



2019년 3월 6일

EMA/CHMP/CVMP/QWP/850374/2015

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP)

**완제의약품, 활성 성분, 첨가제, 일차 용기 멸균 가이드라인  
(Guideline on the sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container)**

Draft agreed by QWP and BWP	December 2015
Adopted by CHMP for release for consultation	January 2016
Adopted by CVMP for release for consultation	February 2016
Start of public consultation	13 April 2016
End of consultation (deadline for comments)	13 October 2016
Agreed by BWP	July 2018
Agreed by CAT	September 2018
Agreed by QWP and GMDP IWG	October 2018
Adopted by CHMP for publication	15 November 2018
Adopted by CVMP for publication	6 December 2018
Date for coming into effect	1 October 2019

This guideline replaces the document Decision trees for the selection of sterilisation methods (CPMP/QWP/054/98), which is an annex to the note for guidance on development pharmaceuticals (CPMP/QWP/155/96); and the document Decision trees for the selection of sterilisation methods (EMA/CVMP/065/99) which is an annex to the note for guidance: Development pharmaceuticals for veterinary medicinal products (EMA/CVMP/315/98).

<b>Keywords</b>	Active substance, Aseptic processing, Container, Decision trees, Excipients, Filtration, Finished Dosage form, Sterilisation, Sterilisation assurance level, Terminal sterilisation, Post-aseptic processing terminal heat treatment.
-----------------	---

gmpeye

## Guideline on the sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container

### 목차

#### 요약(Executive summary)

1. 서론(배경)(Introduction (background))
2. 적용 범위(Scope)
3. 법적 근거(Legal basis)
4. 공통 기준(General requirements)
  - 4.1. 무균 의약품과 무균 원자재 제조 기준(Requirements for the manufacture of sterile medicinal products and sterile components)
    - 4.1.1. 스팀 멸균(Steam sterilisation)
    - 4.1.2. 건열 멸균(Dry heat sterilisation)
    - 4.1.3. 이온화 방사선 조사 멸균(Ionization radiation sterilisation)
    - 4.1.4. 가스 멸균(Gas sterilisation)
    - 4.1.5. 제균 여과(Sterile filtration)
    - 4.1.6. 무균 공정(Aseptic processing)
  - 4.2. 무균 활성 성분, 무균 첨가제, 무균 용기 GMP 기준(Good manufacturing practice for sterile active substances, sterile excipients and sterile containers)
    - 4.2.1. 활성 성분(Active substances)
    - 4.2.2. 첨가제(Excipients)
    - 4.2.3. 용기(Containers)
  - 4.3. 멸균 방법 선정(Selection of sterilisation method)
5. 의사 결정도(Decision trees)
6. 용어 정의(Definitions)
7. 참고 문헌(References)

## **요약(Executive summary)**

Guidance is provided on the selection of appropriate methods of sterilisation for sterile products. Although, terminal sterilisation using a reference condition of the European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) is the method of choice whenever possible, this guideline provides information on when other terminal sterilisation processes, sterilising filtration or aseptic processing, (either alone or when combined with an additional post-aseptic processing terminal heat treatment), could be accepted as an alternative.

무균 제품의 적절한 멸균 방법 선정에 관한 가이드라인을 제시한다. 유럽약전의 기준 조건에 따른 사후 멸균이 가장 좋은 방법이지만, 다른 사후 멸균 공정, 제균 여과 또는 무균 공정(단독으로 진행하거나 무균 공정 이후 사후 열 처리를 추가해 함께 진행)이 적절한 대체 방법으로 인정될 수 있는 경우를 이 문서에서 설명한다.

Guidance is provided on the documentation expected for sterile finished products, sterile active substances, sterile excipients and sterile primary containers (referred to as container in this guideline) in a new marketing authorisation application or a variation application for a medicinal product, (called quality dossier throughout the guideline).

무균 최종 제품, 무균 활성 성분, 무균 첨가제, 무균 일차 용기(이하 "용기")에 대해 신규 판매 허가 신청 문서나 의약품 변경 신청 문서에 포함시켜야 할 문서(이하 "품질 문서")에 대한 가이드라인을 제시한다.

Terminology definitions are included at the end of the document.

주요 용어의 의미는 이 문서의 뒤에 정리되어 있다.

## **1. 서론(배경)(Introduction (background))**

Sterility is a critical quality attribute for all sterile substances, products and containers. Sterility cannot be assured by testing, it needs to be assured by the use of a suitably designed, validated and controlled manufacturing process. Sterility is achieved by controlling several factors such as the bioburden, the sterilisation procedure, the integrity of the container closure system and in the case of aseptic processing, the use of satisfactory aseptic technique.

무균은 모든 무균 성분, 제품, 용기의 중요 품질 특성이다. 시험을 통해 무균성을 보장할

수 없으며, 제조 공정의 적합한 설계와 밸리데이션, 관리를 통해 보장할 필요가 있다. 바이오버튼, 멸균 절차, 용기 마개 시스템의 완전성, 그리고 무균 공정인 경우에는 적합한 무균 기법의 활용 등 여러 가지 요소의 관리를 통해 무균성이 달성된다.

Terminal sterilisation is preferred to sterilisation by filtration and/or aseptic processing because it is lethal to micro-organisms and a reliable sterility assurance level (SAL) is possible to calculate, validate and control, and thus incorporates a safety margin. For sterile filtration followed by aseptic processing, this is not applicable as accidental contamination caused by inadequate technique cannot be reliably eliminated by monitoring and control. Therefore, terminal sterilisation provides the highest assurance of sterility and should be used whenever possible.

여과 멸균이나 무균 공정보다 사후 멸균이 바람직하다. 미생물에 치명적이며 신뢰할 수 있는 무균성 보증 수준(SAL)의 계산, 밸리데이션, 관리가 가능하여 안전 마진을 확보할 수 있기 때문이다. 제균 여과를 한 다음에 무균 공정으로 진행하는 경우에는 이렇게 하기 어려운데, 부적절한 기법에 의해 우발적으로 발생하는 오염 문제를 모니터링과 관리로 신뢰성 있게 제거할 수 없기 때문이다. 그러므로 사후 멸균 방법이 가장 우수한 무균성 보증 방법이며, 가능하면 사후 멸균 방법을 채택해야 한다.

For highly sensitive products, such as most biological products, where terminal sterilisation of the finished product is not possible, sterile filtration and/or aseptic processing under validated and controlled conditions can be accepted.

최종 제품의 사후 멸균이 불가능한 대다수 생물학적 제품 등 상당히 민감한 제품인 경우에는, 제균 여과 및/또는 무균 공정을 밸리데이션된 관리 조건에서 실시하는 방법도 인정될 수 있다.

Sterile filtration and aseptic processing are closely related and difficult to consider separately, since sterile filtration in most cases is followed by at least one aseptic processing step such as filling. In order to focus on the most important aspect of filtration and aseptic processing at each section of this guideline, only one of the two steps may be mentioned, even if both steps are related.

제균 여과와 무균 공정은 밀접하게 연관되어 있어 분리시켜 생각하기 어렵다. 대개는 제균 여과를 한 다음에 충전 같은 무균 공정 단계를 최소한 1개는 실시하기 때문이다. 이 가이드라인의 각 섹션에서 여과와 무균 공정의 가장 중요한 부분에 집중하기 위해, 두 단계가 모두 관련되어 있더라도 두 단계 가운데 하나만 언급할 수 있다.

In addition to those finished products where the formulation itself prohibits the possibility of terminal sterilisation, the use of aseptic processing can be accepted in certain situations, even if the formulation itself can be terminally sterilised, if other benefits are gained for patients or users of the product. These situations are specified below in section 4.3.

제제 자체 때문에 사후 멸균이 가능하지 않은 제품 이외에도, 제제 자체는 사후 멸균이 가능하지만 제품 사용자나 환자 입장에서 다른 유익한 점이 있다면, 상황에 따라 무균 공정 방법을 채택하는 것도 인정될 수 있다. 이와 같은 상황을 아래 4.3에서 설명한다.

Container integrity is discussed in ICH Q8, (adopted for human medicinal products only, nevertheless the same principles are also applicable to veterinary medicinal products and containers of sterile substances and containers).

용기 완전성은 ICH Q8을 참조한다(사람 의약품만 대상으로 하지만, 그럼에도 불구하고 동일한 원칙을 동물 의약품, 무균 성분 용기, 용기에도 적용할 수 있다).

## **2. 적용 범위(Scope)**

The guideline applies to chemical and biological medicinal products for human and veterinary use but is not applicable to immunological veterinary medicinal products. 이 가이드라인 문서는 사람과 동물 용도의 화학적/생물학적 의약품에 적용되며, 면역학적 동물 의약품에는 적용되지 않는다.

It is acknowledged that the recommendations provided for in this guideline may require some adaptation to the specific characteristics of Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) for human use (e.g. difficulties to differentiate between starting material, active substance and finished product in some cases, scarcity of starting materials/active substance/finished product (autologous products and matched-donor scenario), small volumes of production). The level of documentation that is expected to be included in marketing authorisation applications for ATMPs may be adapted provided that this is justified under a risk-based approach. For veterinary cell based novel therapies, cross reference is made to EMA/CVMP/ADVENT/751229/2016 Questions and Answers on allogenic stem cell-based products for veterinary use: specific questions on sterility.

사람 투여용 첨단 치료 의약품(ATMP)의 특성(예, 출발 물질, 활성 성분, 최종 제품 구분이 어려움, 출발 물질/활성 성분/최종 제품의 희소성(자가 제품과 기증자 일치 상황), 소량

생산)을 고려해, 이 가이드라인의 권고 사항을 일부 조정할 필요도 있을 것이다. 리스크 기반 방식으로 타당성을 증명한다면, ATMP의 판매 허가 신청 문서에 포함시킬 문서의 수준도 조정할 수 있다. 세포 기반 새로운 동물 치료제인 경우에는, EMA/CVMP/ADVENT/751229/2016 "동물 용도 동종 줄기 세포 기반 제품 관련 질의/응답: 무균성 관련 질문"을 참조한다.

Guidance is provided on the choice of sterilisation method, the development data and manufacturing data required to demonstrate the suitability of the selected sterilisation process. The same principles (choice of method of sterilisation, development data and manufacturing data) apply to sterile active substances, excipients and primary containers. Only the information expected in the quality dossier, including information related to Good Manufacturing Practice (GMP) certificates, is described. Not all GMP requirements (e.g. environmental monitoring, sterilisation of manufacturing equipment) are referenced in the guideline, only those that are considered specifically relevant for the quality dossier.

멸균 방법 선택, 그리고 선택한 멸균 공정의 적합성 증명에 필요한 개발 데이터와 제조 데이터에 관한 가이드라인을 제공한다. 동일한 원칙(멸균 방법 선택, 개발 데이터 및 제조 데이터)을 무균 활성 성분, 첨가제, 일차 용기에 적용한다. GMP 증명서 관련 정보를 포함해, 품질 문서에 포함시켜야 하는 정보만 기술한다. 모든 GMP 기준(예, 환경 모니터링, 제조 설비 멸균)을 대상으로 하지 않으며, 품질 문서와 구체적으로 관련이 있다고 생각되는 것만 대상으로 한다.

The scope of this document includes:

이 문서의 적용 범위는 다음과 같다.

- Terminal sterilisation by steam, dry heat and ionising irradiation using the reference conditions of Ph. Eur. 5.1.1 "Methods of preparation of sterile products" or other conditions stated in that monograph  
유럽약전 5.1.1 "무균 제품 조제 방법"에 규정된 기준 조건이나 이 모노그래프에 기술된 기타 조건에서 실시하는 스팀, 건열, 이온화 방사선 조사에 의한 사후 멸균.
- Sterilisation by filtration and aseptic processing  
여과 멸균과 무균 공정
- Sterilisation by gas

## 가스 멸균

The concepts in this guideline refer only to absence or removal of bacteria, fungi and bacterial endotoxins. The absence, removal or inactivation of viruses, mycoplasma, prions and other adventitious agents, which could contaminate a product, are not considered. For virus validation reference is made to the Guideline Virus validation studies: the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses, CPMP/BWP/268/95.

이 가이드라인의 개념은 세균, 진균, 세균성 엔도톡신의 부재 또는 제거에 관한 것이다. 제품을 오염시킬 가능성이 있는 바이러스, 마이코플라즈마, 프리온, 기타 외래성 인자의 부재, 제거 또는 불활화는 대상이 아니다. 바이러스 밸리데이션은 "바이러스 밸리데이션 시험: 바이러스 불활화 및 제거 밸리데이션 시험의 디자인, 실행, 해석"(CPMP/BWP/268/95)을 참조한다.

### 3. 법적 근거(Legal basis)

This guideline should be read in conjunction with Directive 2001/83/EC on the community code relating to medicinal products for human use, Directive 2001/82/EC on medicinal products for veterinary use as amended and also the current Ph. Eur.

사람 의약품 관련 유럽 공동체 규정에 관한 디렉티브 2001/83/EC, 동물 의약품에 관한 디렉티브 2001/82/EC, 현행 유럽약전과 함께 이 가이드라인을 읽어야 한다.

