스템에서 정한 바에 따라 적절한 작업원이 인정하고 승인해야 한다. 밸리데이션 프로토콜에는 중요시스템, 속성, 매개 변수, 관련 허용기준을 명시해야 하며, 승인된 프로토콜을 실행하는 중에 중대한 변경(허용기준, 작동 변수 등)이 있는 경우, 일탈로 간주하고 과학적으로 정당화해야 한다. 미리 정해진 허용 기준을 벗어난 결과가 발생할 경우, 일탈로 기록하고 내부 절차에 따라 충분히 조사하여 밸리데이션에 대한 모든 영향을 보고서에 논해야 한다.

적격성평가는 사용자 요건부터 시설·장비·유틸리티 또는 시스템의 사용까지 모든 단계에서 고려되어야 한다. 각각의 단계에서 포함될 수 있는 기준은 개별 환경에 따라 다를 수 있으나, 몇 가지 제시한다면 다음과 같다.

■ 사용자 요구 규격서(User Requirements Specification, URS)

장비, 시설, 유틸리티 또는 시스템에 대한 규격은 사용자 요구 규격서(URS) 및/또는 기능 명세서에 규정되어야 한다. 품질에 대한 필수적인 요소들은 이 단계에서 설정하고 동물용의약품 제조 및 품질관리 기준에 따른 위험요소를 허용 가능한 수준으로 경감시킬 필요가 있다. 사용자 요구 규격서(URS)는 밸리데이션 전주기에 걸쳐 참고해야 할 사항이다.



■ 설계 적격성 확인 (Design Qualification, DQ)

설계가 동물용의약품 제조 및 품질관리 기준에 부합되는지 입증하고 문서화하는 것으로, 사용자 요건은 설계 적격성을 확인하는 동안 검증되어야 한다.

■ 공급업체적합성시험/제조소적합성시험 (Factory acceptance testing(FAT)/ Site acceptance testing(SAT))

특히 새로운 기술이나 복합 기술을 포함하는 장비의 경우, 적용이 가능하다면 납품 전에 공급 업체에서 평가될 수 있다.

- 적용 가능하다면, 장비가 설치 되기 전 공급업체에서 사용자 요구 규격서(URS)/기능 규격을 준수 하는지 확인해야 한다.
- 적절하고 타당한 경우, 기능이 설치나 운반에 영향을 받지 않는다는 것이 입증된다면, 설치 적격성평가와 운전적격성평가(IQ/OQ)를 현지에서 반복할 필요 없이 공급업체적합성시험(FAT)이나 다른 단계에서 수행할 수 있으며, FAT는 제조소에서 장비의 수령 후 제조소적합성시험(SAT)을 실행하여 보완할 수 있다.

■ 설치 적격성 평가 (Installation Qualification, IQ)

세척 공정에 사용되는 장비, 설비, 유틸리티 또는 시스템에 수행되어야 하며, 제조자가 승인한 규격에 일치하고 장비 공급자의 권고사항이 적합하게 고려되어 목적에 맞게 사용할 수 있음을 객관적으로 입증하는 활동이다. IQ는 아래와 같은 내용을 포함해야 하지만 아래에 한정되지 않는다.

- 설계 도면과 규격 문서에 대비하여 구성품, 장치, 설비, 배관 및 서비스가 정확히 설치되었는지 확인
- 사전에 정한 기준과 대조하여 정확하게 설치되었는지 확인
- 공급 업체의 운전 및 사용에 대한 설명서와 유지관리 요건 수집 및 대조
- 기기 장치의 교정
- 구성 물품의 확인

■ 운전 적격성 평가 (Operational Qualification, OQ)

보통 설치적격성평가(IQ)에 이어 운전적격성평가(OQ)를 실시하지만, 설비의 복잡성에 따라 달라서 설치/운전 적격성 확인(IOQ)로 결합하여 수행할 수 있다. OQ는 아래와 같은 내용을 포함해야 하지만 아래에 한정되지 않는다.

- 시스템이 설계대로 작동됨을 보증하기 위하여 공정, 시스템, 장비에 대한 지식을 바탕으로 개발된 시험
- 상한· 하한 작동 한계(operation limit), 최악(worst case) 조건을 확인하기 위한 시험

운전 적격성 평가가 성공적으로 완료되면, 표준운영절차, 세척절차, 작업원 훈련, 예방적 유지관리 요건도 마무리 되어야 한다.

■ 성능 적격성 평가 (Performance qualification, PQ)

제조물질, 적합한 대체물질 또는 모의 제품을 사용하여 최악의 제조단위 크기가 정상 운전조건에서 동등하게 작동됨을 증명하는 시험으로, 일반적으로 설치 적격성평가(IQ)와 운전적격성평가(OQ)가 성공적으로 완료되면 성능적격성평가(PQ)를 실시하지만 운전적격성평가(OQ)와 연계하여 수행하는 것이 적절한 경우도 있다. 성능적격성평가(PQ)는 아래와 같은 내용을 포함해야 하지만 아래에 한정되지 않는다.

- 공정, 시스템 및 설비에 대한 지식을 기반으로 제조물질, 적합한 대체물질 또는 모의 제품을 사용하는 시험으로, 최악의 제조 단위 크기로 정상 작동 조건에서 동등하게 작동됨을 증명해야 함.
- 개발 단계의 작동 범위의 확인에 대한 근거문서를 활용할 수 있는 것이 아니라면 의도된 공정의 작동 범위를 포함해야 함.

■ 재 적격성 확인

장비, 설비, 유틸리티 또는 시스템이 관리상태로 유지되고 있음을 확인하기 위하여 적절한 주기로 평가한다. 재 적격성 확인으로 특정 기간 동안 수행되는 경우, 그 기간은 정당해야 하고 평가 기준은 정해져 있어야 한다. 또한 시간이 지남에 따라 작은 변화의 가능성도 평가되어야 한다.



4. 품질경영시스템에서의 세척 밸리데이션 검토사항

세척공정과 관련하여 적절한 교육훈련, 기반시설 및 작업환경이 요구되며 다음사항이 필요할 수 있다.

4.1. 「동물용의약품 제조 및 품질관리 기준」에서의 요구사항

「동물용 의약품등 취급규칙(농림축산식품부령)」제13조(제조관리자의 준수사항), 제13조의2(동물용의약품의 제조 및 품질관리기준 등) 및 「동물용의약품 제조·검사시설 및 품질관리 기준(농림축산검역본부고시)」제5조제1항에 따라 시설, 기구, 원료, 제조 관리, 감독 등 오염방지대책과 위생관리에 관한 사항을 요구하고 있다.

4.2. 작업원, 기반시설 및 작업환경 일반사항

제조업자는 GMP에서 요구하는 직원과 제품 혹은 환경 간의 접촉이 제품 품질에 악영향을 줄 수 있을 경우, 직원의 건강, 청결 및 의복에 대한 요구 사항들을 수립, 문서화하고 유지하여야 한다. 또한 제조소에서 필요한 사항에 따라 구체적인 위생관리 프로그램을 확립하고 적용해야 하며, 위생관리 프로그램은 건강, 위생기준 및 작업복장과 관련된 절차를 포함하여야 한다. 작업소 및 관리구역에 출입하는 모든 사람은 이러한 절차를 이해하고 엄격히 준수한다. 제조구역에 출입하는 모든 작업원은 수행하고 있는 작업에 적절한 보호 복장을 착용한다.

① 작업원의 교육 및 위생

동물용의약품 제조를 수행하고 감독하기에 적절한 교육, 훈련, 및 경험을 갖춘 적절한 수의 작업원이 있어야 한다. 작업소 또는 품질관리 실험에 출입하는 모든 작업원과 제품 품질에 영향을 미칠 수 있는 모든 작업원은 교육 받은 자에 의해 적절히 교육을 받아야 하고, 효과적으로 감독되어야 한다. 특히 수동 세척 절차는 유효성을 검증하기 어려우므로, 이를 수행하는 작업자를 훈련시키고, 모니터링하며, 주기적으로 평가하는 등 주의를 기울여야 한다.

② 시설, 설비, 장비

모든 공정 장비는 가능하면 육안 검사를 가능하게 하고, 청결을 유지하도록 특별히 설계되어야 하며, 장비는 비활성 재료의 매끄러운 표면으로 제작되어야 한다. 생산 과정에서 사용되는 모든 접촉 장비에 대해 적절한 세척 절차를 개발해야 한다. 세척 장비는 정비, 조정, 세척 또는 멸균이 용이 하도록 설계, 구성, 설치 및 배치되어야 한다.

세척 절차의 밸리데이션에는 실제 설비 사용 패턴을 반영하여야 하며, 수행하는 작업에 맞게 배치, 설계, 시공, 조정 및 유지·관리하여야 한다. 교차오염, 먼지나 오염 물질의 축적, 전반적인 제품 품질에 대한 부정적인 영향을 방지하기 위하여 시설, 설비 및 기계의 배치와 설계는 오류의 위험을 최소화하고 효과적인 세척과 유지관리가 가능하도록 하여야 한다.

작업소의 조명은 충분히 밝아야 하며, 검체채취, 칭량, 혼합, 건조제품 포장 등과 같이 분진이 발생하는 경우에는 교차오염을 피하고 세척을 용이하게 할 수 있는 특정 조치를 취하여야 한다.

혼동 또는 교차오염의 위험이 없도록 다른 제품에 대한 작업을 같은 작업실에서 동시에 또는 연속하여 실시하지 않아야 한다.

세척이 어려운 제품, 세척하기 어려운 장비나 안전성 위험이 높은 제품(독성학적 평가자료로 위험이 관리되고 있음을 입증하기 어려우며, 허용한도 이하로 검출이 어려운 고 민감성, 고 효력의 제품 등)은 제조 또는 포장 작업을 위한 전용 시설·설비가 필요하고, 적절한 기술적 또는 조직적 조치를 통하여 교차위험을 방지하여야 한다.

분리된 구역에서 제조를 권장하는 의약품 제제(페니실린제제, 세팔로스포린제제, 성호르몬제제, 생물학제제, 세포독성 함암제제 등)는 교차오염 가능성을 평가하고, 분리 제조 및 독립적인 공조 시스템 등 교차오염을 방지하기 위한 적절한 관리시스템을 확립해야 한다.

동물용의약품과 의약외품 외의 제품은 동물용의약품 생산을 위한 설비 및 구역 외의 장소에서 생산을 권장한다. 다만 동물용 의약품과의 교차 오염을 방지하기 위한 조치를 적용할 수 있고 관련 규정에서 정한 경우 허용될 수 있다. 동물용의약품 제조에 사용되는 경우를 제외하고 동물용 의약품 제조소에서 살충제 및 제초제와 같은 독성 제품을 생산하거나 보관하지 않아야 한다.

③ 장비의 관리 및 세척공정의 모니터링

일반적으로 장비는 사용 후 가능한 한 빨리 세척하여야 하며, 건조하게 보관해야 하고, 어떤 경우에도 세척 작업 후 장비에 고인물이 남아 있지 않도록 해야 한다.

세척공정 중 수행하는 모니터링 및 시험검사에 대하여 절차 등을 문서화하여 표준작업지침서(SOP)에 반영하도록 한다. 모니터링 및 시험검사에 사용되는 기계적, 자동화, 또는 전기적 검사 및 측정 장비를 포함하여 모든 검사, 측정, 시험 장비를 보증하여야 한다. 해당 장비가 정기적으로 교정되고, 검사되고, 확인되고, 유지되는 것을 보증하는 절차를 수립하고 유지하여야 한다. 절차에는 장비의 조작, 보관, 보존에 관한 항목이 포함되어야 한다.



④ 제조상의 환경관리(필요한 경우)

제품이 멸균 상태로 공급되는 경우, 미생물학적 또는 특별한 청결 혹은 기타 환경적 조건들이 그 사용에 매우 중요한 경우 및 제조상의 환경적 조건들이 매우 중요한 경우에는 세척공정이 중요한 역할을 차지하며 이 경우 제조업자는 제품이 노출되는 환경에 대한 요구사항을 수립하고 문서화하여야 하며, 필요시 환경적 조건을 관리하고 감시하여야 한다.

⑤ 세척 밸리데이션 수행 여부의 결정

일반적으로 세척 밸리데이션은 오염 또는 물질의 전이가 원료의약품의 품질에 큰 위험을 가할 만한 상황이나 공정 단계에 실시되어야 한다. 단순한 모니터링 또는 시험 등의 검증 활동만으로 적합성을 보장할 수 없을 때 세척 밸리데이션을 수행하게 되므로, 세척 밸리데이션의 필요성을 먼저 확인하여야 한다.

예를 들어 후속 정제 단계에서 잔류물이 제거되는 경우, 초기 생산 단계에서는 설비 세척절차에 대한 밸리데이션이 필요하지 않을 수 있다. 또한 매우 유사한 제품 및 공정에 대한 세척 절차는 개별적으로 검증할 필요가 없다.

5. 세척 밸리데이션 수행

세척 밸리데이션은 설비와 접촉하는 모든 제품을 위한 세척절차의 유효성을 확인하기 위해 실시되어야 한다. 기계·설비 등에 잔류물(전 작업 의약품, 세척제 등)이 적절하게 세척되었는지를 품목별로 검증하고 문서화하여야 한다.

세척 절차는 세심하게 수립되고 검증된 방법을 엄격히 준수해야 한다. 생산 공정에서 사용되는 모든 제품 접촉 장비에 대해 적절한 세척 절차를 개발해야하고 제품이 옮겨질 수 있는 비접촉 부위(예: 밀봉 부위, 테두리, 교반회전축, 오븐팬, 발열체 등)도 고려해야 한다. 또한 세척밸리데이션은 설계관리, 품질보증, 공정관리와 시정 및 예방조치를 포함한 전체 품질시스템과 연관하여 수행한다.

세척 절차는 일반적으로 검증되어야 한다. 청결도에 대한 육안 검사만 사용하는 것은 일반적으로 인정되지 않으므로, 모든 세척 절차의 효과를 확인하기 위하여 제품과 접촉하는 모든 설비에 대한 세척 밸리데이션을 실시한다. 세척밸리데이션은 세척 절차의 자동화 수준을 고려하며, 자동 공정을 사용하는 경우에는 설비와 지원설비의 정해진 일반적인 작동 범위에 대하여 밸리데이션한다. 설비를 수동으로 세척하는 경우 타당한 주기로 그 효율성을 확인하는 것이 중요하다. 적절한 과학적 타당성이 있을 경우 모의실험물질을 사용할 수 있다. 유사한 유형의 설비를 그룹화 한 경우에는 특정 설비를 세척밸리데이션 대상으로 선정한 사유가 타당해야 한다.

일반적으로 동일 제품의 제조단위를 이어서 제조하는 경우, 각 제조단위마다 세척할 필요는 없다. 그러나 세척간격 및 방법을 결정해야 한다. 제품의 물리적 유사성, 제조 형태, 소비자의 사용 방식 및 수량, 이전에 제조된 다른 제품의 특성, 이전에 제조된 제품과 비교한 배치(batch)의 크기는 밸리데이션 조건을 결정하는 중요한 사안이다.

매우 유사한 제품 및 공정에 대한 세척 절차는 개별적으로 검증할 필요 없다. 해당 유사한 제품과 공정의 대표 범위를 정해서 선택된 제품 및 공정과 관련한 중요한 쟁점을 다루는 밸리데이션 프로그램의 정당함을 입증하는 것이 받아들여질 수 있다. 이후 관련 기준을 참조하여 최악조건(worst case)을 고려한 단일 밸리데이션 연구를 실시할 수 있으며, 이렇게 실시하는 것을 브라케팅(Bracketing)이라고 한다. 브라케팅을 할 경우, 제품 및 장비의 유형을 고려해야 하며, 해당 제품이 성질이 유사하거나, 제품이 동일한 장비를 사용하여 가공할 경우에만 동일한 세척 절차를 사용한다. 대표 제품을 고를 때는 가장 세척하기 어려운 제품으로 설정한다. 일반적으로 해당 방법이 유효함을 증명하기 위해서는 최소한 연속 세 번 세척 절차를 적용하고 모두 성공적임을 증명해야 한다.

서로 다른 공급업자에게 공급받은 원료약품은 서로 다른 물리적 특성 및 불순물 프로파일을 가지고 있을 수 있다. 각 물질이 서로 다르게 반응할 수 있으므로 세척 절차를 설계할 때 이러한 차이를 고려해야 한다.

5.1 준비 및 종합계획 수립

세척공정 밸리데이션을 포함한 밸리데이션이 수행되어야 할 공정들, 밸리데이션 수행 일정, 밸리데이션공정과 재밸리데이션 시기의 상관관계 등을 정의한 밸리데이션 종합계획(Validation master plan, VMP)을 수립한다. 적격성 평가 및 밸리데이션 과정 주요 요소를 밸리데이션 종합계획서 또는 이와 동등한 문서에 명확하게 규정하고 문서화하여야 하며, 다음 사항을 포함한다.

