

**무균 원료의약품 제조업체 실사 가이드**  
**(Guide To Inspections of Sterile Drug Substance**  
**Manufacturers)**

gmpeye

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

이 문서는 조사관 및 기타 FDA 직원을 위한 참고 자료이다. 이 문서는 FDA의 공식 규정이 아니며 어느 누구에게 일체의 권리, 특권, 혜택 또는 면제를 부여하지 않는다.

[목차]

- I. 서론(INTRODUCTION)
- II. 원료(COMPONENTS)
- III. 시설(FACILITY)
- IV. 공정(PROCESSING)
- V. 설비(EQUIPMENT)
- VI. 환경 모니터링(ENVIRONMENTAL MONITORING)
- VII. 밸리데이션(VALIDATION)
- VIII. 주사용수(WATER FOR INJECTION)
- IX. 사후 멸균(TERMINAL STERILIZATION)
- X. 재작업/재가공/회수(REWORK/REPROCESSING/RECLAMATION)
- XI. 시험과 규격(LABORATORY TESTING AND SPECIFICATIONS)
- XII. 포장(PACKAGING)

One of the more difficult processes to inspect and one which has presented considerable problems over the years is that of the manufacture of sterile bulk drug substances. Within the past several years, there have been a number of batches of sterile bulk drug substances from different manufacturers which exhibited microbiological contamination. One manufacturer had approximately 100 batches contaminated in a 6 month time period. Another had approximately 25 batches contaminated in a similar period. Other manufacturers have had recalls due to the lack of assurance of sterility. Although the Inspection Guide for Bulk Drug Substances provides some direction for the inspection of the sterile bulk drug substance, it does not provide the detailed direction needed.

실사가 훨씬 어렵고 문제가 많았던 분야 가운데 하나가 무균 벌크 원료의약품 제조이다. 지난 몇 년 동안 여러 제조업체의 많은 무균 벌크 원료의약품 배치에서 미생물 오염 문제가 발생했다. 심지어 어떤 회사는 6개월 동안 약 100개 배치가 오염되기도 했으며, 비슷한 기간에 약 25개 배치가 오염된 업체도 있었다. 무균성 보증 문제 때문에 리콜한 업체도 많았다. 이 가이드가 무균 벌크 원료의약품 제조업체 실사 방법을 일부 제시하고 있으나, 구체적인 방법을 제시하고 있지 않다.

## I. 서론(INTRODUCTION)

In the manufacture of the sterile bulk powders, it is important to recognize that there is no further processing of the finished sterile bulk powder to remove contaminants or impurities such as particulates, endotoxins and degradants.

무균 벌크 파우더 제조 시에 최종 무균 벌크 파우더는 미립자, 엔도톡신, 분해 산물 같은 오염 물질이나 불순물을 제거하는 추가 공정을 더 이상 거치지 않는다는 점을 인식하는 것이 중요하다.

As with other inspections, any rejected batches, along with the various reasons for rejection, should be identified early in the inspection to provide direction for the investigator. For example, lists of batches rejected and/or retested over a period of time should be obtained from the manufacturer to provide direction for coverage to be given to specific processes or systems. Because some of the actual sterile bulk operations may not be seen, and because of the complexity of the process, it is particularly important to review reports and summaries, such as validation studies, reject lists, Environmental Monitoring Summary Reports, QA Investigation Logs, etc. These systems and others are discussed in the Basic Inspection Guide. This is particularly important for the foreign sterile bulk drug substance manufacturer where time is limited.

다른 실사와 마찬가지로 실사 초반에 모든 부적합 배치와 부적합 사유를 파악하여 조사 방향을 설정한다. 예를 들어 일정 기간 동안 발생한 부적합 및/또는 재시험 배치 목록을 제조업체로부터 입수하여 특정 공정 또는 시스템의 조사 방향을 정한다. 실제 무균 벌크 작업 일부를 볼 수 없는 경우도 있고 공정이 복잡하기도 하기 때문에, 밸리데이션, 부적합 목록, 환경 모니터링 요약 보고서, QA 조사 기록 등 각종 보고서와 요약 문서를 검토하는 것이 특히 중요하다. 이들 시스템과 기타 사항을 "기본 실사 가이드"에서 다루고 있다. 해외 무균 벌크 원료의약품 제조업체를 실사할 때는 시간이 충분하지 않으므로 이 부분이 특히 중요하다.

In the preparation for a sterile bulk drug substance inspection, a flow chart with the major processing steps should be obtained. Generally, the manufacture of a sterile bulk substance usually includes the following steps:

무균 벌크 원료의약품 제조업체 실사를 준비할 때, 주요 공정 단계가 정리된 흐름도를 확보한다. 일반적으로 무균 벌크 원료의약품 제조 단계는 다음과 같다.

1. Conversion of the non-sterile drug substance to the sterile form by dissolving in a solvent, sterilization of the solution by filtration and collection in a sterilized reactor (crystallizer).  
비무균 원료의약품을 용매에 용해하고 여과하여 용액을 멸균한 다음에 멸균된 반응기(결정화 장치)에 수집하는 방식으로, 비무균 원료의약품을 무균 상태로 전환.
2. Aseptic precipitation or crystallization of the sterile drug substance in the sterile reactor.  
무균 반응기에서 무균 원료의약품을 무균적으로 침전 또는 결정화.
3. Aseptic isolation of the sterile substance by centrifugation or filtration.  
원심 분리 또는 여과 방법으로 무균 원료의약품의 무균적 분리.
4. Aseptic drying, milling and blending of the sterile substance.  
무균 원료의약품의 무균적 건조, 밀링, 혼합.
5. Aseptic sampling and packaging the drug substance.  
원료의약품의 무균적 검체 채취와 포장.

These operations should be performed in closed systems, with minimal operator handling.

Any aseptic operations performed by an operator(s) other than in a closed system should be identified and carefully reviewed.

