

등록번호
안내서-0000-00

# **바이오의약품 이물검사 관리 가이드라인(안) [민원인 안내서]**

**2022.10**



**바이오생약국 바이오의약품품질관리과**

## 지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

바이오의약품 이물검사 관리 가이드라인

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 : )	
	<input type="checkbox"/> 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
지침서·안내서 구분	<input type="checkbox"/> 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부 기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오
기타 확인 사항	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음.		
2022년    10월    00일		
담당자 확 인(부서장)		최 규 석 김 은 주

이 안내서는 바이오의약품 이물검사 관리방법에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식 ('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한, 본 안내서는 2022년 10월 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ "민원인 안내서"란 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전처 바이오 생약국 바이오의약품품질관리과에 문의하시기 바랍니다.

☎ 전화번호 : 043-719-3668

☎ 팩스번호 : 043-719-3650

**제 · 개정 이력**

**바이오의약품 이물검사 관리 가이드라인 [민원인 안내서]**

연번	제·개정번호	승인일자	주요 내용
1	안내서-0000-00	2022.10.00.	제정



## 목 차



1. 개요 .....	1
1.1 적용범위 .....	1
1.2 일반원칙 .....	2
2. 이물검사의 이해와 적용 .....	4
2.1 이물검사의 한계 .....	4
2.2 이물혼입 사전방지 전략 .....	5
2.3 전수검사(100% Inspection) .....	7
2.4 검체 채취 및 시험 .....	9
2.5 재검사 및 2단계 이물검사 방법 .....	12
2.6 경향평가 .....	14
2.7 결함의 분류 .....	14
2.8 이물검사가 어려운 제품의 적용방법 .....	15
2.9 추가검사 전략(Supplemental testing strategies) .....	18
3. 이물검사 방법 .....	19
3.1 수동 이물검사 .....	19
3.2 반자동 이물검사 .....	21
3.3 자동 이물검사 .....	22
4. 이물검사 공정의 검증 .....	26
4.1 표준규격(Standards) .....	26
4.2 결함표준규격 마련 .....	26
4.3 이물의 유형 .....	26

4.4 검출확률 설정 .....	27
4.5 시험검사 세트[Test sets] .....	27
4.6 시험검사 세트의 유형 .....	28
4.7 이물 검사자 적합성평가 .....	29
4.8 이물 검사자 적합성 요건 .....	30
4.9 이물 검사자 재적합성평가 .....	31
5. 출하된 제품의 적용 .....	32
6. 요약 .....	33
7. 참고문헌 .....	34

# 1

## 개요

### 1.1

#### 적용범위

바이오의약품은 대부분 인체의 혈관 내로 투여하는 주사제 제형으로 제조되고 있다. 이에 따라 제조과정 중 발생한 이물을 제거하지 못한 경우에는 환자에게 투여되어 통증 등의 부작용이 발생할 수 있어 환자의 건강에 영향을 미칠 수 있다.

본 가이드라인은 바이오의약품 제조과정 중 이물검사 공정에 대한 제조업체의 이해도를 높여 바이오의약품 이물검사 관리 능력을 향상시키기 위함이다.

본 가이드라인에서는 주사제 제형의 바이오의약품 제조 중 발생할 수 있는 이물(Particle, Particulates, Particulate matter) 등에 대한 위험기반 접근 방법, 제조과정 관리, 이물검사 방법, 통계적 접근 및 시정 조치 방법 등에 대한 사항을 다룬다. 단, 완제품 제조 후 제품 출하를 위하여 실시하는 불용성 이물시험 등에 대해서는 다루지 않는다. 참고로, 본 가이드라인에서 사용하는 용어인 ‘이물’과 ‘입자’ 또는 ‘검출’과 ‘감지’ 등의 유사한 단어는 각각 동일한 의미로 이해할 수 있다.

또한, 육안검사로 실시하는 수동 이물검사에 관한 사항을 주로 다루고 있지만, 반자동 이물검사 및 자동 이물검사에도 활용할 수 있으며, 반자동 및 자동 이물검사 방법을 적용할 경우에는 수동 이물검사와 비교하여 동등한 수준 이상으로 이물을 검출할 수 있도록 검증하여야 한다.

아울러, 본 가이드라인에서 ‘하여야 한다’ 등의 문구는 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 권장 사항으로만 이해하는 것이 바람직하다.

### 1.2

#### 일반원칙

이물이란 주사제 용액 중 이동성이 있고, 의도하지 않게 존재하는 기포를 제외한 불용성 입자를 말한다. 이러한 이물을 육안으로 검출하는 것은 제품과 입자의 크기, 모양, 색상 등에 따라 달라지는 확률적인 과정이라고 할 수 있다.

이물은 바이오의약품 품질에 부정적인 영향을 미칠 수 있다. 제조업체는 제품의 품질을 보장하기 위하여 제품 개발 과정에서 품질위험평가(Quality Risk Assessment)를 실시하여야 한다. 품질위험평가 시, 제품의 품질에 영향을 미칠 수 있는 불용성 이물 등을 확인하고 크기(Size), 수량(Quantity), 구성성분(Composition)을 명확하게 하여야 하며, 각 유형별 위험도를 결정하고 이물검사 작업원에 대한 교육에 활용할 수 있도록 사진 또는 그림 등의 시각적인 교육 자료를 갖추어야 한다. 즉, 이물 발생 원인을 파악하고 이를 모니터링하기 위한 적절한 관리 방법과 이물 발생을 방지하기 위한 관리 전략을 마련하여야 한다.

이물의 종류는 금속, 유리, 섬유, 고무 등 다양하게 발생할 수 있으며, 발생 원인에 따라 다음과 같이 세 가지 범주로 구분할 수 있다.

### **제품 고유 입자(Inherent particulates)**

Inherent particulates는 제품 본래 특성으로 발생하는 이물로 단백질 입자, 리포솜 입자 등이 있다. 일반적으로 바이오의약품에서 단백질 입자는 제품 또는 제형의 특성과 관련이 있으며, 제품의 일부로 보아야 한다. 입자가 제품 고유의 특성이므로 제품의 출하 규격을 충족한다면, 입자의 존재가 제품의 부적합 사유가 되어서는 안 된다. 현탁액(Suspensions) 또는 유제(Emulsions) 등과 같이 입자를 포함하여 검사가 어려운 제제의 경우, 불용성 이물을 적절하게 검출해 낼 수 있는 부가적인 시험방법을 개발해야 한다. 또한, 안정성 시험을 진행하는 동안 시간에 따라 허용 기준을 초과하여 입자의 크기나 수량이 증가하는 양상을 모니터링 해야 한다.

### **제조기구 및 자재에서 유래한 이물(Intrinsic particulates)**

Intrinsic particulates는 제조공정 중 사용하는 제조기구, 설비 및 자재 등에서 유래된 이물이다. 제품 충전용 바이알, 고무전, 포장자재 및 제조 기구를 신중히 선택하고, 원자재의 품질 관리를 통하여 제조 공정이 시작되기 전에 이물을 제거해야 한다. 또한, 제조 공정 중 이물이 생성되는지 여부를 확인하기 위한 검증을 수행하여야 한다. 제조기구 마모 등 시간이 지남에 따라 이물 발생을 유발할 수 있는 제조기구를 대상으로 취급, 세척 및 멸균 공정에 따른 이물 발생에 대한 영향평가를 수행하여야 하며, 이를 통해 적절한 취급, 세척 및 멸균 방법을 설정함으로써 이물 발생을 최소화할 수 있다.



자재에서 유래한 이물은 제품용기 또는 포장자재의 특성 및 안정성과도 연관된다. 예를 들어 주성분의 침전, 유리용기의 박리 또는 제품 단백질과 실리콘 오일의 상호작용으로 인해 형성된 입자 등이 있다. 이러한 유형의 이물은 제품의 출하 이후에 형성될 수 있으며 제품을 보관할 때 입자의 크기나 수량이 변할 수 있다. 제조업체는 제품 개발 단계에서 가속시험 또는 가혹시험 조건에서 해당 유형의 입자가 형성될 수 있는 가능성에 대한 연구를 수행하여야 하며, 제품별 입자를 특정할 수 있는 적절한 분석 방법을 개발하여야 한다. 또한 제품 개발 과정에서 제형을 최적화하고 제품용기 및 포장자재는 충분한 검토(Screening)를 통해 선정하여야 한다.

### 제조환경에서 유래한 이물(Extrinsic particulates)

Extrinsic particulates는 제품과 직접 접촉하지 않는 제조 환경에서 발생하는 이물로 작업 복에서 발생하는 섬유(Fiber) 등이 있다. 제조환경에서 유래한 이물은 제품 품질에 부정적인 영향을 미칠 수 있으며 미생물 오염 등의 문제를 발생시킬 수 있다. 제조환경에서 유래한 이물은 부적절한 제조 시설 및 환경관리에 따라 발생할 수 있다. 부적절한 제조지원설비(공기조화장치, 제조용수제조장치 등), 환경모니터링 계획, 제조 설비의 설계, 동선 흐름 등을 예로 들 수 있다.

이물 발생을 최소화하기 위해서 수명 주기 접근법(Life-cycle approach)을 고려하여야 한다. 이 접근법은 입고되는 원자재의 품질 특성에 기초하여 허용 기준이 정해진다. 원자재의 준비 및 제품 충전 공정까지 확대하여 적용하며, 충전한 제품의 100% 전수검사(100% Inspection) 결과와 완제품 시험결과를 검토하여 최종 승인 여부를 결정한다. 수명 주기 접근법에 따라 세척하지 않고 사용할 수 있는 RTU(Ready-To-Use) 형태의 바이알, 고무전, 일회용(SUS, Single-Use Systems) 기구 및 청정 작업실 청소제에 사용하는 소모성 도구 등에 의해서도 이물이 발생할 수 있음을 인식하여야 한다. 안정성시험 검체 검사, 보관 검체 검사, 불만처리 및 자율점검 등의 활동은 수명 주기 접근법을 위한 통합적인 접근방법을 지원할 수 있다. 또한 이물검사 및 분석방법 개발, 이물 검사자 교육, 작업자 적격성평가, 이물검사 중에 확인된 이물의 분류(Categorization) 등도 포함된다. 즉, 수명 주기 접근법은 제품의 제조활동 중 얻은 각 공정별 부적합 제품의 경향분석 자료를 바탕으로 지속적인 공정 개선을 실시해야만 완성할 수 있다.

## 2

## 이물검사의 이해와 적용

## 2.1

## 이물검사의 한계

이물검사 공정은 주사제 제형인 바이오의약품에 불용성 이물이 함유되지 않도록 관리하는 공정관리 항목 중 일부이다. 이물검사 공정의 완전성을 높이기 위해 제조업체는 제품을 제조하기 전에 제품의 이물검사 방법, 통계적 검체 채취 계획(Statistical sampling plan), 허용 기준(Acceptance criteria) 및 이물검사 결과에 대한 평가 절차 등을 수립하여야 한다. 또한 이물검사 절차는 주기적으로 점검하여야 하고, 제품의 수명 주기 전반에 걸쳐 얻은 데이터에 기반하여 적절하게 관리하여야 한다. 예를 들어, 배치 크기(Batch size), 제조 공정 또는 공정 변수(Process parameter) 등을 변경한 경우에는 이물검사 방법, 검체 채취 계획 등의 변경을 검토할 필요가 있다.

