



2020년 7월 20일

EMA/CHMP/CVMP/QWP/496873/2018

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP)

### 제약 용수 품질 가이드라인

#### [Guideline on the Quality of Water for Pharmaceutical Use]

Draft agreed by Quality Working Party	7 June 2018
Adopted by CHMP for release for consultation	28 June 2018
Adopted by CVMP for release for consultation	19 July 2018
Start of public consultation	15 November 2018
End of consultation (deadline for comments)	15 May 2019
Agreed by GMDP IWG	5 March 2020
Agreed by BWP	18 March 2020
Agreed by QWP	6 May 2020
Adopted by CHMP for publication	28 May 2020
Adopted by CVMP for publication	18 June 2020
Date for coming into effect	1 February 2021

This guideline replaces the Note for guidance on quality of water for pharmaceutical use (CPMP/QWP/158/01 EMEA/CVMP/115/01) and CPMP Position Statement on the Quality of Water used in the production of Vaccines for parenteral use (EMA/CPMP/BWP/1571/02 Rev.1).

<b>Keywords</b>	Guideline, water for injections, purified water, Ph. Eur.
-----------------	---

## Guideline on the Quality of Water for Pharmaceutical Use

## 목차

## 요약(Executive summary)

1. 서론(배경)(Introduction (background))
2. 적용 범위(Scope)
3. 법적 근거(Legal basis)
4. 유럽약전 기준(Requirements of the European Pharmacopoeia)
  - 4.1. 음용수(Potable Water)
  - 4.2. 주사용수(Water for Injections, WFI)
  - 4.3. 정제수(Purified Water)
  - 4.4. 추출물 조제 용수(Water for preparation of extracts)
5. 제약 용수의 품질(Quality of Water for Pharmaceutical Use)
  - 5.1. 최종 제제에 첨가제로 사용되는 용수(Water present as an excipient in the final formulation)

Table 1: 무균 의약품(Sterile Medicinal Products)

Table 2: 비무균 의약품(Non-sterile Medicinal Products)
  - 5.2. 최종 제제에 첨가제로 사용되는 용수를 제외하고, 활성 성분과 의약품 제조에 사용되는 용수(Water used during manufacture of active substances and medicinal products excluding water present as an excipient in the final formulation)

Table 3: 활성 성분 제조에 사용되는 용수(Water used during the manufacture of Active Substances (AS))

Table 4: 의약품 제조에 사용되지만 최종 제제에 존재하지 않는 용수(Water used during manufacture of medicinal products but not present in the final formulation)
  - 5.3. 설비, 용기, 마개 세척/린스용 용수(Water used for cleaning/rinsing of equipment, containers and closures)

Table 5: 세척/린스 용수(Water used for cleaning/rinsing)

## 참고 문헌

**요약(Executive summary)**

This guideline replaces the Note for Guidance on quality of water for pharmaceutical use (CPMP/QWP/158/01, EMEA/CVMP/115/01) originally adopted in May 2002, and the CPMP Position Statement on the Quality of Water used in the production of Vaccines for parenteral use (EMA/CPMP/BWP/1571/02 rev.1).

이 문서는 2002년 5월 채택한 "제약 용수 품질 가이드라인(CPMP/QWP/158/01, EMEA/CVMP/115/01)"과 주사 경로 투여 백신 생산에 사용되는 용수의 품질에 관한 CPMP 입장문(EMA/CPMP/BWP/1571/02 rev.1)을 대체한다.

The note for guidance has been updated to reflect the following changes in the European Pharmacopoeia:

다음과 같은 유럽약전의 변경을 반영해 개정되었다.

- revised monograph for Water for Injections (0169) allowing the possibility to use methods other than distillation for producing water of injectable quality;  
WFI(0169) 모노그래프 개정: 주사 가능 품질의 용수를 증류 이외에 다른 방법으로 생산할 수 있도록 허용.
- new monograph for Water for preparation of extracts (2249);  
추출물 조제 용수에 대한 새로운 모노그래프(2249).
- suppression of the monograph for Water, highly purified (1927).  
고도 정제수 모노그래프 삭제(1927)

The guideline has also been updated to reflect current expectations for the minimum acceptable quality of water used in the manufacture of active substances and medicinal products for human and veterinary use.

또한 사람 의약품과 동물 의약품, 그리고 활성 성분 제조에 사용되는 용수의 최소 허용 품질에 대한 현행 기대 기준을 반영하여 이 문서를 개정했다.