작업자 개입을 최소화한 폐쇄계에서 작업해야 한다. 폐쇄계 방식이 아니라 작업자가 무균 작업이 한다면, 그러한 부분을 파악하고 신중하게 검토해야 한다.

## II. 원료(COMPONENTS)

In addition to the impurity concerns for the manufacture of bulk drug substances, there is a concern with endotoxins in the manufacture of the sterile bulk drug substances. The validation report, which demonstrates the removal, if present, of endotoxins to acceptable levels, should be reviewed. Some manufacturers have commented that since an organic solvent is typically used for the conversion of the non-sterile bulk drug substance to the sterile bulk drug substance, that endotoxins will be reduced at this stage. As with any operation, this may or may not be correct. For example, in an inspection of a manufacturer who conducted extensive studies of the conversion (crystallization) of the non-sterile substance to the sterile drug substance, they found no change from the initial endotoxin level. Organic solvents were used in this conversion. Thus, it is important to review and assess this aspect of the validation report.

벌크 원료의약품 제조와 관련된 불순물 문제 이외에도, 무균 벌크 원료의약품 제조에는 엔도톡신 문제가 있다. 엔도톡신이 존재하는 경우에 엔도톡신을 허용 수준까지 제거할 수 있음을 증명하는 밸리데이션 보고서를 검토한다. 일부 제조업체는 비무균 벌크 원료의약품을 무균 벌크 원료의약품으로 전환하는데 유기 용매를 사용하므로, 이 단계에서 엔도톡신이 감소된다고 주장한다. 다른 작업과 마찬가지로 이 주장이 적절할 수도 있고 적절하지 않을 수도 있다. 예를 들어 비무균 원료의약품을 무균 원료의약품으로 전환(결정화)하는 공정을 광범위하게 연구했던 한 제조업체를 실사한 적이 있는데, 초기 엔도톡신 수준이 전혀 변하지 않은 것으로 밝혀졌다. 전환 공정에 유기 용매를 사용했음에도 그랬다. 그러므로 밸리데이션 보고서를 검토하며 이 부분을 평가하는 것이 중요하다.

In the validation of this conversion (non-sterile to sterile) from an endotoxin perspective, challenge studies can be carried out on a laboratory or pilot scale to determine the efficiency of the step. Once it is established that the process will result in acceptable endotoxin levels, some monitoring of the production batches would be appropriate. As with any validation process, the purpose and efficiency of each step should be evaluated. For example, if the conversion (crystallization) from the non-sterile to the sterile substance is to

reduce endotoxins by one log, then data should support this step.

엔도톡신 관점에서 비무균 원료를 무균 원료로 전환하는 공정을 밸리데이션할 때는, 실험실 스케일 또는 파일럿 스케일에서 챌린지 시험을 실시하여 해당 공정 단계의 효율성을 평가할 수 있다. 엔도톡신 함량을 허용 수준까지 감소시킬 수 있는 공정임이 확립되면, 생산 배치의 모니터링만으로도 적절할 수 있다. 다른 밸리데이션과 마찬가지로, 각 단계의 목적과 효율을 평가해야 한다. 예를 들어 비무균 원료를 무균 원료로 전환(결정화)하는 단계가 엔도톡신을 1로그 감소시킨다면, 이와 같은 감소를 뒷받침하는 데이터가 있어야 한다.

Since endotoxins may not be uniformly distributed, it is also important to monitor the bioburden of the non-sterile substance(s) being sterilized. For example, gram negative contaminants in a non-sterile bulk drug substance prior to sterilization are of concern, particularly if the sterilization (filtration) and crystallization steps do not reduce the endotoxins to acceptable levels. Therefore, microbiological, as well as endotoxin data on the critical components and operational steps should be reviewed.

엔도톡신이 균일하게 분포하지 않을 수 있으므로, 멸균 처리 대상 비무균 원료의약품의 바이오버든을 모니터링하는 것도 중요하다. 예를 들어 멸균 이전의 비무균 벌크 원료의약품이 그람 음성 세균에 오염되면 문제가 되며, 멸균 처리(여과) 및 결정화 단계에서 엔도톡신이 허용 수준 이하로 감소되지 않는 경우에는 특히 그렇다. 그러므로 중요 원료와 작업 단계의 엔도톡신 데이터와 미생물학적 데이터를 검토해야 한다.

### III. 시설(FACILITY)

Facility design for the aseptic processing of sterile bulk drug substances should have the same design features as an SVP aseptic processing facility. These would include temperature, humidity and pressure control. Because sterile bulk aseptic facilities are usually larger, problems with pressure differentials and sanitization have been encountered. For example, a manufacturer was found to have the gowning area under greater pressure than the adjacent aseptic areas. The need to remove solvent vapors may also impact on area pressurization.

무균 벌크 원료의약품의 무균 공정 시설 디자인은 SVP 무균 공정 시설과 동일한 디자인 특성을 구비해야 한다. 온도, 습도, 차압을 관리해야 한다. 무균 벌크의 무균 제조 시설은 일반적으로 규모가 더 크므로, 차압과 위생 관리와 관련하여 여러 가지 문제가 발생했다. 예를 들어 어떤 제조업체는 무균 지역보다 인접한 갱의 지역의 압력이 더 컸다. 용매 증기의 제거 필요성도 작업장 차압에 영향을 줄 수 있다.

Unnecessary equipment and/or equipment that cannot be adequately sanitized, such as wooden skids and forklift trucks, should be identified. Inquire about the movement of large quantities of sterile drug substance and the location of pass-through areas between the sterile core and non-sterile areas. Observe these areas, review environmental monitoring results and sanitization procedures.

목재 스킴과 지게차 등 적절하게 위생 처리를 할 수 없는 설비 및/또는 불필요한 설비를 파악해야 한다. 다량의 무균 원료의약품 운반하는 방법과 무균 지역과 비무균 지역 사이 패스스루 위치를 질문한다. 이들 지역을 관찰하고 환경 모니터링 결과와 위생 처리 절차를 검토한다.