바이오의약품 제조소에서는 자격을 갖춘 이물검사 작업자 또는 자동 이물검사기를 통해 제품의 각 제조단위에서 불용성 이물을 검출하고 있다. 또한, 품질보증(QA) 부서에서는 품질허용기준(AQL) 시험을 위하여 각 배치에서 적절한 수량의 검체를 채취한다. 이때, 출하 시점의 제품에 포함된 불용성 이물의 크기는 검출확률(PoD, Probability of Detection)에 근접하기 때문에 검출 가능성이 낮아진다는 것을 인식해야 한다.

그간, 이물검사 공정을 통해 제품이 전수 검사(100% Inspection)가 될 것이라는 오랜 기대가 있었으나, 육안으로 실시하는 이물검사 공정 자체가 입자의 크기 및 모양에 따라 달라지는 확률적인 특성을 가지고 있으므로 무결성(Zero defects)을 보증하기는 어렵다.

검출확률(PoD)은 입자의 크기, 모양, 색상, 밀도, 수량, 반사율 등과 같은 여러 가지 요소(Factor)에 따라 결정된다. 따라서 이물검사 기준을 설정 시, 해당 요소(Factor)에 따른 사람의 능력(Human performance)을 먼저 이해하여야 한다.

단일 구형 입자로 구성된 표준품을 대상으로 수행된 여러 연구결과의 분석에 따르면, 2,000~3,000 lux의 조명을 사용하여 10mL의 투명 바이알에 투명한 용액에 담긴 50 $\mu$ m의 입자를 넣은 표준품에 대한 검출확률(PoD, Probability of Detection)은 0%를 약간 상회하는 수준이었다. 표준품을 100 $\mu$ m의 입자로 하면 검출확률은 약 40%~60%까지 증가하였으며, 직경의 크기가 150 $\mu$ m의 입자는 되어야만 육안 이물검사에 대한 신뢰성이 있는 검출확률값( $\geq 70\%$  PoD)을 나타내었다. 일반적으로 95%이상의 검출확률(PoD)을 달성하

기 위해서는 200 $\mu\text{m}$  이상의 입자 크기가 요구된다. 섬유(Fiber)의 검출확률(PoD)은 단일 구형 입자에서 적용한 것보다 더 낮으며 500  $\mu\text{m}$  이상의 입자에서 신뢰할 수 있는 검출확률값( $\geq 70\%$  PoD)을 나타내는 경우가 많았다. 따라서, 대부분의 200  $\mu\text{m}$ 미만 비섬유(Non-fiber) 입자는 검증된 이물검사 시스템에서도 검출되지 않고, 시중에 유통될 수 있는 가능성이 있다. 또한, 일부 바이오의약품의 경우 바이알 용기의 특성(크기, 색상, 투명도 등)과 제제의 특성(동결건조, 현탁액, 유제 등)으로 인해 이물검사가 더 어려운 점이 있다. 또한 입자의 크기뿐만 아니라 입자의 특성(색상, 모양, 밀도 등)도 검출확률(PoD)에 영향을 미칠 수 있다.

## 2.2 이물혼입 사전방지 전략

이물의 검출 및 제거 능력도 중요하지만 이물 유입을 원천적으로 차단할 수 있도록 제조 환경의 오염 방지 방안을 마련하는 것이 보다 중요하다. 왜냐하면 수동 및 자동이물검사 공정만으로는 이물이 포함된 제품을 완전하게 검출할 수 없기 때문이다. 따라서 이러한 이물 결함을 방지하기 위해서는 적절한 환경 관리와 함께 폐쇄식 기계 설비 등의 제조 기구 도입을 고려할 필요가 있다.

### 포장자재(Packaging materials)

제품과 직접 접촉하는 포장자재의 구성에 따라 자재에서 유래한 이물이 발생할 수 있으므로 직접자재 선정 시 이물발생에 대한 사항을 고려하여야 한다. 자재에서 유래한 이물은 특히 유리바이알에서 자주 발생하며, 유리용기는 pH 4보다 pH 8에서 25배 이상의 부식성을 나타낸다. 특히, pH 7 이상에서는 유리 내 표면의 침출을 촉진시켜 규산질 입자(Siliceous particles)의 생성을 유발한다.

실리콘 오일은 고무전(Stopper) 및 프리필드시린지(Prefilled syringe) 제조 시 첨가되어 플런저(Plunger)와 배럴(Barrel)의 움직임을 원활하게 하기 위한 윤활제로 사용된다. 또한, 실리콘은 충전용 튜빙과 제조기구의 씰(Seals) 등에 사용하고 있어 실리콘 용출물 발생이 최소화 되도록 엄격하게 관리하여야 한다. 실리콘 오일은 용기 벽면에서 발생하는 입자형성의 원인이 된다. 실리콘은 단백질 성분과 반응하여 입자를 형성하는

경향이 있어 단백질 성분이 다수 포함되어 있는 바이오의약품에 미치는 영향이 크다.

### 제조기구 준비(Equipment preparation)

세척·멸균된 제조 기구를 충전라인으로 이송하여 설치할 때까지 이물이 혼입되지 않도록 관리하여야 한다. 세척된 기기를 멸균하기 위하여 백(Bag)으로 포장하는 경우에는 비셀룰로오스 재질의 백(Bag)을 사용하여야 한다. 셀룰로오스 섬유(Cellulose fibers)는 주사제에서 흔하게 발생하는 가장 일반적인 이물이므로 발생원을 미리 제거해야 한다.

또한, 제조기구의 세척·멸균(CIP·SIP) 검증 및 모니터링 과정에서 세척 후 이물의 정도를 적절하게 평가해야 한다. 예를 들어 바이오의약품 제조 시 사용하는 Vessel, Filter, Tubing 및 기타 제품과 접촉하는 장비의 세척·멸균 밸리데이션을 통해 제조기구로 인해 발생할 수 있는 이물이 유입되는 정도를 평가해야 한다. 이를 평가하기 위해 막여과법(Membrane filtration method) 또는 현미경측정법(Microscopic method) 등은 제조기구로 인한 이물의 유입 정도를 평가하는 데 유용하게 적용할 수 있다.

### 작업원 위생(Operator hygiene)

제품 제조 시 작업자에 의해 발생하는 오염을 제거해야 한다. 작업원에 의해 발생할 수 있는 머리카락, 피부각질(skin cell) 등과 같은 제조환경에서 유래한 이물이 혼입되는 것을 주의해야 한다. 작업원은 헤어커버, 고글, 작업복 등을 적절하게 착용해야 하고 적절한 교육을 받아야 한다. 또한 작업복의 도입을 검토 시, 이물발생 가능성을 최소화할 수 있는 재질의 작업복을 선정하여 섬유로 인한 이물혼입을 방지해야 한다.

### 제품 충전 라인(Filling line)

제품 충전 라인에서 개봉된 용기(바이알, 프리필드시린지 등)의 이송 시 이물의 혼입을 최소화하기 위한 검증과 모니터링을 실시해야 한다. 예를 들어 무균 충전 제품의 경우 이물 혼입을 방지하기 위해 청정도 A 등급(ISO 5, class 100)의 단방향 기류(Laminar flow air)에서 용기 이송을 수행하여야 한다. 청정도 A 등급의 충전 작업 중에는 실시간으로

입자 및 미생물에 대한 모니터링을 실시해야 한다. 제품 충전 중 유리용기의 파손이 발생할 경우에 대비하여 제거해야 하는 용기의 개수 및 범위를 정해야 한다. 제품 충전 시 사용하는 니들(Needles), 필터(Filter) 등의 부적절한 설치 및 조정은 니들과 용기가 접촉하는 부분에서 '니들 절단(Needle strikes)' 일탈이 발생할 수 있다. 이로 인해 제조 기구에서 유래한 이물인 금속이물이 혼입될 수 있다.

충전용 펌프(Filling pump)의 설계와 재질도 중요한 고려사항이다. 금속으로 제작된 실린더와 피스톤으로 구성된 펌프는 금속입자를 발생시킬 가능성이 크다. 펌프의 적절한 유지관리는 필수적이며, 주기적으로 실린더와 피스톤의 표면을 재처리해야 한다. 튜빙 연동 정량펌프(Peristaltic-action pumps)를 사용하여 포화된 수용액(Saturated solutions) 또는 현탁액 등을 충전할 때는 제품과 접촉하여 실리콘 튜빙 내부에서 유래되는 이물의 혼입을 최소화하기 위한 검증 및 모니터링을 실시해야 한다. 또한 튜빙연동 롤러(Peristaltic roller) 부위의 마찰로 인해 튜빙이 파손되어 이물이 혼입될 가능성도 있다.

제품 충전 시 사용하는 고무전의 취급 방법도 고려해야 한다. 고무전 주입용기(Stopper bowl) 표면의 유지관리 절차를 마련하여야 하며, 고무전 투입구는 작업자에 의한 고무전 오염 가능성이 최소화되도록 설계되어야 한다.

## 2.3 전수검사(100% Inspection)

제조업체는 최종 제품에서 불용성 이물의 검출확률(PoD)이 가장 높은 단계에서 전수검사를 실시해야 한다. 예를 들어 용기의 선명도를 최대화하기 위하여 표시기재 라벨링 공정을 수행하기 전 또는 펜 조립 공정 전에 이물검사를 실시한다. 또한, 이물검사를 위한 사용 장비를 확인하고, 이물 검사를 수행할 물리적 환경이 이물 검사 수행 과정에서 변동성을 최소화하고 검출 가능성이 최대화되도록 설계되어야 한다.

각 제조단위별로 수동(Manual) 이물검사, 반자동(Semi-automation) 이물검사 또는 자동(Automation) 이물검사 방법을 통해 이물검사를 실시한다. 수동 및 반자동 이물검사는 교육을 받아 자격을 갖춘 이물검사 작업자만이 수행할 수 있다. 이물검사 시 제품을 고정하는 장치를 사용하여 1회에 1개 이상의 바이알에 대한 이물검사를 수행할 수 있다. 다만, 이물 검사자 적합성 평가 시에도 해당 작업에 대한 검증을 실시하여야 한다.

이물검사는 충전 공정 중 연속(In-line)해서 수행하거나, 별도의 이물검사실에서 실시할 수 있다. 이물검사의 목적은 확인된 모든 결함을 검출하고 제거하는 데 있다. 의심스러운 경우, 해당 검사 단위(Unit)는 제거해야 한다.

충전이 완료된 제품에 대해서 100% 검사를 실시하고 부적합한 제품은 분석 및 경향평가를 실시하여야 한다. 또한, 현탁제 및 동결건조제 등 이물검사가 어려운 제품(Difficult-to-inspect products)의 경우에는 적합 판정된 제품에서 일부 검체를 채취하여 추가적인 시험을 통해 이물검사 적합성을 보증할 수 있다.