In addition, this guideline should be read in conjunction with all other relevant directives and regulations, and all relevant Commission, (V)ICH and CXMP guidelines, Q&A documents and other documents as linked to or published on the EMA website ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

또한 다른 관련 디렉티브와 규정, 그리고 모든 관련 집행위원회, (V)ICH, CXMP 가이드라인, Q&A 문서, EMA 웹사이트([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu))에 공개되어 있거나 링크된 기타 문서와 함께 이 가이드라인을 읽어야 한다.

### 4. 공통 기준(General requirements)

The guideline concerns specific requirements related to sterility, sterilisation processes and aseptic processing of sterile products and product components.



이 가이드라인 문서는 무균 제품과 제품 원자재의 무균성, 멸균 공정, 무균 공정 관련 기준에 관한 것이다.

#### **4.1. 무균 의약품과 무균 원자재 제조 기준(Requirements for the manufacture of sterile medicinal products and sterile components)**

The choice of sterilisation method or aseptic processing should be justified, see section 4.3 Selection of sterilisation method.

멸균 방법이나 무균 공정 선택의 타당성을 제시해야 한다. 4.3 "멸균 방법 선정"을 참조한다.

All sterilisation processes should be carried out according to the instructions of the Ph. Eur. unless justified.

달리 타당성을 제시할 수 없으면, 모든 멸균 공정을 유럽약전의 기준에 따라 실시한다.

All sterilisation procedures for the finished product, active substance, the excipient(s) or the containers and the name and address of the sterilisation site should be stated. A description of the sterilisation method and/or aseptic processing, including in-process controls and validation data should be provided.

최종 제품, 활성 성분, 첨가제 또는 용기의 멸균 절차와 멸균 시설 명칭 및 주소를 명시한다. IPC와 밸리데이션 데이터를 포함하여, 멸균 방법 및/또는 무균 공정을 기술한다.

When parametric release of sterility is proposed, the Guideline on real time release testing (formerly Guideline on parametric release), EMA/CHMP/QWP/811210/2009-Rev1 (human products only), the Guideline on Parametric release, EMEA/CVMP/QWP/339588/2005 (veterinary products only) and the text of Ph. Eur. Chapter 5.1.1 should be taken into account.

무균 항목에 대하여 파라미터 기반 출하 승인 방식을 채택하고자 할 때는, "실시간 출하 승인 시험 가이드라인(과거의 파라미터 기반 출하 승인 가이드라인)"(EMA/CHMP/QWP/811210/2009-Rev1, 사람 의약품 대상), "파라미터 기반 출하 승인 가이드라인"(EMA/CVMP/QWP/339588/2005, 동물 의약품 대상), 유럽약전 5.1.1을 참조한다.

The bioburden control criteria should be specified prior to all sterilisation processes. High bioburden acceptance criteria should not be justified by the capacity of the

sterilisation process or any bioburden reducing step before sterilisation. Acceptance criteria for bioburden are discussed under the relevant sub-sections of 4.1 below.

멸균 공정 이전의 바이오버든 관리 기준을 규정한다. 멸균 공정의 능력이나 멸균 이전 바이오버든 감소 단계를 이유로, 바이오버든 허용 기준을 높게 설정해서는 안 된다. 바이오버든 허용 기준은 아래 4.1의 해당 항목을 참조한다.

The levels of bacterial endotoxins in the finished product can be impacted by the bioburden and bacterial endotoxins in the components (i.e. active substance, excipients and containers), and by microbiological contaminants introduced during manufacture. To ensure an acceptable level of bacterial endotoxins in the finished product, the level of microbiological contaminants of the components should be minimal. Acceptance criteria for bioburden and, where relevant, bacterial endotoxins in components and bulk solutions should be specified.

최종 제품의 엔도톡신 수준은 원자재(활성 성분, 첨가제, 용기)의 바이오버든과 엔도톡신, 그리고 제조 과정에서 도입되는 오염 미생물의 영향을 받는다. 최종 제품의 엔도톡신 수준이 기준에 부합하려면, 원자재의 미생물 오염을 최소화해야 한다. 원자재와 벌크 용액의 바이오버든과 해당되는 경우에는 엔도톡신 허용 기준을 규정한다.

All filters used in the manufacture of the finished product that come in contact with the finished product, or with any component (substance or intermediate product) incorporated in the finished product should be described and the information stated in Table 3, section 4.1.5 should be provided in the quality dossier. The information should be in line with the requirements stated in Eudralex GMP Annex 1. For ATMPs, the Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products should be followed.

최종 제품 또는 최종 제품에 통합되는 원자재(성분 또는 반제품)와 접촉하며 최종 제품 제조에 사용되는 모든 필터를 기술하고 4.1.5의 표 3에 따른 정보를 품질 문서에 포함시킨다. 유럽 GMP 부록 1의 기준에 부합하는 정보여야 한다. ATMP인 경우에는 ATMP GMP 가이드라인을 따른다.

If a secondary container (e.g. secondary pouch for infusion bags or blisters intended to keep the outside of the container sterile) is used to provide a specific protection to the medicinal product, the packaging process should be described, including a risk assessment, since it may affect the sterility of the finished product; for example, trapping moisture between the primary and secondary containers.

Information should be provided as to when the packaging step is performed (before or after sterilisation) and any aseptic techniques employed. The proposed processes should be justified from a microbiological perspective. If the use of a secondary container means additional sterilisation of the finished product is performed, this should be justified with regard to sterility assurance and any potential impact on finished product quality.

의약품 보호를 위하여 이차 용기(예, 용기 외부를 무균 상태로 유지하기 위한 블리스터나 주입 백의 이차 파우치)를 사용한다면, 이차 용기가 최종 제품의 무균성에 영향을 줄 수 있으므로(예, 일차 용기와 이차 용기 사이의 수분), 리스크 평가 결과를 포함하여 포장 공정을 기술한다. 포장 시점(멸균 이전 또는 이후)과 무균 기법에 관한 정보를 기술한다. 미생물학적 관점에서 공정의 타당성을 제시한다. 이차 용기의 사용이 최종 제품의 추가 멸균을 의미한다면, 무균성 보증과 최종 제품 품질에 미치는 영향과 관련하여 타당성을 제시한다.

Documentation regarding sterilisation and aseptic processing to be included in the quality dossier is presented below. The documentation could, for practical reasons, be presented in connection with the item which is to be sterilised if a reference to the location of the documents is provided in section 3.2.P.3.3 or in Part 2 B. The documents may be provided for human products in sections 3.2.S.2 Manufacture, 3.2.P.2 Pharmaceutical development, 3.2.P.3 Manufacture, 3.2.P.4 Control of excipients, or 3.2.P.7 Container closure system, or for veterinary products in Part 2 A.4 Development pharmaceuticals, Part 2 B.1 Manufacturing method, Part 2 C.1 Active substance, Part 2 C.2 Excipients or Part 2 C.3 Container closure systems. The documentation should be provided for all sites performing sterilisation or aseptic processing, regardless of whether the processes are performed in-house or outsourced.

품질 문서에 포함시킬 멸균 및 무균 공정 관련 문서는 다음과 같다. 문서 위치에 관한 참고 정보를 3.2.P.3.3이나 파트 2B에 기술하며, 실무적으로 더 바람직하다고 판단되면, 해당 문서를 멸균 대상 물품과 연계시켜 제출할 수 있다. 사람 의약품인 경우에 3.2.S.2 "제조", 3.2.P.2 "개발 경위", 3.2.P.3 "제조", 3.2.P.4 "첨가제 관리" 또는 3.2.P.7 "용기 마감 시스템"에 문서를 포함시키고, 동물 의약품인 경우에는 파트 2 A.4 "개발 경위", 파트 2 B.1 "제조 방법", 파트 2 C.1 "활성 성분", 파트 2 C.2 "첨가제" 또는 파트 2 C.3 "용기 마감 시스템"에 문서를 포함시킨다. 자체적으로 공정을 하건 아웃소싱을 하건, 멸균 또는 무균 공정을 수행하는 모든 시설에 대하여 문서를 제출한다.

Process parameters such as processing and holding times are assessed and agreed during the evaluation of the quality dossier. These may be further reviewed during GMP inspections, which may result in changes to the registered dossier being required.

품질 문서 평가 시에 공정 시간과 유지 시간 등 공정 파라미터를 평가하고 승인한다. GMP 실사 시에도 검토할 수 있으며, 실사 결과에 따라 등록 문서의 변경이 요구될 수도 있다.

#### **4.1.1. 스팀 멸균(Steam sterilisation)**

All steam sterilisation processes require a minimum lethality of  $F_0 \geq 8$  minutes and a minimum process hold temperature of  $110^\circ\text{C}$ .

모든 스팀 멸균 공정은  $F_0 \geq 8$ 분의 최소 치사율과  $110^\circ\text{C}$ 의 최소 공정 유지 온도를 갖춰야 한다.

Sterilisation processes of different levels of lethality are presented in Table 1, along with the documentation to be included in the quality dossier. The processes in the table are presented with decreasing lethality when read from top to bottom, thus the first feasible process should be selected.

서로 다른 치사율 수준의 멸균 공정과 품질 문서에 포함시켜야 하는 문서가 표 1에 정리되어 있다. 위에서 아래로 치사율 순서대로 정리되어 있다. 그러므로 이 가운데 가장 먼저 나오는 적합한 공정을 선택한다.

For sterilisation using a reference condition of the Ph. Eur. 5.1.1 ( $\geq 121^\circ\text{C}$ ,  $\geq 15$  min in all units) validation data for the sterilisation cycle is not required to be submitted in the quality dossier.

유럽약전 5.1.1의 기준 조건에 따라 멸균하는 경우에는( $\geq 121^\circ\text{C}$ ,  $\geq 15$ 분, 전체 적재물), 멸균 사이클의 밸리데이션 데이터를 품질 문서에 포함시켜 제출할 필요가 없다.

If used as an additional control to measure the process lethality,  $F_0$ , should be stated, together with the lowest temperature measured by the temperature sensors to determine  $F_0$ .

공정 치사율 측정을 위한 추가 관리 대책으로 사용하는 경우,  $F_0$  확인을 위해 온도 센서로 측정한 최저 온도와  $F_0$ 를 명시한다.

Steam sterilisation performed with finished product temperature below  $115^\circ\text{C}$

during the holding phase is an exceptional case and should be scientifically justified and supported by additional data as described in Table 1. If temperatures below 110°C are included (during heat-up and cool-down) in the determination of  $F_0$ , this should be justified.

유지 단계에서 115°C 아래의 최종 제품 온도로 스팀 멸균을 하는 방식은 예외적인 것이며, 과학적으로 타당성을 제시하고 표 1에 기술된 바와 같이 추가 근거 데이터를 제출해야 한다.  $F_0$ 를 정하는데 110°C 이하 온도를 포함시켰다면(가열/냉각 단계), 타당성을 증명한다.

Information regarding the  $F_0$  concept and microbial reduction is provided in Ph. Eur.

#### 5.1.5 Application of the $F_0$ concept to steam sterilisation of aqueous preparations.

유럽약전 5.1.5 "수성 제제의 스팀 멸균에  $F_0$  개념 적용"에  $F_0$  개념과 미생물 감소에 관한 정보가 정리되어 있다.

The bioburden limit should be in line with any pre-sterilisation bioburden reduction process capability (e.g. filtration). For aqueous solutions, the limits stated in Table 1 are acceptable for active substances and drug product formulations without further justification. Other testing regimes and limits to control bioburden at the defined level should be justified.

바이오버든 기준은 멸균 이전 바이오버든 감소 공정 능력(예, 여과)에 부합해야 한다. 수성 용액인 경우에는 추가적인 타당성 제시 없이 활성 성분과 완제의약품 제제에 표 1의 기준을 적용할 수 있다. 지정 수준의 바이오버든 관리를 위해 다른 시험 방식과 기준을 채택할 때는 타당성을 제시해야 한다.

Moist heat processes with an  $F_0 < 8$  min may be suitable as a post-aseptic processing terminal heat treatment for formulations that cannot withstand a complete terminal sterilisation cycle. Such processes may further ensure a SAL of sterile filtered (or otherwise sterilised) bulk components, which have been aseptically filled. Post-aseptic processing terminal heat treatments are also presented in Table 1.

전체 사후 멸균 사이클을 견디지 못하는 제제의 무균 공정 이후 사후 열처리 방법으로  $F_0$ 가 8분 미만인 습열 공정이 적합할 수 있다. 이와 같은 공정은 제균 여과(또는 다른 방식으로 멸균 처리)하고 무균 충전한 벌크 제품의 SAL을 추가로 보장할 수 있다. 무균 공정 이후 사후 열처리 방법도 표 1에 정리되어 있다.

It is emphasised that this additional post-aseptic processing terminal heat

treatment should not compensate for poor aseptic manufacturing practice. The same requirements for the aseptic part of the process apply as for finished products manufactured without such an additional post-aseptic processing terminal heat treatment.