The CGMP Regulations prohibit the use of asbestos filters in the final filtration of solutions. At present, it would be difficult for a manufacturer to justify the use of asbestos filters for filtration of air or solutions. Inquire about the use of asbestos filters.

CGMP 기준에 따르면 용액의 최종 여과에 석면 필터를 사용할 수 없다. 현재 공기 또는 용액 여과 용도로 석면 필터를 사용하는 것이 타당함을 제조업체가 증명하기란 어렵다. 석면 재질 필터를 사용하는지 질문한다.

Facilities used for the charge or addition of non-sterile components, such as the non-sterile drug substance, should be similar to those used for the compounding of parenteral solutions prior to sterilization. The concern is soluble extraneous contaminants, including endotoxins, that may be carried through the process. Observe this area and review the environmental controls and specifications to determine the viable and non-viable particulate levels allowed in this area.

비무균 원료의약품 등 비무균 원료의 첨가 또는 투입에 사용되는 시설은 멸균 이전 단계의 주사제 최종 원액 제조 시설과 유사해야 한다. 문제는 공정 중에 이월될 수 있는 엔도톡신을 포함한 용해성 외래 오염 물질이다. 이 지역을 관찰하고 환경 관리 방법과 규격을 검토하여 이 지역의 미립자/미생물 허용 수준을 확인한다.

#### IV. 공정(PROCESSING)

Sterile powders are usually produced by dissolving the non-sterile substance or reactants in an organic solvent and then filtering the solution through a sterilizing filter. After filtration, the sterile bulk material is separated from the solvent by crystallization or precipitation. Other methods include dissolution in an aqueous solution, filtration sterilization and separation by crystallization/filtration. Aqueous solutions can also be sterile filtered and

spray dried or lyophilized.

무균 파우더는 일반적으로 비무균 성분 또는 반응물을 유기 용매에 용해하고 이 용액을 제균 필터로 여과하여 생산된다. 여과 이후에 결정화 또는 침전하여 용매에서 무균 벌크 물질을 분리한다. 또는 수성 용액에 용해하고 제균 여과한 다음에 결정화/여과하여 분리하는 방법도 있다. 수성 용액도 제균 여과 이후에 분무 건조 또는 동결 건조를 할 수 있다.

In the handling of aqueous solutions, prior to solvent evaporation (either by spray drying or lyophilization), check the adequacy of the system and controls to minimize endotoxin contamination. In some instances, piping systems for aqueous solutions have been shown to be the source of endotoxin contamination in sterile powders. There should be a print available of the piping system. Trace the actual piping, compare it with the print and assure that there are no "dead legs" in the system.

수성 용액 취급 시에 (분말 건조 또는 동결 건조 방법에 의한) 용매 증발 이전 단계에 구비된 엔도톡신 오염 최소화를 위한 관리 방법과 시스템의 적절성을 점검한다. 때로는 수성 용액의 파이프 시스템이 무균 파우더의 엔도톡신 오염을 유발하기도 한다. 파이프 시스템의 인쇄물이 있어야 한다. 실제 파이프를 확인하고 인쇄물과 비교한다. 시스템에 "데드레그"가 없어야 한다.

The validation data for the filtration (sterilization) process should also be reviewed. Determine the firm's criteria for selection of the filter and the frequency of changing filters. Determine if the firm knows the bioburden and examine their procedures for integrity testing filters.

여과(멸균) 공정 밸리데이션 데이터도 검토한다. 필터 선정 기준과 필터 교체 주기를 확인한다. 제조업체가 바이오버든을 알고 있는지 점검하고 필터 완전성 시험 방법을 조사한다.

Filters might not be changed after each batch is sterilized. Determine if there is data to justify the integrity of the filters for the time periods utilized and that "grow through" has not occurred. In the spray drying of sterile powders, there are some concerns. These include the sterilization of the spray dryer, the source of air and its quality, the chamber temperatures and the particle residence or contact time. In some cases, charring and product degradation have been found for small portions of a batch.

각 배치를 제균 여과한 다음에 필터를 교체하지 않을 수 있다. 사용 기간 동안 필터의 완전성과 "미생물 증식 투과"가 발생하지 않음을 증명하는 데이터가 있는지 확인한다. 무균



파우더의 분무 건조에도 고려해야 할 부분이 있다. 분무 건조기의 멸균, 공기 공급원과 공기의 품질, 챔버 내부 온도 및 미립자 존재 여부 또는 접촉 시간이 중요하다. 한 배치 가운데 일부분에서 제품 분해와 타는 현상이 발견되기도 했다.

With regard to bulk lyophilization, concerns include air classification and aseptic barriers for loading and unloading the unit, partial meltback, uneven freezing and heat transfer throughout the powder bed, and the additional aseptic manipulations required to break up the large cake. For bulk lyophilization, unlike other sterile bulk operations, media challenges can be performed. At this point in time, with today's level of technology, it would seem that it would be difficult to justify the bulk lyophilization of sterile powders (from a microbiological aspect). Refer to the Guide for the Inspection of a Lyophilization Process for additional direction regarding this process.

벌크 동결 건조와 관련해서는 공기 청정도와 적재 및 하역 시의 무균 배리어, 부분적인 재용해, 파우더상 전체적으로 불균등한 동결과 열전달, 그리고 큰 동결 건조 케이크를 분쇄하기 위한 추가적인 무균 조작이 문제가 된다. 다른 무균 벌크 작업과 달리 벌크 동결 건조인 경우에 배치 챌린지 시험을 할 수 있다. 이때 현재 기술 수준에서는 미생물학적 관점에서 무균 파우더 벌크 동결 건조의 타당성을 입증하기가 어려워 보일 수 있다. 이 공정과 관련하여 "동결 건조 공정 실사 가이드"를 참조한다.