여기서 100% 전수검사는 비파괴 검사를 의미하며, 추가 시험(Supplemental Testing)의 경우 파괴검사를 말한다.

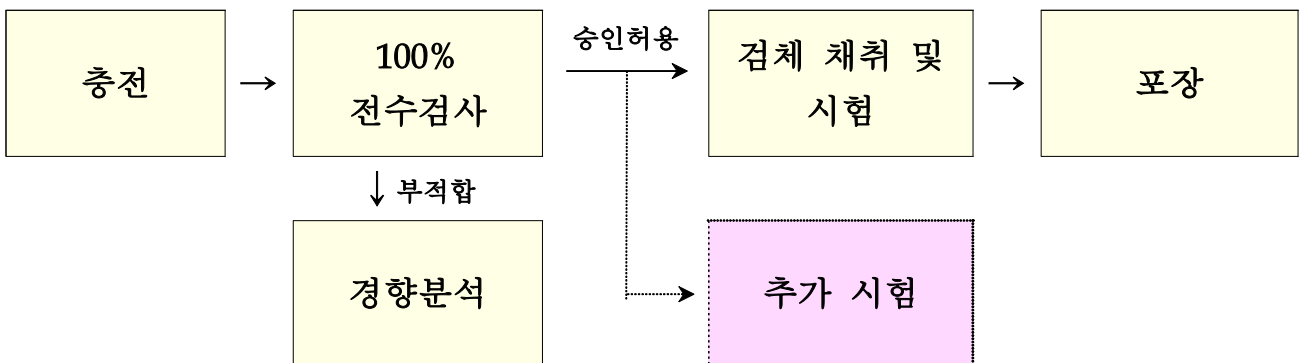


그림 1. 이물검사 절차

추가 시험으로 실시하는 파괴검사가 필요한 제품의 예는 다음과 같다.

#### 대용량 주사제(Large volume parenterals)

수액제 등의 대용량 주사제는 바이알 등의 소용량 제품과 동일한 수준의 이물검사를 실시하여야 한다. 대용량 주사제는 환자에게 장시간 연속으로 투여하기 때문에 이물로 인해 환자에게 초래하는 위험이 소용량 제품보다 더 크다. 또한, 수액제는 바이알 형태보다 이물검사가 어렵기 때문에 제조업체는 대용량 주사제에 대한 이물검사 방법을 마련해야 한다. 추가적인 파괴 검사를 통해 확립한 이물검사 방법에 대한 타당성을 입증할 수 있다.

#### 불투명 제품 및 용기(Opaque products and containers)

동결건조 분말, 현탁제, 유색 바이알 등의 이물검사는 어려운 점이 있다. 전수검사 방법 중

비파괴 검사로 X선 분광법 등의 기기를 사용할 경우, 제품 품질을 추가적으로 보증하기 위해서 파괴검사를 진행하는 것을 검토할 필요가 있다. 단, 전수검사에 사용된 방법이 사람의 육안 이물검사와 동등한 수준인 것으로 검증된 경우에는 추가적인 파괴검사가 필요하지 않을 수 있다. 다만, 제조업체는 특정 제품을 선정한 이물검사 방법의 적합성을 입증하기 위해서는 타당성 조사를 실시해야 한다.

100% 전수검사 중 일관성이 없는 제조단위를 확인하기 위하여 일반적인 이물검사 공정에 대한 부적합 기준(Typical rejection rates)을 설정하여야 한다. 이러한 기준은 제품 결함의 분류(중대, 중요, 경미) 또는 유형별(입자, 파손 등)로 설정하여 관리하는 것이 바람직하다. 설정한 기준은 정기적으로 재평가를 실시하여 공정의 일관성 등을 검증하는데 활용할 수 있다. 기준을 초과한 경우에는 원인 조사를 실시하여야 하며, 필요한 경우에는 이물검사 항목을 추가하여 관리할 수 있다.

100% 전수 검사에서는 제조기구 및 자재에서 유래한 이물(Intrinsic particulates)과 제조환경에서 유래한 이물(Extrinsic particulates)을 확실하게 제거해야 한다. 이물의 움직임은 검출에 도움이 되며, 움직임이 없는 이물은 검출하기가 어려워 검출확률(PoD)이 크게 낮아진다. 제품의 정상 규격이 제품 고유 입자(Inherent particulates)를 허용하는 경우에는 이물검사에서 도 허용할 수 있다. 이물에 대한 검출확률(PoD)은 용기의 특성(크기, 충전량, 모양, 투명도 등), 이물검사 조건(조명, 검사 유지시간 등), 제제의 특성(색상, 투명도 등) 및 입자의 특성(크기, 모양, 색상, 밀도 등)에 따라 달라진다. 일반적으로 70% 이상의 PoD값은 이물을 검출하기 위한 적정값( $\geq 70\%$  PoD, Reject zone)으로 사용하고 있다. 70% 이상의 검출가능영역(Reject zone)의 한계는  $150\ \mu\text{m}$  미만의 이물은 검출할 수 없거나,  $150\ \mu\text{m}$  이상의 이물도 최대 30%까지 검출하지 못할 수 있다는 점이다. 따라서, AQL 검사, 보관검체, 안정성시험 검체 및 출하 후 반품 또는 회수 조치된 제품에서 확인된 모든 이물 입자를 특성화(Characterization)하고 크기(Size)별로 분류하여 100% 전수 검사 절차를 개선하는데 반영하는 것이 필요하다.

## 2.4 검체 채취 및 시험

100% 전수 검사 후 적합된 단위(Unit)에서 통계적으로 유효한 검체를 채취한다. 검체 채취는 교육받은 작업자에 의하여 관리되는 조건에서 수동으로 수행하여야 한다. 검체는 무작위 또



는 일정한 시간 간격 또는 각 단위(Unit)마다 일정한 수량의 대표성을 나타낼 수 있도록 채취하여야 한다. 이물 결함은 제조단위 전체에 균일하게 분포되어 있지 않으므로 제조단위 전체를 대표할 수 있는 검체 채취 절차가 필요하다. 일관된 결과가 나타나지 않거나 재검사가 필요할 때는 보다 강화된 검체 채취 방법을 적용하여야 한다. 모든 검체 채취 계획은 제조단위 크기(Size)에 따른 검체량을 설정하고, 품질허용기준(AQL, Acceptable Quality Limit)을 정하여야 한다. 품질허용기준(AQL)은 검사된 제조단위의 95%를 부적합으로 잘못 판별(False rejection)할 수 있는 척도가 된다. 환자에 대해 심각한 위험을 초래할 수 있는 중대한 이물 결함은 매우 낮은 값의 품질허용기준(AQL)이 설정되어야 한다. 즉, 중대한(Critical) 이물 결함이 있는 제품의 AQL값은 '0'이다. 환자에게 덜 위험하거나 경미한 결함의 경우 AQL값은 증가할 수 있으며 '0'보다 큰 값이 허용된다. 이물 결함 분류별 품질허용기준(AQL)은 다음과 같다.

결함 분류(Defect Category)	품질허용기준 범위(AQL Range)(%)
중대(Critical)	0.010-0.10
중요(Major)	0.10-0.65
경미(Minor)	1.0-4.0

표 1. 이물검사 공정의 일반적인 AQL 값

검체 채취 계획을 설정할 때 AQL과 더불어 품질비허용기준(UQL, Unacceptable Quality Limit)도 검토할 필요가 있다. UQL은 검사된 제조단위의 90%가 부적합되는 비율을 의미하며 환자에게 미치는 영향을 평가하는데 유용하게 활용할 수 있다.

수동, 반자동, 및 자동 이물검사 방법으로 수행한 100% 전수 검사된 제품의 검체 채취 및 시험(Acceptance Sampling and Testing)은 교육받은 작업자에 의하여 수동으로 수행되어야 한다. 미리 설정된 허용기준에 따라 제품의 제조단위별 품질을 확인한다. 수동으로 수행하는 검체 채취 및 시험은 자동화 시스템이 검출할 수 없는 결함을 감지할 수 있다.

허용기준(Acceptance criteria)은 제조단위의 적합 또는 부적합을 판정하는데 필요한 검체 채취 계획으로 구성된다. 검체 채취 계획의 허용기준이 적절하지 않은 경우에는 조사를 실시하여야 한다. 이물 결함의 특성에 따라 이물의 종류, 제조공정, 원자재 및 포장자재에 대한 조



사를 포함하여야 한다. 조사 결과에 따라 근본 원인이 밝혀진 경우에는 해당 제조단위에 대해 다시 이물검사를 실시할 수 있다. 또한 특정 이물 결함의 검출에 보다 적합하여 대체할 수 있는 이물검사 방법이 있다면 해당 이물검사 방법으로 재검사를 실시하는 것이 가능하다. 해당 제조단위에 대한 두 번의 100% 전수검사 후 다시 검체를 채취하여 미리 설정된 허용 기준과 비교한다. 이와같이 계획되지 않은 이물검사 절차를 적용하는 경우에는 보다 강화된 검체 채취 계획과 엄격한 허용기준을 적용하여야 한다.

추가시험(Supplemental testing)을 위한 검체 채취 계획을 수립하기 위해서는 제조단위별 검체 크기와 AQL 값 사이에서 요구되는 수준을 설정해야 한다. 예를 들어 배치 크기(Sizes)가 10,000인 경우 검사 등급을 S3 수준으로 한다면 검체 문자 코드는 F이고, F의 검체 크기는 20이며, AQL값 0.65%를 기준으로 한다면, 결함 허용 개수는 '0', 기각 개수는 '1'로 설정하여 추가시험을 진행하는 것이 적절하다. 검체 크기가 20보다 큰 경우는 제조 배치의 크기가 더 크거나 보다 높은 수준의 검출 감도가 요구는 경우에 적용할 수 있다.