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

Water is one of the major utilities used by the pharmaceutical industry. It may be present as an excipient or used for reconstitution of products, during synthesis, during production of the

finished product or as a cleaning agent for rinsing vessels, equipment, primary packaging materials, etc.

물은 제약 산업에서 사용되는 주요 유틸리티 가운데 하나이다. 첨가제나 제품 복원 용도로 사용되고, 합성이나 최종 제품 생산 시에 사용되기도 하며, 각종 용기, 설비, 일차 포장 자재 등의 세척에도 사용된다.

Different grades of water quality are required depending on the different pharmaceutical uses. Control of the quality of water, in particular the microbiological quality, is a major concern and the pharmaceutical industry devotes considerable resource to the development and maintenance of water purification systems.

용도에 따라 용수 품질 등급이 다양하다. 용수 품질 관리, 특히 미생물학적 품질 관리가 매우 중요하며, 용수 정제 시스템 개발과 유지 관리에 제약 업계가 상당한 자원을 투자하고 있다.

The European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) provides quality standards for grades of water for pharmaceutical use including Water for Injections (WFI), Purified Water and Water for preparation of extracts.

주사용수(WFI), 정제수, 추출물 조제 용수를 포함해 각종 등급의 제약 용수에 대한 품질 기준이 유럽약전에 규정되어 있다.

Until April 2017, the production of Water for Injections (WFI) had been limited to production by distillation only. Following extensive consultation with stakeholders, the Ph. Eur. monograph for Water for Injections (0169) was revised in order to allow the production of WFI by a purification process equivalent to distillation, such as reverse osmosis, which may be single-pass or double-pass, coupled with other appropriate techniques such as electro-deionisation, ultrafiltration or nanofiltration. The revised monograph was published in the Ph. Eur. Supplement 9.1 and became effective on 1 April 2017.

2017년 4월까지 증류 방법에 의한 WFI 생산만 인정되었다. 하지만 이해관계자와 광범위한 협의를 거쳐, EDI, 한외 여과 또는 나노 여과 등 다른 적절한 기법과 결합하여 단일 패스 또는 이중 패스로 실시하는 역삼투 같은 증류와 동등한 정제 공정으로 WFI를 생산할 수 있게 허용하는 방향으로 유럽약전의 WFI 모노그래프(0169)를 개정했다. 개정된 모노그래프가 유럽약전 추보 9.1을 통해 발표되었고, 2017년 4월 1일에 시행되었다.

This change brings the Ph. Eur. more closely in line with the US Pharmacopeia and the Japanese Pharmacopoeia, allowing production of WFI by distillation or by a purification

process proven "equivalent or superior to distillation", and "by distillation or by reverse osmosis and/or ultrafiltration", respectively.

이와 같은 변경에 따라 각기 증류 또는 "증류와 동등하거나 더 우수한" 것으로 증명된 정제 공정에 의한 WFI 생산과 "증류 또는 역삼투 및/또는 한외 여과"에 의한 WFI 생산을 허용하는 USP 및 JP와 유럽약전이 더욱 조화되었다.

In addition, the Ph. Eur. Commission has adopted a new policy for the test for bacterial endotoxins, reflected in the revision of general chapter 5.1.10 Guidelines for using the test for bacterial endotoxins and the general monograph for Substances for pharmaceutical use (2034). As a consequence, new monographs for substances for pharmaceutical use will no longer include the test for bacterial endotoxins (with possible exceptions). This aspect is now covered by the general monograph, which includes recommendations for establishing limits and information on how to evaluate the pyrogenicity of substances and where, according to the monographs on Parenteral preparations (0520) and Preparations for irrigation (1116), the requirements apply to the finished product.

이외에도 유럽약전 위원회는 세균 엔도톡신 시험에 대한 새로운 방침을 채택했고, 이 방침을 반영해 총칙 5.1.10 "세균 엔도톡신 시험에 관한 가이드라인"과 공통 모노그래프 "제약용 성분"(2034)을 개정했다. 이에 따라 앞으로 세균 엔도톡신 시험이 제약용 성분의 새로운 모노그래프에 포함되지 않는다(일부 예외 가능). 성분의 발열성 평가 방법에 관한 정보와 기준 설정에 대한 권고 사항, 그리고 "주사 제제"(0520)와 "관류 제제"(1116) 모노그래프에 따라 이 기준이 최종 제품에 적용되는 상황이 정리된 공통 모노그래프에서 이 부분을 다룬다.