Seek to determine the number and frequency of process changes made to a specific process or step. This can be an indicator of a problem experienced in a number of batches. A number of changes in a short period of time can be an indicator that the firm is experiencing problems. Review the Process Change SOP and the log for process changes, including the reason for such changes.

특정 공정 또는 단계의 변경 횟수와 빈도를 확인한다. 많은 배치에서 발생했던 문제점을 찾아내는데 도움이 될 수 있다. 단기간에 많은 변경이 있었다면, 이는 그 회사에 문제가 많았다는 의미일 수 있다. 공정 변경 SOP, 그리고 변경 사유를 포함하여 공정 변경 기록을 검토한다.

## V. 설비(EQUIPMENT)

Equipment used in the processing of sterile bulk drug substances should be sterile and capable of being sterilized. This includes the crystallizer, centrifuge and dryer. The sanitization, rather than sterilization of this equipment, is unacceptable. Sterilization procedures and the validation of the sterilization of suspect pieces of equipment and

transfer lines should be reviewed.

무균 벌크 원료의약품 제조 설비는 무균 상태이고 멸균이 가능해야 한다. 결정화 장치, 원심기, 건조기 등이 있다. 설비를 멸균하지 않고 위생 처리하는 방식은 인정되지 않는다. 설비와 이송 라인의 멸균 방법과 멸균 공정 밸리데이션 데이터를 검토한다.

The method of choice for the sterilization of equipment and transfer lines is saturated clean steam under pressure. In the validation of the sterilization of equipment and of transfer systems, Biological Indicators (BIs), as well as temperature sensors (Thermocouple (TC) or Resistance Thermal Device (RTD)) should be strategically located in cold spots where condensate may accumulate. These include the point of steam injection and steam discharge, as well as cold spots, which are usually low spots. For example, in a recent inspection, a manufacturer utilized a Sterilize-In-Place (SIP) system and only monitored the temperature at the point of discharge and not in low spots in the system where condensate can accumulate.

설비와 이송 라인 멸균 방법으로는 가압 조건에서 포화 청정 스팀을 사용하는 것이 있다. 설비와 이송 시스템 멸균 밸리데이션 시에 온도 센서(TC 또는 RTD)와 함께 BI를 응축수가 축적되는 냉점 부위에 위치시킨다. 또한 흔히 저점이라고 하는 냉점 이외에도, 스팀 주입구와 스팀 배출구에도 설치한다. 예를 들어 SIP 시스템을 채택한 회사를 실사한 적이 있는데, 이 회사는 배출구에서만 온도를 모니터링하고 응축수가 축적될 수 있는 저점 부위는 온도 모니터링을 하지 않았다.

The use of formaldehyde is a much less desirable method of sterilization of equipment. It is not used in the United States, primarily because of residue levels in both the environment and in the product. A major problem with formaldehyde is its removal from piping and surfaces. In the inspection of a facility utilizing formaldehyde as a sterilant, pay particular attention to the validation of the cleaning process. The indirect testing of product or drug substance to demonstrate the absence of formaldehyde levels in a system is unacceptable. As discussed in the Cleaning Validation Guide, there should be some direct measure or determination of the absence of formaldehyde. Since contamination in a system and in a substance is not going to be uniform, merely testing the substance as a means of validating the absence of formaldehyde is unacceptable. Key surfaces should be sampled directly for residual formaldehyde.

포름알데히드를 사용하여 설비를 멸균하는 방법은 그리 바람직하지 않다. 포름알데히드는 주로 주위 환경과 제품 자체에 잔류물을 남기기 때문에 미국에서는 사용되지 않는다. 포름알데히드의 가장 큰 문제는 파이프와 표면에서 포름알데히드를 제거하는 것이다.

멸균제로 포름알데히드를 사용하는 시설을 실사할 때는, 세척 공정 밸리데이션에 특히 주의해야 한다. 시스템에 포름알데히드가 없음을 증명하기 위해 제품 또는 원료의약품에 대하여 간접적으로 시험하는 방법은 바람직하지 않다. "세척 밸리데이션 가이드"에서 설명한 바와 같이, 포름알데히드가 없음을 직접 측정 또는 확인해야 한다. 시스템과 원료의약품의 오염이 균일하지 않으므로, 포름알데히드가 없음을 밸리데이션하는 방법으로 단순히 해당 제품을 시험하는 것은 적합하지 않다. 주요 표면에서 직접 검체를 채취하여 잔류 포름알데히드 검사를 실시해야 한다.

One large foreign drug substance manufacturer, after formaldehyde sterilization of the system, had to reject the initial batches coming through the system because of formaldehyde contamination. Unfortunately, they relied on end product testing of the product and not on direct sampling to determine the absence of formaldehyde residues on equipment.

외국의 어떤 큰 원료의약품 제조업체는 시스템을 포름알데히드로 멸균한 다음에 포름알데히드 오염 문제 때문에 그 시스템으로 제조된 초기 배치를 부적합 처리해야만 했다. 이 회사는 직접 검체 채취법이 아니라 최종 제품만 시험하여 포름알데히드가 설비에 잔류하는지 확인했다.

SIP systems for the bulk drug substance industry require considerable maintenance, and their malfunction has directly led to considerable product contamination and recall. The corrosive nature of the sterilant, whether it is clean steam, formaldehyde, peroxide or ethylene oxide, has caused problems with gaskets and seals. In two cases, inadequate operating procedures have led to even weld failure. For example, tower or pond water was inadvertently allowed to remain in a jacket and was valved shut. Clean steam applied to the tank resulted in pressure as high as 1,000 lbs., causing pinhole formation and contamination. Review the equipment maintenance logs. Review non-schedule equipment maintenance and the possible impact on product quality. Identify those suspect batches manufactured and released prior to the repair of the equipment.