- 적격성평가 및 밸리데이션 방침
- 적격성과 밸리데이션 활동을 위한 책임과 역할을 포함하는 조직구조
- 제조소 시설, 설비, 시스템, 공정에 대한 요약과 적격성평가 및 밸리데이션 상태
- 적격성과 밸리데이션에 대한 변경 관리 및 일탈 관리
- 허용기준 설정 관련 지침
- 서류에 대한 참고문헌
- 필요한 경우 재적격성 평가를 포함한 적격성평가 및 밸리데이션 전략



대규모이고 복잡한 프로젝트의 경우 계획 수립이 더욱 중요하며, 별도로 밸리데이션 계획을 작성하는 것이 명확할 수 있다. 확보한 모든 자료의 무결성을 보장하기 위해 적격성 평가와 밸리데이션 작업에 대한 적절한 점검을 포함해야 한다.

밸리데이션 종합계획이 수립되어 밸리데이션의 목적과 범위를 파악하였으면 세척공정 밸리데이션의 프로토콜 개발을 시작한다.

5.2. 세척 밸리데이션 프로토콜 개발 및 평가

밸리데이션에는 제품 전주기에 대해 데이터의 수집과 평가를 포함한다. 세척 밸리데이션에는 일반적으로 다음의 과정을 포함한다.

□ 1단계 : 세척공정 디자인과 개발(Cleaning process design and development)

- 수행 전에 효과적인 세척공정을 개발하고 관리방식을 문서화한다.

□ 2단계 : 세척 절차 적격성평가(Cleaning process qualification)

- 세척공정은 효과적이고 재현할 수 있어야 한다. 세척 공정 적격성 연구에는 특정 조건에서 사전에 결정된 횟수만큼 세척 검증 평가를 수행하는 것이 포함된다.

□ 3단계: 지속적인 모니터링(On-going monitoring)

- 지속적인 모니터링 프로그램을 통해 세척절차가 효과적이고 제어되도록 한다.

세척밸리데이션 개발 단계부터 검증, 모니터링까지 위한 각 단계별 적절한 통제가 될 수 있도록 프로토콜을 확립해야 한다. 세척 밸리데이션 프로토콜을 준비하는데 있어서 시스템의 분해, 사전 세척, 세제 · 농도 · 용량 · 수질, 시간과 온도, 유속 · 압력 · 행굴, 장비의 설계와 복잡성, 작업자의 교육, 시스템의 크기가 고려되어야 하며, 아래와 같은 요소를 포함하는 세척밸리데이션 프로토콜 및 적절한 절차를 갖춰야 한다.

- 세척공정 밸리데이션 목적
- 세척밸리데이션을 수행하고 승인할 책임이 있는 사람과 자격
- 세척밸리데이션의 범위 및 기간
- 사용되는 모든 장비의 정보(제조사, 모델, 제조번호 등)와 장비 목록
- 생산 종료와 세척 절차 개시 사이의 간격
- 세척 전 장비의 보관 기간(더러운 상태로 남겨질 수 있는 최대 기간)과 세척후부터 장비 재사용까지의 기간(세척유지시간)

- 미생물의 수준(bioburden)
- 각각의 제품, 각각의 제조 시스템, 각각의 장비별로 사용되는 세척 절차(기존 SOP에 문서화)
- 일상 모니터링에 사용되는 장비 (전도도 측정기, pH 측정기, 총유기탄소(TOC) 분석기 등)
- 연속적으로 수행할 세척 주기의 수
- 사용하는 시료 채취 절차(직접 샘플링, 린스 샘플링, 공정 중 모니터링, 샘플링 위치)와 합리적 이유
- 검증된 분석 방법 (민감도, 특이도, 검출한계, 정량한계 포함)
- 회수율 검토 자료 (샘플링에 대한 효율성이 확립되어야 함)
- 특정 한계 설정에 대한 근거를 포함한 허용기준(오차한계, 샘플링 효율성 포함)
- 세척제의 선택 관련 승인 문서; 다음 사항이 과학적으로 정당함이 입증되어야 함
 - 제거해야하는 물질에 대한 용해도
 - 장비의 설계와 구성 및 세척되어야하는 표면재
 - 세척제의 안전성
 - 제거와 검출의 용이함
 - 제품의 속성
 - 세척제와 헹굼액의 최저 온도와 용량
 - 제조자의 권고사항
- 주기적 평가, 변경에 대한 관리 및 재검증(Re-validation)

세척 검증은 생산 후에 적절한 분석 방법을 통해 증거를 수집하여 문제의 잔류물이 과학적으로 설정된 안전한 임계값 수준에서 사전에 정의된 이월 한계 미만으로 감소되었음을 보여주는 증거를 수집하는 것을 말하며, 확립된 세척 절차 또는 프로토콜에 따라 수행해야 한다.

세척 공정의 적격성 평가는 세척 프로세스가 탄탄하고 재현 가능함을 보여준다. 일반적으로 세척 공정 적격성 평가와 관련된 모든 장비에 대해 다중 세척 검증 연구로 구성이 된다. 세척 밸리데이션은 개발 단계부터 지속적인 모니터링 단계에 이르는 전체 밸리데이션 프로그램을 의미하며, 세척검증 프로그램은 적절하게 통제된 세척 절차와 그 효과를 입증하기에 충분한 데이터로 이루어져야한다.



5.2.1. 제1단계: 세척공정 설계 및 개발

세척 절차가 효과적이고 재현 가능하도록 해야하고, 세척 효과에 영향을 줄 수 있는 요소를 식별하고 제어해야 한다.

- ① 세척 공정을 설계하고 개발할 때 적절한 노력과 자원이 필요하다. 여기에는 다양한 수준의 실험실, 파일럿 규모의 시험부터 상업적인 규모의 시험이 포함될 수 있다.
- ② 새로운 또는 수정된 세척 프로세스를 개발할 때, 세척 프로세스의 효율성과 재현성에 영향을 미칠 수 있는 다음과 같은 잠재적인 문제를 고려한다.
 - 활성물질, 부형제, 부산물 또는 분해산물의 화학적 및 물리적 특성에 대한 이해가 필요하며, 이에 대한 지식은 가장 적합한 세척제, 용제 및 세척 공정 매개변수를 결정하는 데 요구된다. 부산물은 세척제 및 용제와의 상호 작용을 통해 생성될 수도 있다.
 - 장비의 설계를 검토한다. 엔지니어링 도면, 유지 보수 및 세척 직원의 경험, 깨끗하고 더러운 상태에서 분해된 장비의 검사를 고려하여 잔류물 축적 또는 이동 위험이 있는 영역을 설정한다. 장비 부품의 구성 자재와 매끄러움을 고려하여 이러한 기질이 잔류물 제거에 미치는 차이를 평가한다. 모든 샘플링 사이트는 적절한 이유가 있어야 한다. 이것은 제품의 스케일 업(scale up) 동안에 중요한 고려사항이 되는데 장비 크기와 설계가 평가되어야하기 때문이다.
 - 반입 물질, 사용, 취급, 일시중단시간 및 보관을 통해 쉽게 영향을 받을 수 있는 제품에서 내독소 오염 또는 미생물 증식에 대한 위험을 평가한다. 해당되는 경우 장비 보관 후 추가 소독 또는 내독소 관리 단계가 필요한지 여부를 평가한다.
 - 원료의 변동이 세척성에 영향을 미칠 수 있는지 여부를 결정한다
 - 세척이 수행되도록 제안된 환경을 조사한다. 필요한 세척, 접촉 시간 및 건조를 용이하게 하기 위해 적절한 시설 및 환경통제가 마련되어 있는지 확인한다.
- ③ 중요한 세척 매개변수를 확인하고 매개변수의 가변성이 세척 성능에 미치는 영향을 이해하기 위해, 모든 세척 공정 요소, 매개변수 및 세척제, 솔벤트, 중요한 세척 매개변수(시간, 온도, 압력 및 문지르기, 담그기, 순환 또는 반사와 같은 행동) 같은 통제수단은 과학적으로 확립되어야 한다.
- ④ 세척 개발 과정에서 학습한 내용을 문서화하여 지식을 전달하게하고 이를 활용하여 세부적인 세척 절차를 구축한다. 위험평가수단을 사용하여 세척 절차와 관련된 잠재적 위험을 식별하고 필요한 조정을 수행한다.

- ⑤ 세척절차는 전체적이고 상업적인 규모의 장비에서 효과적이고 재현성이 있음을 확신할 수 있어야 하며, 세척의 검증은 제안된 세척절차의 효율성에 대한 이해를 확인하기 위해 세척공정 설계 및 개발의 마지막단계로 전체규모의 장비로 수행될 수 있다. 세척공정 설계 및 개발 단계의 결과물은 세척공정이 재현성이 있고 효과적임이 분명하게 밝혀져야한다.

세척 밸리데이션은 세척 공정의 자동화 수준을 고려해야한다. 자동공정이 사용되는 경우, 시설 및 장비의 정해진 정상 작동 범위를 밸리데이션해야한다.

■ 수동 세척 프로세스 제어

작업자의 일관성 보장은 수동 세척 프로그램에서 가장 큰 과제 중 하나이다. 품질위험관리(QRM) 평가는 절차의 수행방식과 세척 밸리데이션 프로세스의 전반적인 결과의 일관성을 보장하는 데 필요한 단계를 명확하게 식별해야 한다.

다음을 수행하여 수동 세척 절차가 일관되게 수행되는지 확인한다.

- ① 적절한 상세 지침을 갖고, 적용 가능한 중요한 공정 매개변수의 범위/값을 설정한다.

- 자세한 분해 지침
- 세척 단계의 순서
- 사용되는 세척제 및 농도
- 세척제 적용 수단(예: 담그기 또는 문지르기)
- 접촉 시간
- 세척액 또는 행굼의 온도
- 행굼 기술(예: 사전 행굼, 담그기, 플러싱, 시간 및 압력)
- 건조 방법

- ② 위험에 기반한 인증 요구 사항을 포함할 수 있는 운영자 교육 프로그램을 수립하고 유지한다. 작업자 오류와 같은 부적절한 세척 기술에 대한 세척 실패를 반복적으로 정당화하는 것은 부적절한 제어를 나타내므로 허용되지 않는다

- ③ 세척 절차와 중요 매개변수가 적절하게 문서화되고 유지되었는지 확인한다. 세척 프로세스의 주요 단계 완료를 확인할 수 있을 만큼 충분히 상세하게 기록해야 한다

- ④ 필요한 경우 보정된 측정 장치(예: 타이머, 온도 프로브, 도징 펌프 및 유량계)를 사용하는지 확인한다.



■ 자동 세척 공정의 제어

자동화된 세척 장비(예: Clean-In-Place) 및 프로세스를 다음과 같이 제어한다.

- ① 자동화된 세척 과정, 장비 준비 또는 분해, 로딩 패턴과 같은 요구사항을 설명하는 적절하고 상세한 절차가 있는지 확인한다
- ② 제품이 접촉하는 세척 대상 장비가 세척제/린스제로 적절하게 접촉되고 있는지 확인한다
- ③ 적절한 교정 및 유지 관리 프로그램이 수립되고 유지되는지 확인한다
- ④ 모든 온도, 농도, 밸브 개방, 분무 속도, 압력 및 부피를 포함한 세척 순서를 정의한다. 또한 자동화된 방법으로 제어되는 세척 순서가 승인되지 않거나 제어되지 않는 변화를 적절하게 방어하는지 확인하는 것이 중요하다
- ⑤ 적절한 센서와 경보로 중요한 제어 지점과 매개변수를 모니터링하여 프로세스가 고도로 제어되도록 한다. 중요한 경보를 식별하고 정기적으로 확인하거나 확인해야 한다. 절차는 그러한 경보에 대응하여 취해야 할 단계를 요약해야 한다
- ⑥ 세척 순서와 데이터가 적절하게 통제되고 검토되었는지 확인한다.

5.2.2. 2단계 - 세척 공정 적격성 평가

- ① 세척 프로세스가 완전히 정의되면 세척공정 적격성 조사를 시작할 수 있다. 세척공정 적격성 조사는 장비, 배치 크기, 제형/운영 매개변수가 변경되지 않는 경우 상업 생산이 시작되기 전 일 수 있지만 일반적으로 상업적 생산이 시작될 때 시작된다.
- ② 모든 제품 또는 제품군 접근 방식을 사용하는 경우 최악의 제품에 대해 세척 공정 적격성 평가 연구를 수행한다.
- ③ Quality Risk Management(QRM) 원칙을 사용하여 세척 프로세스 자격 요건의 범위와 범위를 결정한다.
 - 문서화된 위험 평가를 사용하여 평가할 세척 횟수를 결정한다. 오랫동안 업계에서 3회 세척 평가를 수행해왔지만, 다른 세척 횟수의 평가도 권장될 수 있다.
 - 세척 공정 설계단계에서는 최악의 경우에 대한 챌린지 테스트(Worst case challenge testing)로 평가해야 하지만 적격성 평가 연구에서는 중요한 공정변수 한계를 확인하는 것이 적절할 수 있다. 챌린지 테스트에는 최소 세제 접촉 시간, 최소 또는 최대 온도, 최소 행굼 시간/용량/압력이 포함될 수 있다. Worst case challenge test는 수동 세척 시스템을 사용하는 경우 특히 중요하다.

- 특히 수동 세척 프로세스를 사용하는 경우 작업자 가변성도 평가해야한다.
 - 프로토콜에 세척공정 적격성평가 요구사항을 문서화하며, 다음이 포함되어야 한다.
 - 세척 프로세스 연구의 목적과 범위
 - 자격 연구 수행 및 승인에 대한 책임
 - 공정 및 세척에 사용되는 장비에 대한 설명
 - 모든 중요 매개변수에 대한 설명과 함께 사용할 세척 절차 및 매개변수에 대한 참조 및 설명
 - 연구에서 평가할 최악의 경우 도전 과제
 - 수행할 세척 주기 수
 - 시료채취 절차
 - 선택에 대한 근거와 함께 명확하게 정의된 샘플링 위치
 - 검토중인 잔류물 한계 및 회수 실험에 대한 자료에 적합한 검증된 분석방법
 - 특정 한계 설정에 대한 근거를 포함한 허용기준
 - * 취해진 접근법을 뒷받침하는 근거와 데이터는 프로토콜이 참조할 수 있는 다른 문서에 포함될 수 있음.
- ④ 다음 변수가 세척 효과에 영향을 미치지 않음을 입증하는 데이터가 있는지 확인 한다.
- 제조 완료와 세척 시작 사이의 시간(Dirty Hold Time: 세척 전 유지시간)
 - 전체 세척 전에 제조된 동일한 제품의 최대 허용 배치 수
- ⑤ 품질 시스템 요구 사항에 따른 세척 실패를 조사한다.
- ⑥ 최종 검증보고서를 준비한다 이 보고서의 결론은 세척 프로세스가 성공적으로 검증되었는지 여부를 명시해야 한다.

5.2.3. 3단계-지속적인 모니터링

- ① 세척 프로세스 적격성 평가 단계 완료 후 지속적인 모니터링 요구 사항을 설정하여 프로세스가 제어 상태에 있음을 입증한다.
- ② 지속적인 모니터링에는 다음과 같은 다양한 활동이 포함될 수 있다.
- 데이터 분석(예: 자동화된 프로세스에서 생성된 데이터)
 - 추가 세척 검증 연구
 - 린스 샘플 분석



- ③ 지속적인 모니터링 요구 사항의 양과 성격, 수행하도록 제안된 추가 세척 검증 평가 빈도는 QRM 원칙에 따라 결정되어야 한다. 프로그램 모니터링에 린스 샘플 분석 등을 활용하여 프로그램 제어 상태를 확인하는 자료로 제공할 수 있다. 다만 세척 검증은 일반적으로 세척공정 이행에 대한 보다 심층적인 분석 제공이 있어야하므로, 린스 모니터링보다 정기적인 세척 검증 평가 수행이 필요하다.
- ④ 지속적인 모니터링 측면에서 특별한 관심 분야는 다음과 같다.
- 일반적으로 더 위험한 제품인 낮은 건강기반노출한도(Health Based Exposure Limits, HBEL) 값을 가진 제품
 - 육안 검사를 사용하여 장비의 청결도를 평가할 수 없는 제품, 즉 HBEL에서 파생된 잔류물 수준을 시각적으로 감지할 수 없음을 의미한다.
 - 검증 및 적격성 평가 중 실패 이력이 있거나 실험 결과가 매우 가변적인 장비와 제품
 - 수동 세척 과정
 - 접근하거나 세척하기 어려운 위치 또는 표면
 - 육안으로 적절하게 검사할 수 없는 장비
- ⑤ 세척 프로세스가 부적절하게 제어된다는 징후가 있는 경우 적절하고 시기적절한 조치를 취해야 한다. 부적절한 통제의 증거는 다음을 통해 얻을 수 있다.
- 세척 검증을 통해 생성된 데이터 및/또는 일상적인 세척 프로세스 자체에서 생성된 데이터의 통계적 평가.
 - 불만, 일탈 및 실험실 실패와 같은 전통적인 품질 지표의 검토.
- ⑥ 세척 공정 데이터 및 품질 지표는 기술적 또는 운영적 조치의 검토가 필요함을 나타낼 수 있는 경향 또는 실패에 대해 정기적으로 검토되어야 한다.