The opportunity has also been taken to update terminology and requirements to reflect current expectations.

또한 현행 기대 기준을 반영해 용어와 기준을 업데이트했다.

## 2. 적용 범위(Scope)

This document is intended to provide guidance to the industry on the pharmaceutical use of different grades of water in the manufacture of active substances and medicinal products for human and veterinary use and should be considered for new marketing authorisation applications, as well as any relevant variation application to existing marketing authorisations. 이 문서는 사람 의약품과 동물 의약품, 그리고 활성 성분 제조에 사용되는 여러 가지 등급의 제조 용수에 대한 가이드라인을 제공하기 위한 것이며, 신규 판매 허가 신청과 기존

판매 허가 신청의 관련 변경 신청 시에 고려해야 한다.

This guidance also applies to Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs). Where applicable, guidance is provided to include preparation of critical starting materials such as viral vectors and on cell based medicinal products where terminal sterilisation is not possible. For additional specific guidance for Advanced Therapy Medicinal Products, applicants and manufacturers are advised to consult the EC guidelines on Good Manufacturing Practice (GMP) specific to Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs).

또한 이 문서는 ATMP에도 적용된다. 해당되는 경우에 바이러스 벡터 같은 중요 출발 물질과 사후 멸균이 가능하지 않은 세포 기반 의약품 제조와 관련하여 가이드라인을 제시한다. ATMP에 관한 구체적인 가이드라인이 필요한 신청업체와 제조업체는 EC ATMP GMP 가이드라인을 참조한다.

Where relevant, the principles of this guideline may also be applied to investigational medicinal products.

관련성이 있는 경우에는 이 가이드라인의 원칙을 임상 시험 의약품에도 적용할 수 있다.

This guidance is not intended to cover the water used in situations where medicinal products are prepared extemporaneously or where preparations are reconstituted/diluted with water prior to use by a pharmacist/user (e.g. water for reconstituting oral antibiotic mixtures, water for diluting haemodialysis solutions) or in the case of veterinary products, by the user (e.g. powder for use in drinking water).

의약품을 즉석에서 조제하거나 약사/사용자가 투약하기 전에 물로 제제를 복원/희석하는 경우(예, 경구 항생제 혼합물을 복원하기 위한 물, 혈액 투석액 희석을 위한 물), 또는 동물 의약품인 경우에 사용자가 복원/희석하는 경우(예, 음용수에 사용하는 분말)에 사용되는 물은 이 문서의 대상이 아니다.

This guideline complements the "Questions and answers on production of water for injections by non-distillation methods – reverse osmosis and biofilms and control strategies EMA/INS/GMP/443117/2017 GMP/GDP Inspectors Working Group" which has been published following the implementation of the revised monograph for Water for Injections (0169) and it is intended that the guideline and Q&A should be read together.

이 가이드라인은 "비증류 WFI 생산 방법에 관한 질문/답변 - 역삼투 및 바이오필름과 관리 전략 EMA/INS/GMP/443117/2017 GMP/GDP IWG"를 보완한다. 이 질문/답변 문서는 WFI 모노그래프(0169) 개정 이후에 발표되었다. 이 가이드라인과 질문/답변 문서를 함께 읽고

적용할 필요가 있다.

### 3. 법적 근거(Legal basis)

This guideline has to be read in conjunction with the introduction and general principles sections 4 & 5 of Annex I to Directive 2001/83/EC and the introduction and general principles section 2 & 3 of Annex I to Directive 2001/82/EC.

디렉티브 2001/83/EC 부록 I의 4항과 5항에 기술된 서론과 일반 원칙, 그리고 디렉티브 2001/82/EC 부록 I의 2항과 3항에 기술된 서론과 일반 원칙과 연계하여 이 가이드라인을 읽어야 한다.

### 4. 유럽약전 기준(Requirements of the European Pharmacopoeia)

The European Pharmacopoeia provides quality standards for the following grades of water: 유럽약전에 다음과 같은 등급의 용수에 대한 품질 기준이 규정되어 있다.

- Water for Injections  
주사용수
- Purified Water  
정제수
- Water for preparation of extracts  
추출물 조제 용수

#### 4.1. 음용수(Potable Water)

Potable Water is not covered by a pharmacopoeial monograph but must comply with the regulations on water intended for human consumption of a quality equivalent to that defined in Directive 98/83/EC or laid down by the competent authority. Testing should be carried out by the manufacturer to confirm the quality of the water. Potable water may be used during the manufacture of active substances and in the early stages of cleaning pharmaceutical manufacturing equipment unless there are specific technical or quality requirements for higher grades of water. It is the prescribed source feed water for the production of pharmacopoeial grade waters.