제조단위(Batch size)	(제조단위별 검체 문자 코드) 허용 개수, 기각 개수/검체 크기	
	S3 등급	S4 등급
200~10,000	(F) 0, 1/20	(G) 0, 1/20
10,001~500,000	(G) 0, 1/20	(J) 1, 2/80
500,000 초과	(H) 1, 2/80	(K) 2, 3/125

표 2. 제조단위에 따른 AQL값 0.65% 기준 검체 채취 방법 예시

제조단위(Batch size)	일반적인 검사 등급(General)			특별한 검사 등급(Special)			
	G1	G2	G3	S1	S2	S3	S4
2~8	A	A	B	A	A	A	A
9~15	A	B	C	A	A	A	A
16~25	B	C	D	A	A	B	B
26~50	C	D	E	A	B	B	C
51~90	C	E	F	B	B	C	C
91~150	D	F	G	B	B	C	D
151~280	E	G	H	B	C	D	E
281~500	F	H	J	B	C	D	E
501~1,200	G	J	K	C	C	E	F
1,201~3,200	H	K	L	C	D	E	G
3,201~10,000	J	L	M	C	D	F	G
10,001~35,000	K	M	N	C	D	F	H
35,001~150,000	L	N	P	D	E	G	J
150,001~500,000	M	P	Q	D	E	G	J
500,001~	N	Q	R	D	E	H	K

참고 1. 제조단위별 검체 문자 코드

검체 문자코드	검체 크기	AQL(%)																			
		0.065		0.10		0.15		0.25		0.40		0.65		1.0		1.5		2.5		4.0	
		허용	기각	허용	기각	허용	기각	허용	기각	허용	기각	허용	기각	허용	기각	허용	기각	허용	기각	허용	기각
A	2	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
B	3	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
C	5	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
D	8	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	2
E	13	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	2	1	2
F	20	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	2	1	2	2	3
G	32	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	2	1	2	2	3	3	4
H	50	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	2	1	2	2	3	3	4	5	6
J	80	0	1	0	1	0	1	0	1	1	2	1	2	2	3	3	4	5	6	7	8
K	125	0	1	0	1	0	1	1	2	1	2	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11
L	200	0	1	0	1	1	2	1	2	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15
M	315	0	1	1	2	1	2	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15	21	22
N	500	1	2	1	2	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15	21	22	21	22
P	800	1	2	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15	21	22	21	22	21	22
Q	1,250	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15	21	22	21	22	21	22	21	22
R	2,000	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15	21	22	21	22	21	22	21	22	21	22

참고 2. 검체 문자코드와 검체 크기에 따른 AQL 허용 개수 및 기각 개수

## 2.5 재검사 및 2단계 이물검사 방법

### 재검사(Reinspection)

첫 번째 100% 전수 검사를 성공하지 못하였을 경우에는 검체 채취 및 시험(Acceptance Sampling and testing) 절차에 따라 두 번째 100% 전수검사를 실시하는 재이물검사의 적용을 고려해볼 수 있다. 이 방법의 적용은 100% 전수 검사 결과 실패한 경우 또는 설정한 AQL값을 초과한 경우를 포함한다. 재검사는 품질보증 부서에서 승인하고 강화된 검사 조건, 재검사 수행 가능 횟수(2회 이하) 및 보다 엄격한 허용기준과 관련한 주요 변수(Key parameter)를 설정하여 수행하여야 한다. 재검사를 자주 수행해야 한다면, 근본적인 원인(Root cause) 분석에 따라 결정된 제조공정 개선과 함께 첫 번째 100% 전수 검사의 감도를 향상 시킬 수 있는 방법을 마련해야 한다. 또한 부적합(Rejected) 판정된 제품을 재검사하는 것은 바람직하지 않다.

## 2단계 이물검사(2-Stage Inspection)

기포(Air bubbles) 형성 또는 특정 용기와 마개의 밀봉차이(Closure Variation)에 따라 발생하는 잘못된 부적합률(False-rejection rate)은 2단계 이물검사의 적용을 고려할 수 있다. 2단계 이물검사는 수동 및 반자동 이물검사보다는 자동 이물검사에서 일반적으로 활용할 수 있다.

첫 번째 100% 전수 검사에서 승인되지 않은 단위(Units)는 적합 또는 부적합을 결정하기 위한 다른 방법으로 이물 검사를 실시할 때까지 확실하지 않은 단위(Uncertain units)로 처리된다. 2단계 이물검사에서는 보다 높은 민감도를 적용하도록 이물검사 조건을 설정하여 실제 결함이 있는 제품이 검출될 확률을 높일 수 있다. 2단계 이물검사를 수행할 때는 첫 번째 이물검사의 문제점과 2단계 이물검사를 수행한 사유에 대해 명확하게 규정하여 문서화하여야 한다. 2단계 이물검사를 수행할 때 동일한 방법과 조건으로 자동 이물검사를 수행하는 것은 권장하지 않는다. 다만, 근본원인(Root cause)이 용액 중 기포와 관련된 경우에는 두 번째 이물검사를 수행하기 전에 기포가 소실되는 유지시간(Holding time)을 검증한다면 동일한 방법과 조건으로 2단계 이물검사를 실시할 수 있다.

첫 번째 단계(Stage 1)와 두 번째 단계(Stage 2)의 각 단계에서 승인된 단위(Accepted units)마다 각각 검체를 채취하여 각 단계의 허용기준을 모두 만족한 경우에는 단일 제조단위로 인정할 수 있다. 또한, 2단계 이물검사를 실시하려는 경우에는 적용대상에 따른 허용기준 등을 적절하게 검증하여야 한다.

추가적으로 검출확률(PoD)이 100% 미만의 결함용기(Defective containers)는 각 이물검사 단계에서 PoD가 더 감소할 것이다. 이에 따라 PoD는 허용 가능한 검출감도가 유지되는지 확인하기 위하여 Stage 1 및 Stage 2의 두 단계를 모두 검사한 후에 설정해야 한다.

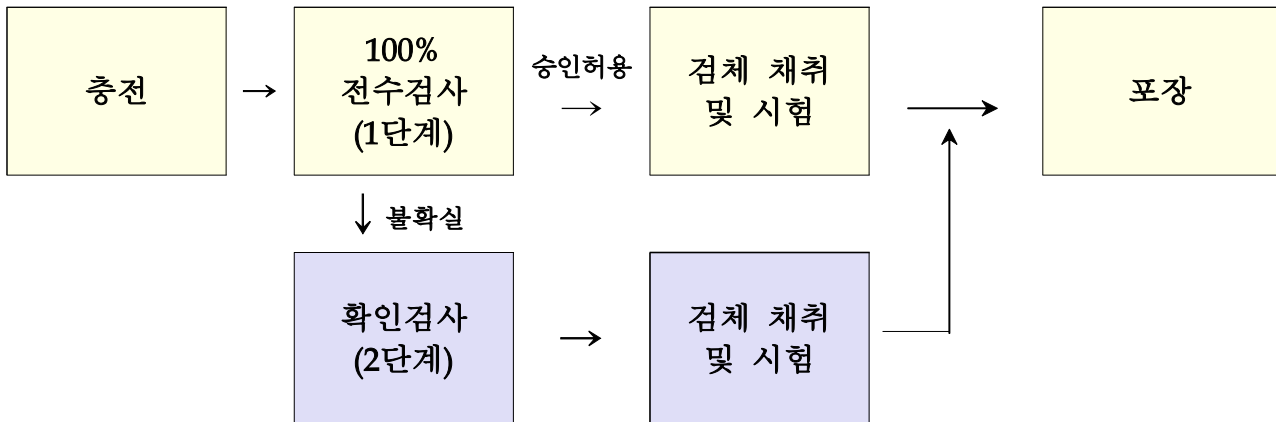


그림 2. 2단계 이물검사 절차

## 2.6 경향평가

100% 전수 검사 후 AQL 이물검사에 의하여 도출된 결과는 최종제품 출하를 위한 적부판정에 사용된다. 100% 전수 검사와 AQL 이물검사 결과값은 매년 1회 이상 경향평가를 실시하여야 한다. 100% 전수 검사의 결과값은 정상적인 제조공정 중에서 발생할 수 있는 일반적인 결함의 유형과 비율에 대한 참고값으로 활용할 수 있다. 제조단위가 대량인 제품은 매 분기별로 경향평가를 실시할 수 있지만 제조단위가 소량인 제품에 대해서는 장기간의 이물검사 결과값을 바탕으로 경향평가를 실시하여야 한다. 100% 전수 검사 및 AQL 이물검사의 결과값은 적절한 통계적 분석을 통하여 평가되어야 한다. 이물 결함에 대한 통계적 분석에 따른 결과값이 낮은 수준으로 지속적으로 유지된다면 경고수준(Alert level)과 조치수준(Action level)을 재조정할 수 있다. 또한 경고수준 또는 조치수준을 재설정할 때에는 충분한 제조이력이 완료될 때까지는 예비목표값(Preliminary value)을 설정하여 운영할 수 있다. 제조공정과 이물검사 절차를 크게 개선하는 경우, 충분한 기간에 걸쳐 재설정된 값의 유효성이 입증될 때까지는 경고 및 조치수준을 완화시키지 않아야 한다.

## 2.7 결함의 분류

결함은 중대(Critical), 중요(Major), 경미(Minor)의 3개 등급으로 분류한다. 중대 결함은 제품

을 사용한 환자에게 심각한 부작용 및 사망에 이르게 하는 결함을 의미한다. 이는 용기의 완전성(Integrity) 손상으로 무균제품이 미생물에 오염된 부적합 사례가 포함된다. 또한, 곤충, 불순물 등의 외부에서 유래한 이물의 유형도 포함할 수 있다. 중요 결함은 의학적으로 치료가 가능하거나 중대한 부작용이 발생할 확률이 낮은 경우를 말한다. 바이오의약품의 단백질 입자, 리포좀 입자 등 제품 본래 특성으로 발생하는 이물이 이에 해당한다. 경미한 결함이란 제품의 효능 또는 적용에 영향을 미치지 않는 결함을 말한다. 제품 외관 흠집 등 (Cosmetic Defects)이 이에 해당한다.

## 2.8 이물검사가 어려운 제품의 적용 방법

### 이물검사가 어려운 제품(DIP, Difficult-to-inspect products)

이물검사가 어려운 제품(DIP)의 대표적인 예로 현탁제, 동결건조 분말 주사제, 분말주사제, 유제, 외용제 등의 제제와 반투명 또는 불투명 용기 등이 있다. 이물검사가 어려운 용기는 BFS(Blow Fill Sealing) 용기, 플렉서블 백(Flexible bag), 프리필드시린지(PFS), 카트리지(Cartridge) 등이 이에 해당한다.

### 동결건조 제품(Lyophilized product)

동결건조 제품은 제조 단위마다 100% 전수 검사를 실시하여야 한다. 하지만, 동결건조 제품의 고형상 표면(Cake surface)만 확인할 수 있어 완전한 100% 이물검사로 볼 수 없다. 이를 위해 100% 전수 검사와 함께 작은 단위의 검체를 채취하여 파괴검사를 실시한다. 파괴검사를 실시하는 동안 이물검사실의 환경을 청결하게 하여야 하며, 이는 위양성(False-positive) 결과의 가능성을 낮출 수 있다.

동결건조 제품의 검체를 용해하여 이물검사를 실시하면 보다 쉽게 이물을 검출할 수 있다. 파괴검사를 위한 소량의 검체에서 이물 입자가 검출된다면 제조단위 전체의 적합성을 평가하기 위해 2단계(2-Stage) 이물검사를 실시할 수 있다. 이때 두 번째(2-Stage) 단계에서 채취한 검체의 시험결과로만 판정하는 것은 적절하지 않으며, 첫 번째(1-Stage)와 두 번째(2-Stage) 단계에서 채취한 검체의 시험결과를 종합해서 적부 판정해야 한다.