■ 변경 관리 및 재인증

밸리데이션된 세척절차의 변경 관리가 필요하다. 세척공정 밸리데이션 각 단계를 수행하는 동안 불일치의 해결 방법을 프로토콜에 명시하여야 한다. 각 일탈사항은 기술되고 평가되어야 하며 그 결과에 대한 적합 또는 부적합의 결론이 도출되어야 한다. 결론적으로 세척공정 관리 절차는 수정이 요구될 수도 있으며 이러한 수정을 위해서는 전체 공정의 일부로서 밸리데이션을 수행하여야 한다. 설비, 제품, 공정에 변경이 있는 경우나 정해진 주기에 따라 실시하는 정기 밸리데이션일 경우 재밸리데이션을 고려할 수 있다. 변경관리 및 재인증시 고려 사항은 다음과 같다.

- ① 세척공정에 영향을 줄 수 있는 모든 변경 사항을 평가하고 문서화할 수 있는 변경 제어 시스템이 마련되어 있는지 확인한다. 검토에는 세척 절차를 재개발 및/또는 재인증해야 하는지 여부에 대한 고려가 포함되어야 한다.
- ② 세척공정 적격성평가와 밸리데이션에 잠재적으로 영향을 미칠 수 있는 변경 사항은 다음과 같다.
 - 신제품
 - 세척 과정의 변화
 - 제품의 제형 및/또는 공정 변경
 - 원료 변경(예: 불순물 프로파일의 변경 또는 물리적 특성의 변경)
 - 새로운 세척제 및/또는 세척제 조성의 변경
 - 중대한 장비 변경 또는 새 장비
 - 로트 크기 변경 또는 캠페인 기간 변경
 - 분석 절차 변경 또는 샘플링 방법변경 또는 재료의 변경
 - 한계기준설정(HBEL) 기초 데이터를 주기적으로 검토할 때 발생할 수 있는 세척 한계 변경

5.3. 세척공정 시험검사 고려사항

일반적으로 완제품 동물용의약품 제조 시설을 대상으로 시험하는 방법이 주로 사용된다. 밸리데이션을 위한 방법은 동물용의약품 제조 시설의 사용방법 및 등급에 따라 달라진다. 예를 들어 동물에 접촉하거나 섭취 및 이식되는 동물용의약품 제조 시설의 경우 세척공정은 그렇지 않은 동물용의약품 제조 시설에 비하여 더욱 중요하고 세척공정의 절차도 복잡해질 수 있어 밸리데이션의 정도도 달라진다. 이러한 동물용의약품 제조 시설의 경우 세척제 및 제조공정 중 사용되는 물질에 대한 세척밸리데이션 이외에 바이오버든, 엔도톡신, 발열성 물질과 같은 미생물학적 관점에서의 밸리데이션과 세포독성 등 생물학적 안전성의 관점에서의 밸리데이션이 필요하다.

5.3.1. 시험(분석)방법 밸리데이션

잔류물 또는 오염물질 탐지에 사용되는 분석 방법은 적절한 민감도에서 검사할 물질 또는 물질 종류(제품 잔류물, 세제 잔류물 등)를 검출해야 하며, 세척 밸리데이션이 수행되기 전에 검증되어야 한다. 분석 방법의 검증에는 특이성, 정확성, 정밀성, 직선성, 검출한계(LOD), 정량한계(LOQ), 회수율, 재현성 등 적절한 내용이 포함되어야 한다. 각 분석 방법에 대한 검출 한계는



잔류물 또는 오염물질의 허용 가능한 수준을 검출하기에 충분히 민감해야 한다. 가능한 경우 크로마토그래피 방법(예: HPLC, GC 등)과 같은 민감하고 구체적인 적절한 방법을 사용해야 하며, 다른 방법으로 총유기탄소(Total organic carbon, TOC) 측정법, pH 또는 전도도 측정법, 자외선 분광법, Enzyme Linked Immunosorbent Assay(ELISA)를 포함할 수 있다. 시험방법 밸리데이션에 대한 아래의 요건을 갖추어야 한다.

- 사용한 방법이 관련 공정서에 포함된 방법을 사용하지 않는다면 시험방법은 검증되어야 한다. 다만, 사용되는 모든 시험방법의 적합성은 실제 사용조건 하에서 입증되고 문서화되어야 한다.
- 시험방법 밸리데이션에 대한 ICH 가이드라인에 포함된 특성을 고려하여 시험방법을 검증하여야 한다. 수행된 시험방법 밸리데이션의 정도는 시험의 목적과 원료의약품 생산 공정 단계를 반영하여야 한다.
- 시험 설비의 적절한 적격성 평가는 시험방법 밸리데이션을 시작하기 전에 고려되어야 한다.
- 검증된 시험방법을 변경하는 경우 항상 완결된 기록을 유지관리하여야 한다. 이러한 기록에는 변경의 이유와 변경된 방법을 통해서도 수립된 방법과 동등하게 정확하고 신뢰할 수 있는 결과를 얻을 수 있음을 입증하는 적절한 자료가 포함되어야 한다.

오염 수준이나 잔류물이 검출되지 않는다고 세척 후 잔류 오염물질이 존재하지 않는 것은 아니다. 이는 분석 방법의 민감도나 검출 한계보다 큰 수준의 오염물질이 표본에 존재하지 않는다는 것을 의미할 뿐이다. 분석 방법 및 오염물질 회수율 측정은 사용된 샘플링 방법과 함께 시도되어야 한다. 이는 장비 표면에서 오염물질이 회수될 수 있음을 보여주고 회수 수준과 회수 일관성을 보여주기 위함으로, 샘플 결과에 기반한 어떤 결론이 내려지기 전에 필요하다. 음성은 불량한 샘플링 기법의 결과일 수도 있다.

5.3.2 세척 확인을 위한 접근법

일반적으로 육안검사법과 검체채취법(스왑법, 린스법 등)을 포함하여 적어도 두 개이상의 방법이 사용될 수 있다. 육안 검사법은 항상 수행되어야 한다

① 육안검사법

육안 검사는 장비 청결도를 평가하는 직접적이고 정성적인 방법으로, 장비의 표면에 눈에 보이는 잔류물과 이물질이 없는지 확인하는 매우 유용한 방법이다. 또한 세척을 어렵게 하는 장비의 손상이나 마모를 감지하는 데 유용하며, 세척 적격성 평가를 위해 일상적인 생산 과정

에서 수행되는 모든 세척 공정의 중요한 요소다. 세척공정에서 스왑 또는 린스 시험법과 함께 일반적으로 사용된다.

- 모든 세척 후 및 세척 확인/적격성/지속적인 모니터링 샘플링 활동을 수행하기 전에 육안 검사를 수행하고 결과를 문서화한다.
- 육안 검사를 수행하는 방법에 대해 다음의 내용을 포함하여 자세히 설명하는 절차를 수립한다.
 - 건조한지 확인
 - 분해 지침
 - 적절한 광원 및 조명 조건의 사용
 - 교반날(Mixing blade)의 바닥과 같은 어려운 영역을 평가하는 방법
- 육안 검사는 교육을 받은 사람만 수행해야 한다. 위험한 제품의 경우 육안 검사 직원이 잔류 물을 감지할 수 있는 능력을 입증하는 프로그램을 마련한다.
- 일상적인 검증 및 장비 릴리스의 유일한 수단으로 육안 검사에 의존하는 것은 품질위험관리 (QRM) 평가를 기반으로 해야한다. 서로 다른 표면에 있는 서로 다른 제품의 육안 검사 임계 값을 결정하려면 첨가 실험(Spiking study)이 필요할 수 있다.
- 해당 품질 시스템을 통해 육안 검사 부적합을 조사한다. 육안 검사 부적합은 세척 공정이 밸리데이션 되었을 때 드물어야 하며 부적절하게 제어된 세척공정을 나타낼 수 있다.

② 검체 채취법

검체의 채취는 불용성 및 용해성 잔류물 모두를 검출하기 위한 직접표면 샘플링(스왑법), 간접 샘플링(헝굼용액 사용, 린스법) 또는 대체방법이 적절하게 포함되어야 한다.

▣ 스왑 샘플링

세척이 어렵고 합리적으로 접근하기 쉬운 부분은 직접 표면을 스왑하는 스왑 샘플링을 통해 주어진 일정 표면적의 오염이나 잔류물의 수준을 평가할 수 있다. 스왑법은 다른 방법보다 선호 된다. 스왑 샘플링에는 표면에서 잔류물을 회수하기 위해 용매에 적신 특정 재료로 장비 표면을 닦는 것을 포함한다. 위험 평가 중에 결정된 영역, 특히 가장 세척하기 어려운 영역에 수행할 수 있다. 위치의 선택은 뒷받침할 자료를 통해 타당성을 보여줘야 한다. 또한 건조되거나 비용해성 잔류물은 물리적인 방법으로 표면에서 떼어내는 방식으로 검체를 취할 수 있다. 시료채취시 세척 하기 가장 어려운 영역을 결정할 때 다음을 고려할 수 있다.



- 접근성
- 장비 형상
- 잔류물 축적 가능성
- 구성 재료

면봉에 사용할 재료와 샘플링 배지 또는 용매를 지정한다. 검체 채취용 물품 자체가 시험에 영향을 줄 수 있으므로, 검체 채취용 물품의 종류와 검체 채취용 물품이 시험 결과에 미치는 영향을 확인한다. 예를 들어 스왑에 사용되는 접착물은 검체 분석에 영향을 주는 것으로 밝혀졌다. 그러므로 밸리데이션을 시작할 때 검체 채취용 물품과 그 물품에서 시험 대상검체를 추출하는데 사용하는 용매가 적합하고 용이하게 사용할 수 있는 것인지 확인해야 한다.

생산 장비가 실험실에서 회수 실험 동안과 동일한 방식으로 샘플링되었는지 확인한다. 일관성을 보장하기 위한 조치에는 다음이 포함될 수 있다.

- 세부 절차
- 적합한 회수율을 입증하기 위한 스왑하는 잡업자의 자격/인증
- 제조 장비를 스왑할때 스왑하는 작업자의 교육과 감독

■ 린스 샘플링

린스법은 넓은 표면적, 접근하기 어렵거나 일상적으로 분해할 수 없는 영역을 샘플링하며 행굼액의 잔류물 수준을 측정한다. 린스 샘플링에는 잔류물을 제거하기 위해 지정된 양의 지정된 용매로 관련 장비 표면을 행구는 작업이 포함된다. 세척제의 잔류물 확인에 유용할 수 있지만, 잔류물 또는 오염물질이 행굼용매에 용해되지 않거나 장비에 물리적으로 막힐 수 있다는 점을 고려해야 한다. 따라서 린스법은 스왑이 어려운 부위에서 수행해야 하며, 표면 샘플링과 같은 다른 샘플링 방법과 함께 사용해야 한다. 린스 샘플을 사용하면 접근할 수 없거나 일상적으로 분해할 수 없는 시스템과 넓은 표면적을 샘플링할 수 있다.

샘플링에 사용할 재료와 샘플링 매체의 적합성을 결정해야 한다. 샘플을 정확하게 회수 할 수 있는 능력은 샘플링 물질의 선택에 의해 영향을 받을 수 있다. 샘플링용 매체와 용제(매질에서 추출하는 데 사용)가 만족스럽고 쉽게 사용할 수 있는지 확인하는 것이 중요하다.

- 검체 채취하는 위치는 장비 구성(유리 또는 강철)과 위치(날개깃, 탱크 벽, 부속품)등 중요한 지점들(세척하기 가장 어려운 곳들)을 확인해야 한다. 특히 반자동 또는 완전 자동 clean-in-place 시스템을 채택하는 대형 시스템에서 세척이 가장 어려운 중요한 영역을 확인해야 한다.

사용된 샘플링 매체와 용제는 작업에 적합해야 한다.

- 시료가 정확하게 회수되었다는 증거가 있어야 한다. 공정이 허용가능한지 확인하기 위해 분석 방법론 외에 육안검사를 사용하는 것이 중요하다.

5.3.3. 한계의 설정

잔류물 및 오염물질에 대한 잔류허용한계는 실질적이고 달성 가능하며 검증 가능하여야 한다. 허용기준은 완제품의 생물학적 적합성, 미생물학적 시험, 안전성 또는 성능에 영향을 줄 수 있는 모든 잔류물 및 오염물질에 대하여 설정이 필요하다.

설정된 잔류 제한에 대한 이론적 근거는 논리적이어야 하며 관련 재료에 대한 지식을 바탕으로 해야 한다. 각각의 상황은 개별적으로 평가되어야 하며, 한계를 설정하는 방식을 신중하게 고려해야 한다. 다양한 원료의약품 또는 중간체를 동일 설비로 제조하고 설비를 동일한 공정으로 세척하는 경우, 대표적인 경우를 선정해 세척 밸리데이션을 실시할 수 있다. 이때 대상물질의 선정은 용해도와 세척의 난이도 및 역가, 독성, 안정성 등에 근거하는 잔류 허용기준 계산결과에 기반하여 선정하여야 하며 세척 후 장비에서 시각적으로 깨끗한 기준을 계속 충족해야 한다.

- 사용된 분석 방법이 이러한 한계 미만의 허용 가능한 수준에서 잔류물을 검출할 수 있는지 확인한다. 이것이 가능하지 않은 경우 분석 방법의 개선을 모색하거나 전용으로 사용 등 위험 감소의 대안 수단을 고려해야 한다.
- 여러 공유 장비에서 발생하는 잔류물의 누적 영향을 설명하는 계산된 세척 허용 기준을 설정한다.
- 주기적으로 재평가하고 전체 세척 검증 프로그램에 대한 변경의 영향을 평가하고 문서화하는 것이 좋다

▣ 한계 설정의 접근 및 검증

한계 설정에 대한 접근법은 다음을 포함하며, 잔류허용한계에 대한 설정 근거는 정의된 기준을 충족해야 한다.

- 모든 제품별 제품 특정 세척밸리데이션
- 제품군으로 그룹화하고 worst case 제품을 선택
- 특성에 따라 그룹화(용해성, 효력, 독성)
- 생리적 반응에 기초한 다른 복용 형태에 대한 다른 안전 요인을 검토



잔류한계 민감도가 높거나 매우 강력한 특정 성분 (페니실린, 세팔로스포린 또는 강력한 스테로이드 및 세포독성)의 경우, 허용한계는 최선의 분석 방법에 의해 검출할 수 없어야 한다. 실제로 이는 해당 제품의 제조 및 처리를 위해 전용 제조 설비를 사용해야 함을 의미할 수 있다. 오염이 시스템 전체에 균일하게 분포한다고 보장할 수 없으며, 오염이 배치(batch) 초기에만 발생할 수 있다고 가정하는 것은 잘못된 것이다. 또한 제조과정 중 화학적인 변화로 생긴 분해물질을 제거하기가 더 어려울 수 있으므로 주요 반응물질에만 집중하여 잔류물 기준을 설정하는 방법은 적절하지 않을 수 있다.

5.3.4. 미생물학적 제어

일상적인 세척과 장비의 보관이 미생물학적 증식을 허용하지 않는다는 문서화된 증거가 있어야 한다. 세척 작업후에는 장비에 고인물이 남아 있도록 해서는 안되며 보관 전에 장비를 건조시켜야 한다. 시설과 장비의 설계, 작동, 세척, 유지가 미생물학적 바이오버든을 적절하게 컨트롤 해야 함을 보장해야 한다. 오염이 발생하면 제거하는 것보다 예방 조치에 중점을 둔다. 또한 검증/적격성평가, 지속적 모니터링 접근에서의 미생물학적 오염이나 내독소 오염 평가 포함의 필요성, 장비의 샘플링 장소(미생물의 증식이 쉬운장소나 물질을 고려해야 함), 지속적인 환경 모니터링 프로그램의 유형, 성격, 범위를 결정하기위해 품질위험관리(QRM)원칙을 적용한다.

특별히 미생물학적 측면의 고려 사항에 대해서는 다음을 포함한다.

- 세척이 시작되기 전에 깨끗하지 않은 장비를 보관하는 시간과 세척 장비의 보관 조건을 설정해야 한다.
- 세척한 장비를 사용하기 전에 다시 세척하거나 다시 소독하지 않고 유지할 수 있는 최대 시간 (일반적으로 세척 유지 시간이라고 함)을 설정한다, 최대 허용 가능한 세척 유지 시간이 미생물 증식을 일으키지 않음을 입증해야 한다.
- 호스를 적절하게 취급하기 위한 절차가 확립되어 있는지 확인한다. 정제수 호스와 같은 호스는 잠재적인 미생물 오염 가능성이 있다.
- 세척 후 장비에 고인 물이 남아 있지 않도록 해야 하고, 장비는 보관하기 전에 건조시켜야 한다.
- 미생물학적 한계가 과학적으로 정당한지 확인한다.