음용수는 약전 모노그래프 대상이 아니지만, 관계 기관이 정하거나 디렉티브 98/83/EC에 규정된 것과 동등한 품질을 갖춘 사람 섭취용 물에 관한 규정에 부합해야 한다. 제조업체가

시험하여 물의 품질을 확인한다. 더 높은 등급의 용수에 대한 구체적인 기술적 기준 또는 품질 기준이 없으면, 활성 성분 제조와 의약품 제조 설비의 초기 세척 단계에서 음용수를 사용할 수 있다. 약전 등급 용수 생산을 위한 지정 공급수에 해당된다.

#### 4.2. 주사용수(Water for Injections, WFI)

Water for Injections (WFI) is water for the preparation of medicines for parenteral administration when water is used as a vehicle (water for injections in bulk) and for dissolving or diluting substances or preparations for parenteral administration (sterilised water for injections).

주사 경로 투여 의약품 제조 시에 용매(벌크 주사용수)로 주사용수를 사용하거나 주사 경로 투여용 제제나 성분을 용해 또는 희석(멸균 주사용수)하는데 주사용수를 사용한다.

For a detailed description of the production and control of Water for Injections refer to Ph. Eur. monograph 0169. It should be noted that when reverse osmosis is to be introduced at the local manufacturing site, notice should be given to the GMP supervisory authority of the manufacturer before implementation as described in the Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information.

주사용수 생산 및 관리에 관한 자세한 사항은 유럽약전 모노그래프 0169를 참조한다. 역삼투 방식을 제조소에 도입하는 경우, "실사와 정보 교류에 관한 공동체 절차"에 기술된 바에 따라, 도입에 앞서 해당 제조업체의 관할 GMP 감독 기관에 통보해야 한다.

#### 4.3. 정제수(Purified Water)

Purified Water is water for the preparation of medicines other than those that are required to be both sterile and apyrogenic, unless otherwise justified and authorised.

별도로 타당성을 제시하고 허가를 받지 않으면, 무균성과 비발열성이 모두 요구되는 의약품이 아닌 다른 의약품의 제조에 정제수가 사용된다.

Purified Water which satisfies the test for endotoxins described in Ph. Eur. monograph 0008 may be used in the manufacture of dialysis solutions.

유럽약전 모노그래프 0008에 규정된 엔도톡신 시험 기준에 부합하는 정제수를 투석액 제조에 사용할 수 있다.

For a detailed description of the production and control of Purified Water refer to Ph. Eur.



monograph 0008.

정제수 생산 및 관리에 관한 자세한 사항은 유럽약전 모노그래프 0008을 참조한다.

#### 4.4. 추출물 조제 용수(Water for preparation of extracts)

Water for preparation of extracts is water intended for the preparation of Herbal drug extracts (0765) which complies with the sections Purified water in bulk or Purified water in containers in the monograph Purified water (0008), or is water intended for human consumption of a quality equivalent to that defined in Directive 98/83/EC which is monitored according to the Production section described in the monograph.

정제수 모노그래프(0008)의 벌크 정제수 항목 또는 용기 충전 정제수 항목에 부합하며 생약 추출물(0765) 조제에 사용되는 용수 또는 디렉티브 98/83/EC에 규정된 것과 동등한 품질을 갖추고 모노그래프의 생산 항목에 따라 모니터링하는 사람 섭취용 물이 추출물 조제 용수에 해당된다.

For a detailed description of the production and control of Water for preparation of extracts refer to Ph. Eur. Monograph 2249.

추출물 조제 용수 생산 및 관리에 관한 자세한 사항은 유럽약전 모노그래프 2249를 참조한다.

### 5. 제약 용수의 품질(Quality of Water for Pharmaceutical Use)

Validation and qualification of water purification, storage and distribution systems are a fundamental part of GMP and form an integral part of the GMP inspection.

용수 정제, 보관, 분배 시스템의 적격성평가와 밸리데이션은 GMP의 기본 요소이며, GMP 실사의 핵심적인 부분에 해당된다.