무균 공정 이후 추가적인 사후 열 처리 방법을 부적절한 무균 제조 방법을 보상하는 것으로 생각해서는 안 된다. 이와 같은 무균 공정 이후 추가적인 사후 열 처리 없이 제조되는 최종 제품과 마찬가지로, 무균 공정 부분에 대하여 동일한 기준이 적용된다.

gmpeye

**Table 1. Cycles for steam sterilisation and post-aseptic processing terminal heat treatment and corresponding data required in the quality dossier**

표 1. 스팀 멸균과 무균 공정 이후 사후 열처리 사이클 및 품질 문서에 포함시켜야 하는 데이터

Cycle 사이클	Type of process 공정 종류	Information in dossier* 정보 기준	Bioburden level before steam sterilisation or terminal heat treatment 스팀 멸균 또는 사후 열 처리 이전 바이오버든 수준	Bioburden Characterised 바이오버든 특성 평가	Process hold temperature 공정 유지 온도
Ph. Eur. 5.1.1 Reference Cycle	Sterilisation	1, 6	100 CFU/100ml (non-routine)	No	≥ 121°C for ≥15 minutes
Overkill cycle Fo >12 min	Sterilisation	1, 2, 3, 4, 7	100 CFU/100ml (non-routine)	No	≥ 121°C
Fo > 8 min	Sterilisation	1, 2, 3, 4, 7	100 CFU/100ml (routine)	No	> 115°C
Fo > 8 min	Sterilisation	1, 2, 3, 5, 7, 8	100 CFU/100ml (routine)	Yes**	> 115°C
Fo > 8 min	Sterilisation	1, 2, 3, 4, 7	100 CFU/100ml (routine)	Yes	> 110°C
Fo > 8 min	Sterilisation	1, 2, 3, 5, 7, 8	100 CFU/100ml (routine)	Yes**	> 110°C
Fo <8 min	Post-aseptic processing terminal heat treatment	1, 2, 3, 4, 7, 8	0 CFU/100ml, aseptic filtration and processing prior to terminal heat treatment (routine)	Yes***	> 110°C****
Fo <8 min	Post-aseptic processing terminal heat treatment	1 2, 3, 5, 7, 8	0 CFU/100ml, aseptic filtration and processing prior to terminal heat treatment (routine)	Yes***	> 110°C****

\* For clarification of the code numbers, see below

코드 번호의 의미는 아래 참조.

- \*\* In-process control demonstrating acceptable heat resistance of bioburden  
바이오버든의 허용 열 저항성을 증명하는 IPC.
- \*\*\* The bioburden prior to the sterilisation step (i.e. filtration) should be characterised for heat resistance  
멸균 단계(즉, 여과) 이전의 바이오버든에 대하여 열 저항성을 평가한다.
- \*\*\*\* Temperatures below 110°C may be used if justified. The requirement for additional documentation for such cycles is evaluated on a case by case basis  
타당성을 증명할 수 있을 때는 110°C 이하 온도도 가능하다. 이와 같은 사이클에 대한 추가 문서 기준을 상황별로 평가한다.

#### **Clarification of the information to be presented in the quality dossier**

품질 문서에 기술해야 하는 정보

- 1: Sterilisation time, temperature profile  
멸균 시간, 온도 프로파일.
- 2: Sterilisation method (for instance saturated steam cycle, air/steam-overpressure cycle, vacuum phase) description including SAL  
멸균 방법(예, 포화 스팀 사이클, 공기/스팀 과압 사이클, 진공 단계) 기술: SAL 포함.
- 3: Validation of  $F_{0\text{Phys}}$  and  $F_{0\text{Bio}}$   
 $F_{0\text{Phys}}$ 와  $F_{0\text{Bio}}$  밸리데이션.
- 4: Biological indicator with a  $D_{121} \geq 1.5$  minutes used in the validation  
 $D_{121} \geq 1.5$ 분인 BI를 밸리데이션에 사용.
- 5: Biological indicator with a  $D_{121} < 1.5$  minutes used in the validation



D121 < 1.5분인 BI를 밸리데이션에 사용.

- 6: No validation data requested in the dossier, only a confirmation that validation has been performed.

밸리데이션 데이터를 제출할 필요 없음. 밸리데이션을 했다는 확인만 필요.

- 7: Validation data to be provided in the dossier is presented below

아래에 기술한 바와 같이 밸리데이션 데이터 제출.

- 8: Additional validation data to be provided in the dossier is presented below

아래에 기술한 바와 같이 추가 밸리데이션 데이터 제출.

Validation data to be provided in the quality dossier for all steam sterilisation processes that do not fulfil the requirements of Ph. Eur. 5.1.1 standard process (required information 7 in Table 1):

유럽약전 5.1.1 표준 공정 기준에 부합하지 않는 모든 스팀 멸균 공정에 대하여 품질 문서에 기술해야 하는 밸리데이션 데이터(표 1의 7번 정보 기준)

- Load mapping of the chamber and load mapping distribution of the items in the chamber (including the slowest to heat locations); summary or confirmation of performance.

챔버의 적재 매핑과 물품 적재 매핑 분포(가장 느리게 가열되는 지점 포함): 성능 요약 또는 확인.

- Physical and biological cycle effect confirmation summary of at least three sterilisation runs demonstrating an  $SAL \leq 10^{-6}$ , as described in Ph. Eur. 5.1.1 ensuring:

최소 3회 멸균 작업의 물리적/생물학적 사이클 효과 확인 요약: 유럽약전 5.1.1에 기술된 바와 같이,  $SAL \leq 10^{-6}$  증명.

- Demonstration that the sterilisation load in the steriliser chamber achieves the specified cycle parameters, including time, temperature, pressure and  $F_0$ , if applicable;

멸균기 챔버의 멸균 적재물이 지정 사이클 파라미터(시간, 온도, 압력,  $F_0$  등 해당 항목 포함)를 달성함을 증명한다.

- Acceptable temperature differences between temperature sensors in the load;

적재물에 배치된 온도 센서 사이의 온도 차이가 허용 기준 이내여야 한다.

- Acceptable  $F_0$  variability within the load;

적재물의  $F_0$  편차가 허용 기준 이내여야 한다.

- Relationship between physical and biological validation.

물리적 밸리데이션과 생물학적 밸리데이션 사이의 관계를 확인한다.

For the biological validation, a biological indicator as described in Ph. Eur.

chapter 5.1.2 Biological indicators and related microbial preparations used in the manufacture of sterile products with a  $D_{121}$ -value of  $\geq 1.5$  minutes should be used.

생물학적 밸리데이션인 경우에는 유럽약전 5.1.2 "생물학적 인디케이터"에 기술된 생물학적 인디케이터와 무균 제품 제조에 사용되는 관련 미생물 조제물( $D_{121}$ -값  $\geq 1.5$ 분)을 사용한다.

The SAL should be determined, its microbiological basis should be justified and details of calculations provided in the quality dossier. Preferably it should be calculated from the maximum bioburden per container and the D-value of the biological indicator used in the validation.

SAL을 확인하여 품질 문서에 기술하고 SAL의 미생물학적 근거를 타당하게 설명하며 계산 방법도 제시한다. 밸리데이션에 사용한 생물학적 인디케이터의 D 값과 용기 당 최대 바이오버든에 근거하여 계산하는 것이 바람직하다.

**Additional validation data to be provided in the quality dossier for low energy steam processes or where a bio-indicator with a  $D_{121}$ -value of  $< 1.5$  minutes is used in the validation of the sterilisation process (required information 8 in Table 1):**

저 에너지 스팀 공정 또는  $D_{121}$  값이 1.5분 미만인 생물학적 인디케이터를 멸균 공정 밸리데이션에 사용하는 경우에 품질 문서에 기술해야 하는 추가 밸리데이션 데이터(표 1의 8번 정보 기준)

The following additional data should be provided:

다음과 같은 추가 데이터를 제출한다.

- A justification for the start point of the sterilisation phase, that is the temperature when the temperature sensors record the  $F_0$  from the start to end of the process;  
멸균 단계 시작 시점(공정 시작부터 끝까지  $F_0$  값을 온도 센서가 기록하는 온도)의 타당성.
- Biological indicators with suitable resistance at the actual temperature range as described in Ph. Eur. 5.1.2 should be included in the validation to demonstrate sensitivity to the process.

유럽약전 5.1.2에 기술된 바와 같이 실제 온도 범위에서 적합한 저항성을 갖는 생물학적 인디케이터를 밸리데이션에 포함시켜 공정에 대한 민감성을 증명한다.

More detailed validation data is requested to ensure that the proposed sterilisation process is suitable for low temperature processes and for processes using biological indicators of low heat resistance because:

다음과 같은 이유에서 예정 멸균 공정이 저온 공정과 열 저항성이 낮은 생물학적 인디케이터를 이용하는 공정에 적합함을 보여주는 더 자세한 밸리데이션 데이터가 요구된다.

- The change in lethal effect in relation to the process temperature may not be log linear at lower sterilisation temperatures.

공정 온도와 관련된 치사 효과의 변화가 낮은 멸균 온도에서 로그 선형을 나타내지 않을 수 있다.

- The SAL demonstrated in the validation of a sterilisation process is dependent on the heat resistance of the biological indicator used in the validation of the process. When a biological indicator of low D-value is used in the validation of the sterilisation process, the SAL demonstrated becomes numerically higher, but does not provide as high a safety margin as where a more resistant biological indicator is used. The SAL should always be established in relation to a D-value that is higher than that of the normal bioburden at routine production.

멸균 공정 밸리데이션에서 증명된 SAL은 멸균 공정 밸리데이션에 사용된 생물학적 인디케이터의 열 저항성에 의존한다. D 값이 낮은 생물학적 인디케이터를 멸균 공정 밸리데이션에 사용하면, 증명된 SAL의 수치가 더 커지지만, 저항성이 더 큰 생물학적 인디케이터를 사용하는 경우와 같은 높은 안전 마진을 보장하지 못한다. 일상 생산 시의 일반적인 바이오버든의 D 값보다 더 큰 D 값과 연계하여 SAL을 확립해야 한다.

#### **4.1.2. 건열 멸균(Dry heat sterilisation)**

Time and temperature of the sterilisation cycle and a bioburden limit should always be stated.

멸균 사이클의 온도와 시간, 바이오버든 기준을 명시한다.

For sterilisation using a reference condition of the Ph. Eur. 5.1.1 (a minimum of

160°C for at least 2 h), the validation data for the sterilisation cycle is not required to be submitted in the quality dossier. For sterilisation cycles with time and/or temperature lower than the reference conditions of the Ph. Eur., physical and biological validation of the sterilisation cycle should be provided to demonstrate an SAL of  $\leq 10^{-6}$ , as described in Ph. Eur. 5.1.1. The SAL of such a sterilisation process should be calculated from the maximum bioburden per container.

유럽약전 5.1.1의 기준 조건(최소 160°C에서 최소 2시간)에 따라 멸균하는 경우에는, 멸균 사이클의 밸리데이션 데이터를 품질 문서에 포함시켜 제출할 필요가 없다. 유럽약전의 기준 조건보다 낮은 온도 및/또는 더 짧은 시간으로 멸균하는 멸균 사이클인 경우에는, 멸균 사이클의 물리적/생물학적 밸리데이션 데이터를 제출하여 유럽약전 5.1.1에 기술된 바와 같이  $\leq 10^{-6}$ 의 SAL을 증명한다. 이와 같은 멸균 공정의 SAL을 용기 당 최대 바이오버든 조건에서 계산한다.

Where required, sufficient validation data should be submitted to demonstrate that an SAL of  $\leq 10^{-6}$  is obtained for all containers. The data submitted should include at least, but is not limited to:

필요한 경우에는 모든 용기에 대하여  $\leq 10^{-6}$ 의 SAL이 확보됨을 증명하는 밸리데이션 데이터를 충분히 제출한다. 최소한 다음을 포함하되 이에 국한하지 않고 데이터를 제출한다.

- Load mapping of the chamber and load mapping distribution of the items in the chamber (including the slowest to heat locations) – summary or confirmation of performance;

챔버의 적재 매핑과 물품 적재 매핑 분포(가장 느리게 가열되는 지점 포함): 성능 요약 또는 확인.

- Physical and biological cycle effect confirmation summary of at least three sterilisation runs ensuring:

최소 3회 멸균 작업의 물리적/생물학적 사이클 효과 확인 요약:

- Demonstration that the sterilisation load in the steriliser chamber achieves the specified cycle parameters, including time, temperature, and, lethality; 멸균기 챔버의 멸균 적재물이 지정 사이클 파라미터(시간, 온도, 치사율 포함)를 달성함을 증명한다.
- Acceptable temperature differences between temperature sensors in the

load;

적재물에 배치된 온도 센서 사이의 온도 차이가 허용 기준 이내여야 한다.

- Acceptable lethality variability within the load;

적재물의 치사율 편차가 허용 기준 이내여야 한다.

- Relationship between physical and biological validation.

물리적 밸리데이션과 생물학적 밸리데이션 사이의 관계를 확인한다.

For the biological validation, a biological indicator as described in Ph. Eur. chapter 5.1.2 should be used.

생물학적 밸리데이션인 경우에는 유럽약전 5.1.2에 기술된 생물학적 인디케이터를 사용한다.

A maximum bioburden limit of 100 CFU/100 g or 100 CFU/100 ml would be acceptable for parenteral finished product formulations without further justification. For active substances and finished products that are not used for parenteral administration, a maximum total bioburden limit of 10 CFU/g or 10 CFU/ml is acceptable without further risk based justification. Other testing regimes and limits to control bioburden at the defined level should be justified. A justified bioburden limit should also be established for empty containers.