5.3.5. 일반적인 세척 고려사항

모든 세척 공정의 장비는 가능하다면 육안검사를 허용하도록 설계되어야 한다. 장비는 표면이 매끄럽고 반응성이 없는 물질로 만들어져야 한다. 장비의 배관은 적절한 배수성을 보장하도록 경사져야 한다.

■ 세척제 (Detergents)

세척과정에서 세제를 사용할 경우, 세척제는 성분을 알고 있고 쉽게 제어될 수 있는 것으로 선정한다. 또한 세척 후 세척제의 잔류물에 대한 허용한도를 정의해야하고 허용 가능한 수준 이하로 제거함을 증명하여야 한다(이상적으로는 잔류물이 검출되지 않아야 한다).

세척제 제조자는 세척제 구성성분과 구성성분의 반응성 및 독성에 관한 정보와 세척제의 유효기간, 세척제 잔류물의 샘플링과 검출분석 방법, 회수시험의 허용기준 등을 제공할 수 있도록 한다. 세척 절차를 검증할 때 세척제의 선택은 문서화 및 승인되어야 하며, 아래의 기준에 기초하여 과학적으로 정당화되어야 한다.

- 제거할 물질의 용해성
- 장비의 설계 및 시공과 세척할 표면 자재
- 세척제의 안전성
- 제거와 검출의 용이성
- 제품 속성
- 제조업자가 추천하는 세척제 및 행굼 용액의 최소 온도와 용량

■ 마지막 행굼 (Last rinse)

- 물을 사용하여 마지막 행굼을 수행하는 경우, 해당 공정 단계에서 사용되는 물의 등급과 동등 이상을 사용한다.
- 세척 절차에서 마지막 행굼으로 용제가 필요한 경우 용제의 품질이 적절해야 한다.

■ 전용장비 및 시설

전용 시설 또는 전용 장비가 필요한지 여부에 대한 결정은 품질에 대한 품질위험관리(QRM) 원칙과 독성 평가를 기반으로 해야 한다. 특히 평가하거나 세척하기 어려운 장비 부분(예: 필터 백, 개스킷 또는 스크린)을 전용으로 사용하는 한편 다른 부분은 공유 할 수 있다. 전용 장비 또는 시설을 사용할 때, 세척 검증 요구 사항은 다음을 포함한다.



- 미생물학적 고려사항
- 세척제 제거
- 잠재적인 제품 분해물 및 공정 불순물

6. 문서화 (Documentation)

세척 밸리데이션은 사용하려는 세척공정이 요구되는 세척결과에 적합하고 규격에 적합한 제조 공정임을 증명하는 것으로, 세척 과정을 통해 이전 제품과 관련된 오염물질, 세정제의 잔류물 및 잠재적 미생물 오염물질을 없앨 수 있도록 효과적인 세척 절차를 설명할 수 있어야 하고, 세척의 전체 과정은 문서화 되어있어야 한다.

세척공정의 유효성 검증을 위해 세척과정 절차가 상세히 기술된 세부적인 프로토콜이 필요하며, 구체적인 세척 절차는 SOP로 문서화한다. 세척공정의 검증 프로토콜, 검증 결과 및 최종 운영 절차 등 적격성과 밸리데이션 동안 생성된 모든 문서들은 제조품질관리 시스템에 정해진 담당자에 의해 입증되고 승인되어야 한다.

수행하는 동안의 승인된 프로토콜에 대한 변화들(허용기준, 운영 매개변수 등)은 문서화시키고 과학적으로 입증되어야 하며, 밸리데이션에 대한 영향이나 결과는 보고서에 논의되어야 한다. 세척공정에 사용되는 매개변수는 문서화된 절차에 의거하여 정기적으로 점검하고, 이 점검의 기록은 보존하여야 한다. 최종밸리데이션 보고서는 세척 공정이 성공적으로 검증되었는지 여부를 명시해야하며 검증된 방법의 사용에 적용되는 제한사항을 정의해야 한다.

세척밸리데이션 종합계획서 · 실시계획서 · 결과보고서는 다음 각 항목을 포함한다. 다만 타당한 사유가 있을 때는 추가 또는 생략할 수 있다.

■ 세척 밸리데이션 종합 계획서

세척밸리데이션 종합계획서에는 적격성 평가 및 밸리데이션에 대한 방침, 조직구조, 설비 · 시설 · 공정에 대한 요약과 상태, 변경 및 이탈 관리, 허용기준설정관련 지침과 참고문헌, 필요시 적격성 평가와 밸리데이션 전략을 포함한다.

■ 세척 밸리데이션 계획서

세척 밸리데이션 계획서에는 밸리데이션 목적, 수행하고 승인할 책임이 있는 사람과 자격, 세척 밸리데이션의 범위 및 기간, 세척할 설비·장비의 정보 및 목록, 세척제 정보, 세척 방법 및 절차, 시료채취 방법 및 절차, 검증된 분석방법, 허용기준 및 근거, 점검 및 관리 대상 변수를 기술 한다.

■ 최종 보고서

최종보고서는 세척 공정이 성공적으로 검증되었는지 여부를 명시해야하며, 모든 프로토콜과 그 결과를 요약하고 참고한다. 최종보고서에는 세척공정 밸리데이션 상황과 관련한 결론을 도출하여야 하고, 검증된 방법의 사용에 적용되는 제한사항 (예를 들어 청결을 결정할 수 있는 분석 한계)을 정의해야 한다. 따라서 최종보고서에는 세척공정이 유효한지의 결론과 잔류물이 허용수준 이하로 감소되었음을 나타내는 데이터, 통계적 분석방법의 타당성, 세척공정 변경사항에 대한 재밸리데이션 방법 및 승인절차, 준용규격, 참고문헌 등이 포함되어야 한다. 최종보고서는 세척 공정 밸리데이션 팀과 경영진에 의하여 검토되고 승인되어야 한다.

7. 세척 밸리데이션 관리

7.1 모니터링

일상적인 생산과정에서 해당 세척 절차가 효과적임을 보증하기 위하여 밸리데이션 후에 적절한 간격으로 점검되어야 하며, 필요시 재검증해야 한다. 수동 방법은 CIP(Clean-in Place) 세척 보다 더 빈번한 간격으로 재평가해야 한다. 설비의 청결도는 실험을 하거나 적절한 경우 육안검사를 통해 점검할 수 있다. 검체채취 및 분석 또는 각각을 통해서는 확인할 수 없는 작은 부분에 집중된 심한 오염은 육안검사를 통해 확인할 수도 있다. 또한 정기적인 모니터링을 위해 전도도나 총 유기탄소(TOC) 테스트와 같은 간접테스트가 어느 정도 가치가 있을 수 있다.

품질 특성의 모니터링 자료가 부정적인 경향을 보일 경우, 그 원인을 조사하고 시정조치를 취하고 재밸리데이션을 고려하여야 한다.

7.2 세척밸리데이션의 변경관리 및 재밸리데이션

세척공정이나 제품에서의 절차, 장비, 인적 자원 등을 포함하는 모든 변경은 그 변경 사항의 영향과 재밸리데이션의 정도를 결정하기 위하여 평가되고 관리되어야 한다. 원자재나 세척공정에 다양한 변경이 발생할 수 있으나 그 변경이 인식되지 않거나 그 상황에서 중요하지 않은 사항으로 고려될 수 있다. 이러한 변경은 제품 품질에 영향을 끼칠 수 있으므로, 주기적인 재밸리데이션을 통하여 이러한 상황을 고려하여야 한다. 세척 절차의 재 밸리데이션은 다음과 같은 조건에서 필요할 수 있으며, 이에 국한되지 않는다.

- 품질 또는 밸리데이션 상태에 영향을 미치는 세척제 변경 등의 실제 세척공정의 변경
- 세척 공정에 영향을 미치는 제품 설계의 변경



- 한 시설에서 다른 시설로 세척 공정의 이전
- 세척 공정 적용의 변경
- 원자재 공급에서의 변화
- 제품 공정과 제형의 변경
- 품질 지표(quality indicators)의 부정적 경향
- 정해진 간격에서 주기적인 재밸리데이션

세척 공정에 영향을 미칠 수 있는 모든 변경사항을 평가하고 문서화할 수 있는 관리시스템이 마련되어야 한다. 중요한 변경사항은 절차를 통해 적정한 검토와 승인을 따라야 한다. 이 평가는 품질지표, 제품변경, 공정변경, 외부 요구사항(규정 또는 규격) 및 다른 여건 변경의 결과와 그 이력을 포함하여야 한다. 승인된 변경을 적용 할 때에는, 변경으로 인해 영향을 받는 모든 문서가 개정되었는지 보증하기 위한 조치를 취하여야 한다. 변경이 적용된 후, 변경 조건에서 생산했거나 시험을 실시한 첫 번째 제조단위에 대해 평가하여야 한다. 처음에 수행한 밸리데이션의 모든 사항이 반복되어야 하는 상황이 아니라면, 재밸리데이션은 최초 밸리데이션 만큼 광범위하지 않을 수 있다.

예로서, 신규 장비를 이미 밸리데이션 된 공정에 사용될 경우, 설치적격성평가(IQ)는 분명히 재 밸리데이션 되어야 한다. 또한 신규 장비의 영향에 따라 성능적격성평가(PQ)의 어떤 요소들은 반복할 필요가 있을 수 있다. 또 다른 예로서, 원자재의 공급자가 변경되었다면 공정 및 관련 제품에 대한 영향이 고려되어야 한다. 새로운 원자재 사용에 따라 운전적격성평가(OQ) 및 성능적격성평가(PQ)를 부분적으로 다시 수행할 필요가 있을 수 있다.

최종 또는 진행 중인 제품 품질에 직접적인 영향을 미치지 않는 사소한 변경이나 변화는 문서화 시스템을 통해 처리한다.

7.3 기타사항

▣ 깨끗할 때까지 시험(Test Until Clean)

일반적으로 “깨끗할 때까지 시험”하는 것은 허용되지 않는 것으로 간주된다. 이 개념은 허용 가능한 잔류 한계에 도달할 때까지 이 순서를 반복하여 세척, 샘플링 및 시험을 포함한다. 세척 공정이 밸리데이션된 시스템 또는 설비인 경우에 이런 식의 재검체 채취를 해서는 안 된다. 극히

드문 경우에만 허용된다. 재시험과 재검체 채취를 계속한다면 해당 세척 공정이 밸리데이션되지 않았다는 의미로 볼 수 있다. 재시험 결과는 비효율적인 세척 공정으로 허용 수준 이상의 잔류물과 오염물질이 존재한다는 사실을 보여주기 때문이다.

[첨부자료]

1. 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정(식품의약품안전처고시 제2020-105호)
 - * 별표 13(적격성평가와 밸리데이션)의 제12(세척 밸리데이션)
 - * 별표 15(원료의약품 제조)의 제12.7(세척 밸리데이션)
 - * 별표 17(완제의약품 제조)의 제5.2(제조시 교차오염의 방지)
2. 완제의약품 제조 및 품질관리기준 가이드스(민원인 안내서) 제2장 완제의약품 제조 및 품질관리기준, 6.4 세척 밸리데이션(2021.6.9.)
3. WHO Guide to Cleaning Validation
4. PIC/S Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Part 1, Chapter 5, Prevention of cross-contamination in production. [PE 009-15(part 1)]
5. Food and Drug Administration-Validation of Cleaning Processes(7/93)
6. EU Guidelines for GMP for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 15 Qualification and Validation, 10 Cleaning validation (2015)



[첨부자료 1]

의약품제조 및 품질관리에 관한 규정(식품의약품안전처고시 제2020-105호)

○ 별표13[적격성평가와 밸리데이션] 제12. 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 그룹화한 경우에는 특정 설비를 세척 밸리데이션 대상으로 선정한 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, 행굼 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 약리학적 으로 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 경우, 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.

의약품제조 및 품질관리에 관한 규정(식품의약품안전처고시 제2020-105호)



○ 별표15[원료의약품의 제조] 제12.7 세척 밸리데이션

가. 세척 절차는 일반적으로 검증되어야 한다. 일반적으로 세척 밸리데이션은 오염 또는 물질의 전이가 원료의약품의 품질에 큰 위험을 가할 만한 상황이나 공정 단계에 실시되어야 한다. 예를 들어 후속 정제 단계에서 잔류물이 제거되는 경우, 초기 생산 단계에서는 설비 세척 절차에 대한 밸리데이션이 필요하지 않을 수 있다.

나. 세척절차의 밸리데이션에는 실제 설비 사용 패턴을 반영하여야 한다. 다양한 원료의약품 또는 중간체를 동일 설비로 제조하고 설비를 동일한 공정으로 세척하는 경우 대표 중간체 또는 원료의약품을 선정해 세척 밸리데이션을 실시할 수 있다. 이때 이러한 대상은 용해도와 세척의 난이도 및 역가, 독성, 안정성에 근거하는 잔류 허용기준 계산 결과에 기반하여 선정하여야 한다.

다. 세척 밸리데이션 계획서에는 세척할 설비, 절차, 물질, 허용 가능한 세척 수준, 점검 및 관리 대상 변수, 시험방법을 기술하여야 한다. 계획서에는 채취할 검체의 종류와 검체 채취방법 및 표시방법도 표기하여야 한다.

라. 검체채취에는 불용성 및 용해성 잔류물 모두를 검출하기 위하여 스왑법(swabbing), 린스법(rinsing) 또는 대체방법(예: 직접 추출)이 적절하게 포함되어야 한다. 사용하는 검체채취 방법은 세척 후 설비 표면에 남아 있는 잔류물의 수준을 정량적으로 측정할 수 있어야 한다. 스왑법은 설비 설계 및 공정 한계 또는 각각으로 인해 제품이 접촉하는 표면에 쉽게 닿을 수 없는 경우(예: 호스, 이송 배관, 배출구가 작은 반응탱크 또는 독성 물질을 취급하는 반응 탱크 및 초미분쇄기 및 유화기와 같이 작고 복잡한 설비의 내부 표면)에는 적용하기 어려울 수 있다.

마. 잔류물 또는 오염물질을 검출할 수 있을 정도의 민감도를 지닌 검증된 시험방법을 사용하여야 한다. 각 시험방법에 대한 검출 한계기준은 설정된 허용 수준의 잔류물 또는 오염물질을 검출하기에 충분히 민감하여야 한다. 시험방법의 달성 가능한 회수 수준을 수립하여야 한다. 잔류 허용한계는 실질적이고 달성 가능하며 확인 가능하여야 하고 가장 유해한 잔류물을 기반으로 하여야 한다. 잔류허용한계는 해당 원료의약품 또는 원료의약품 중 가장 유해한 성분의 가장 덜 알려진 약리, 독성, 또는 생리 활성을 기반으로 수립할 수 있다.

바. 설비 세척 및 소독 또는 각각의 시험연구에서는 원료의약품 내의 총 미생물수 또는 엔도톡신을 감소시킬 필요가 있는 공정 또는 이러한 오염이 우려되는 기타 공정(예: 무균 의약품 제조에 투입되는 비무균 원료의약품)에 대해 미생물 및 엔도톡신 오염을 다루어야 한다.

사. 세척 절차는 일상적인 생산 중에 사용되었을 때 해당 세척 절차가 효과적임을 보증하기 위하여 밸리데이션 후에 적절한 간격으로 점검되어야 한다. 설비의 청결도는 시험 또는 적절한 경우에 육안 검사를 통해 점검할 수 있다. 검체채취 및 분석 또는 각각을 통해서는 확인할 수 없는 작은 부분에 집중된 심한 오염은 육안 검사를 통해 확인할 수도 있다.



의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정(식품의약품안전처고시 제2020-105호)

○ 별표17[원료의약품의 제조] 제5.2(제조 시 교차오염의 방지)

가. 의약품과 의약품 외의 제품은 의약품 생산을 위한 설비 및 구역 외의 장소에서 생산하여야 한다. 다만, 의약품과의 교차 오염을 방지하기 위한 조치를 적용할 수 있고 관련규정에서 정한 경우 허용될 수 있다. 의약품 제조에 사용되는 경우를 제외하고 의약품 제조소에서 살충제 및 제초제와 같은 독성 제품을 생산하거나 보관하지 않아야 한다.

나. 출발물질 또는 제품이 다른 원자재나 제품에 의하여 오염되지 않도록 하여야 한다. 주성분, 기타 물질(출발 혹은 공정 중), 공정 중 제품, 설비 내 잔류물, 작업원의 복장에서 유래된 먼지, 가스, 증기, 에어로졸, 유전물질 또는 유기체로부터 발생할 수 있는 예기치 못한 교차오염의 위험을 평가한다. 이러한 위험의 정도는 오염원 및 오염되는 제품의 종류에 따라 다르다. 교차 오염이 가장 큰 영향을 미치는 제품은 주사제나 장기간 투여하는 제품이다. 그러나 모든 제품의 오염은 그 특성과 정도에 따라 환자의 안전에 위험을 초래한다.