The grade of water used at different stages in the manufacture of active substances and medicinal products should be discussed in the marketing authorisation application. The grade of water used should take account of the nature and intended use of the finished product and the stage at which the water is used.

활성 성분과 의약품 제조 단계별로 사용되는 용수의 등급을 판매 허가 신청 문서에 기술한다. 용수가 사용되는 단계와 최종 제품의 특성 및 예정 용도를 감안하여 용수 등급을 정한다.

The following tables provide some general examples for guidance:

일반적인 가이드라인이 다음 표에 정리되어 있다.

### 5.1. 최종 제제에 첨가제로 사용되는 용수(Water present as an excipient in the final formulation)

Water is the most commonly used excipient in medicinal products: the minimum quality of water selected depends on the intended use of the product, according to a risk based approach to be applied as part of an overall control strategy.

용수는 가장 많이 사용되는 의약품 첨가제이다. 전반적인 관리 전략의 한 부분으로 리스크 기반 방식을 적용하고 제품의 예정 용도를 고려해 용수의 최소 품질 수준을 결정한다.

Table 1 summarises the main categories of sterile products. WFI is required for those products intended for parenteral administration and this includes solutions for haemofiltration and haemodiafiltration, peritoneal dialysis, irrigation solution and biologics.

무균 제품 종류별로 용수 기준이 표 1에 정리되어 있다. 주사 경로 투여 제품인 경우에 WFI가 요구되며, 혈액 여과, 혈액 투석 여과, 복막 투석, 관류액, 생물학적제제를 위한 용액이 여기에 포함된다.

Sterile ophthalmic, nasal/ear and cutaneous preparations should be prepared using materials (water) designed to ensure sterility and to avoid the introduction of contaminants and the growth of micro-organisms. According to the risk assessment, this could require the use of water of higher quality than purified water.

무균성을 보증하고 오염 물질 유입과 미생물 증식을 방지할 수 있는 물질(용수)을 사용해 무균 안과 제품, 코/귀 제품, 피부 제품을 제조해야 한다. 리스크 평가 결과에 따라, 정제수보다 더 높은 품질 수준의 용수를 사용해야 할 수 있다.

**Table 1: 무균 의약품(Sterile Medicinal Products)**

Sterile medicinal products 무균 의약품	Minimum acceptable quality of water 최소 허용 용수 품질
Biologics (including vaccines and ATMP) 생물학적제제(백신과 ATMP 포함)	WFI
Parenteral 주사 경로 투여 제제	WFI
Ophthalmic	Purified Water

안과 제제	
Haemofiltration Solutions 혈액 여과 용액 Haemodiafiltration Solutions 혈액 투석 여과 용액	WFI
Peritoneal Dialysis Solutions 복막 투석 용액	WFI
Irrigation Solutions 관류 용액	WFI
Nasal/Ear Preparations 코/귀 제제	Purified Water
Cutaneous Preparations 피부 제제	Purified Water

Table 2 summarises the main categories of non-sterile dosage forms  
비무균 제제 종류별로 용수 기준이 표 2에 정리되어 있다.

**Table 2: 비무균 의약품(Non-sterile Medicinal Products)**

Non-sterile medicinal products 비무균 의약품	Minimum acceptable quality of water 최소 허용 용수 품질
Vaccines for non-parenteral use 비주사 경로 투여 백신	Purified Water*
Oral Preparations 경구 제제	Purified Water
Nebuliser Solutions 네블라이저 용액	Purified Water**
Cutaneous Preparations 피부 제제	Purified Water***
Nasal/Ear Preparations 코/귀 제제	Purified Water
Rectal/Vaginal Preparations 직장/질 제제	Purified Water

\* According to the outcomes of the risk assessment, WFI may be required in some cases for manufacture of non-sterile vaccines where in order to ensure the vaccines' safety and

quality (avoiding introduction of microorganisms undesirable in the specific finished product formulation) greater microbiological purity of water is needed.

리스크 평가 결과에 따라, 비무균 백신 제품의 안전성과 품질을 보증하기 위하여(특정 완제 의약품 제제에 바람직하지 않은 미생물의 유입을 방지하기 위하여) 용수의 미생물학적 순도가 더 커야 하는 경우에 비무균 백신 제품 제조에 WFI가 필요할 수 있다.

- \*\* In certain disease states (e.g. cystic fibrosis), medicinal products administered by nebulisation are required to be sterile and non-pyrogenic. In such cases, WFI should be used.