주사제 최종 제품 제제인 경우에 별도 타당성 증명 없이, 100 CFU/100 g 또는 100 CFU/100 mL의 최대 바이오버든 기준이 인정될 수 있다. 주사 투여에 사용되지 않는 최종 제품과 활성 성분인 경우에는, 별도의 리스크 기반 타당성 증명 없이, 10 CFU/g 또는 10 CFU/mL의 최대 바이오버든 기준이 인정될 수 있다. 지정 수준의 바이오버든 관리를 위해 다른 시험 방식과 기준을 채택할 때는 타당성을 제시해야 한다. 또한 빈 용기에 대하여 바이오버든 기준을 타당하게 설정한다.

Dry heat at temperatures of greater than 220°C for a validated time is frequently used for both sterilisation and depyrogenation of glassware and other heat-resistant container materials e.g. aluminium crimps. In this case, demonstration of a 3 log reduction in heat-resistant endotoxins can be used as validation criteria.

밸리데이션된 시간 동안 220°C 이상 온도의 건열을 이용하여, 초자류와 기타 열 저항성 용기 재질(예, 알루미늄 크립프)의 멸균과 발열성물질 제거 작업을 실시한다. 이 경우에 열 저항성 엔도톡신의 3로그 감소를 밸리데이션 기준으로 정할 수 있다.

#### **4.1.3. 이온화 방사선 조사 멸균(Ionization radiation sterilisation)**

For this method of sterilisation, the reference absorbed dose is  $\geq 25$  kGy. Other doses may be used to achieve an  $SAL \leq 10^{-6}$ , if justified and validated.

이 멸균 방법의 기준 흡수 선량은  $\geq 25$  kGy이다. 타당성이 있고 밸리데이션이 된 경우,  $\leq 10^{-6}$ 의 SAL을 달성하는 다른 선량을 채택할 수 있다.

Data as requested in Note for Guidance "The use of Ionization Radiation in the Manufacture for Medicinal Products" and in compliance with Ph. Eur. chapter 5.1.1 should be provided. Relevant guidance in establishing the radiation dose other than 25 kGy is available in ISO standard 11137.

유럽약전 5.1.1에 부합하고 가이드라인 "의약품 제조에 이온화 방사선 조사 방법 사용"에서 요구하는 데이터를 제출한다. 25 kGy가 아닌 다른 방사선 선량의 설정에 관한 가이드라인은 ISO 표준 11137을 참조한다.

Where any requirements in ISO 11137 are in contradiction to requirements stated in any Note for Guidance issued by the EMA or Ph. Eur. monograph, the requirements of the Ph. Eur. and the Note for guidance apply.

ISO 11137의 기준이 유럽약전 모노그래프나 EMA가 발행한 가이드라인 문서의 기준과 충돌되는 경우에는, 유럽약전과 가이드라인 문서의 기준을 적용한다.

#### **4.1.4. 가스 멸균(Gas sterilisation)**

##### **4.1.4.1 공통(General considerations)**

Generally, gas sterilisation is only acceptable if no other method of sterilisation is possible. Gas sterilisation provides sterilisation of the surface of materials. It is mainly employed for sterilising packaging materials and equipment, and has therefore only been included in the decision tree for containers. To ensure adequate sterility, sufficient penetration by gas and moisture is essential. This should be followed by a purging process to ensure that any residues of gas or related transformation by-products are below concentrations that could give rise to toxic effects during use of the finished product. The effectiveness of the purging process should be demonstrated.

일반적으로 다른 멸균 방법이 가능하지 않을 때만 가스 멸균이 인정된다. 가스 멸균은 물품의 표면을 멸균하는 방법이다. 주로 포장 자재와 설비 멸균에 사용되며, 그러므로 용기에 대한 의사결정도에만 가스 멸균이 포함되었다. 적절한 무균성 확보를 위하여, 가스와 습기의 충분한 침투가 필수적이다. 다음에 퍼징을 하여, 잔류 가스나 관련 전환 부산물이 최종 제품 사용 시에 독성 영향을 나타낼 수 있는 농도 이하가 되게 한다. 퍼징 공정의 효과를 증명한다.

Gas sterilisation of porous compounds, such as dry powders, is not acceptable unless other methods of sterilisation are not feasible and its use is scientifically justified. Prior to the gas sterilisation, the active substance or excipient should be sterile filtered and crystallised under aseptic conditions to minimise bioburden and entrapment of micro-organisms within the crystals. Convincing evidence should be provided demonstrating that the material to be sterilised is not susceptible to compression preventing gas and moisture penetration during sterilisation.

다른 멸균 방법이 가능하지 않고 과학적으로 타당성이 증명된 경우가 아니면, 건조 분말 등 다공성 화합물의 가스 멸균은 인정되지 않는다. 가스 멸균에 앞서 활성 성분이나 첨가제를 무균 조건에서 제균 여과하고 결정화하여, 결정 내부의 미생물 포획과 바이오버든을 최소화한다. 멸균 대상 물품이 압축되기 쉬워 멸균 시에 가스와 습기 침투가 잘 되지 않는 물품이 아님을 증명하는 확실한 증거를 제출한다.

A description of the apparatus, quantitative data on gas(es) to be used, the bioburden prior to sterilisation, the time of exposure to the gas, the temperature and humidity prior to and during each step of the sterilisation cycle, and, if applicable, the conditions for the removal of any toxic gas residues should be provided. Humidity used for the preconditioning and/or conditioning of the material to be sterilised shall be generated by clean steam. These conditions should be monitored by appropriate in-process controls with justified acceptance criteria. The process should be developed and validated in compliance with Ph. Eur. 5.1.1 and 5.1.2. A risk assessment with regards to residual toxic impurities should be conducted and a control strategy should be provided where applicable. The requirements should be in accordance with the requirements of ICH M7 "Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk". Even if the relevant product is outside the scope of that guideline, its limits for highly toxic impurities could be applied.

장치, 사용하는 가스의 정량 데이터, 멸균 이전의 바이오버든, 가스 노출 시간, 각 멸균



사이클 단계 이전과 도중의 온도와 습도, 그리고 해당되는 경우에는 독성 가스 잔류물 제거 조건을 기술한다. 멸균 대상 물품의 사전 컨디셔닝 및/또는 컨디셔닝을 위한 습기를 청정 스팀으로 발생시킨다. 허용 기준을 타당하게 설정하고 IPC를 적절하게 실시하여, 이 조건을 모니터링한다. 유럽약전 5.1.1과 5.1.2에 따라 공정을 개발하고 밸리데이션한다. 잔류 독성 불순물과 관련된 리스크 평가를 실시하고 해당되는 경우에는 관리 전략을 기술한다. ICH M7 "발암성 리스크의 억제를 위한, 의약품에 존재하는 DNA 반응성(돌연변이성) 불순물의 평가와 관리"에 기술된 기준을 따른다. 관련 제품이 이 가이드라인의 적용 범위가 아니더라도, 고독성 불순물에 대한 이 문서의 기준을 적용할 수 있다.

Results of the process validation should demonstrate an SAL of  $\leq 10^{-6}$ .

공정 밸리데이션 결과가  $\leq 10^{-6}$ 의 SAL을 증명해야 한다.

The effectiveness of the process should be routinely checked for every batch confirming that the process parameters and biological indicators are all within their acceptance criteria and by sterility testing. Parametric release is not acceptable for gas sterilisation (according to Ph. Eur. chapter 5.1.1).

배치마다 공정의 효과를 일상적으로 점검하여, 공정 파라미터와 생물학적 인디케이터가 모두 허용 기준 이내임을 확인한다. 또한 무균 시험을 실시한다. 가스 멸균인 경우에 파라미터 기반 출하 승인 방식은 인정되지 않는다(유럽약전 5.1.1).

#### **4.1.4.2 EO 멸균(Ethylene oxide sterilisation)**

Ethylene oxide (ETO) sterilisation processes should be developed and validated in compliance with Ph. Eur. 5.1.1 and 5.1.2. Relevant guidance in establishing the sterilisation process cycle parameters and validation is available in ISO standard 11135.

유럽약전 5.1.1과 5.1.2에 따라 ETO 멸균 공정을 개발하고 밸리데이션한다. 멸균 공정 사이클 파라미터 설정과 밸리데이션에 관한 가이드라인은 ISO 표준 11135를 참조한다.

ETO is a gas which is highly toxic. ETO sterilisation is generally only acceptable if no other method of sterilisation is possible. The risk assessment should consider the residual known genotoxic impurities (such as ETO and halogenated ethylenhydrides). This should be evaluated in accordance with the requirements of ICH M7 "Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk", unless the relevant product is

outside the scope of that guideline. For products outside the scope of ICH M7, the applicant should apply limits for highly toxic impurities in accordance with ICH M7, or the acceptance criteria stated in Table 2, whichever is most appropriate.

ETO는 독성이 큰 가스이다. ETO 멸균은 일반적으로 다른 멸균 방법이 가능하지 않은 경우에만 인정된다. 기지의 유전 독성 잔류 불순물(예, ETO, 할로겐화 에틸렌히드린)을 고려하여 리스크 평가를 한다. ICH M7 가이드라인의 적용 범위를 벗어나는 제품이 아니라면, ICH M7 "발암성 리스크의 억제"를 위한, 의약품에 존재하는 DNA 반응성(돌연변이성) 불순물의 평가와 관리"에 기술된 기준에 따라 평가한다. ICH M7의 적용 범위가 아닌 제품인 경우, ICH M7에 따른 고독성 불순물 기준이나 표 2의 허용 기준 가운데 가장 적절한 기준을 적용한다.

For empty containers intended to be filled with aqueous products, (e.g. prefilled syringes), the need to justify the use of ETO in the sterilisation of the container prior to filling can be waived, as the degradation kinetics of ETO in an aqueous medium have been sufficiently demonstrated. However, the levels of toxic residues (ETO and halogenated ethylenehydrides) in the finished product need to fulfil the requirements of ICH M7, or the limits stated in Table 2 below, as applicable.

수성 제품을 충전하기 위한 빈 용기(예, 프리필드 시린지)인 경우, 충전에 앞서 실시하는 용기의 ETO 멸균에 대한 타당성 증명이 요구되지 않을 수 있다. 수성 매체에서 ETO의 분해 역학이 충분히 증명되었기 때문이다. 하지만 최종 제품에 존재하는 독성 잔류물(ETO, 할로겐화 에틸렌히드린)의 수준은 ICH M7의 기준이나 아래 표 2의 기준 가운데 해당되는 기준에 부합할 필요가 있다.

**Table 2. Limits for toxic gas residues from ethylene sterilisation where the ICH M7 limits do not apply**

표 2. ICH M7 기준이 적용되지 않는 경우의 에틸렌 멸균 유래 독성 가스 잔류물 기준

Material	Ethylene oxide	Ethylene chlorhydrin (or any other halogenated ethylenehydride)
Raw materials	1 µg/g	50 µg/g
Finished product (when used on the finished product)	1 µg/g	50 µg/g
Container (based on simulated use)	1 µg/ml	50 µg/ml

#### 4.1.5. 제균 여과(Sterile filtration)

The filter data to be provided in the quality dossier is summarised in Table 3.

품질 문서에 기술해야 하는 필터 데이터가 표 3에 요약되어 있다.

**Table 3. Filter data to be provided in the quality dossier for filters in contact with the drug product or components of the drug product**

표 3. 의약품 또는 의약품 원료와 접촉하는 필터에 대하여 품질 문서에 기술해야 하는 필터 데이터

Parameter 파라미터	Filter 필터		Comment 의견	
	Non-sterilising <sup>1</sup> 비제균	Sterilising <sup>1</sup> 제균		
General information on filter 필터 일반 정보				
Type of material, nominal pore size 재질 종류, 공칭 공경	X	X		
Number of filters 필터의 수	X	X		
Filter area 필터 면적	-	X		
Filter integrity test 필터 완전성 시험	-	X	Principle of the test, details on when the tests are performed, solution(s) used in the test and acceptance criteria before and after filtration should be described. 시험 원리, 시험 방법, 시험에 사용하는 용액, 여과 전후 허용 기준을 기술한다.	
Filter validation 필터 밸리데이션			Solution used 사용 용액	Comment 의견
Potential sorption of solution components to filter 용액 성분의 필터 수착	X	X	Product 제품	

가능성				
Solution Compatibility 용액 조화성	X	X	Product 제품	Worst case conditions with regards to for instance sterilisation process, contact time, filtration time, pressure, filtered volume. 예를 들어 멸균 공정, 접촉 시간, 여과 시간, 압력, 여과 부피 등과 관련된 최악 조건
Filter retention capacity 필터 포집 능력	-	X	Product <sup>2</sup> 제품	Minimum 10 <sup>7</sup> CFU/cm <sup>2</sup> using a justified indicator organism and the actual solution. 타당성이 증명된 지표 미생물과 실제 용액 이용, 최소 10 <sup>7</sup> CFU/cm <sup>2</sup>
Filter integrity test limits 필터 완전성 시험 기준	-	X	Product <sup>3</sup> 제품	
Extractable and leachable substances from the filter 필터의 추출물/유출물 성분	X	X	Product <sup>4</sup> 제품	Justified surrogate solution may be used. 타당성이 증명된 대체 용액을 사용할 수 있다.

1 As defined in GMP, Annex 1

GMP 기준 부록 1의 정의 참조.

2 Validation of filter retention capacity may be combined with solution compatibility. If the product solution affects the indicator organisms negatively, it should be neutralised before adding the organisms. For validation, a suitable challenge microorganism representing the worst-case challenge to the filter should be used.