제조단위가 100,000일 때 S3 등급의 검체 채취 계획을 적용할 경우 검체의 크기는 20이고, 허용 개수는 0, 기각 개수는 1로 설정하여 검사를 수행해야 한다. S3 등급으로 수행한 검사 결과 이물이 발견되어 검사수준을 높여 S4 등급으로 검체 채취 계획을 수립한다면 검체의 크기는 80이 되어 추가적으로 60의 검체를 더 채취하여 검사를 수행하여야 한다.

동결건조 제품의 이물검사를 위해 고무전을 삽입 후 동결건조 공정 전에 충전라인에서 액상 형태의 검체를 채취하여 이물검사를 수행하는 방법을 대안으로 고려할 수 있다. 하지만 검체 채취 행위가 제품에 영향을 미칠 수 있다. 이를 위해 해당 간섭 행위에 대한 위험을 평가하고 문서화하여야 한다.

### **분말제품(Powder product)**

분말제품의 경우 제품 자체의 백색 또는 유색 입자의 흐름성(Flow)과 폐색성(Occlusion)으로 인해 이물검사가 어렵다. 분말제품의 경우에는 동결건조 제품과 동일한 방법으로 적용하여 이물검사를 실시할 수 있다.

### **유제 및 현탁액 제품(Emulsion and Suspension product)**

유제 또는 현탁액은 제품 고유 입자(Inherent particulates)로 인해 이물을 검출하기 어려울 수 있다. 동결건조 제품의 이물검사 방법과 동일하게 100% 전수 검사와 함께 작은 단위의 검체를 채취하여 여과검사, 현미경검사, 용해검사 등의 파괴검사를 실시하는 것을 권장한다.

### **세포·유전자 치료제(Cell and gene therapy product)**

세포·유전자 치료제는 일반적인 이물검사 전략을 적용하기에는 어려움이 있다. 세포·유전자 치료제의 경우 제조공정 외부 환경으로부터 혼입되거나, 세포 또는 단백질 분해물로 인해 입자가 발생할 수 있다. 세포·유전자 치료제는 제품의 특성상 최종 여과 공정을 거치지 않기 때문에 더욱 주의해서 제품 출하 전과 환자에게 투여할 때 육안검사를 통해 이물검사를 실시해야 한다. 또한 세포·유전자 치료제는 제조단위의 크기가 작기 때문에 추가적인 파괴 검사를 실시하는 것은 바람직하지 않으며, 수명주기 접근법에 따라 여과 공정을 수행하는 다른 바이오의약품보다 제조환경 전반에 대해 철저히 관리하여야 한다.

### 갈색 용기(Amber container)

갈색 용기는 근본적으로 UV광선의 차광을 목적으로 제작되었기 때문에 이물검사가 어렵다. 갈색 바이알의 경우 조도를 8,000~10,000 lux 정도로 증가시켜 이물검사를 수행할 필요가 있다. 또한 용기의 아래 또는 뒷면에서 조명을 사용하는 것이 적절하다. 극단적인 방법으로 갈색 용기에 채워진 용액을 투명한 용기로 이동시켜 검사를 진행할 수도 있다. 멤브레인 여과 현미경 검사법(Membrane filtration microscopic method)은 100  $\mu\text{m}$ 를 초과하는 이물 입자를 검출하는데 적합하다.

### 반투명 플라스틱 용기(Translucent plastic container)

반투명 플라스틱 용기(플라스틱 실린지, BFS용기 등)의 이물검사를 위해서는 흑백 배경에서 높은 강도의 조도(8,000~10,000 lux)를 필요로 하는 광학적 특성이 있다. 용기 아래 또는 뒷면에서 조명을 사용하는 것도 이물검사에 도움이 될 수 있다.

### 대용량 용기(Large-volume containers)

100mL 이상의 대용량 용기는 완전한 검사가 완료될 때까지 상당한 시간이 필요하기 때문에 바이알 등 소용량 용기(Small-volume containers) 제품보다는 이물검사 유지 시간을 연장하여 수행할 필요가 있다. 반투명 플라스틱 재질의 대용량 용기의 경우 반투명 플라스틱 용기와 동일한 방법을 적용하는 것을 권장한다.

### 복합·결합 제품(Combination products)

인슐린펜주사 등과 같은 복합·결합제품은 표시기재 라벨을 부착하기 전 충전이 완료된 제품의 용기를 검사할 때에는 기존 바이알 등의 제품과 동일하게 100% 전수 검사를 실시하여야 한다. 펜조립 공정을 완료한 후에만 확인할 수 있는 충전량 확인창(fill-level window)의 적정성 등은 조립을 완료한 후 추가적으로 두 번째(Stage 2) 검사가 필요할 수 있다.

## 2.9 추가검사 전략(Supplemental testing strategies)

### 용기 이동(Transfer)

갈색 바이알 등 이물검사가 어려운 용기의 경우 투명한 용기로 이동하여 이물검사를 수행할 수 있다. 다만, 용기 이동 절차를 추가적으로 검증하고 문서화하여야 한다.

### 여과(Filtration)

멤브레인여과법(Membrane filtration methods)으로 멤브레인에 수집된 이물입자를 현미경 등의 기구를 사용하여 검출한다. 검체에 대한 이물검사는 용기마다 개별적으로 실시하거나, 일정 수량씩 모아서 실시할 수 있다.

### 정제(Clarification)

현탁액의 경우 1  $\mu\text{m}$  미만의 나노 크기부터 수십 마이크로미터까지의 다양한 활성물질 입자가 혼합되어 있다. 현탁액에 포함되어 있는 고형물을 용매를 사용하여 녹인 후 여과한 액체로 이물검사를 실시할 수 있다. 이 경우에는 용매와 제제(Formulation) 및 포장자재(Packaging materials) 간의 호환성이 입증되어야 한다.

### 체과(Sieving)

현탁액의 고형입자가 체과(Sieving)할 수 크기일 경우 멤브레인 여과(Membrane filtration) 대신 사용할 수 있다. 매우 작은 크기의 고형물은 체를 통과하고, 보다 크기가 큰 입자(>100  $\mu\text{m}$ )는 잔류하여 계수(Counting) 및 분류(Categorization)될 수 있다.



## 3

## 이물검사 방법

## 3.1

## 수동 이물검사

수동 이물검사(MVI, Manual visual inspection)는 제조업체에서 일반적으로 선택하여 사용하는 대표적인 검사방법이다. 이 방법은 충전된 용기를 사람의 육안으로 확인하여 이물을 검출하는 방법이다. 동시에 2개 이상의 용기를 일관되게 검사할 수 있는 방법을 적용한다면 단시간에 많은 수량의 용기를 검사 할 수 있어 효율을 높일 수 있다.

제품의 적부판정에 대한 결정은 교육받고 검증된 작업원에 의하여 수행된다. 이물검사는 확률적인 과정이며, 작거나 낮은 결함이 있는 용기는 100% 미만의 검출률을 기대할 수 있다.

#### 수동 이물검사의 중요공정변수(Critical process parameters in MVI)

**조도(Light intensity)** : 수동 이물검사는 조도에 영향을 크게 받는다. 일반적으로 조도가 높으면 이물검사 성능이 향상될 수 있다. 바이오의약품 이물검사를 위해 일반적으로 권장하는 조도 2,000~3,750 lux 이상이다. 2,000 lux 이하에서 이물검사를 수행할 경우에는 특별히 주의하여야 한다. 갈색 용기 및 반투명 플라스틱 용기의 경우 보다 높은 조도(8,000~10,000 lux)를 권장한다.

빛은 이물검사 구역(Inspection zone) 전체에 확산되어야 하며 제품을 명확하게 식별할 수 있어야 한다. 형광등(Fluorescent lamps)은 이물검사용 광원으로 일반적으로 사용하며, 작업자의 눈의 피로를 줄이기 위하여 고주파 밸러스트(High-frequency ballasts)를 사용하는 것을 권장한다. 백열등(Incandescent lamps)도 제품에 따라 사용하는 경우가 있으나 사용 중 열이 발생할 수 있어 제품에 영향을 미칠 수 있다. 백열등에 대한 대안으로는 발광다이오드(LED)가 있다.

각 이물검사 구역에서의 조도는 규정된 범위 내로 설정하고 연속적이고 규칙적인 조도가 유지되는지를 확인하기 위해서 정기적으로 측정해야 한다. 이물 검사자가 규정된 조도보다 낮은 범위에서 이물검사를 수행하지 않도록 경고 수준과 조치 수준을 설정하여 관리하여야 한다.

**배경 및 대비(Background and contrast)** : 검출 대상이 되는 이물과 이물검사 구역의 배경과의 대비는 검출을 위해 필요하다. 배경과 이물과의 대비가 클수록 검출률이 개선될 수 있다. 일반

적으로 흑백의 배경을 사용하며, 반사 간섭을 피하기 위하여 무광의 배경을 사용하도록 한다. 두 배경을 모두 사용하면 외관상 밝거나 어두울 수 있는 광범위한 이물 입자 및 용기 결함의 대비가 향상될 수 있다.

**검사율(Inspection rate)** : 이물검사의 완전성을 높이기 위해서는 충분한 시간이 필요하다. 1개의 용기 당 10초 이상의 시간을 유지하는 것을 권장하고, 흑백 배경에서 각각 5초 간의 유지 시간이 필요하다. 대용량 용기 등의 이물 검출이 어려운 용기의 경우 유지 시간(Holding time)의 연장이 필요하다. 1개의 용기 당 소요되는 유지 시간은 이물 검사자 교육에 반영하여 수행되어야 하며, 표시등 또는 신호음 등을 활용하여 이물 검사자가 유지 시간을 인지할 수 있도록 관리할 수 있다. 다만, 이물 검사자의 집중력을 방해하지 않도록 적절하게 적용해야 한다. 각 제조단위별로 이물검사 시간을 기록하여야 하며, 이를 통해 미리 설정한 작업자 검사 유지 시간 등의 준수 여부를 확인할 수 있다.

**용기 취급 및 이동(Container handling and movement)** : 수동 이물검사는 용기 내의 액체를 회전(Swirl) 또는 반전(inversion) 하는 행위의 적절성도 포함해서 관리하여야 한다. 이러한 행위는 용기 내부 표면과 마개에 있는 모든 입자를 움직이게 할 수 있다. 기포 발생을 최소화하기 위한 절차의 마련도 중요하다. 한 번에 여러 개의 용기를 검사하는 것은 허용되나, 많은 용기를 한 번에 손으로 잡는 것은 모든 용기 표면과 내용물을 완전하게 확인하기 어렵기 때문에 적절하지 않은 방법이다. 용기의 균열(Crack)과 조각(Chips)을 식별하기 위해 용기를 완전히 움직이거나 회전(motion or rotation)시키는 것도 필요하다.

**확대(Magnification)** : 일부 이물검사 공정에서 이물의 이미지(Image)를 확대하기 위해 대형 확대경을 사용하기도 한다. 이를 통해 검출확률(PoD) 임계값과 가까운 결함을 보이는 용기를 검출할 수 있는 확률이 증가한다. 확대는 용기의 일부분을 보다 신중하게 검사하기 위한 방법이므로 전체 검출률을 증가시키지는 못한다. 이에 따라 일반적인 이물검사 방법으로 권장하지는 않지만, 이물로 의심되는 사안이 발생했을 때 해당 용기에 대해 조사(Investigation)하는 방법의 하나로 활용할 수 있다.