일부 질환(예, 낭포성 섬유증)의 경우에 분무 방식으로 투여되는 의약품이 무균 상태이고 발열성이 없어야 한다. 이럴 때는 WFI를 사용해야 한다.

- \*\*\* For some products such as veterinary teat dips, it may be acceptable to use potable water where justified and authorised taking account of the variability in chemical composition and microbiological quality.

동물 유두 침지액 같은 일부 제품은, 화학적 조성 and 미생물학적 품질의 편차를 고려하여, 타당성을 제시하고 허가를 받은 경우에 음용수를 사용하는 것도 인정될 수 있다.

**5.2. 최종 제제에 첨가제로 사용되는 용수를 제외하고, 활성 성분과 의약품 제조에 사용되는 용수(Water used during manufacture of active substances and medicinal products excluding water present as an excipient in the final formulation)**

The grade of water will depend on the stage at which it is to be used during manufacture, the subsequent processing steps and the nature of the final product, according to a risk based approach to be applied as part of an overall control strategy.

전반적인 관리 전략의 한 부분으로 리스크 기반 방식을 적용하고, 용수가 사용되는 제조 단계, 이후 공정 단계, 최종 제품의 특성을 고려해 용수 등급을 정한다.

Table 3 summarises the minimum acceptable quality of water for the manufacture of active substances.

활성 성분 제조 용수의 최소 허용 품질 기준이 표 3에 요약되어 있다.

Table 3: 활성 성분 제조에 사용되는 용수(Water used during the manufacture of Active Substances (AS))

Active substance (AS) type/purpose 활성 성분 종류/목적	Manufacturing step 제조 단계	Minimum acceptable quality of water 최소 허용 용수 품질
No requirement for sterility or apyrogenicity in AS or the finished product in which it will be used. AS 또는 AS를 사용해 만드는 최종 제품의 무균 또는 비발열성 기준이 없는 경우	Synthesis of all intermediates of AS prior to final isolation and purification steps 최종 분리 및 정제 단계 이전의 모든 AS 중간 제품 합성 Final isolation and purification 최종 분리 및 정제	Potable Water*
	Extraction of herbals 생약 추출	Water for preparation of extracts **
AS is fermentation product or biological and is not a vaccine or ATMP. AS가 발효 제품이나 생물학적 성분이고 백신이나 ATMP가 아닌 경우.	Fermentation media and cell culture media 발효 배지 및 세포 배양 배지	Potable Water*
AS is intended for manufacture of vaccines. Also applicable to ATMPs and starting materials intended for the manufacturing of ATMPs which are subjected to a sterilisation step (such as viral vectors). AS가 백신 제조용인 경우. 멸균 단계를 거치는 ATMP 제조용 출발 물질과 ATMP에도 적용(예, 바이러스 벡터).	Fermentation media and cell culture media 발효 배지 및 세포 배양 배지	Purified Water
AS is intended for manufacturing of ATMPs and not subject to a subsequent sterilisation step (such as cell based products). AS가 ATMP 제조용이고 이후 멸균 단계를 거치지 않는 경우(예, 세포 기반 제품).	All steps including fermentation media, cell culture media, initial purification, final isolation and purification. 발효 배지, 세포 배양 배지, 초기 정제, 최종 분리 및 정제를 포함한 모든 단계.	WFI
AS is in solution, not sterile, and	Any step excluding final isolation	Purified Water

intended for parenteral use. AS가 용액이고 무균 상태가 아니며 주사 용도인 경우.	and purification. 최종 분리와 정제를 제외한 모든 단계	
	Final isolation and purification 최종 분리와 정제	WFI
AS is not in solution, not sterile, and intended for use in a parenteral product. AS가 용액이 아니고 무균 상태가 아니며 주사 제품 용도인 경우.	Final isolation and purification 최종 분리와 정제	Purified Water***
AS is not sterile and intended for the preparation of non-sterile vaccines for non-parenteral use. AS가 무균 상태가 아니고 비무균 비주사 백신 제조 용도인 경우.	Final isolation and purification 최종 분리와 정제	Purified Water
AS is not sterile, and intended for use in a sterile, non-parenteral product. AS가 무균 상태가 아니고 무균 비주사 제품 용도인 경우.	Final isolation and purification 최종 분리와 정제	Purified Water****
AS is sterile and not intended for parenteral use. AS가 무균 상태이고 주사 용도가 아닌 경우.	Final isolation and purification 최종 분리와 정제	Purified Water
AS is sterile and apyrogenic. AS가 무균/비발열성인 경우.	Final isolation and purification 최종 분리와 정제	WFI

\* Purified Water should be used where there are technical requirements for greater chemical purity.