필터 포집 능력의 밸리데이션을 용액 조화성과 결합시킬 수 있다. 제품 용액이 지표 미생물에 부정적인 영향을 미친다면, 미생물 투입에 앞서 중화시켜야 한다. 밸리데이션 시에는 필터의 최악 챌린지 조건에 해당되는 적합한 챌린지 미생물을 사용한다.

3 If the test is performed using a different solution in routine manufacture (for instance water for injections), the limits should be established in this solution.

일상 제조 작업 시의 약액과 다른 용액(예, 주사용수)을 사용해 시험한다면, 이 용액에 대하여 기준을

설정한다.

- 4 Data on leachables is relevant only if the extractables data indicate that toxic components may leach into the solution to be filtered.

독성 성분이 여과 대상 용액으로 유출될 가능성이 있음을 보여주는 추출물 데이터가 있는 경우에만 유출물 데이터가 관련성이 있다.

The integrity of the sterilised filter should be verified by testing before use unless specifically justified and validated, and should be verified by on line testing immediately after use. Nominal pore sizes of 0.22 µm or less are acceptable without further justification, in accordance with Ph. Eur.

구체적으로 타당성을 증명하고 밸리데이션을 하지 않았다면, 사용하기 전에 멸균한 필터를 시험하여 완전성을 확인하고, 사용 직후에도 온라인 시험을 하여 확인한다. 유럽약전에 따라 추가적인 타당성 증명 없이 0.22 µm 이하의 공칭 공경이 인정된다.

For routine commercial manufacturing, bioburden testing should be performed on the bulk solution immediately before sterile filtration.

일상 상업적 제조 시에, 벌크 용액의 바이오버든 시험을 제균 여과 직전에 실시한다.

In most situations, a limit of NMT 10 CFU/100 ml (TAMC) would be acceptable for bioburden testing. If a pre-filter is added as a precaution only and not because the unfiltered bulk solution has a higher bioburden, this limit is applicable also before the pre-filter and is strongly recommended from a GMP point of view. A bioburden limit of higher than 10 CFU/100 ml before pre-filtration may be acceptable if this is due to starting material known to have inherent microbial contamination. In such cases, it should be demonstrated that the first filter is capable of achieving a bioburden of NMT 10 CFU/100 ml prior to the last filtration. Bioburden should be tested in a bulk sample of 100 ml in order to ensure the sensitivity of the method. Other testing regimes to control bioburden at the defined level should be justified.

대부분의 바이오버든 시험에 NMT 10 CFU/100 mL(TAMC)를 기준으로 인정할 수 있다. 프리 필터를 주의 차원에서 추가하며 여과하지 않은 벌크 용액의 바이오버든이 많아서 추가한 것이 아니라면, 프리 필터 이전에도 이 기준을 적용할 수 있고, GMP 관점에서도 이 기준을 강력히 권고한다. 출발 물질의 내재적인 미생물 오염 때문에 불가피한 경우에는, 여과 이전 단계의 바이오버든 기준을 10 CFU/100 mL 이상으로 하는 것도 인정할 수 있다. 이와 같은 경우에는 1차 필터가 마지막 여과에 앞서 NMT 10 CFU/100 mL의 바이오버든을 달성할 수 있음이 증명되어야 한다. 시험 방법의 민감성 확보를 위해, 벌크

검체 100 mL을 채취해 바이오버든 시험을 한다. 지정 수준의 바이오버든 관리를 위해 다른 시험 방식을 채택할 때는 타당성을 제시해야 한다.

The maximum time between the start of bulk solution preparation and sterile filtration should be stated, minimised and appropriately supported by data. Filtration times longer than 24 hours should be justified.

벌크 용액 조제 시작 시점과 제균 여과 사이의 최대 시간을 명시한다. 이 시간을 최소화하고 적절한 근거 데이터가 있어야 한다. 24시간 이상 여과한다면, 여과 시간의 타당성을 증명한다.

If a sterile filtered bulk solution is not filled into the final product containers within 24 hours, the sterile filtration should, unless justified, be repeated immediately before filling. An additional bioburden test should be performed before any further bioburden reduction step after the holding time. The holding time should be adequately justified.

제균 여과 벌크 용액을 24시간 이내에 최종 제품 용기에 충전하지 않는 경우에는, 타당성을 증명할 수 없다면 충전 직전에 제균 여과를 다시 해야 한다. 유지 시간 이후 추가 바이오버든 감소 단계를 거치기 전에 바이오버든 시험을 추가로 실시한다. 유지 시간의 타당성을 적절하게 증명한다.

#### **4.1.6. 무균 공정(Aseptic processing)**

Aseptic processing is not considered to be a sterilisation process but concerns the usage of technologies to process sterile components avoiding addition of microbiological contaminants, e.g. use of an isolator or Restricted Access Barrier System (RABS).

무균 공정은 멸균 공정으로 간주되지 않으나, 예를 들어 아이솔레이터나 RABS를 이용해 미생물 오염을 부가하지 않는 방식으로 무균 원자재를 처리하는 기술이다.

For aseptic processing, information on the bulk holding time before filling and on the filling time should be stated and appropriately supported by data. The times should be minimised. The grounds for holding and filling times longer than 24 hours should be justified and supported by a risk assessment. It should be verified that the results of the media simulations support the proposed holding and processing times. The actual results of media simulations fall within the field of GMP and need

not be presented routinely, but may be requested by the competent authorities in certain circumstances since such data are important to justify proposed holding and filling times.

무균 공정인 경우에 충전 이전 벌크 유지 시간과 충전 시간에 관한 정보를 기술하고, 적절한 근거 데이터를 제출한다. 이 시간을 최소화한다. 유지 시간과 충전 시간이 24시간을 넘는 경우에는 그 근거를 타당하게 설명하고 리스크 평가 결과로 뒷받침한다. 배지 시뮬레이션 시험 결과가 예정 유지 시간과 공정 시간을 뒷받침하는지 확인한다. 실제 배지 시뮬레이션 시험 결과는 GMP 영역에 속하며 반드시 제출해야 하는 것은 아니지만, 이 데이터는 예정 유지 시간과 충전 시간의 타당성을 제시하는데 중요하므로, 상황에 따라서는 규제 기관이 이 정보를 요청할 수 있다.

Sterile containers should be used for aseptically treated active substances, excipients and finished products.

무균적으로 처리된 활성 성분, 첨가제, 최종 제품에 무균 용기를 사용한다.

Where blow-fill-seal technology is used for aseptically treated products, a summary of the validation data should be provided to confirm that the container produced is sterile. The validation should, using a biological indicator with a suitable resistance, demonstrate a SAL of  $\leq 10^{-6}$  for the surface of the container. The bioburden of the material(s) used for the manufacture of the blow-fill-seal container should be controlled. The limit should be justified in relation to the lethality of the validated blow-fill-seal process. The bioburden limit should also include a safety margin as a precaution for any possible bioburden enclosed within the material.

무균 처리 제품에 BFS 기술을 이용하는 경우에는, 생산된 용기가 무균 상태임을 확인한 밸리데이션 데이터를 요약하여 제출한다. 적합한 저항성의 생물학적 인디케이터를 이용한 밸리데이션에서, 용기 표면에 대해  $\leq 10^{-6}$ 의 SAL이 증명되어야 한다. BFS 용기 제조에 사용되는 물품의 바이오버든을 관리한다. 밸리데이션된 BFS 공정의 치사율과 관련하여 기준의 타당성을 제시한다. 또한 이 물품 내부의 바이오버든 가능성을 감안해, 주의 조치로 안전 마진을 바이오버든 기준에 포함시킨다.

The majority of ATMPs cannot be terminally sterilised. In such cases, the manufacturing process should be conducted aseptically. Further details on aseptic manufacturing for ATMPs can be found in the Guidelines on Good Manufacturing Practice for Advanced Therapy Medicinal Products.

대다수 ATMP는 사후 멸균이 불가능하다. 이러한 경우에 제조 공정을 무균적으로 진행해야

한다. ATMP의 무균 제조에 관한 정보는 ATMP GMP 가이드라인을 참조한다.

#### **4.2. 무균 활성 성분, 무균 첨가제, 무균 용기 GMP 기준(Good manufacturing practice for sterile active substances, sterile excipients and sterile containers)**

Volume 4 of "The rules governing medicinal products in the European Union" contains guidance for the interpretation of the principles and guidelines of good manufacturing practices for medicinal products for human and veterinary use laid down in Commission Directives 91/356/EEC, as amended by Directive 2003/94/EC, and 91/412/EEC respectively. For Advanced Therapy Medicinal Products, the Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products should be followed.

"EU 의약품 관리 규칙"의 볼륨 4는 각기 집행위원회 디렉티브 91/356/EEC(디렉티브 2003/94/EC에 의해 개정)와 91/412/EEC에 규정된 사람 및 동물 의약품 GMP 원칙과 가이드라인의 해석에 관한 기준을 제시한다. ATMP인 경우에는 ATMP GMP 가이드라인을 준수해야 한다.

##### **4.2.1. 활성 성분(Active substances)**

The basic GMP requirements for active substances used as starting materials (European Union (EU) GMP guide part II) apply to the manufacture of sterile active substances up to the point immediately prior to the active substance being rendered sterile. The sterilisation and aseptic processing of sterile active substances are not covered by EU GMP Part II but should be performed in accordance with the principles and guidelines of GMP as laid out in the relevant EU Directive and interpreted in the GMP Guide including its Annex 1.

활성 성분이 무균 상태가 되기 직전까지 무균 활성 성분 제조에, 출발 물질로 사용되는 활성 성분의 기본 GMP 기준(EU GMP 가이드 파트 II)이 적용된다. 무균 활성 성분의 멸균 및 무균 공정은 EU GMP 파트 II의 대상이 아니며, GMP 가이드 부록 1을 포함해 GMP 가이드와 EU 디렉티브에 규정된 GMP 원칙과 가이드라인에 따라 실시해야 한다.

The sterilisation and aseptic processing of active substances is considered to be a step in the manufacture of the medicinal product. This implies that for any active substance manufacturer who performs sterilisation and subsequent aseptic handling



of the active substance, a valid manufacturing authorisation or GMP certificate from an EEA authority or from an authority of countries where mutual recognition or other Community arrangements apply has to be submitted.

활성 성분의 멸균 및 무균 공정은 의약품 제조의 한 단계로 간주한다. 이는 활성 성분의 멸균 및 이후 무균 취급 작업을 수행하는 활성 성분 제조업체인 경우에, EEA 기관이나 상호 인증 또는 기타 EC 협약이 적용되는 국가의 기관으로부터 발급받은 유효한 제조 허가 또는 GMP 증명서를 제출해야 한다는 의미이다.

The same GMP and data requirements also apply to sterile active substances supported by a Certificate of Suitability issued by the European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM) or described in an Active Substance Master File (ASMF).

또한 EDQM이 발행한 CEP나 ASMF의 대상인 무균 활성 성분에도 동일한 GMP 기준과 데이터 기준이 적용된다.

#### **4.2.2. 첨가제(Excipients)**

All the excipient sterilisation sites should be stated by name and address in the dossier.

모든 첨가제 멸균 시설의 명칭과 주소를 명시한다.

For excipients required to be sterile (i.e. those subsequently used in an aseptic manufacturing process), the site where sterilisation of the excipients takes place may not have undergone inspection by an EU authority and consequently may not hold an EU GMP certificate in relation to this activity. Nevertheless the sterilisation of an excipient is a critical process and the sterility of the excipient is a critical quality attribute to ensure the sterility of the finished product. When a GMP certificate is not available, a statement should be provided confirming that the finished product manufacturer has evaluated all the manufacturers of sterile excipients with regards to their quality system related to the sterilisation of the excipient. For products for human use this evaluation should be conducted in line with the (GMP) Guidelines of 19 March 2015 on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use by taking into account the specific requirements of Annex 1 of EU GMP-Guidelines.

무균 이어야 하는 첨가제인 경우(이후 무균 제조 공정에 사용되는 것), 첨가제 멸균 시설을 EU 기관이 심사하지 않을 수 있으며, 그러므로 이 업무와 관련하여 EU GMP 증명서를 보유하고 있지 않을 수 있다. 그럼에도 불구하고 첨가제 멸균은 중요한 공정이며, 첨가제의 무균성은 최종 제품의 무균성을 보장하는 중요한 품질 특성 요소이다. GMP 증명서가 없다면, 최종 제품 제조업체가 모든 무균 첨가제 제조업체를 평가하여 첨가제 멸균과 관련된 품질 시스템을 확인했다고 진술해야 한다. 사람 투여 제품인 경우에는, EU GMP 가이드 부록 1의 특정 기준을 고려해, 사람 의약품 첨가제의 적절한 GMP를 파악하기 위한 공식 리스크 평가에 관한 2015년 3월 19일자 (GMP) 가이드라인에 따라 이 평가를 실시한다.

#### 4.2.3. 용기(Containers)

For containers required to be sterile (i.e. those subsequently used in an aseptic manufacturing process), the site where sterilisation of the containers takes place may not have undergone inspection by an EU authority and consequently may not hold an EU GMP certificate in relation to this activity<sup>1</sup>. When a GMP certificate is not available, certification that the sterilisation has been conducted and validated in accordance with the following ISO standards would be considered sufficient to provide an acceptable level of sterility assurance for the empty container:

무균 이어야 하는 용기인 경우(이후 무균 제조 공정에 사용되는 것), 용기 멸균 시설을 EU 기관이 심사하지 않을 수 있으며, 그러므로 이 업무와 관련하여 EU GMP 증명서를 보유하고 있지 않을 수 있다. GMP 증명서가 없는 경우에, 다음과 같은 ISO 표준에 따라 멸균을 하고 멸균 공정을 밸리데이션했다는 증명서를 제출하면, 빈 용기의 적합한 무균성 보증 수준을 증명하는데 충분하다고 볼 수 있다.