## 이물 검사자 피로도(Inspector fatigue)

장시간의 이물검사는 이물 검사자의 피로의 원인이 되며, 이물 검출확률을 낮출 수 있다. 일반적으로 이물 검사자는 1시간마다 적절한 휴식을 취하도록 관리하는 것이 적절하다. 휴식 시간에는 눈과 마음에 휴식을 취할 수 있도록 하여야 한다.

## 검사구역의 인체공학적 고려사항(Ergonomic Considerations)

검사 구역은 검사자의 반복동작에 의한 부상의 위험을 최소화할 수 있도록 설계하고 운영해야 한다. 높낮이 등의 조정이 가능한 의자를 적용하고, 광원의 위치를 신중하게 선정하여야 한다. 이러한 조치는 검사자의 피로 및 불편함을 경감시켜 검사자의 검사 성능을 높일 수 있다.

이물 검사실의 환경도 고려해야 한다. 온도와 습도는 이물 검사자가 쾌적하게 느낄 수 있도록 조정하여야 한다. 이물 검사공정에 집중할 수 있도록 외부의 빛 반사에 의한 주의산만을 줄이기 위해 주변의 조명을 어둡게 하는 것이 좋다. 외부 창문이 있는 검사실은 햇빛이 실내로 유입되어 일별(Day) 또는 계절(Seasons)에 따라 조도의 변화를 주기 때문에 권장하지 않는다.

## 3.2 반자동 이물검사

반자동 이물검사는 자동화된 기기를 사용하여 용기를 움직이게 하고, 최종적으로 사람의 육안에 의하여 이물을 검출하는 방법이다. 이러한 반자동 이물검사 시스템은 컨베이어 기기를 사용하여 검사 구역(Booth 또는 Station) 내의 검사자 앞으로 용기를 수송하는 방식으로 운영된다. 액상 제제의 경우 검사 구역에는 입자를 움직이게 하는 고속 회전 스테이션(High-speed spin station)을 설치하는 경우도 있다. 이러한 반자동 이물검사 시스템은 바이알 외관의 균열(Crack) 또는 작은 이물(Small particles)과 같은 결함을 검출하기 쉽도록 틴달(Tyndall) 조명과 같은 추가적인 조명을 부가적으로 제공할 수 있다. 또한, 거울을 사용하여 각 용기의 상단과 하단을 명확하게 관찰할 수 있다. 승인이 거부된 단위(Rejected units)는 손을 사용하여 롤러에서 제거할 수 있지만, 일부 시스템에서는 이물 검사자의 지시에 따라 원격으로 승인을 거부할 수 있는 장치가 장착되어 있다. 이러한 바이알을 완전히 회전시켜 모든 표면 검사를 보장할 수 있는 시스템에 대해서 적격성평가를 실시하여야 한다. 추가적으로, 용기의 바닥에서 떨어지지 않는 이

물의 경우에도 적절하게 검출될 수 있도록 이물검사 방법에 대한 방안을 마련해야 한다.

반자동 이물검사의 성능은 수동 이물검사와 동등하다. 처리할 수 있는 검사 수량은 수동 이물 검사보다 약간 높을 수 있다. 이는 이물 검사자가 이물 검사 공정에 모든 시간을 사용할 수 있기 때문이다

### 반자동 검사의 중요 공정변수(Critical process parameters from semi-automated inspection)

조도(Light intensity)는 수동 이물검사(MVI)와 마찬가지로 관리되어야 한다. 검사 속도는 롤러와 컨베이어 벨트의 속도 또는 이물 작업자가 요구한 장비의 속도에 따라 조절된다. 액상 제품의 회전속도(Spin speed) 등은 반자동 이물검사기의 적격성평가를 통해 검증 및 설정하여야 하고, 검증된 범위 내에서 이물 검사공정이 수행되어야 한다. 배경(Background)의 색상은 선정한 롤러의 색상과 롤러 사이의 공간에서 보이는 배경의 색상으로 조절된다. 이물 검사자의 적합성 평가와 반자동 이물검사기의 밸리데이션은 동등 이상 수준의 검출 능력을 나타낼 것이라 기대되는 수동 이물검사(MVI) 방법과의 비교를 기반으로 실시하여야 한다.

## 3.3 자동 이물검사

자동 이물검사(AVI)는 수동 이물검사의 대체 방법 또는 추가적으로 품질을 보증할 수 있는 절차의 하나로 사용할 수 있다. 자동 이물검사는 다양한 파장과 센서를 사용하여 수동 또는 반자동 이물검사로는 완전하지 못한 분말, 현탁제, 갈색 용기 등의 주사제에서 확인하기 어려운 이물을 검출할 수 있다. 미리 입력된 허용 기준을 만족하지 않는 용기는 이물검사기에 의해 자동으로 부적합 처리된다.

수동 이물검사(MVI)는 이물검사 작업원의 반복적인 작업으로 인해 검출 감도의 변동성이 발생할 수 있는 반면에 자동 이물검사는 보다 일관성 있는 검출 감도를 제공할 수 있어 이물 검출 확률을 높일 수 있다. 또한 자동 이물검사는 더 높은 수준으로 특정한 이물을 검출할 수 있다. 즉, 수동 및 반자동 이물검사와 비교할 때 통계적 신뢰성이 높으며 육안으로 확인할 수 없는 이물을 검출할 수 있다.

자동 이물검사(AVI)는 수동 이물검사(MVI)와 비교해서 더 높은 수준의 감도를 제공할 수 있지만 제품과 용기에 대한 정상범주의 변동성에 대한 오차를 허용(Tolerance)할 수 없기 때문에

잘못된 부적합률(False rejection rate)이 높게 나타날 수 있다. 특히 성형한 유리(Molded glass) 용기와 플렉서블 백(Flexible bag)에서 자주 발생한다.

수동 이물검사에서 자동 이물검사로 변경하는 경우에는 경고 수준과 조치 수준을 재조정할 필요가 있다. 자동 이물검사의 적격성평가 과정에서 얻은 결과값을 바탕으로 허용기준을 조정해야 한다. 현재 사용 중인 자동 이물검사 기술(초고속 카메라, X선, 근거리 레이더, 자외선 분광기 등)에는 각각 장단점이 존재하지만, 적절하게 활용한다면 수동 이물검사를 대체할 수 있다.

자동 이물검사의 밸리데이션은 수동 이물검사 방법을 통해 실시한 결과와 동등하거나 그 이상의 수준을 기대할 수 있도록 실시하여야 한다. 밸리데이션을 통해 허용 가능한 용기(Containers)와 결함(Defects)을 검증하기 위해서는 상당한 노력이 필요하다. 이를 위해 인공지능(AI, Artificial Intelligence) 또는 딥러닝(DL, Deep Learning) 기법을 사용하여 자동 이물검사의 성능을 향상시킬 수 있다.

#### 자동이물검사기 적격성평가 절차

순서	구분	검증항목
1	사용자 요구사항 규격서 URS(User Requirements Specification)	자동이물검사기의 크기, 처리용량, 카메라 해상도 등 규격 설정
↓		
2	설계적격성평가 DQ(Design Qualification)	자동이물검사기의 카메라 위치 및 컨베이어벨트 설계 등
↓		
3	공급업체 적합성 시험 FAT(Factory Acceptance Testing)	기기 납품 전 URS에 따른 자동이물검사기 성능 시험
↓		
4	제조소 적합성 시험 SAT(Site Acceptance Testing)	자동이물검사기 설치 후 URS에 따른 성능 시험
↓		
5	설치적격성평가 IQ(Installation Qualification)	구성품, 장치 등이 설계 도면대로 정확하게 설치 되었는지 여부 및 교정 현황 등 확인

	↓	
6	운전적격성평가 OQ(Operational Qualification)	기기상태, 알람시스템, 컴퓨터프로그램 등의 가동 적합성 확인
	↓	
7	결함 위험도 평가 RA(Risk Assessment for defects)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶중대(Critical) : 깨짐(Crack), 제조기구 및 자재에서 유래한 이물, 제조환경에서 유래한 이물 등</li> <li>▶중요(Major) : 제품 고유 입자 등</li> <li>▶경미(Minor) : 충전량(Fill volume, 외관(Cosmetic defect) 등</li> </ul>
	↓	
8	성능적격성평가 PQ(Performance Qualification)	설치된 카메라 위치별 결함 검출능력, 프로그램설정값 (Configuration parameter), 작동값(Run parameter), 회전속도(Motion parameter), 조도(Light intensity) 등 ※ 용기유형별, 충전량(최소/ 최대), 제품별로 검증

### 광차폐법(Light-obscuration methods)

일부 자동 이물검사기의 시스템은 용액 제품 중 입자의 그림자(Shadow)를 검출하기 위해 광학 센서(Optical sensor)를 사용한다. 이 기술은 비가시적인 입자와 가시적인 입자 모두를 감지하는데 성공적으로 사용되었다. 가시적인 입자를 감지하기 위해서는 입자가 움직이는 상태여야 하며, 입자를 움직이게 하기 위하여 고속 회전(High-speed spin)과 급속 제동(Rapid braking) 방법을 사용한다. 기포로 인한 잘못된 부적합률(False rejection)을 최소화하면서, 움직이기 어려운 무거운 입자에 대한 감도를 높이기 위해서는 회전조건을 최적화해야 한다. 일부 바이오의약품의 경우 응집(Shear-induced agglomeration)이 발생할 수 있으므로 과도하게 교반(Agitation)하지 않도록 주의하여야 한다.

광차폐법(LO)은 움직이는 입자를 검출하는데 적절한 방법이며 사소한 용기 결함에 대한 감도

를 낮출 수 있다. 이러한 방법은 튜브(Tubing) 및 성형용기(Molded containers) 모두 적용할 수 있다. 일반적으로 직경 100  $\mu\text{m}$  이상의 단일 입자를 검출할 때 뛰어난 성능을 발휘할 수 있으며, 복수로 입자가 존재할 때에는 더 작은 크기의 입자도 검출할 수 있는 확률이 커진다.

광차폐법(LO)은 관속에 존재하는 용액 곡면(Meniscus)의 그림자를 검출하여 충전높이(Fill height)를 검출할 수도 있다. 이는 정확한 충전량을 검출할 수는 없으나, 육안으로 확인한 총 충전량을 추가적으로 확인하는데 활용할 수 있다. 일반적으로 검출 감도(Sensitivity)는 용기의 모양(Shape)에 영향을 받으며, 작은 직경의 용기에서 검출 감도가 향상된다.

### 이미지 법(Imaging method)

카메라 기술의 지속적인 발전으로 인해 높은 해상도(High-resolution)의 이미지를 빠르게 획득(Capture)할 수 있게 되었다.