더 우수한 화학적 순도를 요구하는 기술적 기준이 있으면 정제수를 사용한다.

\*\* Refer to the monograph 2249 "Water for preparation of extracts".

모노그래프 2249 "추출물 조제 용수" 참조.

\*\*\* Appropriate specifications have to be set for endotoxins and microbiological quality of the active substance as per the relevant Ph. Eur. chapters.

관련 유럽약전 항목에 따라 활성 성분의 엔도톡신과 미생물 품질 기준을 적절하게

설정해야 한다.

\*\*\*\* Appropriate specifications have to be set for microbiological quality of the active substance as per the relevant Ph. Eur. chapters.

관련 유럽약전 항목에 따라 활성 성분의 미생물 품질 기준을 적절하게 설정해야 한다.

Table 4 summarises the acceptable quality of water for the manufacture of sterile and non-sterile medicinal products.

무균/비무균 의약품 제조 용수의 허용 품질 기준이 표 4에 요약되어 있다.

**Table 4: 의약품 제조에 사용되지만 최종 제제에 존재하지 않는 용수(Water used during manufacture of medicinal products but not present in the final formulation)**

Manufacture 제조	Minimum acceptable quality of water 최소 허용 용수 품질
Granulation 과립	Purified Water*
Tablet coating 정제 코팅	Purified Water
Used in formulation prior to non-sterile lyophilisation 비무균 동결 건조 이전 조제에 사용	Purified Water
Used in formulation prior to sterile lyophilisation 무균 동결 건조 이전 조제에 사용	WFI

\* For some veterinary premix products (e.g. granulated concentrates) it may be acceptable to use potable water where justified and authorised taking account of the variability in chemical composition and microbiological quality.

일부 동물용 프리믹스 제품(예, 농축 과립)은, 화학적 조성 및 미생물학적 품질의 편차를 고려하여, 타당성을 제시하고 허가를 받은 경우에 음용수를 사용하는 것도 인정될 수 있다.

### 5.3. 설비, 용기, 마개 세척/린스용 용수(Water used for cleaning/rinsing of equipment, containers and closures)

Washing procedures of the equipment, primary containers and closures normally fall within the field of GMP and are not described routinely in the MA dossier, but may, in certain circumstances, be requested by the competent authority.

설비, 일차 용기, 마개의 세척 절차는 GMP 영역에 속하며, 일반적으로 MA 문서에 기술하지 않는다. 하지만 상황에 따라서는 규제 기관이 요청할 수 있다.

In general, the final rinse used for equipment, containers/closures should use the same quality of water as used in the related manufacturing stage associated with the intermediates or the AS or used as an excipient in that specific medicinal product.

일반적으로 해당 의약품의 첨가제로 사용되거나 중간 제품 또는 AS와 관련된 제조 공정 단계에 사용된 것과 같은 품질의 용수를 설비, 용기/마개의 최종 린스에 사용해야 한다.

If equipment is cleaned with diluted detergents and/or dried after rinsing with diluted alcohol, the alcohol or the detergent should be diluted in water of the same quality as the water used for the final rinse.

희석한 세제로 설비를 세척하거나 희석한 알코올로 린스한 다음에 건조하면, 최종 린스에 사용되는 용수와 같은 품질의 용수로 알코올 또는 세제를 희석한다.

Table 5 summarises the acceptable quality of water used for cleaning/rinsing of equipment, containers/closures for all medicinal products.

모든 의약품에 대하여 설비, 용기/마개 세척/린스에 사용되는 용수의 허용 품질 기준이 표 5에 요약되어 있다.