다. 제3호에서 규정하고 있는 바와 같이, 시설과 설비의 설계에 유의하여 교차오염을 예방하여야 한다. 교차오염 관리는 공정설계에 대한 주의와 효과적이고 재현성 있는 세척 절차와 같은 기술적 또는 조직적 조치의 실행으로 입증되어야 한다.

라. 역가 및 독성 평가를 포함한 품질위험관리 절차를 사용하여 제품에 의한 교차오염의 위험을 평가하고 관리한다. 시설과 설비의 설계 및 사용, 작업원 및 원자재 이동, 미생물 관리, 활성 물질의 물리화학적 특성, 공정특성, 세척절차와 제품평가에서 확립된 적절한 한계기준과 관련된 분석능력 등을 고려한다. 품질위험관리 절차의 결과를 근거로 특정제품 또는 제품군에 전용 되어야 하는 시설과 설비의 필요성 및 범위를 결정한다. 이는 제품에 접촉하는 특정부분 또는 제조시설 전체를 전용으로 하는 것을 포함할 수 있다. 타당한 경우, 공용시설 내에 별도의 분리 되고 독립된 생산구역에서 제조하는 것은 허용될 수 있다.

마. 품질위험관리 결과를 근거로 하여 교차오염 위험 관리에 필요한 기술적 및 조직적 조치 수준을 결정한다. 여기에는 다음의 조치가 포함될 수 있다.

1) 기술적 조치

가) 전용 제조시설(시설 및 설비)

나) 분리된 생산설비와 분리된 공기조화장치 시스템을 갖춘 독립적인 작업구역. 또한, 특정 지원 설비는 다른 구역에서 사용하는 지원설비와 분리하는 것이 바람직하다.

- 다) 공정, 유지보수 및 세척 중 교차오염의 위험을 최소화하기 위한 제조공정, 시설 및 설비의 설계
- 라) 설비 간 제조공정과 원자재, 제품 이송 시 폐쇄시스템 사용
- 마) 아이솔레이터(isolate)와 같은 물리적 폐쇄 조치
- 바) 국소 집진과 같은 오염원에 근접한 분진 제거 관리
- 사) 전용장비, 제품에 접촉하거나 세척이 어려운 특정부분(예: 필터)의 전용사용, 유지보수 도구의 전용 사용
- 아) 일회용 제품의 사용
- 자) 세척이 용이하도록 설계된 설비의 사용
- 차) 특정구역 내의 공기로 인한 잠재적 오염을 차단하기 위한 에어락 및 차압의 적절한 사용
- 카) 처리되지 않았거나 불충분하게 처리된 공기의 재순환 또는 재유입으로 인한 오염의 위험 최소화
- 타) 효과가 검증된 자동세척장치가 포함된 장비의 사용
- 파) 공동 세척구역에서 설비세척, 건조 및 보관구역의 구분

2) 조직적 조치

- 가) 전용 제조시설 또는 세척절차의 효과를 검증한 독립된 생산구역을 캠페인 기반으로 사용
- 나) 교차오염의 위험이 높은 제품의 제조구역에서 특정 보호복장 착용
- 다) 고위험 제품에 대한 품질위험관리 접근법의 효과를 확인하기위한 방법으로 각 제품의 캠페인 생산 후 세척검증 실시에 대한 고려
- 라) 공기로 인한 오염 또는 물리적 전달(mechanical transfer)로 인한 오염에 대한 관리 조치의 효과를 입증하기 위하여 오염 위험도에 따라 제품에 접촉되지 않는 표면에 대한 세척 검증과 제조구역 또는 인접구역 내의 공기에 대한 모니터링
- 마) 폐기물 관리, 오염된 세척액 및 작업복에 대한 특정 조치
- 바) 누출, 예기치 못한 사건 또는 절차상 이탈에 대한 기록
- 사) 세척으로 인한 교차오염의 위험이 발생하지 않도록 시설 및 설비 세척 절차 설계
- 아) 승인된 절차에 따른 세척 완료를 보장하기 위한 세척 절차와 설비, 제조구역의 세척상태 라벨의 사용에 대한 세부적 상세 기록서 설계
- 자) 캠페인 기반에 따른 공동 세척구역 사용
- 차) 교육의 효과와 관련 절차 준수를 확인하기 위한 작업 감독

바. 교차오염을 방지하기 위한 조치 및 그 효과는 정해진 절차에 따라 주기적으로 점검하여야 한다.



[첨부자료 2]

완제의약품 제조 및 품질관리기준 가이드스(민원인 안내서) 제2장 완제의약품 제조 및 품질관리 기준, 6-4 세척 밸리데이션

6.4 세척 밸리데이션

기계·설비 등의 잔류물(전 작업 의약품, 세척제 등)이 적절하게 세척되었는지를 검증하고 문서화하는 밸리데이션으로서 품목별로 실시하여야 한다.

해 설

- 1) 세척 절차의 효과성을 확인하기 위하여 세척 밸리데이션을 수행하여야 한다. 제품 잔류물, 세척제 및 미생물 오염의 전이(carry-over) 한계기준에 대한 설정 근거는 관련된 물질에 논리적으로 기반을 두고 있어야 한다. 한계기준은 현실적으로 수용 가능하고 입증할 수 있어야 한다.
- 2) 잔류물 또는 오염물질을 검출할 수 있을 정도의 민감도를 지닌 검증된 시험방법을 사용하여야 한다. 각 시험방법에 대한 검출 한계기준은 설정된 허용 수준의 잔류물 또는 오염물질을 검출하기에 충분히 민감하여야 한다.
- 3) 일반적으로는 제품과 접촉하는 설비의 표면에 대한 세척 절차에 대해서만 검증할 필요가 있다. 접촉하지 않는 부분도 고려하여야 한다. 사용과 세척 간의 간격 및 세척과 재사용 간의 간격은 검증되어야 한다. 세척 간격과 방법을 결정하여야 한다.
- 4) 유사한 제품 및 공정에 대한 세척 절차의 경우 유사 제품 및 공정의 대표 범위를 선정하는 것을 허용할 수 있다. 중요한 사항을 고려하여“최악조건”접근법을 사용한 단일 밸리데이션 시험을 수행할 수 있다.
- 5) 일반적으로 세척 방법이 검증되었음을 증명하기 위하여 세척 절차를 연속 제조한 3개 제조 단위에 대해 수행하고 성공하였음을 보여야 한다. 만일 캠페인 생산을 하는 경우에는 캠페인 생산 종료 후 세척의 용이성에 영향을 고려하여 적절한 밸리데이션을 통하여 최대 캠페인 생산 기간 (시간 또는 배치수)을 설정하여야 한다.
- 6) “깨끗할 때까지 시험 실시”는 세척 밸리데이션의 대체방법으로 적절하지 않다.
- 7) 제거대상 성분이 독성이 있거나 위대한 경우, 예외적으로 그 성분의 물리화학적 특성을 보유한 모의 제품을 대신 사용할 수 있다.
- 8) 기계·설비 등에 잔류물(전 작업 의약품, 세척제 등)이 적절하게 세척되었는지를 품목별로 검증하여야 한다. 다만 합리적인 근거를 바탕으로 기계·설비별 최악조건에 해당하는 제품을 선정하여 세척 밸리데이션을 실시하는 매트릭스 접근법을 활용할 수 있다. 이전에 확립된 밸리데이션 검토 요인에 영향을 주는 변화가 있다면 재밸리데이션이 요구된다.

9) 세척제는 유기용매, 세제, 기타 화학 약품과 같은 목표 물질을 제거하는 물질이다. 승인된 세척제만을 사용할 책임이 있으며 세척제의 변경이 요구되는 경우 변경 관리 시스템에 의해 변경하여야 한다.

10) 제조 공정과 세척 사이의 시간 및 세척과 사용 사이의 시간의 영향을 고려하여 세척 공정의 세척전 유지시간(dirty holding time) 및 세척후유지시간(clean holding time)을 정의해야 한다.

11) 검체채취 방법

검체채취에는 불용성 및 용해성 잔류물 모두를 검출하기 위하여 스왑법(swabbing), 린스법(rinsing) 또는 대체방법(예 : 직접 추출)이 적절하게 포함되어야 한다. 사용하는 검체채취 방법은 세척 후 설비 표면에 남아 있는 잔류물의 수준을 정량적으로 측정할 수 있어야 한다.

가) 가장 일반적인 검체채취 방법은 설비 표면을 직접 채취 하는 방법(스왑 방법)이다. 다른 방법은 헹굼(린스)액을 사용하는 방법(간접 검체채취 방법)이다.

(1) 직접 검체채취(스왑 방법) :

직접 표면 채취 방법은 검체채취가 가능한 경우 선호되는 방법이다. 스왑 방법은 설비나 설비 표면에서 물리적으로 검체채취하기 위하여 용매에 충분히 적셔진 스왑을 사용한다. 스왑을 액체 매질(일반적으로 대상물질의 잔류물 흡수가 용이한 것이 좋은 용매)로 처리한 후, 잔류물을 채취하기 위하여 미리 결정된 면적을 일정한 스왑 방법에 따라 수작업으로 실시한다. 설비·설계 구조 및 공정 제약조건(예, 호스의 내부표면, 이송 파이프, 독성 물질을 취급하거나 작은 포트가 구비된 반응기 탱크 같은 작고 복잡한 설비) 때문에 제품 접촉 표면에 쉽게 접근할 수 없는 경우에는 스왑방법을 적용하기 어려울 수 있다.

(2) 간접 검체채취 :

간접 검체채취 기술은 일반적으로 "린스법" 으로 알려져 있다. 알고 있는 양의 용매를 해당 지역에 통과시켜 회수된 용액을 분석하는 것이다. 이것은 목표 물질이 린스액에 즉시 용해된다고 가정한다.

(3) 기타 용해성 및 불용성 잔류물의 검출을 위한 적절한 방법(예, 직접 용출) 등

나) 검체채취 위치 : 검체채취 위치는 세척되기 어려운 위치를 선정하여야 한다.

다) 검체채취 문서 : 다음은 검체채취 문서에 포함되는 항목들이다.

(1) 마지막으로 설비가 사용된 날짜 및 시간

(2) 세척일 및 시간

(3) 세척 작업원

(5) 검체채취 날짜 및 시간

(6) 검체채취자

(7) 검체채취 용매(종류 및 양) 등



라) 허용 기준

- (1) 제조업소는 각 제조시설에 적용된 세척 과정의 잔류량을 허용수준으로 유지시키고 있음을 입증하여야 한다. 그 설정된 한도값은 과학적 방법에 근거하여 계산되어야 한다.
- (2) 주성분 및 세척제의 허용 기준은 합리적인 과학적 근거를 바탕으로 이러한 방법 이외의 다른 방법으로도 설정될 수 있다.

마) 분석 방법론 목표 물질의 허용 기준이 설정되면, 각각의 스왑이나 행굼(린스) 검체에 있어 목표 물질의 잔류량을 시험하기 위한 분석방법은 허용 기준에 부합되도록 개발되거나 선택되어야 한다. 시험방법들의 정확성, 정량의 한계, 직선성, 그리고 정밀성 등은 수립되고 문서화 되어야 한다. 이들 조건들은 제품과 세척제의 미량 잔류물을 측정하는데 사용되는 시험방법 밸리데이션이 적용된다. 또한 회수율 시험이 실시되어야 한다.

12) 세척 밸리데이션의 문서 작업

- 가) 세척 밸리데이션 실시계획서 : 세척 밸리데이션의 목적은 사용된 세척물질, 세척방법, 사용된 설비의 신뢰성, 그리고 절차를 실행하는 작업원들의 교육이 미리 설정된 제품, 세척제, 그리고 미생물 잔류량을 일관되게 얻는데 효과적이고 재현성이 있으며 적절 하다는 증거를 제공하는 것이다. 제품과 직접 접촉하는 각각의 설비는 최소한 3번의 연속적인 시도가 성공적으로 완료되어야 한다. 모든 실시계획서는 실시예 앞서, 검토·승인되어야 한다. 실시 계획서의 주요내용은 승인 페이지, 목차, 목적, 적용 범위, 설비나 시스템의 설명 또는 흐름도, 배경, 책임, 설비 세척 모니터링, 검체채취 및 시험, 필요 문서, 허용 기준 등이 있다.
- 나) 세척 밸리데이션 보고서 : 세척방법 밸리데이션 최종 보고서는 표지 또는 승인 페이지, 목차, 요약서, 결과의 제시 및 고찰, 이상 및 문제 조사의 요약, 결론, 권장 사항, 첨부 문서 등을 포함한다. 최초 실시계획서와 교정본은 첨부되어야 한다. 보고서의 결과와 고찰 사항은 기본적으로 계획서에 제시된 모니터링 및 시험 결과에 따라야 하며, 밸리데이션 결과, 허용 기준, 목표결과, 그리고 적·부 의견은 쉽게 비교될 수 있어야 한다. 이러한 결과들은 첨부 문서로 제시한 기초 자료와 서로 참조되고 설명 될 수 있어야 한다.

13) 변경관리/재밸리데이션

이미 확립된 밸리데이션의 검토 요인에 영향을 미치는 변화가 있으면 재밸리데이션을 실시하여야 한다.

- 가) 세척 절차의 변경
- 나) 원료약품의 변경
- 다) 제품의 조성 및 공정 또는 각각의 변경
- 라) 새 제품들
- 마) 세척제들의 조성 변경
- 바) 새 세척제들
- 사) 설비의 변경

10. 세척 밸리데이션

- 10.1 모든 제품 접촉 장비에 대한 세척 절차의 효과를 확인하기 위해 세척 밸리데이션을 수행해야 한다. 적절한 과학적 정당성이 있다면 모의제품을 사용할 수 있다. 유사한 유형의 장비가 함께 그룹화되어 있는 경우 세척 밸리데이션을 위해 특별한 하나의 장비를 선택하는 정당한 이유가 있어야 한다.
- 10.2 청결도의 시각적 확인은 세척 밸리데이션 허용기준의 중요한 부분이다. 하지만 일반적으로 이 기준만을 사용하는 것은 허용되지 않는다. 적합한 잔류물에 대한 결과가 얻어질 때 까지 반복적인 세척 및 재시험은 허용가능한 접근법이 아니다.
- 10.3 세척 밸리데이션 프로그램이 완료되기 까지 시간이 소요되는 것과 몇몇 제품들의 경우 매 배치 이후의 확인을 통한 검증이 필요하다는 것이 일반적으로 인정된다.(예, 연구용 의약품) 장비가 깨끗하고 이후에도 사용할 수 있다는 결론을 뒷받침 할 수 있는 충분한 데이터가 있어야 한다.
- 10.4 밸리데이션은 세척 공정의 자동화 수준을 고려해야 한다. 자동 공정이 사용되는 경우 시설 및 장비의 정해진 정상 작동 범위를 밸리데이션해야 한다.
- 10.5 모든 세척 공정에서 세척 효과 및 성능에 영향을 미치는 변수를 결정하기 위해 평가가 수행되어야 한다. (예, 작업자, 행굼시간과 같은 절차에 대한 상세한 수준 등). 변동 인자가 확인된 경우 최악의 상황을 밸리데이션 연구의 기초로 사용해야 한다.
- 10.6 제품 잔류물의 전이 한계는 독성평가에 근거해야 한다. 선택된 한계에 대한 정당성은 모든 참고자료를 포함하는 위험평가에 문서화 되어야 한다. 사용된 세제의 제거에 대한 기준이 설정되어야 한다. 허용 기준은 공정 장비배열 내 여러 장비의 잠재적 누적 효과가 고려되어야 한다.
- 10.6.1 치료용 거대 분자 및 펩타이드는 극단적인 pH 및 열에 노출되면 분해되고 변성되며 약리학적으로 비활성이 될 수 있다. 따라서 독성 평가는 이러한 상황에는 적용될 수 없다.
- 10.6.2 특정 잔류물을 시험할 수 없다면, 다른 대표적인 파라미터가 선택 될 수 있다.(예, 총유기탄소(TOC) 및 전도도)
- 10.7 미생물 및 엔도톡신 오염으로 인한 위험은 세척 밸리데이션 계획서의 개발 중 고려되어야 한다.
- 10.8 제조 공정과 세척 사이의 시간 및 세척과 사용 사이의 시간의 영향을 고려하여 세척 공정의 세척전유지시간(dirty holding time) 및 세척후유지시간(clean holding time)을 정의해야 한다.
- 10.9 캠페인 생산을 수행하는 경우 캠페인 종료 시 세척 용이성에 대한 영향을 고려해야 하며 캠페인의 최대 기간(시간 및 배치 수)을 세척 밸리데이션 수행의 기초로 삼아야 한다.