이미지 법은 용기 및 마개의 결함은 물론 입자와 충전량도 검출할 수 있다. 높은 감도를 제공할 수 있지만 용기와 제품의 특성이 철저하게 관리되지 않는다면 잘못된 부적합률(False rejection rate)이 높아질 수 있다.

분말 제품, 동결건조 제품 및 현탁제 내의 입자를 검출하기 위해 X선 이미지법을 사용하기도 한다. 이러한 기술은 단독으로 사용하거나 기밀도시험과 같은 다른 검사방법과 함께 사용하여 라벨링 및 포장 공정 전에 제품 품질에 대한 종합적인 평가를 제공할 수 있다.



## 4

## 이물검사 공정의 검증

## 4.1

## 표준규격(Standards)

이물검사 공정의 검증을 위해서는 결함(Defects)에 대한 표준규격을 마련하여야 한다. 표준규격 검체를 제작하기 위해서는 이물검사 시 발생할 수 있는 결함의 유형(Types)을 먼저 확립하여야 한다. 이 결함의 유형은 제조공정 중 확인된 부적합한 제품의 정보를 기반으로 설정된다. 결함은 중대(Critical), 중요(Major), 경미(Minor) 3등급으로 분류된다. 이러한 결함은 제조공정 중 자연적으로 발생하는 입자(Particulates) 및 물리적 또는 외형적(Cosmetic) 원인으로 인한 부적합 유형을 추가적으로 특성화(characterization)하여 이물검사 공정 중 제거할 수 있도록 하여야 한다. 결함에 대한 특성화(characterization)된 정보는 일반적으로 관찰되는 입자 크기의 범위와 용기의 특정 위치를 포함해야 한다. 가능한 경우, 결함에 대한 모든 정보는 결함 표준규격의 일관성을 유지할 수 있도록 결함 사진(Photograph)을 결함 특성 설명(Characterization description)에 포함하도록 하여야 한다.

## 4.2

## 결함 표준규격 마련

이물검사를 위한 이물 표준규격(Particulate standards)은 이미 알고 있는 부적합 제품을 사용하거나 이물을 특성화(Characterization)하여 새로 제작하여야 한다. 검출 임계값(Thresholds)을 설정하기 위해서 표준규격품 각 세트(Sets)를 제작할 때는 각 용기에 단일 입자(Single particle)를 넣어야 한다. 특히 검출가능영역(Reject zone)과 식별이 불분명한 영역(Gray zone)의 판단지점에 대한 단일 입자 검출 감도를 입증하는 데 중점을 두어야 한다. 검출확률(PoD)을 높이기 위해 복수 입자를 사용하는 것은 권장하지 않는다.

## 4.3

## 이물 유형(Particle types)

제품과 직접 접촉하는 1차 포장자재는 유리(Glass), 스테인리스 스틸(SUS), 고무전, 플라스틱, 섬유(Fiber)와 같이 특정 이물 그룹(Groups)으로 분류할 수 있다. 이와 같이 제조공정 중 자연적으로 발생하는 이물은 이물 검사자 교육 및 적합성평가에 활용할 수 있다. 자체적으로 제작하는 경우에는 이물을 목표로 하는 특정 크기(Size)가 되도록 체과(Sieving)할 수 있으며, 체과



한 이물은 현미경을 사용하여 개별입자를 측정 후 용기에 넣어야 한다. 제조공정 중 발생한 결함품과 자체적으로 제작한 표준 규격품을 자동 이물검사기의 성능적격성평가 뿐만 아니라 이물 검사자의 적합성평가에도 활용한다면 구형 모양의 표준 규격품을 사용하는 것보다 실제 이물 검출 성능을 높일 수 있다.

구형 표준 규격품은 제조공정 중 자연적으로 발생하는 이물의 대체품으로 사용할 수 있다. 하지만 구형 표준 규격품은 움푹임이 없고, 실제 제조공정 중 발생한 이물처럼 보이지 않기 때문에 이물검사기의 밸리데이션 또는 이물 검사자의 적합성평가 보다는 기기의 일상적인 검·교정에 활용하는 것을 권장한다.

#### 4.4 검출확률 설정

결함에 대한 기준이 적절하게 정의된다면 이물 검사자의 적합성평가를 위한 반복적인 수동 이물검사를 통해 검출 빈도(Detection frequency) 또는 검출확률(PoD)이 정해진다. 이 반복적인 수동 이물검사는 결함 기준을 검증하는 근거가 된다. 이물을 검출하는 것은 확률적인 과정이며 반복적인 검사를 통해 각 이물 표준규격을 검출할 수 있는 통계적 신뢰범위를 설정할 수 있다. 검출가능영역유효성(RZE, Reject Zone Efficiency) 계산을 위해서 기각으로 판정되어야 하는 수동 이물검사의 검출확률은 70% 이상이 요구된다. 검출가능영역유효성(RZE)은 이물검사 공정 중 기각으로 판정된 용기의 확률 또는 백분율을 단순히 측정하는 것이다. 즉, 부적합으로 판정되어야 할 용기를 이물 검사자가 부적합으로 판정할 확률을 의미한다. 각 용기에 대해 30~50회 검사를 통해 이물 표준규격에 대한 안전한 확률값을 얻을 수 있다. 또한 이 방법은 복수의 이물 검사자를 통해 실시하는 것이 가장 좋은 방법이다. 검출확률은 다음과 같이 계산하여 산출할 수 있다.

$$\begin{aligned} & \text{검출확률(PoD, Probability of Detection)} \\ &= \text{검출 횟수(Number of times rejected)} / \text{검사 횟수(Number of times inspected)} \end{aligned}$$

#### 4.5 시험검사 세트(Test sets)

적격성평가가 완료된 결함 표준규격품(Defect standard unit)은 시험검사 세트(Test sets)로 제작하여 이물 검사자의 자격 적합성평가 또는 자동 이물검사기의 밸리데이션에 적용하여 이물

검출 시험에 적용할 수 있다. 가능한 경우, 결함 표준규격 용기가 파손되거나, 이물이 용기 내에서 유실되는 경우를 대비하여 백업(Backup) 목적으로 2개의 복제된 시험검사 세트를 준비하여야 한다. 시험검사 세트를 사용할 때 이물이 용기와 마개 사이에 끼일 수 있으므로 사용 전·후 이물의 존재를 확인하여야 한다. 상단과 하단에 조명이 있는 현미경은 이물을 확인하는 데 유용하게 사용할 수 있다. 액상으로 된 검체에서 움직이는 이물을 확인할 수 없다면 이를 사용하지 않아야 하며, 최종적으로 결과값을 산출할 때도 제외하여야 한다. 이러한 현상이 발생할 때에는 초음파 수조(Ultrasonic bath)를 사용하여 이물이 자유롭게 움직이도록 해야 한다. 만일 이 조치가 불가능하다면 표준규격품을 교체해야 한다. 분말 또는 동결건조 제제와 같은 고형제제의 경우 반복적인 시험검사를 통해 표준규격(Standards)의 외관이 손상될 수 있으므로 시험검사 세트를 자주 교체하는 것이 적절하다. 각 시험검사 세트의 결함품은 약 10% 이내로 설정하는 것이 바람직하나, 제조소마다 제조하는 제품의 특성에 따라 범위를 조정할 수 있다. 허용하는 용기(Accept containers)는 수동 이물검사에서 미리 설정한 30% 미만의 검출확률(PoD)로 확인될 것이다. 허용 범위(Accept zone)의 용기는 공검체(Blank unit)로 사용되거나 잘못된 부적합률(False reject rate) 연구에 활용할 수 있다. 수동 이물검사에서 부적합 검출확률(Rejection probability)이 30% 이상, 70% 미만인 경우에는 식별이 불분명한 영역(Gray zone)에 있는 표준규격(Standards)을 시험검사 세트에서 허용 가능한 용기(Acceptable unit)로 포함할 수 있다. 식별이 불분명한 영역(Gray zone)에 해당하는 용기는 50% 이상, 70% 미만의 검출확률(PoD)에서 임계값 부근에 있는 비가시적인 이물의 검출 빈도를 입증하는 데 유용하게 활용할 수 있다. 이를 통해 수동 이물검사와 반자동 또는 자동 이물검사 간의 차이점을 확인할 수 있다. 불분명한 영역에 있는 용기를 검출하는 사람의 능력은 참고용으로만 활용하여야 하고, 일반적으로 불분명한 영역에 있는 용기는 공식적인 허용기준으로 적용하지 않는다.

표준규격의 제작과 유지 방법에 관한 절차서를 작성하여야 한다. 이 절차서에는 적격성평가의 기준, 적절한 보관 조건, 정기적인 재적격성평가, 유효기한 및 사용 중 관리 방법에 관한 사항을 포함해야 한다. 시험검사 세트는 품질부서의 승인을 받아야 한다. 특정 이물에 대한 용기는 시험검사 세트의 정보를 포함하는 명확한 라벨을 부착하여 관리하여야 한다.

## 4.6 시험검사 세트의 유형(Types of test sets)

이물 검출 임계값(Detection threshold)은 특정한 이물검사 방법 및 제품과 포장자재의 조합에 따라 결정될 수 있다. 검출 임계값은 약 100~500  $\mu\text{m}$ 의 다양한 입자 유형(Types)과 크기(Size)에

따라 결정되는 검출 확률이다. 섬유는 일반적으로 500  $\mu\text{m}$ 보다 크기 때문에 다른 기준으로 적용해야 한다.

임계값에 대한 연구는 다양한 크기의 이물을 사용하여 집단 또는 개별 이물 검사자가 이물을 검출할 수 있는 능력인 수동 이물검사의 감도를 결정하기 위해 수행된다. 임계값 연구를 통해 이물 검사 방법의 타당성을 확인할 수 있다. 예를 들어, 투명한 용액이 들어있는 10 mL 용량의 바이알의 경우 150~250  $\mu\text{m}$ (섬유의 경우 500~2,000  $\mu\text{m}$ ) 범위 내의 입자는 70% 이상의 검출 확률(PoD)로 이물을 검출할 수 있다. 이 결과는 제형, 용기 크기 및 용기 유형에 따라 달라질 수 있다. 임계값 연구는 특정한 이물검사 방법에 대한 이물 검사자 적합성 평가의 도구로 사용할 수 있다. 또한 신규 이물검사 방법의 성능을 평가하는 데 활용할 수 있다.

시험검사 세트는 용기의 유형 또는 제품군에서 발생할 수 있는 모든 결함의 유형이 제시되어야 한다. 입자의 경우 눈으로 볼 수 있는 최소값인 100  $\mu\text{m}$ 부터 일반적으로 검출할 수 있는 크기가 큰 범위까지를 포함하는 브라켓 범위(Bracketed range)의 유형과 크기를 사용한다.