**Table 5: 세척/린스 용수(Water used for cleaning/rinsing)**

Cleaning/Rinsing of Equipment, Containers, Closures 설비, 용기, 마개 세척/린스	Product Type 제품 종류	Minimum Acceptable quality of water 최소 허용 용수 품질
Initial rinse 초기 린스	Intermediates and AS 중간제품과 AS	Potable Water
Final rinse 최종 린스	AS	Use same quality of water as used in the AS manufacture AS 제조에 사용되는 것과 동일한 품질의 용수 사용
Initial rinse including CIP* of equipment, containers and closures,	Medicinal products – non sterile	Potable Water



if applicable. 초기 린스: 해당되는 경우에 설비, 용기, 마개 CIP 포함	의약품 - 비무균	
Final rinse including CIP* of equipment, containers and closures, if applicable. 최종 린스: 해당되는 경우에 설비, 용기, 마개 CIP 포함	Medicinal products – non sterile 의약품 - 비무균	Purified Water or use same quality of water as used in manufacture of medicinal product, if higher quality than Purified Water 정제수 또는 정제수보다 더 높은 품질이 요구되는 경우에 의약품 제조에 사용되는 것과 같은 품질의 용수 사용.
Initial** rinse including CIP* of equipment, containers and closures, if applicable. 초기 린스: 해당되는 경우에 설비, 용기, 마개 CIP 포함	Sterile products 무균 제품	Purified Water
Final rinse including CIP* of equipment, containers and closures, if applicable. 최종 린스: 해당되는 경우에 설비, 용기, 마개 CIP 포함	Sterile non-parenteral products 무균 비주사 제품	Purified Water or use same quality of water as used in manufacture of medicinal product, if higher quality than Purified Water 정제수 또는 정제수보다 더 높은 품질이 요구되는 경우에 의약품 제조에 사용되는 것과 같은 품질의 용수 사용.
Final rinse including CIP* of equipment, containers and closures, if applicable. 최종 린스: 해당되는 경우에 설비, 용기, 마개 CIP 포함	Sterile parenteral products 무균 주사 제품	WFI***

\* CIP = Clean In Place

- \*\* Some containers, e.g. plastic containers for eyedrops may not need an initial rinse, indeed this may be counter-productive since particulates counts could be increased as a result. In some cases e.g. blow-fill-seal processes rinsing cannot be applied.  
일부 용기(예, 안약용 플라스틱 용기)는 초기 린스가 필요하지 않을 수 있으며, 실제로 초기 린스 때문에 미립자 수가 증가될 가능성이 있으므로 오히려 좋지 않다. 린스를 적용할 수 없는 경우도 있다(예, BFS 공정)
- \*\*\* For injection for veterinary use, Purified Water may be used for cleaning/rinsing of equipment, containers, closures, if the preparation falls into the exempted category from test for bacterial endotoxins (2.6.14) or test for pyrogens (2.6.8) by the Ph. Eur. monograph "Parenteral preparations" (0520). In this case, a risk based approach to justify the use of purified water instead of WFI must be implemented as part of an overall control strategy and particularly to ensure sterility and to avoid the introduction of contaminants and the growth of micro-organisms in the final product.  
동물 주사제 제품 가운데 유럽약전 "주사 제제"(0520)에서 세균 엔도톡신 시험(2.6.14) 또는 발열성물질 시험(2.6.8)이 면제되는 카테고리에 속하는 제제인 경우, 설비, 용기, 마개 세척/린스에 정제수를 사용할 수 있다. 이 경우에 WFI 대신 정제수를 사용하는 방법의 타당성을 제시하는 리스크 기반 방식을 전반적인 관리 전략의 한 부분으로 구비하며, 특히 무균성을 보증하고 최종 제품에 오염 물질 유입과 미생물 증식이 발생하지 않도록 한다.

## 참고 문헌

1. Note for Guidance on Quality of water for pharmaceutical use (CPMP/QWP/158/01-EMEA/CVMP/115/01).
2. Ph. Eur. monograph "Water for Injections" (0169).
3. Ph. Eur. monograph "Water for preparation of extracts" (2249).
4. Ph. Eur. monograph "Water, purified" (0008).
5. Ph. Eur. monograph "Parenteral preparations" (0520).
6. Ph. Eur. monograph "Preparations for irrigation" (1116).
7. Ph. Eur. monograph "Substances for pharmaceutical use" (2034).
8. CPMP Position Statement on the Quality of Water used in the production of Vaccines for parenteral use (EMA/CPMP/BWP/1571/02 Rev.1).
9. ICH Q9 (Quality risk management), EMA/CHMP/ICH/24235/2006.

10. EudraLex The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 Good Manufacturing Practice
11. Questions and answers on production of water for injections by non-distillation methods – reverse osmosis and biofilms and control strategies EMA/INS/GMP/443117/2017 GMP/GDP Inspectors Working Group.
12. Ph. Eur. chapter 5.1.10 "Guidelines for using the test for bacterial endotoxins"
13. Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information, (EMA/572454/2014).
14. Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products

gmpeye