- 10.10 최악 조건 접근법으로 세척 밸리데이션을 실시할 경우 최악 조건 제품의 선택과 평가된 제조소의 신제품에 대한 영향에 대한 과학적인 근거가 제공되어야 한다. 최악 조건의 범위를 결정하는 기준에는 용해도, 세척 용이성, 독성 및 역가가 포함될 수 있다.
- 10.11 세척 밸리데이션 계획서에는 검체 채취할 위치를 지정하거나 참조해야 하며, 이러한 위치를 선택하는 근거와 허용 기준을 정의해야 한다.
- 10.12 검체 채취 방법은 생산 설비에 따라 스왑 및 린스 또는 다른 방법으로 수행해야 한다. 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.
- 10.13 세척 절차는 위험평가를 토대로 적절한 횟수만큼 수행되어야 하고 세척 기준이 밸리데이션 되었음을 입증하기 위해 허용기준을 충족시켜야 한다.
- 10.14 세척 공정이 효과적이지 않거나 일부 장비에 적합하지 않은 경우 PIC/S GMP 가이드의 3장 및 5장에 명시된 대로 각 제품에 전용 장비 또는 기타 적절한 조치를 사용해야 한다.
- 10.15 수동으로 장비를 세척하는 경우, 타당한 빈도로 수작업 공정의 효율성을 확인하는 것이 특히 중요하다.

7. 세척밸리데이션

7.1 원칙

7.1.1 의약품 및 유효약리성분(API)는 다른 의약품 또는 API, 세척제, 미생물, 또는 기타 물질(예 : 부유입자, 먼지, 윤활제, 원료약품, 중간체, 보조물)에 의해 오염 될 수 있다. 많은 경우 다른 제품을 처리하는데 동일한 설비를 사용할 수 있다. 이후 제조하는 의약품이 오염되는 것을 방지하기 위하여 적절한 세척 절차가 필수적이다.

7.1.2 세척 시에는 신중하게 수립하고 밸리데이션을 거친 실행 방법을 엄격하게 지켜야 한다. 이는 의약품 제조와 유효약리성분(API) 제조에 동일하게 적용된다. 어떤 경우라도 제조 공정은 오염을 수용가능한 수준까지 감소시키는 방식으로 설계하고 수행하여야 한다.

7.1.3 세척 밸리데이션은 승인된 세척 절차가 의약품 또는 유효약리성분(API) 공정에 적합한 설비를 제공한다는 문서화된 증거이다.

7.1.4 세척 밸리데이션의 목적은 신뢰할 수 있는 세척 절차를 확인하여 평상 시 분석 모니터링을 생략하거나 최소한의 수준으로 감소시키는 것이다.

7.3 일반사항

7.3.1 일반적으로 설비 중 제품과 접촉하는 면에 대한 세척 절차만 밸리데이션의 대상이 된다. 제품이 확산될 수 있는 비접촉면, 예를 들어 밀봉부위, 플랜지, 교반회전축, 오븐팬, 발열체에 대해 밸리데이션을 고려하여야 한다.

7.3.2 시판 제품의 경우 제품 전환을 위한 세척 절차에 대해 완전히 밸리데이션을 실시하여야 한다.

7.3.3 일반적으로 동일 제품의 제조단위를 이어서 제조하는 경우 각 제조단위마다 세척할 필요는 없다. 그러나 세척 간격 및 방법을 결정하여야 한다.

7.3.4 세척 공정을 평가할 때에는 다음과 같은 몇 가지 질문을 다루어야 한다.

- 어느 시점에서 설비 또는 시스템을 세척하는가?
- 육안 상으로 청결하다는 것의 의미는 무엇인가?
- 단순히 용매로만 세척하기보다 손으로 문질러서 세척함으로써 달성할 수 있는 것은 무엇인가?
- 제조단위만 바뀔 때와 제품이 바뀔 때 수동 세척 공정은 어떻게 다른가?
- 최적 용매 또는 세척제는 무엇인가?
- 설비와 접촉하는 제품이 다르면 다른 세척 공정이 필요한가?
- 각 설비의 절적인 세척을 보증하기 위해 세척 공정을 몇 회 적용하여야 하는가?



- 7.3.5 매우 유사한 제품 및 공정에 대한 세척 절차는 개별적으로 밸리데이션할 필요 없다. 해당 유사한 제품 및 공정 중 대표 범위를 선택하고 선택된 제품 및 공정과 관련된 중요한 쟁점을 포함하는 밸리데이션 프로그램의 정당성을 증명하는 것이 허용된다. 이후 관련 기준을 참작한 최악조건을 고려하여 단일 밸리데이션을 실시할 수 있다. 이렇게 실시하는 것을 일괄처리(Bracketing)라고 한다.
- 7.3.6 해당 방법이 유효함을 증명하기 위해서는 최소한 연속해서 세 번 세척 절차를 적용하고 모두 성공적임을 증명하여야 한다.
- 7.3.7 서로 다른 공급업자에게 공급받은 원료약품은 서로 다른 물리적 특성 및 불순물 프로파일을 가지고 있을 수 있다. 각 물질이 서로 다르게 반응할 수 있으므로 세척 절차를 설계할 때 이러한 차이를 고려하여야 한다.
- 7.3.8 밸리데이션된 세척 절차의 변경을 관리할 필요가 있다. 다음과 같은 상황에서는 재밸리데이션을 고려하여야 한다.
- (a) 설비, 제품 또는 공정에 변경이 있는 경우 재밸리데이션
 - (b) 정해진 주기에 따라 실시하는 정기 재밸리데이션
- 7.3.9 정치 세척(CIP) 시스템에 비해 수동 방법은 더 자주 재평가하여야 한다.
- 7.3.10 기준에 적합한 결과가 나올 때까지 계속 시험하는 것은 일반적으로 허용되지 않는다. 이 개념은 허용가능 잔류물 한도에 달성할 때까지 계속해서 세척, 검체채취, 시험실시하는 것이다. 밸리데이션된 세척 공정이 있는 시스템 또는 설비에 대해서는 이 방법이 필요하지 않다. 기준에 적합한 결과가 나올 때까지 계속 시험하는 것으로 세척 절차 밸리데이션 필요성을 대체할 수 없다.
- 7.3.11 제거대상 성분이 독성물질이거나 위해한 경우 그 물질의 이화학적 성질을 시뮬레이션한 제품을 해당 성분 자체 대신 사용할 수 있다.
- 7.8 검체채취
- 7.8.1 검체채취는 세척 밸리데이션 계획서에 따라 실시하여야 한다.
- 7.8.2 허용가능한 검체채취방법은 표면에서 직접 검체를 채취하는 방법(스왑 방법)과 간접적인 검체채취방법(린스액 사용) 두 가지가 있다. 두 가지 방법을 함께 사용하는 것이 일반적으로 가장 바람직하며 특히 설비 부품에 접근하기 어려워 표면에서 직접 검체를 채취하기 어려운 경우 더욱 그렇다.
- A. 표면에서 직접 검체 채취
- (i) 검체채취에 사용하는 물질과 검체채취 매체의 적합성을 확인하여야 한다. 검체를 정확하게 회수하는 능력은 검체채취 물질 선택에 의해 영향을 받을 수 있다. 검체채취 매체 및 용매가 충분하고 즉시 사용할 수 있도록 보증하는 것이 중요하다.

B. 린스 검체

- (i) 린스 검체는 넓은 표면적의 검체채취를 가능하게 한다. 또한 일상적으로 분해할 수 없는 설비의 접근하기 어려운 부분도 평가할 수 있다. 그러나 오염물질의 용해도를 고려하여야 한다.
- (ii) 세척 공정 밸리데이션에 린스 검체를 사용하는 경우 관련 용액 속의 제품 잔류물 또는 오염 물질을 직접 측정하여야 한다.

7.9 세제

7.9.1 세제 잔류물 제거에 대한 세척 절차의 효율성을 평가하여야 한다. 세척 이후 세제 수준에 대한 허용 한도를 규정하여야 한다. 이상적으로는 검출되는 잔류물이 없어야 한다. 세척 절차를 밸리데이션할 때 세제의 분석 가능성을 고려하여야 한다.

7.9.2 세제의 구성을 제조업자가 알고 있어야 한다. 이러한 정보를 알 수 없을 때에는 구성성분을 규정할 수 있는 대체 세제를 선택하여야 한다. 지침으로 음식 규정을 참고할 수 있을 것이다. 제조업자는 세제 조성에 중대한 변경이 있는 경우 세제공급업자가 제조업자에게 이를 고지하도록 하여야 한다.

7.10 시험 방법

7.10.1 세척 밸리데이션을 실시하기 이전에 시험 방법 밸리데이션을 실시하여야 한다.

7.10.2 잔류물 또는 오염물질 검출에 사용되는 시험방법은 정량분석 대상 물질에 대해 특정되어 있어야 하며 회사가 허용 가능하다고 정해 놓은 청결도를 반영하는 민감도를 갖추고 있어야 한다.

7.10.3 오염물질이 설비 표면에서 회수될 수 있음을 밝히고 회수의 일관성뿐만 아니라 회수의 수준도 증명하기 위하여 사용하는 검체채취 방법과 함께 시험 방법의 적합성을 검토하여야 한다. 이는 검체 결과에 기초하여 어떤 결론을 내리기 전에 실시하여야 한다. 음성인 결과는 검체채취 기술 부족으로 인한 결과일 수도 있다.

7.11 한계 설정

7.11.1 제품 잔류물 한계 설정에 대한 제약회사의 이론적 이유는 관련 물질과 그 투여량에 대한 고려에 논리적으로 근거하고 있어야 한다. 한계는 실질적이고 달성 가능하여야 하며 증명할 수 있어야 한다.

7.11.2 한계 설정에 대해 다음과 같이 접근할 수 있다.

- 모든 제품에 대해 제품 특유의 세척 밸리데이션
- 제품군으로 묶어 최악 조건 제품 선택
- 위험군으로 묶기(예 : 매우 잘 녹는 제품, 유사한 역가, 고독성 제품, 검출하기 어려운 제품)



7.11.3 제품 잔류물의 이월은 예를 들어 다음 세 기준 중 가장 엄격한 기준과 같이 규정된 기준에 부합하여야 한다.

- (a) 어떤 제품이든 다음 제품의 최대 일일 복용량 내에서 일반 복용량의 0.1% 이상 검출되어서는 안 된다.
- (b) 어떤 제품이든 다른 제품에서 10ppm 이상 검출되어서는 아니 된다.
- (c) 세척 절차를 시행한 후 설비에서 잔류물이 보여서는 아니 된다. Spiking studies를 통해 가장 많은 활성 성분이 보이는 농도를 확인하여야 한다.
- (d) 특정 알레르기성 성분, 페니실린, 세팔로스포린 또는 강한 스테로이드 및 세포 독성 물질의 경우 한계는 사용가능한 가장 우수한 시험방법으로 검출할 수 있는 한계 이하여야 한다. 실제로 이는 이러한 제품에 대해 전용 시설을 사용한다는 의미일 수 있다.

7.11.4 오염물질이 시스템 전체에 균일하게 분포되어 있다고 확신할 수 없다. 잔류 오염 물질이 설비 표면에서 균일하게 떨어져 나올 것이라든가 오염이 제조 초기에만 일어날 수 있다는 가정은 실효성이 없는 결론이다.

7.11.5 화학적 변형물질은(활성 분해 물질) 제거하기 더 어려울 수 있으므로 잔류물 한계를 설정할 때 주요 반응물질에만 초점을 맞추는 것은 부적절할 수 있다.

[첨부자료 3]

WHO Cleaning Validation Guide

(In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, fortieth report. Geneva: World Health Organization; 2006: Annex 4 (WHO Technical Report Series, No. 937))

1. Principle

- 1.1 The objectives of good manufacturing practices (GMP) include the prevention of possible contamination and cross-contamination of pharmaceutical starting materials and products.
- 1.2 Pharmaceutical products can be contaminated by a variety of substances such as contaminants associated with microbes, previous products (both active pharmaceutical ingredients [APIs] and excipient residues), residues of cleaning agents, airborne materials, such as dust and particulate matter, lubricants and ancillary material, such as disinfectants, and decomposition residues from:
 - product residue breakdown occasioned by, for example, the use of strong acids and alkalis during the cleaning process;
 - breakdown products of the detergents, acids and alkalis that may be used as part of the cleaning process.
- 1.3 Adequate cleaning procedures play an important role in preventing contamination and cross-contamination. Validation of cleaning methods provides documented evidence that an approved cleaning procedure will provide clean equipment, suitable for its intended use.
- 1.4 The objective of cleaning validation is to prove that the equipment is consistently cleaned of product, detergent and microbial residues to an acceptable level, to prevent possible contamination and cross-contamination.
- 1.5 Cleaning validation is not necessarily required for non-critical cleaning such as that which takes place between batches of the same product (or different lots of the same intermediate in a bulk process), or of floors, walls, the outside of vessels, and following some intermediate steps.
- 1.6 Cleaning validation should be considered important in multiproduct facilities and should be performed, among others, for equipment, sanitization procedures and garment laundering.



2. Scope

- 2.1 These guidelines describe the general aspects of cleaning validation, excluding specialized cleaning or inactivation that may be required, for example, for removal of viral or mycoplasmal contaminants in the biological manufacturing industry.
- 2.2 Normally, cleaning validation would be applicable for critical cleaning such as cleaning between manufacturing of one product and another, of surfaces that come into contact with products, drug products and APIs.

3. General

- 3.1 There should be written standard operating procedures (SOPs) detailing the cleaning process for equipment and apparatus. The cleaning procedures should be validated.
- 3.2 The manufacturer should have a cleaning policy and an appropriate procedure for cleaning validation, covering:
- surfaces that come into contact with the product;
 - cleaning after product changeover (when one pharmaceutical formulation is being changed for another, completely different, formulation);
 - between batches in campaigns (when the same formula is being manufactured over a period of time, and on different days);
 - bracketing products for cleaning validation. (This often arises where products contain substances with similar properties [such as solubility] or the same substance in different strengths. An acceptable strategy is to first manufacture the more dilute form [not necessarily the lowest dose] and then the most concentrated form. There are sometimes “families” of products which differ slightly as to actives or excipients.);
 - periodic evaluation and revalidation of the number of batches manufactured between cleaning validations.
- 3.3. At least three consecutive applications of the cleaning procedure should be performed and shown to be successful, to prove that the method is validated.

4. Cleaning validation protocols and reports

Cleaning validation protocols

4.1 Cleaning validation should be described in cleaning validation protocols, which should be formally approved, for example, by the quality control or quality assurance unit.

4.2 In preparing the cleaning validation protocol, the following should be considered:

- disassembly of the system;
- precleaning;
- the cleaning agent, concentration, solution volume, water quality;
- the time and temperature;
- the flow rate, pressure and rinsing;
- the complexity and design of the equipment;
- training of operators;
- the size of the system.

4.3 The cleaning validation protocol should include:

- the objectives of the validation process;
- the people responsible for performing and approving the validation study;
- the description of the equipment to be used, including a list of the equipment, make, model, serial number or other unique code;
- the interval between the end of production and the commencement of the cleaning procedure (the interval may be part of the validation challenge study itself) ☒ the maximum period that equipment may be left dirty before being cleaned, as well as the establishment of the time that should elapse after cleaning and before use;
- the levels of microorganisms (bioburden);
- the cleaning procedures (documented in an existing SOP, including definition of any automated process) to be used for each product, each manufacturing system or each piece of equipment;
- all the equipment used for routine monitoring, for example, conductivity meters, pH meters and total organic carbon analysers;
- the number of cleaning cycles to be performed consecutively;



- the sampling procedures to be used (direct sampling, rinse sampling, in-process monitoring and sampling locations) and the rationale for their use;
- the data on recovery studies (efficiency of the recovery of the sampling technique should be established);
- the analytical methods (specificity and sensitivity). including the limit of detection and the limit of quantification;
- the acceptance criteria (with rationale for setting the specific limits) including a margin for error and for sampling efficiency;
- Documentation of the choice of cleaning agent and approval by the quality unit, which should be scientifically justified on the basis of, for example:
 - the solubility of the materials to be removed;
 - the design and construction of the equipment and surface materials to be cleaned;
 - the safety of the cleaning agent;
 - the ease of removal and detection;
 - the product attributes;
 - the minimum temperature and volume of cleaning agent and rinse solution;
 - the manufacturer's recommendations;
- revalidation requirements.

4.4 Cleaning procedures for products and processes that are very similar do not need to be individually validated. A validation study of the “worst case” may be considered acceptable. There should be a justified validation programme for this approach, referred to as “bracketing”, addressing critical issues relating to the selected product, equipment or process.

4.5 Where “bracketing” of products is done, consideration should be given to the type of products and equipment.

4.6 Bracketing by product should be done only when the products concerned are similar in nature or property and will be processed using the same equipment. Identical cleaning procedures should then be used for these products.

4.7 When a representative product is chosen, this should be the one that is most difficult to clean.

4.8 Bracketing by equipment should be done only when it is similar equipment, or the same

equipment in different sizes (e.g. 300 L, 500L and 1000 L tanks). An alternative approach may be to validate the smallest and the largest sizes separately.

Cleaning validation reports

4.9 The relevant cleaning records (signed by the operator, checked by production and reviewed by quality assurance) and source data (original results) should be kept. The results of the cleaning validation should be presented in cleaning validation reports stating the outcome and conclusion.