벌크 원료의약품 제조에 사용되는 SIP 시스템은 상당한 유지관리를 필요로 하며, 시스템 오작동 때문에 제품 오염과 리콜로 이어진 경우가 있었다. 멸균제(청정 스팀, 포름알데히드, 과산화물, 에틸렌옥사이드)의 부식성 때문에 개스킷과 밀봉 부위에 문제가 발생한 적이 있다. 또한 부적절한 작업 절차로 인해 용접 문제가 발생한 사례도 2건 있었다. 예를 들어 탑수 또는 저장수가 재킷에 남았고 그 상태로 밸브가 닫혔다. 그리고 탱크에 청정 스팀이 공급되면서 1,000 lbs 수준의 고압이 발생되고, 작은 구멍이 만들어져 결국에는 오염되고 말았다. 설비 유지관리 기록을 검토한다. 계획에 없었던 설비 유지관리를 검토하고 그에

다른 제품 품질 영향을 확인한다. 설비 보수 이전에 제조하여 출하된 배치 가운데 의심스러운 배치를 파악한다.

Another potential problem with SIP systems is condensate removal from the environment. Condensate and excessive moisture can result in increased humidity and increases in levels of microorganisms on surfaces of equipment. Therefore, it is particularly important to review environmental monitoring after sterilization of the system.

SIP 시스템의 또 다른 문제는 환경 응축수 제거이다. 응축수와 과량의 습기는 습도를 증가시키며 설비 표면의 미생물 오염도를 높인다. 그러므로 시스템 멸균 이후 환경 모니터링 결과를 검토하는 것이 특히 중요하다.

The sterile bulk industry, as the non-sterile bulk industry, typically manufactures batches on a campaign basis. While this may be efficient with regard to system sterilization, it can present problems when a batch is found contaminated in the middle of a campaign. Frequently, all batches processed in a campaign in which a contaminated batch is identified are suspect. Review the failure investigation reports and the logic for the release of any batches in a campaign. Some of the more significant recalls have occurred because of the failure of a manufacturer to conclusively identify and isolate the source of a contaminant.

비무균 벌크 제조와 마찬가지로 무균 벌크 제조에서도 캠페인 방식으로 배치를 제조하는 것이 일반적이다. 이 방식이 시스템 멸균 측면에서 효율적일 수 있지만, 캠페인 생산 중간에 어떤 배치가 오염된 것으로 밝혀질 때는 문제가 된다. 오염 배치가 발견되면 캠페인 기간에 제조된 모든 배치가 오염되었을 가능성이 있다. 사고 조사 보고서와 특정 캠페인 생산 기간에 제조된 배치의 출하 승인 근거를 검토한다. 오염원 파악과 확인에 실패하여 리콜한 경우가 있었다.

## VI. 환경 모니터링(ENVIRONMENTAL MONITORING)

The environmental monitoring program for the sterile bulk drug substance manufacturer should be similar to the programs employed by the SVP industry. This includes the daily use of surface plates and the monitoring of personnel. As with the SVP industry, alert or action limits should be established and appropriate follow-up action taken when they are reached.

무균 벌크 원료의약품 제조업체의 환경 모니터링 프로그램은 SVP 업체의 프로그램과 유사해야 한다. 표면균 검사를 매일 하고 작업자 모니터링도 실시한다. SVP 업체와 마찬가지로 경계 기준 또는 조치 기준을 설정하며, 기준 초과 시에는 적절한 조치를 취해야 한다.

There are some bulk drug substance manufacturers that utilize UV lights in operating areas. Such lights are of limited value. They may mask a contaminant on a settling or aerobic plate. They may even contribute to the generation of a resistant (flora) organism. Thus, the use of Rodac or surface plates will provide more information on levels of contamination.

작업 지역에 자외선 램프를 설치한 벌크 원료의약품 제조업체도 일부 있다. 자외선의 효과는 제한적이다. 낙하균 또는 부유균 시험 결과가 실제 상황을 반영하지 못할 수 있다. 심지어 저항성 미생물이 생기기도 한다. Rodac 플레이트 또는 표면 플레이트를 사용하면, 오염 수준에 대해 더 많은 정보를 얻을 수 있다.

There are some manufacturers that set alert/action levels on averages of plates. For the sampling of critical surfaces, such as operators' gloves, the average of results on plates is unacceptable. The primary concern is any incidence of objectionable levels of contamination that may result in a non-sterile product.

일부 제조업체는 여러 플레이트의 평균값을 근거로 경계/조치 기준을 정한다. 작업자 장갑 같은 중요 표면에서 검체를 채취하는 경우, 플레이트의 결과값을 평균하여 판정하는 것은 부적합하다. 비무균 제품을 발생시킬 수 있는 바람직하지 않은 수준의 오염 발생이 가장 우려되는 부분이다.

As previously discussed, it is not unusual to see the highest level of contamination on the surfaces of equipment shortly after systems are steamed. If this occurs, the cause is usually the inadequate removal of condensate.

앞서 설명한 바와 같이 시스템의 스팀 처리 직후에도 설비 표면에서 가장 높은 수준의 오염이 발생하는 경우도 있다. 이러한 사태가 발생하는 이유는 응축수를 부적절하게 처리했기 때문이다.

Since processing of the sterile bulk drug substance usually occurs around the clock, monitoring surfaces and personnel during the second and third shifts should be routine.

무균 벌크 원료의약품 제조가 24시간 연속으로 진행되는 것이 일반적이므로, 두 번째와 세 번째 교대 근무 시에 작업자와 표면 모니터링을 일상적으로 실시해야 한다.

In the management of a sterile bulk operation, periodic (weekly/monthly/quarterly) summary reports of environmental monitoring are generated. Review these reports to obtain those situations in which alert/action limits were exceeded. Review the firm's investigation report and the disposition of batches processed when objectionable environmental conditions

existed.

무균 벌크 제조 관리 차원에서 주간/월간/분기 등 주기적으로 환경 모니터링 요약 보고서를 작성한다. 이 보고서를 검토하여 경계/조치 기준을 초과했던 상황이 있었는지 파악한다. 환경 조건이 부적합했을 경우에 회사에서 조사한 보고서와 그때 제조된 배치의 처리 결과를 검토한다.