1. I.S. EN ISO 20857 Sterilization of Health Care Products - dry Heat - Requirements for the Development, Validation and Routine Control of a Sterilization Process for Medical Devices;  
IS EN ISO 20857 건강 관리 제품의 멸균 - 건열 - 의료기기 멸균 공정 개발,

<sup>1</sup> Sites located in the EU which perform sterilisation of primary containers only are not required to hold a Manufacturer's/Importer's Authorisation (MIA). Sites located in the EU, which carry out sterilisation of medicinal products, are required to hold a MIA in relation to these activities.

EU에 위치하며 일차 용기만 멸균하는 시설은 제조/수입 허가(MIA)를 받을 필요가 없다. EU에 위치하며 의약품을 멸균하는 시설은 이와 관련하여 MIA를 보유해야 한다.

밸리데이션, 일상 관리 기준

2. I.S. EN ISO 11135 Sterilization of Health-care Products - Ethylene Oxide - Requirements for the Development, Validation and Routine Control of a Sterilization Process for Medical Devices;  
IS EN ISO 11135 건강 관리 제품의 멸균 - EO - 의료기기 멸균 공정 개발, 밸리데이션, 일상 관리 기준
3. I.S. EN ISO 17665-1 Sterilization of Health Care Products - Moist Heat - Part 1: Requirements for the Development, Validation and Routine Control of a Sterilization Process for Medical Devices, and, ISO/TS 17665-2 Sterilization of health care products -- Moist heat -- Part 2: Guidance on the application of ISO 17665-1;  
IS EN ISO 17665-1 건강 관리 제품의 멸균 - 습열 - 파트 1: 의료기기 멸균 공정 개발, 밸리데이션, 일상 관리 기준, ISO/TS 17665-2 건강 관리 제품의 멸균 - 습열 - 파트 2: ISO 17665-1의 적용 가이드라인
4. I.S. EN ISO 11137-1 Sterilization of Health Care Products - Radiation - Part 1: Requirements for Development, Validation and Routine Control of a Sterilization Process for Medical Devices;  
IS EN ISO 11137-1 건강 관리 제품의 멸균 - 방사선 조사 - 파트 1: 의료기기 멸균 공정 개발, 밸리데이션, 일상 관리 기준
5. I.S. EN ISO 11137-2 Sterilization of Health Care Products - Radiation - Part 2: Establishing the Sterilization Dose;  
IS EN ISO 11137-2 건강 관리 제품의 멸균 - 방사선 조사 - 파트 2: 멸균 선량 확립
6. I.S. EN ISO 11137-3 Sterilization of Health Care Products - Radiation - Part 3: Guidance on Dosimetric Aspects.  
IS EN ISO 11137-3 건강 관리 제품의 멸균 - 방사선 조사 - 파트 3: 선량 측정 가이드라인

It is the responsibility of the manufacturer of the medicinal product, to ensure the quality, including sterility assurance, of containers. The site where QP certification of the finished product takes place, and other manufacturing sites which are

responsible for outsourcing this sterilisation activity, should have access to the necessary information to demonstrate the ongoing qualification status of suppliers of this sterilisation service. This may be checked during inspections of the manufacturer of the finished product. The Competent Authorities may also decide, based on risk, to carry out their own inspections at the sites where such sterilisation activities take place.

무균성 보증을 포함해 용기의 품질을 확인할 책임이 의약품 제조업체에게 있다. 최종 제품의 QP 증명이 일어나는 시설과 이 멸균 활동의 아웃소싱을 책임지는 기타 제조 시설이 멸균 서비스 공급업체의 지속적 적격성평가 상태를 증명하는 필수 정보에 접근할 수 있어야 한다. 최종 제품 제조업체의 실사 시에 이 부분을 점검할 수 있다. 또한 규제 기관은 리스크에 근거하여, 멸균 업무를 하는 시설을 실사하기로 결정할 수 있다.

### **Quality Dossier requirements**

#### **품질 문서 기준**

The following details regarding the sterilisation of the container components should be included in the quality dossier:

용기 자재의 멸균에 관해 다음과 같은 자세한 정보를 품질 문서에 기술한다.

1. The sterilisation method and sterilisation cycle;  
멸균 방법과 멸균 사이클
2. Validation of the sterilisation cycle if the sterilisation cycle does not use the reference conditions stated in the Ph. Eur.;  
유럽약전의 기준 조건을 따르지 않는 멸균 사이클인 경우, 멸균 사이클의 밸리데이션
3. The name and address of the site of sterilisation and, where available\*, details of GMP certification of the site.  
멸균 시설의 명칭과 주소, 그리고 가능한 경우에는 이 시설의 GMP 증명 정보

\* Where the container component is a CE-marked Class Is sterile device (e.g. sterile syringe), a declaration from the device manufacturer that the component is a Class Is sterile device, together with a copy of the certificate of conformity from the Notified Body will suffice. In the absence of a GMP certificate or declaration that the component is a CE-marked Class Is medical device, confirmation by finished

product manufacturer that the sterilisation process has been conducted and validated in accordance with the relevant ISO standards should be provided.

용기 자체가 CE 인증 클래스 Is 무균 의료기기(예, 무균 주사기)인 경우, 이 자체가 클래스 Is 무균 의료기기라는 의료기기 제조업체의 증명서와 인증 기관의 적합 증명서 사본을 제출하면 충분하다. GMP 증명서나 CE 인증 클래스 Is 의료기기 증명서가 없는 경우에는, 관련 ISO 기준에 따라 멸균 공정을 실시하고 밸리데이션을 했다는 최종 제품 제조업체의 확인서를 제출한다.

#### **4.3. 멸균 방법 선정(Selection of sterilisation method)**

Finished products intended to be sterile should be terminally sterilised in their final container whenever possible, as clearly stated in the Ph. Eur., general chapter 5.1.1. Similarly, active substances, excipients and containers when required to be sterile should be packed before they are sterilised whenever possible. When terminal sterilisation by heat is not possible, the application of an alternative method of terminal sterilisation, sterilising filtration and/or aseptic processing may be considered. It is recognised that terminal sterilisation processes utilising conditions other than the Ph. Eur. reference conditions may be developed to provide satisfactory SALs and such alternative processes may be acceptable when properly designed, validated and controlled.

무균 최종 제품을 가능하면 유럽약전 일반 규정 5.1.1에 명시된 바와 같이, 최종 용기 상태로 사후 멸균을 해야 한다. 마찬가지로 무균 활성 성분, 첨가제, 용기를 가능하면 포장한 상태로 멸균한다. 가열 사후 멸균이 가능하지 않으면, 다른 사후 멸균 방법, 제균 여과, 및/또는 무균 공정을 고려할 수 있다. 유럽약전에 규정된 기준 조건 이외의 다른 조건을 채택한 사후 멸균 공정을 개발해 적합한 SAL을 달성할 수 있으며, 적절하게 설계하고 밸리데이션하고 관리하는 경우에 이와 같은 대체 방법을 인정할 수 있다.

If a sterilisation process using principles other than those described in the Ph. Eur. (steam, dry heat, ionising radiation, gas sterilisation and sterilising filtration) is intended to be used for the sterilisation of an active substance, excipient, container or finished product, the applicant may consider seeking scientific advice regarding the acceptability of the method and the documentation required.

유럽약전에 기술된 것(스팀, 건열, 이온화 방사선, 가스 멸균, 제균 여과) 이외의 다른 원리에 따른 멸균 공정을 활성 성분, 첨가제, 용기 또는 최종 제품 멸균에 사용하고자 한다면, 그 방법의 적합성과 필요 문서에 대한 과학적 조언 신청을 고려할 수 있다.

During the manufacturer's evaluation of whether a terminal sterilisation cycle is possible, substantial efforts should be made to enable terminal sterilisation. If the active substance or another component of the finished product is shown to degrade significantly or an impurity limit is exceeded during shelf-life under even the least stressful terminal sterilisation conditions, the efforts made to develop a formulation and container capable of undergoing terminal sterilisation should be presented in the development section. Such efforts could be selection of optimal pH, choice of excipients (qualitative and quantitative), container, optimisation of sterilisation method and manufacturing conditions.

사후 멸균 사이클의 가능성을 제조회사가 평가할 때, 사후 멸균을 가능하게 하기 위하여 최대한 노력해야 한다. 가장 스트레스가 적은 사후 멸균 조건에서 최종 제품의 활성 성분이나 기타 성분이 유의미하게 분해되거나 유효 기간 동안 불순물 기준을 벗어나는 경우에는, 사후 멸균이 가능한 제제와 용기를 개발하기 위한 연구 결과를 개발 부분에 기술한다. 이와 같은 연구 활동의 예로는 최적 pH 선정, 첨가제 선택(양적/질적), 용기, 멸균 방법 최적화, 제조 조건 등이 있다.

In case of medicinal products containing highly sensitive active substances, (e.g. proteins or other heat labile biological substance), where it is well known that terminal sterilisation is not possible, a justification based on a scientific rationale is generally acceptable and further justification of the choice of aseptic processing discussed later in section 4.3 may not be needed.

사후 멸균이 가능하지 않은 것으로 알려진 상당히 민감한 활성 성분(예, 단백질 또는 기타 열 민감성 생물학적 성분)을 함유하는 의약품인 경우, 과학적 근거에 따른 타당성 제시를 일반적으로 인정하며, 4.3항에서 설명하는 무균 공정 선택의 타당성을 추가로 제시할 필요가 없다.

The principles for the choice of sterilisation process for finished products and containers are presented in the form of decision trees in section 5 of this guideline. The principles of the decision trees may also be applied for the sterilisation of active substances and excipients.

최종 제품과 용기의 멸균 공정을 선택하는 원칙이 이 문서의 5항에 의사 결정도 형식으로 정리되어 있다. 이 의사 결정도의 원칙을 활성 성분과 첨가제의 멸균에도 적용할 수 있다.

For finished products where terminal sterilisation is not possible and aseptic

processing is proposed, the decision trees should be applied to individual components or mixtures of components in the formulation. An impact on the shelf-life or storage conditions caused by a terminal sterilisation process is not in itself a reason to exclude terminal sterilisation, unless the new storage condition or shelf-life would cause significant problems for the user.

사후 멸균이 가능하지 않고 무균 공정을 적용할 예정인 최종 제품인 경우, 의사 결정도를 제제의 각 성분 또는 성분 혼합물에 적용한다. 새로운 보관 조건이나 유효 기간이 사용자에게 중대한 문제를 유발하지 않는다면, 사후 멸균 공정이 유효 기간이나 보관 조건에 미치는 영향 자체가 사후 멸균을 배제할 이유가 되지 못한다.

Terminal sterilisation should not be ruled out purely on the basis of an increase in degradation products above the qualification thresholds in ICH Q3A/VICH GL10 (active substances), ICH Q3B/ VICH GL11 (finished products) or the impurity limits in ICH M7 for products in the scope of that guideline without additional justification. If impurities are either metabolites or are generated at levels already qualified, then terminal sterilisation is still considered feasible. However, if the degradation products are not qualified at the level at which they occur, then sterile filtration and aseptic processing may be selected. For medicinal products for human use impurities which occur above the identification threshold should be specified in the finished product specification.

추가적인 타당성 평가 없이 ICH Q3A/VICH GL10(활성 성분), ICH Q3B/VICH GL11(최종 제품)의 적격성평가 한계 기준, 또는 ICH M7의 불순물 기준(이 가이드라인의 적용 범위에 속하는 제품) 이상의 분해 산물 증가에 근거하여 사후 멸균 공정을 배제해서는 안 된다. 불순물이 대사산물이거나 일반적으로 적격성평가 수준으로 발생한다면, 사후 멸균이 여전히 타당하다고 볼 수 있다. 하지만 분해산물의 발생 수준에서 적격하지 않으면, 제균 여과와 무균 공정을 선택할 수 있다. 사람 의약품인 경우에 확인 한계 기준 이상의 불순물을 최종 제품 규격에 명시해야 한다.

The risk induced by the degradation should be balanced by the risk induced with an aseptic manufacturing method, also taking in account the posology of the finished product and the nature of the degradation products. Attempts to find terminal sterilisation conditions adjusted to give acceptable impurity levels based on degradation mechanisms of the active substance and the actual bioburden should be described in the quality dossier.

분해에 의한 리스크와 무균 제조 방법에 따른 리스크를 비교하여 평가하며, 최종 제품의

용법과 분해 산물의 특성도 고려한다. 실제 바이오버튼과 활성 성분의 분해 메커니즘에 근거해 허용 불순물 수준에 맞춰 사후 멸균 조건을 조정하기 위하여 추진했던 연구 결과를 품질 문서에 기술한다.

In certain cases, as described in the bullet points below, the use of aseptic processing may be accepted, even if the formulation itself can be terminally sterilised. The approach should be clearly documented, explained and scientifically justified. Such cases could be justified by:

아래 항목에 기술한 바와 같이, 제제 자체가 사후 멸균이 가능한 경우라도 무균 공정이 인정되는 상황도 있다. 명확하게 문서화하고 설명하며 과학적 타당성을 제시한다. 다음과 같은 경우에 이 방식이 타당하다고 볼 수 있다.