5. Personnel

5.1 Personnel or operators who perform cleaning routinely should be trained and effectively supervised.

6. Equipment

6.1 Normally, only procedures for the cleaning of surfaces of the equipment that come into contact with the product need to be validated. Consideration should be given to “non-contact” parts of the equipment into which product or any process material may migrate. Critical areas should be identified (independently from the method of cleaning), particularly in large systems employing semi-automatic or fully automatic clean-in-place systems.

6.2 Dedicated equipment should be used for products that are difficult to clean, equipment that is difficult to clean, or products with a high safety risk where it is not possible to achieve the required cleaning acceptance limits using a validated cleaning procedure.

6.3 Ideally, there should be one process for cleaning a piece of equipment or system. This will depend on the products being manufactured, whether the cleaning occurs between batches of the same product (as in a large campaign), or whether the cleaning occurs between batches of different products.

6.4 The design of equipment may influence the effectiveness of the cleaning process. Consideration should therefore be given to the design of the equipment when preparing the cleaning validation protocol, for example, V-blenders, transfer pumps or filling lines.



7. Detergents

- 7.1 Detergents should facilitate the cleaning process and be easily removable. Detergents that have persistent residues, such as cationic detergents, which adhere very strongly to glass and are difficult to remove, should be avoided where possible.
- 7.2 The composition of the detergent should be known to the manufacturer and its removal during rinsing demonstrated.
- 7.3 Acceptable limits for detergent residues after cleaning should be defined. The possibility of detergent breakdown should also be considered when validating cleaning procedures.
- 7.4 Detergents should be released by quality control and, where possible, should meet local food standards or regulations.

8. Microbiology

- 8.1 The need to include measures to prevent microbial growth and remove contamination where it has occurred should be considered.
- 8.2 There should be documented evidence to indicate that routine cleaning and storage of equipment does not allow microbial proliferation.
- 8.3 The period and conditions for storage of unclean equipment before cleaning, and the time between cleaning and equipment reuse, should form part of the validation of cleaning procedures.
- 8.4 Equipment should be stored in a dry condition after cleaning. Stagnant water should not be allowed to remain in equipment after cleaning.
- 8.5 Control of the bioburden through adequate cleaning and appropriate storage of equipment is important to ensure that subsequent sterilization or sanitization procedures achieve the necessary assurance of sterility, and the control of pyrogens in sterile processing. Equipment sterilization processes may not be adequate to achieve significant inactivation or removal of pyrogens.

9. Sampling

General

9.1 Equipment should normally be cleaned as soon as possible after use. This may be especially important for operations with topical products, suspensions and bulk drug, or where the drying of residues will directly affect the efficiency of a cleaning procedure.

9.2 Two methods of sampling are considered to be acceptable. These are direct surface sampling and rinse samples. A combination of the two methods is generally the most desirable.

9.3 The practice of resampling should not be used before or during cleaning and operations and is acceptable only in rare cases. Constant retesting and resampling can show that the cleaning process is not validated, because these retests actually document the presence of unacceptable residue and contaminants resulting from an ineffective cleaning process.

Direct surface sampling (direct method)

Note: This method of sampling is the most commonly used and involves taking an inert material (e.g. cotton wool) on the end of a probe (referred to as a “swab”) and rubbing it methodically across a surface. The type of sampling material used and its potential impact on the test data is important, as the sampling material may interfere with the test (e.g. the adhesive used in swabs has been found to interfere with the analysis of samples).

9.4 Factors that should be considered include the supplier of the swab, area swabbed, number of swabs used, whether they are wet or dry swabs, swab handling and swabbing technique.

9.5 The location from which the sample is taken should take into consideration the composition of the equipment (e.g. glass or steel) and the location (e.g. blades, tank walls or fittings). Worst-case locations should be considered. The protocol should identify the sampling locations.

9.6 Critical areas, that is, those that are hardest to clean, should be identified, particularly in large systems that employ semi-automatic or fully automatic clean-in-place systems.

9.7 The sampling medium and solvent used should be appropriate to the task.

Rinse samples(indirect method)

Note: This method allows sampling of a large surface, of areas that are inaccessible or that can not be routinely disassembled, and provides an overall picture. Rinse samples may give sufficient evidence of adequate cleaning where accessibility of equipment parts can preclude direct surface sampling, and may be useful for checking for residues of cleaning agents, for example, detergents.



9.8 Rinse samples should be used in combination with other sampling methods. such as surface sampling.

9.9. There should be evidence that samples are accurately recovered. For example, a recovery of >80% is considered good, >50% reasonable and <50% questionable.

Batch placebo method

Note: This method relies on the manufacture of a placebo batch, which is then checked for carry-over of the previous product. It is an expensive and laborious process. It is difficult to provide assurance that the contaminants will be dislodged from the equipment surface uniformly. Additionally, if the particles of the contaminant or residue are large enough, they may not be uniformly dispersed in the placebo batch.

9.10 The batch placebo method should be used in conjunction with rinse and/ or surface sampling method(s).

9.11 Samples should be taken throughout the process of manufacture. Traces of the preceding products should be sought in these samples. (Note that the sensitivity of the assay may be greatly reduced by dilution of the contaminant.)

10. Analytical methods

10.1 The analytical methods should be validated before the cleaning validation is performed.

10.2 The methods chosen should detect residuals or contaminants specific for the substance(s) being assayed, at an appropriate level of cleanliness (sensitivity).

10.3 Validation of the analytical method should include as appropriate:

- precision, linearity and selectivity (the latter if specific analytes are targeted);
- limit of detection;
- limit of quantitation;
- recovery, by spiking with the analyte;
- reproducibility.

10.4 The detection limit for each analytical method should be sufficiently sensitive to detect the established acceptable level of the residue or contaminants.

10.5 Suitable methods that are sensitive and specific should be used where possible and

may include chromatographic methods (e.g. high pressure liquid chromatography; gas chromatography; and high pressure thin-layer chromatography). Other methods may include (alone or in combination) measurement of total organic carbon, pH, or conductivity; ultraviolet spectroscopy; and enzyme-linked immunosorbent assay.

11. Establishing acceptable limits

Note: uniform distribution of contaminants is not guaranteed.

- 11.1 The acceptance criteria established for contaminant levels in the sample should be practical, achievable and verifiable. The rationale for the residue limits established should be logical, and based on the knowledge of the materials involved.
- 11.2 Each situation should be assessed individually. The manner in which limits are established should be carefully considered. In establishing residual limits, it may not be adequate to focus only on the principal reactant, because other chemical variations may be more difficult to remove.
- 11.3 Where necessary, screening using thin-layer chromatography should be performed in addition to chemical analyses.
- 11.4 There should be no residue from the previous product, from reaction by-products and degradants, or from the cleaning process itself (e.g. detergents or solvents).
- 11.5 The limit-setting approach can:
- be product-specific;
 - group products into families and choose a worst-case product;
 - group products into groups according to risk, for example, very soluble products, products with similar potency, highly toxic, or difficult-to-detect products;
 - use different safety factors for different dosage forms, based on physiological response (this method is essential for potent materials).
- 11.6 Limits may be expressed as a concentration in a subsequent product (parts per million \square ppm), limit per surface area ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$), or in rinse water as ppm.
- 11.7 The sensitivity of the analytical methods should be defined, to enable reasonable limits to be set.



11.8 The rationale for selecting limits for carry-over of product residues should meet defined criteria.

11.9 The three most commonly used criteria are:

- visually clean: no residue should be visible on equipment after cleaning. Spiking studies should determine the concentration at which most active ingredients are visible. This criterion may not be suitable for high-potency, low-dosage drugs;
- no more than 10 ppm of one product will appear in another product (basis for heavy metals in starting materials);
- no more than 0.1% of the normal therapeutic dose of one product will appear in the maximum daily dose of a subsequent product.

11.10 The most stringent of three options should be used.

11.11 Certain allergenic ingredients (e.g. penicillins and cephalosporins) and highly potent material (e.g. anovulent steroids, potent steroids and cytotoxics) should be undetectable by the best available analytical methods. (In practice, this may mean that dedicated manufacturing facilities should be used for the manufacture and processing of such products.)

[첨부자료 4]

PIC/S Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Part1, Chapter 5[PE009-15(part1)]

PREVENTION OF CROSS-CONTAMINATION IN PRODUCTION

- 5.17. Normally, the production of non-medicinal products should be avoided in areas and with equipment destined for the production of medicinal products but, where justified, could be allowed where the measures to prevent cross-contamination with medicinal products described below and in Chapter 3 can be applied. The production and/or storage of technical poisons, such as pesticides (except where these are used for manufacture of medicinal products) and herbicides, should not be allowed in areas used for the manufacture and / or storage of medicinal products.
- 5.18. Contamination of a starting material or of a product by another material or product should be prevented. This risk of accidental cross-contamination resulting from the uncontrolled release of dust, gases, vapours, aerosols, genetic material or organisms from active substances, other materials (starting or in-process), and products in process, from residues on equipment, and from operators' clothing should be assessed. The significance of this risk varies with the nature of the contaminant and that of the product being contaminated. Products in which crosscontamination is likely to be most significant are those administered by injection and those given over a long time. However, contamination of all products poses a risk to patient safety dependent on the nature and extent of contamination.
- 5.19. Cross-contamination should be prevented by attention to design of the premises and equipment as described in Chapter 3. This should be supported by attention to process design and implementation of any relevant technical or organizational measures, including effective and reproducible cleaning processes to control risk of cross-contamination.
- 5.20 A Quality Risk Management process, which includes a potency and toxicological evaluation, should be used to assess and control the cross-contamination risks presented by the products manufactured. Factors including; facility/equipment design and use, personnel and material



flow, microbiological controls, physicochemical characteristics of the active substance, process characteristics, cleaning processes and analytical capabilities relative to the relevant limits established from the evaluation of the products should also be taken into account. The outcome of the Quality Risk Management process should be the basis for determining the necessity for and extent to which premises and equipment should be dedicated to a particular product or product family. This may include dedicating specific product contact parts or dedication of the entire manufacturing facility. It may be acceptable to confine manufacturing activities to a segregated, selfcontained production area within a multiproduct facility, where justified.

5.21 The outcome of the Quality Risk Management process should be the basis for determining the extent of technical and organisational measures required to control risks for cross-contamination. These could include, but are not limited to, the following:

Technical Measures

- i. Dedicated manufacturing facility (premises and equipment);
- ii. Self-contained production areas having separate processing equipment and separate heating, ventilation and air-conditioning (HVAC) systems. It may also be desirable to isolate certain utilities from those used in other areas;
- iii. Design of manufacturing process, premises and equipment to minimize risk for cross-contamination during processing, maintenance and cleaning;
- iv. Use of “closed systems” for processing and material/product transfer between equipment;
- v. Use of physical barrier systems, including isolators, as containment measures;
- vi. Controlled removal of dust close to source of the contaminant e.g. through localised extraction;
- vii. Dedication of equipment, dedication of product contact parts or dedication of selected parts which are harder to clean (e.g. filters), dedication of maintenance tools;
- viii. Use of single use disposable technologies;
- ix. Use of equipment designed for ease of cleaning;
- x. Appropriate use of air-locks and pressure cascade to confine potential airborne contaminant within a specified area;

- xi. Minimising the risk of contamination caused by recirculation or re-entry of untreated or insufficiently treated air;
- xii. Use of automatic clean in place systems of validated effectiveness;
- xiii. For common general wash areas, separation of equipment washing, drying and storage areas.

Organisational Measures

- i. Dedicating the whole manufacturing facility or a self-contained production area on a campaign basis (dedicated by separation in time) followed by a cleaning process of validated effectiveness;
- ii. Keeping specific protective clothing inside areas where products with high risk of cross-contamination are processed;
- iii. Cleaning verification after each product campaign should be considered as a detectability tool to support effectiveness of the Quality Risk Management approach for products deemed to present higher risk;
- iv. Depending on the contamination risk, verification of cleaning of non product contact surfaces and monitoring of air within the manufacturing area and/or adjoining areas in order to demonstrate effectiveness of control measures against airborne contamination or contamination by mechanical transfer;
- v. Specific measures for waste handling, contaminated rinsing water and soiled gowning;
- vi. Recording of spills, accidental events or deviations from procedures;
- vii. Design of cleaning processes for premises and equipment such that the cleaning processes in themselves do not present a cross-contamination risk;
- viii. Design of detailed records for cleaning processes to assure completion of cleaning in accordance with approved procedures and use of cleaning status labels on equipment and manufacturing areas;
- ix. Use of common general wash areas on a campaign basis;
- x. Supervision of working behaviour to ensure training effectiveness and compliance with the relevant procedural controls.

5.22 Measures to prevent cross-contamination and their effectiveness should be reviewed periodically according to set procedures



[첨부자료 5]

Food and Drug Administration-Validation of Cleaning Processes (7/93)

GUIDE TO INSPECTIONS VALIDATION OF CLEANING PROCESSES

Note: This document is reference material for investigators and other FDA personnel. The document does not bind FDA, and does not confer any rights, privileges, benefits, or immunities for or on any person(s).

Validation of cleaning procedures has generated considerable discussion since agency documents, including the Inspection Guide for Bulk Pharmaceutical Chemicals and the Biotechnology Inspection Guide, have briefly addressed this issue. These Agency documents clearly establish the expectation that cleaning procedures (processes) be validated.

This guide is designed to establish inspection consistency and uniformity by discussing practices that have been found acceptable (or unacceptable). Simultaneously, one must recognize that for cleaning validation, as with validation of other processes, there may be more than one way to validate a process. In the end, the test of any validation process is whether scientific data shows that the system consistently does as expected and produces a result that consistently meets predetermined specifications.

This guide is intended to cover equipment cleaning for chemical residues only.

For FDA to require that equipment be clean prior to use is nothing new, the 1963 GMP Regulations (Part 133.4) stated as follows "Equipment *** shall be maintained in a clean and orderly manner ***." A very similar section on equipment cleaning (211.67) was included in the 1978 CGMP regulations. Of course, the main rationale for requiring clean equipment is to prevent contamination or adulteration of drug products. Historically, FDA investigators have looked for gross insanitation due to inadequate cleaning and maintenance of equipment and/or poor dust control systems. Also, historically speaking, FDA was more concerned about the contamination of nonpenicillin drug products with penicillins or the cross-contamination of drug products with potent steroids or hormones. A number of products have been recalled over the past decade due to actual or potential penicillin cross-contamination.

One event which increased FDA awareness of the potential for cross contamination due to

inadequate procedures was the 1988 recall of a finished drug product, Cholestyramine Resin USP. The bulk pharmaceutical chemical used to produce the product had become contaminated with low levels of intermediates and degradants from the production of agricultural pesticides. The cross-contamination in that case is believed to have been due to the reuse of recovered solvents. The recovered solvents had been contaminated because of a lack of control over the reuse of solvent drums. Drums that had been used to store recovered solvents from a pesticide production process were later used to store recovered solvents used for the resin manufacturing process. The firm did not have adequate controls over these solvent drums, did not do adequate testing of drummed solvents, and did not have validated cleaning procedures for the drums.

Some shipments of this pesticide contaminated bulk pharmaceutical were supplied to a second facility at a different location for finishing. This resulted in the contamination of the bags used in that facility's fluid bed dryers with pesticide contamination. This in turn led to cross contamination of lots produced at that site, a site where no pesticides were normally produced.

FDA instituted an import alert in 1992 on a foreign bulk pharmaceutical manufacturer which manufactured potent steroid products as well as non-steroidal products using common equipment. This firm was a multi-use bulk pharmaceutical facility. FDA considered the potential for cross-contamination to be significant and to pose a serious health risk to the public. The firm had only recently started a cleaning validation program at the time of the inspection and it was considered inadequate by FDA. One of the reasons it was considered inadequate was that the firm was only looking for evidence of the absence of the previous compound. The firm had evidence, from TLC tests on the rinse water, of the presence of residues of reaction byproducts and degradants from the previous process.

FDA expects firms to have written procedures (SOP's) detailing the cleaning processes used for various pieces of equipment. If firms have one cleaning process for cleaning between different batches of the same product and use a different process for cleaning between product changes, we expect the written procedures to address these different scenarios. Similarly, if firms have one process for removing water soluble residues and another process for non-water soluble residues, the written procedure should address both scenarios and make it clear when a given procedure is to be followed. Bulk pharmaceutical firms may decide to dedicate certain equipment for certain chemical



manufacturing process steps that produce tarry or gummy residues that are difficult to remove from the equipment. Fluid bed dryer bags are another example of equipment that is difficult to clean and is often dedicated to a specific product. Any residues from the cleaning process itself (detergents, solvents, etc.) also have to be removed from the equipment.

FDA expects firms to have written general procedures on how cleaning processes will be validated.

FDA expects the general validation procedures to address who is responsible for performing and approving the validation study, the acceptance criteria, and when revalidation will be required.