## VII. 밸리데이션(VALIDATION)

The validation of the sterilization of some of the equipment and delivery systems and the validation of the process from an endotoxin perspective have been discussed.

앞서 일부 설비와 이송 시스템의 멸균 밸리데이션과 엔도톡신 관점의 공정 밸리데이션을 설명했다.

In addition to these parameters, demonstration of the adequacy of the process to control other physicochemical aspects should also be addressed in a validation report. Depending upon the particular substance, these include potency, impurities, particulate matter, particle size, solvent residues, moisture content, and blend uniformity. For example, if the bulk substance is a blend of two active substances or an active substance and excipient, then there should be some discussion/evaluation of the process for assuring uniformity. The process validation report for such a blend would include documentation for the evaluation and assurance of uniformity. A list of validation reports and process variables evaluated should be reviewed.

이들 파라미터 이외에도 기타 이화학적 측면의 관리에 공정이 적절함을 증명하는 밸리데이션 보고서가 있어야 한다. 성분에 따라 역가, 불순물, 미립자, 입자 크기, 용매 잔류물, 함습도, 블렌드 균일성 등이 있다. 예를 들어 벌크 성분이 두 가지 주성분의 블렌드이거나 1개 주성분과 첨가제의 블렌드라면, 공정이 균질성 보증에 적절한지 평가해야 할 것이다. 그와 같은 블렌드에 대한 공정 밸리데이션 보고서에, 균일성 평가와 보증에 관한 문서가 있어야 한다. 밸리데이션 보고서와 평가했던 공정 변수 리스트를 검토한다.

As with a non-sterile bulk drug substance, there should be an impurity profile and specific, validated analytical methods. Those should also be reviewed.

비무균 벌크 원료의약품과 마찬가지로, 불순물 프로파일과 밸리데이션된 특이적인 분석 방법이 있어야 한다. 이 부분도 검토한다.

Manufacturers are expected to validate the aseptic processing of sterile BPCs. Such

validation must encompass all parts, phases, steps, and activities of any process where components, fluid pathways, in-process fluids, etc., are expected to remain sterile. Furthermore, such validation must include all probable potentials for loss of sterility as a result of processing. Validation must also account for all potential avenues of microbial ingress associated with the routine use of the process.

제조업체는 무균 BPC의 무균 공정을 밸리데이션해야 한다. 원료, 유체 이동 경로, 공정 유체 등이 무균적이어야 하는 모든 공정의 작업 행위, 단계, 시기, 부분을 대상으로 밸리데이션을 실시한다. 또한 공정의 결과로 무균성이 상실될 가능성도 밸리데이션 시에 모두 평가한다. 이외에도 해당 공정의 일상 운영 시에 미생물이 침투할 수 있는 모든 경로를 평가한다.

The validation procedure should approximate as closely as possible all those processing steps, activities, conditions, and characteristics that may have a bearing on the possibility of microbial ingress into the system during routine production. In this regard, it is essential that validation runs are as representative as possible of routine production to ensure that the results obtained from validation are generalizable to routine production.

일상 생산 작업 중에 미생물이 시스템에 침투할 가능성이 있는 모든 공정 단계, 행위, 조건, 특성을 최대한 유사하게 하여 밸리데이션을 실시한다. 그러므로 밸리데이션 결과를 일반화하여 일상 생산 작업에 적용할 수 있도록, 일상 생산 절차를 최대한 대표하는 방법으로 밸리데이션을 하는 것이 중요하다.

Validation must include the 100% assessment of sterility of an appropriate material that is subjected to the validation procedure. Culture media is the material of choice, whenever feasible. Where not feasible, non-media alternatives would be acceptable. Where necessary, different materials can be used in series for different phases of a composite aseptic process incapable of accommodating a single material. In any event, some material simulating the sterile BPC, or the sterile BPC itself, must pass through the entire system that is intended to be sterile. Any material used for process validation must be microbiologically inert.

밸리데이션 대상 물질의 무균성을 100% 평가해야 한다. 배양 배지를 선택하여 사용한다. 가능하지 않은 경우에는 배지가 아닌 다른 대체품을 사용할 수도 있다. 무균 공정이 일련의 다양한 단계로 구성되고 1개 물질을 사용해 밸리데이션을 할 수 없는 경우에는 단계마다 다른 물질을 사용할 수도 있다. 어떠한 경우에도 무균 BPC 자체 또는 무균 BPC를 시뮬레이션한 물질이, 무균 시스템 전체를 거치도록 한다. 공정 밸리데이션에 사용된 물질이 미생물학적으로 비활성이어야 한다.

Environmental and personnel monitoring must be performed during validation, in a manner



and amount sufficient to establish appropriate monitoring limits for routine production.

일상 생산에 적용할 모니터링 기준을 적절하게 설정할 수 있을 정도의 충분한 양과 방법으로, 환경과 작업자 모니터링을 밸리데이션 시에 실시한다.

At least three consecutive, successful validation runs are necessary before an aseptic process can be considered to be validated.

무균 공정이 밸리데이션되었다고 판단하기 위해서는, 적어도 3회 연속 밸리데이션을 실시하고 모두 적합해야 한다.

Alternative proposals for the validation of the aseptic processing of bulk pharmaceuticals will be considered by FDA on a case-by-case basis. For example, it may be acceptable to exclude from the aseptic processing validation procedure certain stages of the post-sterilization bulk process that take place in a totally closed system. Such closed systems should be sterilized in place by a validated procedure, integrity tested for each lot, and should not be subject to any intrusions whereby there may be the likelihood of microbial ingress. Suitable continuous system pressurization would be considered an appropriate means for ensuring system integrity.