- User benefit provided by a container that cannot be terminally sterilised such as:

다음과 같이 사후 멸균이 가능하지 않은 용기가 제공하는 사용자 유익성.

- Eye drop containers enabling administration of single drops to the eye;  
눈에 점적 투여할 수 있는 안약 용기.
- Containers enabling non parenteral multi-dose preservative free medicinal products for human use;  
비주사 다회 투여 용량 무보존제 사람 의약품이 가능한 용기.
- Enhanced ease of administration;  
투여 용이성 향상.
- Safer handling of toxic products, for instance plastic vials instead of glass vials for cytotoxic medicinal products.  
독성 제품의 안전한 취급: 예, 세포 독성 의약품: 유리 바이알 대신 플라스틱 바이알 사용.

The choice to use a heat-labile container cannot in itself be the sole reason for not applying a terminal sterilisation process and alternative materials should be investigated. Thus, a discussion regarding the efforts made to develop a container that may be terminally sterilised should be included.



열에 민감한 용기를 사용하기로 선택한 것 자체가, 사후 멸균 공정을 적용하지 못하는 유일한 이유가 될 수 없으며, 다른 재질을 조사해야 한다. 그러므로 사후 멸균이 가능한 용기의 개발 활동을 기술해야 한다.

- Enabling as long a shelf-life as possible for radiopharmaceutical medicinal products with a shelf-life of less than one week.

유효 기간이 1주일 미만인 방사성 의약품인 경우에 유효 기간을 최대한 연장.

The acceptability of aseptic processing should be based on the application of the decision tree and a risk assessment. The bullet points below are not intended to be used to justify aseptic processing as such, but are only intended to provide guidance on issues that are considered when evaluating the acceptability of a sterilisation or aseptic processing. Considerations include (but are not limited to):

리스크 평가 결과와 의사 결정도 적용 결과에 근거하여 무균 공정이 적절한지 결정한다. 아래 항목은 무균 공정의 타당성을 제시하기 위한 것이 아니며, 단지 멸균 또는 무균 공정의 적합성 평가 시에 고려해야 할 사항에 대한 가이드라인을 제시하기 위한 것이다. 다음 항목을 포함하되 이에 국한하지 않고 고려한다.

- Evidence that the proposed container with enhanced user benefits is fit for purpose;  
사용자 유익성이 강화된 예정 용기가 목적에 적합함을 보여주는 증거.
- Stability of the active substance, the degradation mechanism(s) and the toxicity of impurities formed during the sterilisation process;  
멸균 공정 시에 형성된 불순물의 독성, 분해 메커니즘, 활성 성분 안정성.
- The volume to be administered per dose.  
투여 용량별 투여량.

In conclusion, the justification for the chosen sterilisation or aseptic processing should include a thorough benefit risk evaluation and it should be demonstrated that suitable development efforts have been made.

결론적으로 철저한 유익성-위험성 평가 결과를 포함하여 멸균 또는 무균 공정의 타당성을 증명하며, 개발 활동을 적합하게 했음을 제시해야 한다.

For advanced therapy medicinal products, the microbiological quality of all components, process equipment and the aseptic techniques of the manufacturing processes are of utmost importance when the finished product cannot be sterilised. For those medicinal products that cannot be sterilised, such as cell based medicinal products, a detailed risk assessment with regards to microbial contamination should be provided. A risk based approach is already foreseen for these ATMP (see Guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced therapy medicinal products, EMA/CAT/CPWP/686637/2011).

ATMP인 경우에 최종 제품을 멸균할 수 없으므로 모든 원자재의 미생물학적 품질, 공정 설비, 제조 공정의 무균 기법이 특히 중요하다. 멸균할 수 없는 의약품(예, 세포 기반 의약품)인 경우에, 미생물 오염과 관련하여 구체적인 리스크 평가 결과를 제출한다. ATMP 제품에 적용되는 리스크 기반 방식에 관한 문서가 이미 발행되었다(첨단 치료 의약품에 적용되는 디렉티브 2001/83/EC의 부록 I, 파트 IV에 따른 리스크 기반 방식에 관한 가이드라인(EMA/CAT/CPWP/686637/2011) 참조).

## **5. 의사 결정도(Decision trees)**

The decision trees in Figures 1 and 2 are intended to assist in the selection of the optimal sterilisation method taking into account the various issues to be considered. When moving down the decision trees, the methods generally show a decreasing assurance of sterility and therefore, the first feasible option should normally be chosen.\* The decision trees have been elaborated primarily for finished products containing chemical active substances, but may be applicable also to other types of products (including active substance and excipients). Figure 3 provides the corresponding information for empty containers. The decision tree is not applicable to sterile empty containers that are CE marked medical devices. In the case of biological products, an alternative approach may be appropriate.

그림 1과 2의 의사 결정도는 다양한 요소를 고려하여 최적의 멸균 방법을 선정하는데 도움을 주기 위한 것이다. 의사 결정도를 따라 내려가면, 일반적으로 무균성 보증 수준이 감소된다. 그러므로 첫 번째로 가능한 방법을 선택하는 것이 바람직하다. 의사 결정도는 주로 화학 활성 성분을 함유하는 최종 제품을 대상으로 만들었다. 하지만 다른 종류의 제품(활성 성분과 첨가제 포함)에도 적용될 수 있다. 그림 3은 빈 용기에 대한 것이다. 이 의사 결정도는 CE 인증 의료 기기에 해당되는 무균 빈 용기에 적용되지 않는다. 생물학적 제품인 경우에는 다른 방법이 적절할 수 있다.

\* While sterilisation by heat and sterilisation by ionising irradiation provide the same assurance of sterility, sterilisation by heat has lower risk (e.g. radiolysis impurities) and is more easily controlled than sterilisation by ionising irradiation. For these reasons, heat is given priority over ionising irradiation in the decision trees.

가열 멸균과 이온화 방사선 조사 멸균 방법이 동일하게 무균성을 보증하지만, 이온화 방사선 조사 멸균 방법보다 가열 멸균 방법이 리스크가 더 낮고(예, 방사선 분해 불순물) 관리가 더 용이하다. 그렇기 때문에 의사 결정도에서 이온화 방사선 조사보다 가열 방법이 더 우선한다.

gmpeye

Figure 1 Decision tree for sterilisation choices for aqueous products

그림 1. 수성 제품의 멸균 방법 선택을 위한 의사 결정도

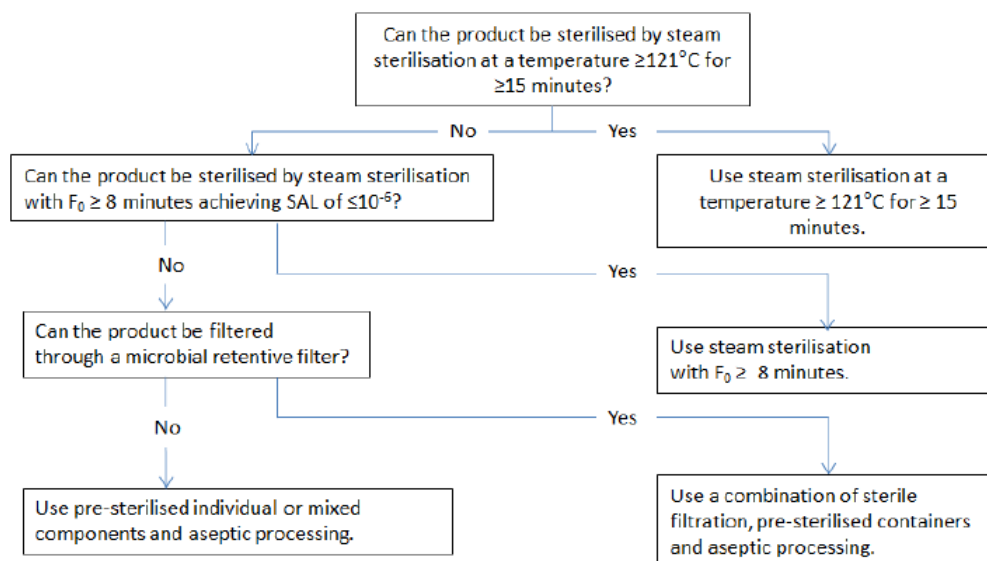


Figure 2 Decision tree for sterilisation choices for dry powder products, non-aqueous liquid or semi-solid products

그림 2. 건조 분말 제품, 비수성 액체 또는 반고형 제품의 멸균 방법 선택을 위한 의사 결정도

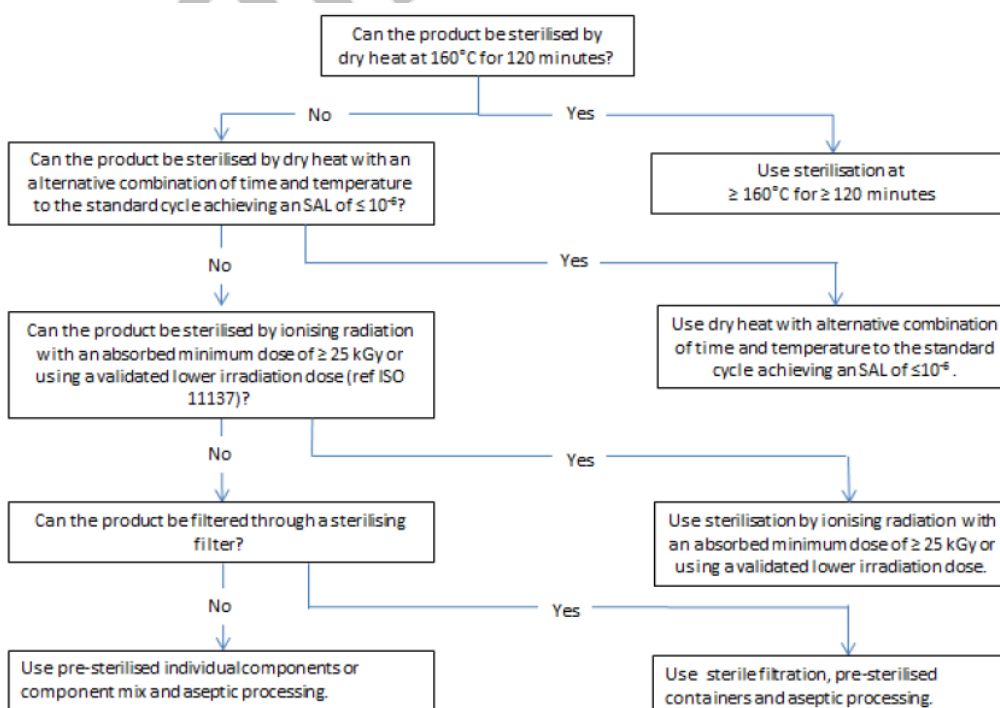
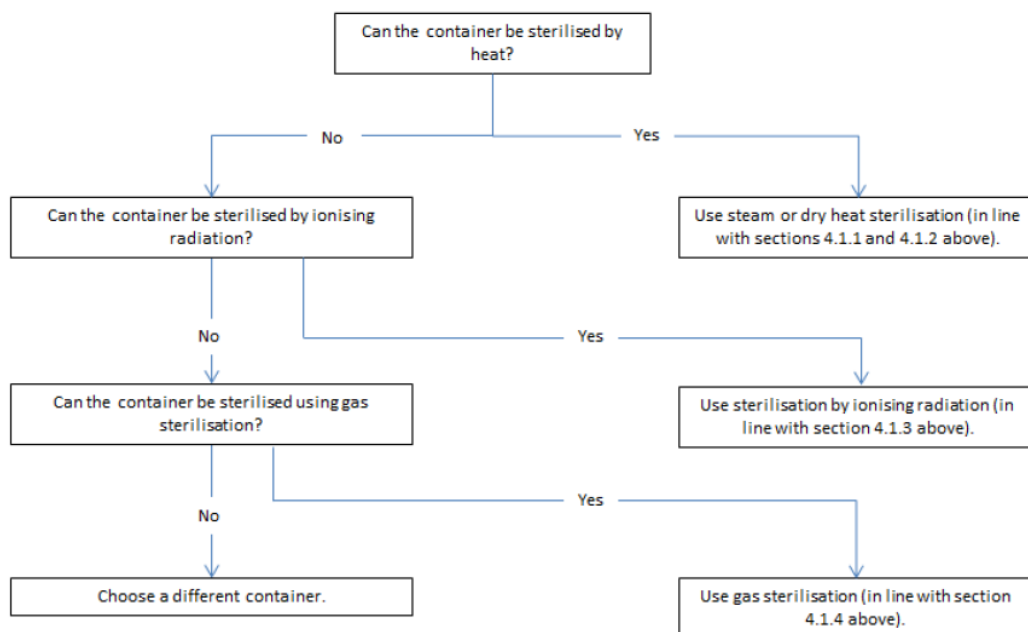