FDA expects firms to prepare specific written validation protocols in advance for the studies to be performed on each manufacturing system or piece of equipment which should address such issues as sampling procedures, and analytical methods to be used including the sensitivity of those methods.

FDA expects firms to conduct the validation studies in accordance with the protocols and to document the results of studies.

FDA expects a final validation report which is approved by management and which states whether or not the cleaning process is valid. The data should support a conclusion that residues have been reduced to an "acceptable level."

The first step is to focus on the objective of the validation process, and we have seen that some companies have failed to develop such objectives. It is not unusual to see manufacturers use extensive sampling and testing programs following the cleaning process without ever really evaluating the effectiveness of the steps used to clean the equipment. Several questions need to be addressed when evaluating the cleaning process. For example, at what point does a piece of equipment or system become clean? Does it have to be scrubbed by hand? What is accomplished by hand scrubbing rather than just a solvent wash? How variable are manual cleaning processes from batch to batch and product to product? The answers to these questions are obviously important to the inspection and evaluation of the cleaning process since one must determine the overall effectiveness of the process. Answers to these questions may also identify steps that can be eliminated for more effective measures and result in resource savings for the company.

Determine the number of cleaning processes for each piece of equipment. Ideally, a piece of equipment or system will have one process for cleaning, however this will depend on the products

being produced and whether the cleanup occurs between batches of the same product (as in a large campaign) or between batches of different products. When the cleaning process is used only between batches of the same product (or different lots of the same intermediate in a bulk process) the firm need only meet a criteria of, "visibly clean" for the equipment. Such between batch cleaning processes do not require validation.

FDA does not intend to set acceptance specifications or methods for determining whether a cleaning process is validated. It is impractical for FDA to do so due to the wide variation in equipment and products used throughout the bulk and finished dosage form industries. The firm's rationale for the residue limits established should be logical based on the manufacturer's knowledge of the materials involved and be practical, achievable, and verifiable. It is important to define the sensitivity of the analytical methods in order to set reasonable limits. Some limits that have been mentioned by industry representatives in the literature or in presentations include analytical detection levels such as 10 PPM, biological activity levels such as 1/1000 of the normal therapeutic dose, and organoleptic levels such as no visible residue.

Check the manner in which limits are established. Unlike finished pharmaceuticals where the chemical identity of residuals are known (i.e., from actives, inactives, detergents) bulk processes may have partial reactants and unwanted by-products which may never have been chemically identified. In establishing residual limits, it may not be adequate to focus only on the principal reactant since other chemical variations may be more difficult to remove. There are circumstances where TLC screening, in addition to chemical analyses, may be needed. In a bulk process, particularly for very potent chemicals such as some steroids, the issue of by-products needs to be considered if equipment is not dedicated. The objective of the inspection is to ensure that the basis for any limits is scientifically justifiable.

I. INTRODUCTION

II. BACKGROUND

III. GENERAL REQUIREMENTS

IV. EVALUATION OF CLEANING VALIDATION



Examine the design of equipment, particularly in those large systems that may employ semi-automatic or fully automatic clean-in-place (CIP) systems since they represent significant concern. For example, sanitary type piping without ball valves should be used. When such nonsanitary ball valves are used, as is common in the bulk drug industry, the cleaning process is more difficult.

When such systems are identified, it is important that operators performing cleaning operations be aware of problems and have special training in cleaning these systems and valves. Determine whether the cleaning operators have knowledge of these systems and the level of training and experience in cleaning these systems. Also check the written and validated cleaning process to determine if these systems have been properly identified and validated.

In larger systems, such as those employing long transfer lines or piping, check the flow charts and piping diagrams for the identification of valves and written cleaning procedures. Piping and valves should be tagged and easily identifiable by the operator performing the cleaning function. Sometimes, inadequately identified valves, both on prints and physically, have led to incorrect cleaning practices.

Always check for the presence of an often critical element in the documentation of the cleaning processes; identifying and controlling the length of time between the end of processing and each cleaning step. This is especially important for topicals, suspensions, and bulk drug operations. In such operations, the drying of residues will directly affect the efficiency of a cleaning process.

Whether or not CIP systems are used for cleaning of processing equipment, microbiological aspects of equipment cleaning should be considered. This consists largely of preventive measures rather than removal of contamination once it has occurred. There should be some evidence that routine cleaning and storage of equipment does not allow microbial proliferation. For example, equipment should be dried before storage, and under no circumstances should stagnant water be allowed to remain in equipment subsequent to cleaning operations.

Subsequent to the cleaning process, equipment may be subjected to sterilization or sanitization procedures where such equipment is used for sterile processing, or for nonsterile processing where the products may support microbial growth. While such sterilization or sanitization procedures are beyond the scope of this guide, it is important to note that control of the bioburden through adequate cleaning and storage of equipment is important to ensure that subsequent sterilization or

sanitization procedures achieve the necessary assurance of sterility. This is also particularly important from the standpoint of the control of pyrogens in sterile processing since equipment sterilization processes may not be adequate to achieve significant inactivation or removal of pyrogens.

Procedure and Documentation

Examine the detail and specificity of the procedure for the (cleaning) process being validated, and the amount of documentation required. We have seen general SOPs, while others use a batch record or log sheet system that requires some type of specific documentation for performing each step. Depending upon the complexity of the system and cleaning process and the ability and training of operators, the amount of documentation necessary for executing various cleaning steps or procedures will vary.

When more complex cleaning procedures are required, it is important to document the critical cleaning steps (for example certain bulk drug synthesis processes). In this regard, specific documentation on the equipment itself which includes information about who cleaned it and when is valuable. However, for relatively simple cleaning operations, the mere documentation that the overall cleaning process was performed might be sufficient.

Other factors such as history of cleaning, residue levels found after cleaning, and variability of test results may also dictate the amount of documentation required. For example, when variable residue levels are detected following cleaning, particularly for a process that is believed to be acceptable, one must establish the effectiveness of the process and operator performance. Appropriate evaluations must be made and when operator performance is deemed a problem, more extensive documentation (guidance) and training may be required.

Determine the specificity and sensitivity of the analytical method used to detect residuals or contaminants. With advances in analytical technology, residues from the manufacturing and cleaning processes can be detected at very low levels. If levels of contamination or residual are not detected, it does not mean that there is no residual contaminant present after cleaning. It only means that levels of contaminant greater than the sensitivity or detection limit of the analytical method are not present in the sample. The firm should challenge the analytical method in combination with the sampling method(s) used to show that contaminants can be recovered from the equipment surface and at what level, i.e. 50% recovery, 90%, etc. This is necessary before any conclusions can be made



based on the sample results. A negative test may also be the result of poor sampling technique (see below).

There are two general types of sampling that have been found acceptable. The most desirable is the direct method of sampling the surface of the equipment. Another method is the use of rinse solutions.

1. Equipment Design

2. Cleaning Process Written

3. Analytical Methods

4. Sampling

Advantages of direct sampling are that areas hardest to clean and which are reasonably accessible can be evaluated, leading to establishing a level of contamination or residue per given surface area. Additionally, residues that are "dried out" or are insoluble can be sampled by physical removal.

A disadvantage of rinse samples is that the residue or contaminant may not be soluble or may be physically occluded in the equipment. An analogy that can be used is the "dirty pot." In the evaluation of cleaning of a dirty pot, particularly with dried out residue, one does not look at the rinse water to see that it is clean; one looks at the pot.

Check to see that a direct measurement of the residue or contaminant has been made for the rinse water when it is used to validate the cleaning process. For example, it is not acceptable to simply test rinse water for water quality (does it meet the compendia tests) rather than test it for potential contaminants.

Monitoring - Indirect testing, such as conductivity testing, may be of some value for routine monitoring once a cleaning process has been validated. This would be particularly true for the bulk drug substance manufacturer where reactors and centrifuges and piping between such large equipment can be sampled only using rinse solution samples. Any indirect test method must have been shown to correlate with the condition of the equipment. During validation, the firm should document that testing the uncleaned equipment gives a not acceptable result for the indirect test.

a. Direct Surface Sampling - Determine the type of sampling material used and its impact on the test data since the sampling material may interfere with the test. For example, the adhesive used in swabs has been found to interfere with the analysis of samples. Therefore, early in the validation

program, it is important to assure that the sampling medium and solvent (used for extraction from the medium) are satisfactory and can be readily used.

b. Rinse Samples - Two advantages of using rinse samples are that a larger surface area may be sampled, and inaccessible systems or ones that cannot be routinely disassembled can be sampled and evaluated.

c. Routine Production In-Process Control

V. ESTABLISHMENT OF LIMITS

VI. OTHER ISSUES

In order to evaluate and validate cleaning processes some manufacturers have processed a placebo batch in the equipment under essentially the same operating parameters used for processing product. A sample of the placebo batch is then tested for residual contamination. However, we have documented several significant issues that need to be addressed when using placebo product to validate cleaning processes.

One cannot assure that the contaminate will be uniformly distributed throughout the system. For example, if the discharge valve or chute of a blender are contaminated, the contaminant would probably not be uniformly dispersed in the placebo; it would most likely be concentrated in the initial discharge portion of the batch. Additionally, if the contaminant or residue is of a larger particle size, it may not be uniformly dispersed in the placebo.

Some firms have made the assumption that a residual contaminant would be worn off the equipment surface uniformly; this is also an invalid conclusion. Finally, the analytical power may be greatly reduced by dilution of the contaminate. Because of such problems, rinse and/or swab samples should be used in conjunction with the placebo method.

If a detergent or soap is used for cleaning, determine and consider the difficulty that may arise when attempting to test for residues. A common problem associated with detergent use is its composition. Many detergent suppliers will not provide specific composition, which makes it difficult for the user to evaluate residues. As with product residues, it is important and it is expected that the manufacturer evaluate the efficiency of the cleaning process for the removal of residues. However, unlike product residues, it is expected that no (or for ultra sensitive analytical test methods - very low) detergent levels remain after cleaning. Detergents are not part of the manufacturing process



and are only added to facilitate cleaning during the cleaning process. Thus, they should be easily removable. Otherwise, a different detergent should be selected.

Examine and evaluate the level of testing and the retest results since testing until clean is a concept utilized by some manufacturers. They test, resample, and retest equipment or systems until an "acceptable" residue level is attained. For the system or equipment with a validated cleaning process, this practice of resampling should not be utilized and is acceptable only in rare cases. Constant retesting and resampling can show that the cleaning process is not validated since these retests actually document the presence of unacceptable residue and contaminants from an ineffective cleaning process.

a. Placebo Product

b. Detergent

c. Test Until Clean

VII. REFERENCES

1. J. Rodehamel, "Cleaning and Maintenance," Pgs 82-87, University of Wisconsin's Control Procedures in Drug Production Seminar, July 17-22, 1966, William Blockstein, Editor, Published by the University of Wisconsin, L.O.C.#66-64234.
2. J.A. Constance, "Why Some Dust Control Exhaust Systems Don't Work," Pharm. Eng., January-February, 24-26 (1983).
3. S.W. Harder, "The Validation of Cleaning Procedures," Pharm. Technol. 8 (5), 29- 34 (1984)
4. W.J. Mead, "Maintenance: Its Interrelationship with Drug Quality," Pharm. Eng. 7(3), 29-33 (1987).
5. J.A. Smith, "A Modified Swabbing Technique for Validation of Detergent Residues in Clean-in-Place Systems," Pharm. Technol. 16(1), 60-66 (1992).
6. Fourman, G.L. and Mullen, M.V., "Determining Cleaning Validation Acceptance Limits for Pharmaceutical Manufacturing Operations," Pharm. Technol. 17(4), 54-60 (1993).
7. McCormick, P.Y. and Cullen, L.F., in Pharmaceutical Process Validation, 2nd Ed., edited by I.R. Berry and R.A. Nash, 319-349 (1993)

[첨부자료 6]

EU Guidelines for GMP for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 15 Qualification and Validation

10. CLEANING VALIDATION

- 10.1. Cleaning validation should be performed in order to confirm the effectiveness of any cleaning procedure for all product contact equipment. Simulating agents may be used with appropriate scientific justification. Where similar types of equipment are grouped together, a justification of the specific equipment selected for cleaning validation is expected.
- 10.2. A visual check for cleanliness is an important part of the acceptance criteria for cleaning validation. It is not generally acceptable for this criterion alone to be used. Repeated cleaning and retesting until acceptable residue results are obtained is not considered an acceptable approach.
- 10.3. It is recognised that a cleaning validation programme may take some time to complete and validation with verification after each batch may be required for some products, e.g. investigational medicinal products. There should be sufficient data from the verification to support a conclusion that the equipment is clean and available for further use.
- 10.4. Validation should consider the level of automation in the cleaning process. Where an automatic process is used, the specified normal operating range of the utilities and equipment should be validated.
- 10.5. For all cleaning processes an assessment should be performed to determine the variable factors which influence cleaning effectiveness and performance, e.g. operators, the level of detail in procedures such as rinsing times etc. If variable factors have been identified, the worst case situations should be used as the basis for cleaning validation studies.
- 10.6. Limits for the carryover of product residues should be based on a toxicological evaluation. The justification for the selected limits should be documented in a risk assessment which includes all the supporting references. Limits should be established for the removal of any cleaning agents used. Acceptance criteria should consider the potential cumulative effect of multiple items of equipment in the process equipment train.

- 10.6.1. Therapeutic macromolecules and peptides are known to degrade and denature when exposed to pH extremes and/or heat, and may become pharmacologically inactive. A toxicological evaluation may therefore not be applicable in these circumstances.
- 10.6.2. If it is not feasible to test for specific product residues, other representative parameters may be selected, e.g. total organic carbon (TOC) and conductivity.
- 10.7. The risk presented by microbial and endotoxin contamination should be considered during the development of cleaning validation protocols.
- 10.8. The influence of the time between manufacture and cleaning and the time between cleaning and use should be taken into account to define dirty and clean hold times for the cleaning process.
- 10.9. Where campaign manufacture is carried out, the impact on the ease of cleaning at the end of the campaign should be considered and the maximum length of a campaign (in time and/or number of batches) should be the basis for cleaning validation exercises.
- 10.10. Where a worst case product approach is used as a cleaning validation model, a scientific rationale should be provided for the selection of the worst case product and the impact of new products to the site assessed. Criteria for determining the worst case may include solubility, cleanability, toxicity and potency.
- 10.11. Cleaning validation protocols should specify or reference the locations to be sampled, the rationale for the selection of these locations and define the acceptance criteria.
- 10.12. Sampling should be carried out by swabbing and/or rinsing or by other means depending on the production equipment. The sampling materials and method should not influence the result. Recovery should be shown to be possible from all product contact materials sampled in the equipment with all the sampling methods used.
- 10.13. The cleaning procedure should be performed an appropriate number of times based on a risk assessment and meet the acceptance criteria in order to prove that the cleaning method is validated.
- 10.14. Where a cleaning process is ineffective or is not appropriate for some equipment, dedicated equipment or other appropriate measures should be used for each product as indicated in chapters 3 and 5 of EudraLex, Volume 4, Part I.
- 10.15. Where manual cleaning of equipment is performed, it is especially important that the effectiveness of the manual process should be confirmed at a justified frequency.

◆ 참고문헌 ◆

- 의약품 제조 및 품질관리에 관한 규정, 식품의약품안전처고시 제2020-105호, (2020.10.28.)
- 완제의약품 제조 및 품질관리기준 가이드스(민원인안내서), 식품의약품안전처 (2021.6.9.)
- 세척밸리데이션 프로토콜(민원인 안내서), 식품의약품안전처(2009)
- Good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles, WHO, 2014 (WHO Technical Report Series 986)
- Good manufacturing practices: guidelines on validation, WHO, 2021. (WHO Technical Report Series 1019)
- Draft working document for comments: Points to consider when including HBELs in cleaning validation, WHO, Working document QAS/20.849/Rev. 1, August 2020
- Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Part 1, PIC/S, 2021
- Cross-Contamination in Shared Facilities, PIC/S, 2018
- Validation of Cleaning Processes (7/93), US FDA
- Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients, Guide for Industry, US FDA, 2016
- EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for medicinal Products for Human and Veterinary USE. Part 1, Chapter 5: Production, European Commision, August, 2014
- EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for medicinal Products for Human and Veterinary USE. Annex 15: Qualification and Validation, European Commision, March, 2015
- Cleaning validation guide (GUI-0028), Canada, June 2021
- Guidance on Aspects of Cleaning Validation in Active Pharmaceutical Ingredient Plants, APIC, September 201

동물용의약품 항생제 교차오염방지를 위한 세척밸리데이션 가이드라인

발 행 일 : 2022년 06월 인쇄

발 행 인 : 허 문 (농림축산검역본부 동물약품평가과장)

편집위원장 : 정옥미 (동물약품평가과)

편 집 위 원 : 강정우, 이초연, 홍유진, 박해철, 박성원

발 행 처 : 농림축산식품부 농림축산검역본부 동물약품평가과

동물용의약품 항생제 교차오염방지를 위한
세척밸리데이션 가이드라인



농림축산검역본부
동물약품평가과