각각의 수동 시험검사 세트의 경우, 모든 용기와 마개는 같은 유형(Type)으로 준비해야 하고, 검체는 보이지 않도록 가려져야(Blinding) 한다. 이물 검사자가 볼 수 없도록 UV 잉크를 사용하여 용기에 표시할 수 있다. 다른 방법으로는 바코드(Bar codes) 또는 다른 코딩된 라벨(Coded labels)을 사용할 수 있다. 수동 시험검사 세트는 이물 검사자의 최초 적합성평가 또는 재적합성평가에 사용할 수 있다. 이 시험검사 세트는 수동 이물검사와 반자동 또는 자동 이물검사 방법과의 직접적인 비교에도 활용할 수 있다. 동일한 작업소에서 제형(투명용액, 현탁액, 동결건조 등) 과 포장자재(투명바이알, 갈색바이알, 앰플, 프리필드시린지 등)의 유형이 다양한 제품을 생산한다면 각각의 시험검사 세트는 각 특성을 조합하여 준비하여야 한다. 이를 위해 브라켓팅 접근법(Bracketing approach)을 적용하는 것을 고려해 볼 수 있다.

## 4.7 이물 검사자 적합성 평가

이물 검사자에 대한 교육을 실시하기 전에 시력검사와 색깔 지각 능력 검사를 실시해야 한다. 근시 1.0 이상의 시력을 보유한 자를 이물 검사자로 선정해야 하며, 안경 등을 착용한 교정 시력은 허용된다. 정해진 검사 방법에 따라 철저하게 실시해야 하며, 이물 검사자의 피로도가 최악 조건일 때 실시하는 것이 바람직하다.

선정된 모든 이물 검사자에 대해 100% 전수검사와 AQL 검사를 위한 절차에 따른 교육을 실시해야 한다. 이물 검사에 대한 교육은 모든 이물 검사자에 대해 표준화하여 일관되게 실시해야 한다.

이물 검사자의 적합성 평가는 이물 검사자가 다루는 각 제제 및 포장자재의 유형별로 수행해야 한다. 브라케팅 접근법(Bracketing approach) 또는 매트릭스 접근법(Matrix approach)을 사용하여 용기의 유형과 크기, 제형, 점도, 색깔 등을 단순화하여 적합성 평가를 실시할 수 있다. 초기에는 투명한 액체가 담겨있는 투명 용기를 사용하여 교육 및 평가를 실시하고 이물 검사자 자격을 부여한 후, 이 결과를 바탕으로 보다 검출하기 어려운 제형 또는 포장자재의 유형으로 확대 적용하는 것이 적절한 방법이다.

## 4.8 이물 검사자 적합성 요건

이물 검사자의 적합성 평가는 이물검사 순서, 환경 및 기간 등을 반영한 일반적인 조건과 최악 조건에서 시험검사 세트를 사용하여 실시하여야 한다. 신규 이물 검사자의 초기 적합성 평가는 시험검사 세트에 대해 3회 검사를 실시하여 모두 적합한 경우에만 이물 검사자 자격을 부여하는 것을 권장한다. 각 결함 등급(Defect class)의 허용기준은 시험검사 세트의 검출확률(PoD) 또는 검출가능영역유효성(RZE, Reject Zone Efficiency)에 기반해야 한다.

이물 검사자에 대한 적합성평가 승인 기준을 수립하기 위해서는 일반적으로 두 가지 접근법의 적용을 고려해 볼 수 있다. 이외의 다른 방식도 타당한 근거가 있다면 함께 적용할 수 있다.

### 회수율법(Percent recovery qualification method)

시험검사 세트는 브라케팅 접근법(Bracketing approach)을 적용하여 검출확률(PoD) 70%의 임계값에 가까운 1개의 입자가 포함된 용기와 70% 보다 큰 검출확률(PoD)을 나타낼 수 있는 각 입자의 유형이 포함된 용기를 준비한다. 일반적으로 이 시험검사 세트를 사용하여 이물 검사자 적합성 평가를 실시하면 눈에 보이는 입자를 포함하는 용기의 검출확률(PoD)은 80~90%를 나타낼 것이다.

## 검출가능영역유효성법(RZE qualification method)

이전에 설정된 시험검사 세트의 RZE값은 자격을 갖춘 이물 검사자가 얻은 결과를 평가하는데 활용할 수 있다. 자격을 갖춘 이물 검사자는 모든 용기에 검출확률이 70% 이상인 입자가 들어있어 평균 검출확률(PoD)이 70% 이상인 검사 세트(Blind sets)를 검사하고, 각 검사 때마다 RZE 값을 계산한다. 이물 검사자 적합성에 대한 허용 기준은 기존에 설정된 RZE 값과 같거나 더 높은 RZE 값을 나타냈을 때 적합한 이물 검사자로 판정할 수 있다.

검출확률%(PoD, Probability of Detection)

$$= \text{검출 횟수(Number of times rejected)} / \text{검사 횟수(Number of times inspected)} \times 100$$

RZE = 개별 %PoD 값이 70% 이상인 용기로 구성된 검사세트로 검사할 때 모든 용기에 대한 모든 PoD 값의 평균

이물 검사자 적합성 평가 시 잘못된 부적합(False reject)에 대한 기준을 설정하는 것이 필요하다. 시험검사 세트는 정상 용기(Good units)에 대한 잘못된 부적합률(False reject rate)이 5% 미만으로 설정되도록 구성하는 것을 권장한다.

### 4.9 이물 검사자 재적합성 평가

이물 검사자는 매년 재적합성평가를 받아야 한다. 재적합성평가는 시력검사와 최소 1개 제품에 대한 시험검사 세트로 적합성평가를 실시해야 한다. 재적합성평가의 경우에는 시험검사 세트에 대해 1회만 성공해도 적합한 이물 검사자로 판정할 수 있다. 재적합성평가는 이물 검사자의 이물 검출능력이 저하되었거나, 3개월 이상 기간 동안 이물 검사 업무를 수행하지 않았을 때 필요하다.

이물 검사자가 재적합성평가에 성공하지 못할 경우에는 근본 원인을 찾고, 재교육과 추가적인 훈련을 실시해야 한다. 이물 검사자가 교육 및 훈련과정을 거친 후에 적합성평가를 실시하여 적합 여부를 판정해야 하며, 만약 성공하지 못할 경우에는 규정된 일정 기간이 지난 후에 적합성평가를 실시해야 한다.



## 5

## 출하된 제품의 적용

출하된 제품에서 고객 불만 등에 따라 이물 검사가 필요한 경우에는 20개 용기를 채취하여 검사를 실시하는 것이 적절하다. 채취된 검체에서 이물이 확인되지 않는 경우에는 해당 배치(Batch)에서는 육안으로 식별이 가능한 입자는 없는 것으로 간주할 수 있다. 가능하다면 추가적인 용기를 검사하여 해당 배치(Batch)의 위험성에 대한 정보를 얻을 수 있다.

유통 중 반품된 제품은 위양성(False positive)이거나, 이물검사 공정 중 검출하지 못한 허용기준보다 큰 입자가 포함되어 있을 수도 있다. 또한, 식별이 불분명한 영역(Gray zone)의 입자이거나, 물리화학적 원인으로 인해 변성되었을 수도 있다. 이상적으로 시중에 유통된 제품에서는 육안으로 식별이 가능한 이물은 없어야 한다. 하지만 낮은 확률로 제품에 이물이 존재할 수도 있다.

유통 중 반품된 제품은 출하 시험과 동일한 이물검사 조건과 방법으로 검사를 수행해야 한다. 반품된 제품에서 확인된 이물의 유래와 발생 원인에 대한 조사를 수행해야 한다. 제품과 자재의 접촉에서 일반적으로 유래한 단일 입자는 심각하게 고려하지 않아도 된다. 하지만 복수의 입자, 크기가 큰 이물, 물리화학적 변성으로 인한 이물은 중요한 일탈로 간주하고 추가적인 조사를 수행해야 한다. 보관검체(Retention samples)에 대한 이물검사도 실시해야 한다. 만약 동일한 배치(Batch)에서 이물로 의심되는 제품이 다수가 확인된다면 추가적으로 검체를 채취하여 검사를 실시하고 해당 배치(Batch)의 적합 여부를 판단해야 한다.

제조된 배치(Batch)의 전체적인 품질을 이해하기 위해서는 수명주기 접근법(Life-cycle approach)을 적용할 수 있다. 보관검체와 안정성시험 검체에 대한 시험을 통해서도 해당 배치(Batch)의 품질을 예측할 수 있다. 보관검체 또는 반품된 제품에서 이물이 확인되었다고 해서 반드시 해당 배치(Batch)의 품질 문제로 의심할 필요는 없다. 다만, 수명주기 접근법에 따른 제조환경 전반에 대한 위험성(Systemic risk)을 배제하기 위해 철저한 조사를 실시해야 한다.

이물검사 공정은 바이오의약품 제조공정의 중요한 부분이다. 이물검사를 적절하게 수행하기 위해서는 이물검사 공정에 대한 충분한 이해와 검사 조건에 대한 관리가 필요하다. 이물검사 공정의 절차에 대해 적절하게 문서화하여야 하고, 이물 검사자의 일관성 있는 검출 역량을 유지하기 위해 정기적인 적합성평가를 실시하여야 한다. 반자동 및 자동 이물검사 방법을 수동 이물검사 방법의 대안으로 적용해도 된다. 다만, 기기를 사용하여 이물검사를 수행하는 경우에는 기기에 대한 적격성평가를 실시하여야 하며, 수동 이물검사와 비교하여 동등한 수준으로 이물을 검출할 수 있다는 것을 검증하여야 한다. 결합 표준규격을 포함하는 시험검사 세트는 반자동 및 자동 이물검사기의 성능평가와 이물 검사자의 교육 및 적합성평가에도 적용할 수 있다.

또한, 이물검사 수행 결과에 대한 입증 또는 재구성할 수 있도록 제조소 자체적으로 타당한 절차를 마련하여 근거자료를 보관하여야 한다. 이와 관련한 내용은 ‘바이오의약품 제조업체 데이터완전성 평가 지침’ 및 동 지침 ‘질의·답변집’에서 확인할 수 있다.

아울러, 이물의 검출 능력 향상 및 공정 기록의 완전성과 더불어 최종적으로는 바이오의약품 제조 환경의 오염방지 및 지속적인 공정 개선을 통해 이물 발생의 근본적인 원인을 제거하여 제품의 품질을 향상시켜야 한다.

- USP <1790> Visual Inspection of Injection
- USP <790> Visual Particulates in Injection
- Inspection of Injectable Products for Visible Particulates Guidance for Industry (US FDA Draft Guidance)
- Visual Inspection of Medicinal Products for Parenteral Use(ECA)
- Particulate Matter Control in Difficult to Inspect Parenterals(PDA)
- 완제의약품 제조 및 품질관리기준(GMP) 가이드스(식품의약품안전처)
- 생물학적제제등 제조 및 품질관리기준(GMP) 해설서(식품의약품안전처)
- 바이오의약품 제조공정 밸리데이션 가이드라인(식품의약품안전처)
- 바이오의약품 제조업체 데이터완전성 평가 지침(식품의약품안전처)
- 바이오의약품 제조업체 데이터완전성 지침 관련 질의·답변집(식품의약품안전처)