Figure 3 Decision tree for sterilisation choices for containers

그림 3. 용기의 멸균 방법 선택을 위한 의사 결정도



## 6. 용어 정의(Definitions)

<p>Aseptic processing 무균 공정</p>	<p>A process performed maintaining the sterility of a product that is assembled from components, each of which has been sterilised by steam, dry heat, ionizing radiation, gas or sterile filtration. This is achieved by using conditions and facilities designed to prevent microbiological contaminants.</p> <p>각기 스팀, 건열, 이온화 방사선 조사, 가스 또는 제균 여과에 의해 멸균 처리한 원자재를 조합해 제조되는 제품의 무균성을 유지하며 진행되는 공정. 미생물 오염을 방지하도록 설계된 시설과 조건에서 무균 공정을 실시한다.</p>
<p>Bioburden 바이오버든</p>	<p>The total number of micro-organisms associated with a specific item prior to any sterilisation or bioburden reduction step.</p> <p>멸균 또는 바이오버든 감소 단계 이전의 특정 물품과 관련이 있는 미생물의 수.</p>
<p>Biological indicator 생물학적 인디케이터</p>	<p>Biological indicators are test systems containing viable microorganisms (usually spores of bacteria) that provide a defined challenge to verify the required effectiveness of a specified sterilisation process.</p> <p>생물학적 인디케이터는 살아있는 미생물(일반적으로 세균 포자)을 함유하며, 일정한 챌린지를 가하여 특정 멸균 공정의 효과를 확인하는데 사용되는 시험계이다.</p>
<p>CFU(Colony Forming Unit)</p>	<p>A microbiological term that describes the formation of a single macroscopic colony after the introduction of one or more micro-organisms to microbiological growth media. One colony forming unit is expressed as 1 CFU.</p> <p>미생물 성장 배지에 1개 이상의 미생물이 도입되어 단일 콜로니가 형성되는 경우를 의미하는 미생물학적 용어. 1개 콜로니 형성 단위를 1 CFU라 한다.</p>
<p>CQA(Critical Quality Attribute)</p>	<p>A physical, chemical, biological or microbiological property or characteristic that should be within an appropriate acceptance criteria, range, or distribution to ensure the desired product quality</p> <p>바람직한 제품 품질을 확보하기 위해, 적절한 허용 기준, 범위</p>

	또는 분포 이내여야 하는 물리적, 화학적, 생물학적 또는 미생물학적 특징이나 특성.
Depyrogenation 발열성 물질 제거	A process used to destroy or remove pyrogens (e.g. endotoxins). 발열성 물질(예, 엔도톡신)을 파괴하거나 제거하는 공정.
D-value (decimal reduction value) D 값(1/10 감소 값)	The value of a parameter of sterilisation (duration or absorbed dose) required to reduce the number of viable organisms to 10 percent of the original number. It is only of significance under precisely defined experimental conditions. $D_{121}$ is the D-value of the relevant spores at 121°C. 활성 미생물의 수를 10%까지 감소시키는데 필요한 멸균 파라미터(기간 또는 흡수 선량)의 값. 정확하게 규정한 실험 조건에서만 의미가 있다. $D_{121}$ 은 121°C에서 관련 포자의 D 값을 의미한다.
$F_0$ value $F_0$ 값	The $F_0$ value of a saturated steam sterilisation process is the lethality expressed in terms of the equivalent time in minutes at a temperature of 121°C delivered by the process to the load in its container with reference to micro-organisms possessing a theoretical Z-value of 10. 포화 스팀 멸균 공정의 $F_0$ 값은 이론 Z 값이 10인 미생물에 관하여 용기에 담긴 상태인 적재물에 멸균 공정이 전달하는 121°C의 온도에서 등가 시간(분)으로 나타낸 치사율을 의미한다.
Filling time 충전 시간	The time used to fill a bulk product into containers until the container is closed or, in the case of a product which is lyophilized after filling, until the lyophilisation chamber is closed. 용기가 밀봉되거나 충전 이후에 동결 건조되는 제품인 경우에 동결 건조 챔버가 닫힐 때까지, 벌크 제품을 용기에 충전하는 시간.
Holding time 유지 시간	The time between two process steps. 2개 공정 단계 사이의 시간.
Immunological veterinary medicinal product	A veterinary medicinal product administered to animals in order to produce active or passive immunity or to diagnose the state of immunity.

면역학적 동물 의약품	능동 또는 수동 면역을 확보하거나 면역 상태를 진단하기 위해 동물에 투여되는 동물 의약품.
Lethal (process) 치사(공정)	A process that kills the microorganisms exponentially. 미생물을 지수적으로 사멸시키는 공정.
Overkill sterilisation 오버킬 멸균	A process with a lethality of $F_{0BIO} > 12$ minutes. For example a process that provides at least a 12 log reduction of biological indicator microorganisms having a minimum D value of 1 minute. 치사율이 $F_{0BIO} > 12$ 분인 공정. 예) 최소 D 값이 1분인 생물학적 인디케이터 미생물을 최소 12로그 감소시키는 공정.
Ph. Eur. sterilisation reference conditions 유럽약전 멸균 기준 조건	The reference conditions for sterilisation specified in Ph. Eur. 5.1.1, i.e. terminal steam sterilisation at $\geq 121^{\circ}\text{C}$ for 15 min, terminal dry heat sterilisation at $\geq 160^{\circ}\text{C}$ for $\geq 2$ h or terminal ionising radiation of 25 kGy. 유럽약전 5.1.1에 규정된 멸균 조건: 사후 스팀 멸균 $\geq 121^{\circ}\text{C}$ , 15분, 사후 건열 멸균 $\geq 160^{\circ}\text{C}$ , $\geq 2$ 시간, 사후 이온화 방사선 조사 25 kGy.
Post-aseptic processing terminal heat treatment 무균 공정 이후 사후 열처리	A terminal moist heat process employed after aseptic processing which has been demonstrated to provide a SAL $\leq 10^{-6}$ , but where the requirements of steam sterilisation (for example, $F_0 \geq 8$ min) are not fulfilled. $SAL \leq 10^{-6}$ 이 증명되었으나 스팀 멸균 기준(예, $F_0 \geq 8$ 분)은 충족되지 않은, 무균 공정 이후 사후 습열 공정.
SAL	Sterility Assurance Level. The SAL for a given sterilisation process is expressed as the probability of micro-organisms surviving in a product item after exposure to the process. An SAL of $10^{-6}$ , for example, denotes a probability of not more than 1 non-sterile item in $1 \times 10^6$ sterilised items of the final product. 무균성 보증 수준. 특정 멸균 공정의 SAL은 해당 공정에 노출된 이후 제품에 미생물이 생존할 확률에 해당된다. 예를 들어 $10^{-6}$ 의 SAL은 멸균한 최종 제품 $1 \times 10^6$ 가운데 비무균 제품이 1개 이하일 확률을 의미한다.
Slowest to heat locations	Location in the load that remains coldest or where the temperature is raising slowest during the sterilisation



가장 느리게 가열되는 지점	<p>process. It could, in a figurative sense, also be used for other sterilisation methods for the location in the load achieving the lowest level of sterilising energy.</p> <p>적재물에서 가장 차가운 상태로 유지되는 지점 또는 멸균 과정에서 온도가 가장 느리게 상승하는 지점. 비유적인 의미에서, 다른 멸균 방법에서도 적재물 가운데 가장 낮은 멸균 에너지가 확보되는 지점을 의미하는 용어로 사용할 수 있다.</p>
Steam sterilisation 스팀 멸균	<p>Reference is made to the description in Ph. Eur. 5.1.1.</p> <p>유럽약전 5.1.1 참조.</p>
Sterilisation 멸균	<p>A suitably designed, validated and controlled process that inactivates or removes viable microorganisms in a product until sterility is obtained.</p> <p>무균성이 확보될 때까지 제품에 존재하는 활성 미생물을 불활화하거나 제거하는, 적합하게 설계하여 밸리데이션하고 관리하는 공정.</p>
Sterility 무균	<p>Sterility is the absence of viable microorganisms, as defined by a sterility assurance level equal to or less than <math>10^{-6}</math>. The inactivation of microorganisms by physical or chemical means follows an exponential law; thus there is always a finite statistical probability that a micro-organism may survive the sterilising process. For a given process, the probability of survival is determined by the number, types and resistance of the microorganisms present and by the environment in which the organisms exist during treatment.</p> <p>무균은 활성 미생물이 없는 상태이며, <math>10^{-6}</math> 이하의 무균성 보증 수준으로 정의한다. 물리적 또는 화학적 수단에 의한 미생물의 불활화는 지수 법칙을 따른다. 그러므로 미생물이 멸균 공정을 견디고 살아남을 통계적 확률이 일정하게 존재한다. 특정 공정에서 생존 확률은 처리 기간에 미생물이 존재하는 환경과 미생물의 수, 종류, 저항성에 따라 결정된다.</p>
TAMC	<p>Total aerobic microbial count: The total aerobic microbial count (TAMC) is considered to be equal to the number of CFU found using casein soya bean digest agar.</p> <p>총 호기성 미생물 수. TAMC는 SCD 한천 배지에서 검출된 CFU의 수에 해당된다.</p>

Terminal process 사후 처리 공정	<p>A process where a finished product is processed in its primary container, for example terminal sterilisation or post-aseptic processing terminal heat treatment.</p> <p>일차 용기 상태인 최종 제품을 처리하는 공정. 예) 사후 멸균 또는 무균 공정 이후 사후 열처리.</p>
Validation 밸리데이션	<p>Establishing documented evidence that provides a high degree of assurance that a specific process will consistently produce a product meeting its predetermined specifications and quality attributes.</p> <p>특정 공정이 사전 설정 규격과 품질 기준에 부합하는 제품을 일관되게 생산할 수 있음을 높은 수준으로 보증하는 증거 문서 확보.</p>
Worst case 최악의 경우	<p>A set of conditions encompassing upper and lower processing limits and circumstances, including those within standard operating procedures, that pose the greatest chance of process or product failure (when compared to ideal conditions). Such conditions do not necessarily induce product or process failure.</p> <p>SOP 이내 조건을 포함하여, 공정 또는 제품 이상 발생 가능성이 가장 큰(이상적인 조건과 비교해), 상한/하한 공정 기준과 상황을 포괄하는 조건. 이와 같은 조건에서 반드시 제품 또는 공정 이상이 나타나야 하는 것은 아니다.</p>
z-value Z 값	<p>The z-value is the change in temperature required to alter the D-value by a factor of 10.</p> <p>Z 값은 D 값을 10의 비율로 변화시키는데 필요한 온도 변화를 의미한다.</p>

## **7. 참고 문헌(References)**

Decision trees for the selection of sterilisation methods, CPMP/QWP/054/98;

Note for Guidance: Development Pharmaceuticals for veterinary medicinal products:  
Decision tree for the selection of sterilisation methods, EMEA/CVMP/065/99;

Note for guidance on manufacture of the finished dosage form, CPMP/QWP/486/95;

Note for Guidance: Manufacture of the finished dosage form, EMEA/CVMP/126/95;

ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development,  
EMA/CHMP/ICH/167058/2004;

European Pharmacopoeia general chapter 5.1.1 'Methods of preparation of sterile products';

Note for Guidance: Virus validation studies: the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses,  
EMA/CPMP/BWP/268/95;

Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use, as amended;

Directive 2001/82/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to veterinary medicinal products, as amended;

Guideline on real time release testing (formerly Guideline on parametric release),  
EMA/CHMP/QWP/811210/2009-Rev1;

Guideline on Parametric release, EMEA/CVMP/QWP/339588/2005;

EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines;

European Pharmacopoeia general chapter 5.1.5 'Application of the F0 concept to steam sterilisation of aqueous preparations';

European Pharmacopoeia general chapter 5.1.2 'Biological indicators and related microbial preparations used in the manufacture of sterile products';

NfG on The use of Ionisation Radiation in the Manufacture of Medicinal products 3AQ4A;

EN/ISO 11137, Sterilisation of health care products – Radiation;

ICH guideline M7 on assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk (EMA/CHMP/ICH/83812/2013);

European Pharmacopoeia general chapter 5.1.7 'Viral Safety'

Human cell-based medicinal products, EMEA/CHMP/410869/2006

Questions and Answers on allogenic stem cell-based products for veterinary use: specific questions on sterility EMA/CVMP/ADVENT/751229/2016

Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products, EMA/CAT/80183/2014

I.S. EN ISO 20857 Sterilization of health care products - dry Heat - Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices

I.S. EN ISO 11135 Sterilization of health-care products - Ethylene Oxide - Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices

I.S. EN ISO 17665-1 Sterilization of health care products - Moist heat - Part 1:

Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices

ISO/TS 17665-2 Sterilization of health care products -- Moist heat -- Part 2: Guidance on the application of ISO 17665-1

I.S. EN ISO 11137-1 Sterilization of health care products - Radiation - Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices

I.S. EN ISO 11137-2 Sterilization of health care products - Radiation - Part 2: Establishing the sterilization dose

I.S. EN ISO 11137-3 Sterilization of health care products - Radiation - Part 3: Guidance on dosimetric aspects of development, validation and routine control

ICH Q3A (R2) Impurities in new drug substances, CPMP/ICH/2737/99

ICH Q3B (R2) Impurities in New Drug Products, CPMP/ICH/2738/99;

VICH GL10 Impurities in new veterinary drug substances, CVMP/VICH/837/99 Rev.1

VICH GL11 Guideline on impurities in new veterinary medicinal products, EMEA/CVMP/VICH/838/99 Rev.1.

Guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced therapy medicinal products, EMA/CAT/CPWP/686637/2011).