경우에 따라서 벌크 의약품의 무균 공정을 다른 방법으로 밸리데이션할 수도 있다. 예를 들어 완전 폐쇄계에서 수행되는 멸균 이후 벌크 공정 중 일부 단계를 무균 공정 밸리데이션 대상에서 제외시킬 수도 있다. 그러한 폐쇄계는 밸리데이션된 방법으로 현장에서 멸균되어야 하고, 로트별로 완전성 시험을 실시하며, 미생물 침투 가능성이 있는 어떠한 상황에도 노출되어서는 안 된다. 적합한 연속적 시스템 가압도 시스템 완전성을 보증하는 적절한 방법이 될 수 있다.

### VIII. 주사용수(WATER FOR INJECTION)

Although water may not be a component of the sterile drug substance, water that comes in contact with the equipment or that enters into the reaction can be a source of impurities (e.g., endotoxins). Therefore, only water for injection should be utilized.

용수는 무균 원료의약품의 원료가 아닐 수도 있지만, 설비와 접촉하거나 반응에 투입되는 용수는 불순물(예, 엔도톡신)의 출처가 되기도 한다. 그러므로 주사용수만 사용해야 한다.

Some manufacturers have attempted to utilize marginal systems, such as single pass Reverse Osmosis (RO) systems. For example, a foreign drug substance manufacturer was using a single pass RO system with post RO sterilizing filters to minimize microbiological



contamination. This system was found to be unacceptable. RO filters are not absolute and should therefore be in series. Also, the use of sterilizing filters in a Water for Injection system to mask a microbiological (endotoxin) problem has also been unacceptable. As with environmental monitoring, periodic reports should be reviewed.

단일 패스 RO 시스템 같은 최소한의 시스템만 갖추려는 업체도 일부 있다. 예를 들어 외국의 한 원료의약품 제조업체는 미생물 오염을 최소화 하기 위하여 RO 단계 이후에 제균 필터를 채택한 단일 패스 RO 시스템을 사용했다. 이 시스템은 부적합한 것을 밝혀졌다. RO 필터는 절대적이지 않으므로 일렬로 사용해야 한다. 또한 미생물(엔도톡신) 문제를 가리고자 주사용수 시스템에 제균 필터를 사용하는 것도 바람직하지 않다. 환경 모니터링과 마찬가지로, 주기적으로 작성된 보고서를 검토한다.

If any questionable conditions are found, refer to the Inspection Guide for High Purity Water Systems.

의심스러운 것이 발견되면 "고순도 용수 시스템 실사 가이드"를 참고한다.

#### IX. 사후 멸균(TERMINAL STERILIZATION)

There are some manufacturers who sterilize bulk powders after processing, by the use of ethylene oxide or dry heat. Some sterile bulk powders can withstand the lengthy times and high temperatures necessary for dry heat sterilization. In the process validation for a dry heat cycle for a sterile powder, important aspects that should be reviewed include: heat penetration and heat distribution, times, temperatures, stability (in relation to the amount of heat received), and particulates.

일부 제조업체는 공정 완료 이후에 EO 가스를 사용하거나 건열 멸균 방식으로 벌크 파우더를 멸균한다. 일부 무균 벌크 파우더는 건열 멸균 과정의 고온과 장시간 노출 조건을 견딜 수 있다. 무균 파우더 건열 멸균 사이클의 공정 밸리데이션과 관련하여 검토해야 하는 주요 사항은 열침투와 열분포, 시간, 온도, 안정성(노출되는 열의 양과 관련된 안정성), 미립자이다.

With regard to ethylene oxide, a substantial part of the sterile bulk drug industry has discontinued the use of ethylene oxide as a "sterilizing" agent. Because of employee safety considerations, ethylene oxide residues in product and the inability to validate ethylene oxide sterilization, its use is on the decline. As a primary means of sterilization, its utilization is questionable because of lack of assurance of penetration into the crystal core of a sterile powder.

많은 무균 벌크 제조업체가 멸균제로 EO 가스를 사용을 중단하고 있다. 작업자 안전 문제, 제품 내 EO 잔류물, EO 멸균 공정 밸리데이션의 어려움 등 다양한 이유로 점차 사용하지 않게 되었다. 주요 멸균 수단으로 이 가스를 사용하는 방법은 효과가 의심스러운데, 무균 파우더의 크리스탈 코어 부분까지 침투한다는 보증이 없기 때문이다.

Ethylene oxide has also been utilized in the treatment of sterile powders. Its principal use has been for surface sterilization of powders as a precaution against potential microbiological contamination of the sterile powder during aseptic handling.

EO 가스를 무균 파우더 처리에 활용했다. 무균 조작 시에 무균 파우더가 미생물에 오염될 가능성을 방지하기 위하여 파우더의 표면 멸균에 주로 사용되었다.

There are some manufacturers of ophthalmics that continue to use it as a sterilant for the drug used in the formulation of sterile ophthalmic ointments and suspensions. If used as a primary sterilant, validation data should be reviewed. Refer to the Inspection Guide for Topical Products for further discussion.

일부 안과 제품 제조업체는 무균 안연고와 현탁액 조제에 투입되는 성분의 멸균제로 이 가스를 계속 사용하고 있다. 이 가스를 주된 멸균 용도로 사용한다면, 밸리데이션 데이터를 검토해야 한다. "국소 치료제 실사 가이드"를 참고한다.

#### **X. 재작업/재가공/회수(REWORK/REPROCESSING/RECLAMATION)**

As with the principal manufacturing process, reprocessing procedures should also be validated. Additionally, these procedures must be approved in filings.

기존 제조 공정과 마찬가지로 재가공 절차도 밸리데이션을 해야 한다. 또한 이 방법을 제출하여 승인을 받아야 한다.

Review reprocessed batches and data that were used to validate the process. Detailed investigation reports, including the description, cause, and corrective action should be available for the batch to be reprocessed.

공정 밸리데이션에 사용된 재가공 배치와 데이터를 검토한다. 재가공 배치에 대하여 문제에 대한 설명과 원인, 조치를 포함한 상세한 조사 보고서가 있어야 한다.

#### **XI. 시험과 규격(LABORATORY TESTING AND SPECIFICATIONS)**

The sterility testing of sterile bulk substances should be observed. Additionally, any

examples of initial sterility test failures should be investigated. The release of a batch, particularly of a sterile bulk drug substance, which fails an initial sterility test and passes a retest is very difficult to justify. Refer to the Microbiological Guide and Laboratory Guide for additional direction.

무균 벌크 성분의 무균 시험을 관찰한다. 또한 일차 무균 시험 부적합 사례를 조사한다. 특정 배치의 출하 승인, 특히 일차 무균 시험 결과가 부적합이고 재시험에서 적합 처리된 무균 벌크 원료의약품의 출하 승인은 타당성을 입증하기가 매우 어렵다. 미생물 가이드와 시험 가이드를 참고한다.

Particulate matter is another major concern with sterile powders. Specifications for particulate matter should be tighter than the compendial limits established for sterile dosage forms. The subsequent handling, transfer and filling of sterile powders increases the level of particulates. It is also important to identify particulates so that their source can be determined. Review the firm's program for performing particulate matter testing. If there are no official limits established, review their release criteria for particulates, and the basis of their limit.

무균 파우더인 경우에 미립자도 중요한 문제이다. 미립자 기준은 무균 완제의약품에 대해 설정된 공정서 기준보다 더 엄격해야 한다. 이후 무균 파우더 취급, 이송, 충전 과정에서 미립자 수준이 증가하기 때문이다. 또한 미립자의 특성을 확인하여 출처를 파악하는 것도 중요하다. 미립자 시험 프로그램을 검토한다. 공식적으로 설정된 기준이 없다면, 미립자 허용 기준과 기준 설정 근거를 검토한다.

With regard to residues, since some sterile powders are crystallized out of organic solvents, low levels of these solvents may be unavoidable. In addition to evaluation of the process to assure that minimal levels are established, data used by the firm to establish a residue level should be reviewed. Obviously, each batch should be tested for conformance with the residue specification. Refer to the Inspection Guide for Bulk Drug Substances for additional direction regarding limits for impurities.

일부 무균 파우더는 유기 용매를 사용하여 결정화되므로, 적은 농도의 용매 잔류물이 존재하는 것을 피하기 어려울 수 있다. 공정을 평가하여 최소 수준이 확립되었는지 확인하고, 잔류물 수준 확립에 사용된 데이터를 검토한다. 배치별로 잔류물 기준에 적합한지 시험해야 한다. 불순물 기준과 관련하여 "벌크 원료의약품 실사 가이드"를 참고한다.

## XII. 포장(PACKAGING)

Sterile bulk drug substances are filled into different type containers which include sterile plastic bags and sterile cans. With regard to sterile bags, sterilization by irradiation is the method of choice because of the absence of residues. There are some manufacturers, particularly foreign, which utilize formaldehyde. A major disadvantage is that formaldehyde residues may and frequently do appear in the sterile drug substance. Consequently, we have reservations about the acceptability of the use of formaldehyde for, container sterilization because of the possibility of product contamination with formaldehyde residues.

무균 벌크 원료의약품은 무균 플라스틱 백과 무균 캔을 포함하여 다양한 형태의 컨테이너에 충전한다. 무균 백인 경우에는 방사선 조사에 의한 멸균 방법이 일반적으로 사용되는데, 잔류물을 남기지 않기 때문이다. 일부 제조업체, 특히 외국 업체는 포름알데히드를 사용한다. 포름알데히드를 사용하는 경우에는 무균 원료의약품에 포름알데히드 잔류물이 존재할 가능성이 있고, 실제로 그와 같은 사례도 있다. 그에 따라 포름알데히드 잔류물에 의한 제품 오염 가능성 때문에 컨테이너 멸균에 포름알데히드를 사용하는 방법의 적합성에 대해서는 의구심을 갖고 있다.

If multiple sterile bags are used, operations should be performed in aseptic processing areas. Since the dosage form manufacturer expects all inner bags to be sterile, outer bags should be applied over the primary bag containing the sterile drug in an aseptic processing area. One large manufacturer of a sterile powder only applied the immediate or primary bag in an aseptic processing area. Thus, the outer portion of this primary bag was contaminated when the other bags were applied over this bag in non-sterile processing areas.

다수의 무균 백을 사용한다면 무균 공정 지역에서 작업해야 한다. 완제의약품 제조업체는 모든 내부 백이 무균 상태라고 생각하므로, 무균 원료의약품이 들어 있는 일차 백을 무균 공정 지역에서 외부 백으로 포장해야 한다. 한 무균 파우더 제조 업체는 무균 공정 지역에서 직접 백 또는 일차 백만 포장했다. 그리고 이 백을 다른 백으로 포장하는 작업은 비무균 공정 지역에서 했기 때문에 일차 백의 바깥 면이 오염되었다.

With regard to sterile cans, a concern is particulates, which can be generated due to banging and movement. Because of some with trace quantities of aluminum, companies have moved to stainless steel cans.

무균 캔은 미립자가 문제인데, 부딪치고 운반되는 과정에서 미립자가 발생할 수 있다. 미량의 알루미늄 때문에 스테인리스스틸 캔으로 바꾸고 있다.

The firm's validation data for the packaging system should be reviewed. Important aspects of the sterile bag system include residues, pinholes, foreign matter (particulates), sterility

and endotoxins. Important aspects of the rigid container systems include moisture, particulates and sterility.

포장 시스템의 밸리데이션 데이터를 검토한다. 무균 백 시스템에서 중요한 부분은 잔류물, 구멍, 외래성 이물질(미립자), 무균성, 엔도톡신이다. 단단한 컨테이너 시스템인 경우에는 습도, 미립자, 무균성이 중요하다.

gmpeye