

Question:

Does FDA consider ophthalmic drug products¹ to be adulterated when they are not manufactured under conditions that ensure sterility throughout their shelf life and, in the case of multidose products, that prevent harmful microbial contamination throughout their in-use period?

안과 의약품이 유효 기간 동안 무균성을 보증하는 조건에서 제조되지 않고, 다회 용량 제품인 경우에 사용 기간 동안 유해 미생물 오염을 방지하는 조건에서 제조되지 않으면 불량 의약품으로 간주되는가?

Answer:

Product sterility is a critical quality attribute (CQA) for ophthalmic drug products.² Recent cases of microbially contaminated ophthalmic drug products leading to serious injury and death, as well as recent recalls, highlight the importance of product sterility.³ Manufacturers of drug products, including sterile products offered or intended for ophthalmic use, must comply with CGMP requirements in 21 CFR parts 210 and 211. Failure to comply with these requirements will cause affected products to be deemed adulterated under section 501(a)(2)(B) of the FD&C Act.

제품 무균성은 안과 의약품의 CQA이다. 미생물에 오염된 안과 의약품 때문에 최근 발생한 중대한 상해와 사망 사고, 그리고 최근 추진되었던 제품 리콜 사례는 제품 무균성이 매우 중요함을 보여 준다. 안과 용도로 제공되거나 표시된 무균 제품을 포함하여 의약품 제조업체는 21 CFR 파트 210과 211의 CGMP 기준을 준수해야 한다. 이 기준을 준수하지 못하면, FD&C법 섹션 501(a)(2)(B)에 따라 해당 제품은 불량 의약품으로 간주된다.

Sterile drug products must meet specific CGMP requirements for personnel, buildings and facilities, materials, production and controls, and testing, as appropriate, to ensure product sterility at the time of manufacture and throughout the product's shelf life. FDA has published guidance⁴ to provide clarity on how manufacturers can meet CGMP requirements in 21 CFR parts 210 and 211 when manufacturing sterile drug and biological ophthalmic products using aseptic processing. Some of the relevant regulations and guidance applicable to products for ophthalmic use are summarized below.

무균 의약품이 제조 시점과 제품 유효 기간 전체에 걸쳐 제품 무균성을 확보하려면, 작업자, 건물/시설, 물품, 생산 및 관리, 시험에 대한 CGMP 기준에 부합해야 한다. FDA는 무균

Questions and Answers on CGMP for Drugs

공정으로 무균 의약품과 생물학적 안과 제품 제조 시에 21 CFR 파트 210과 211의 CGMP 기준을 준수하는 방법을 명확하게 제시하는 가이드 문서를 발행했다. 안과용 제품에 적용되는 관련 규정과 가이드 문서 일부를 아래에 정리했다.

Per 21 CFR 211.113(b), there must be appropriate written procedures designed to prevent microbiological contamination that must be established and followed, including the validation of aseptic and sterilization processes.

21 CFR 211.113(b)에 따르면 무균 공정과 멸균 공정의 밸리데이션을 포함하여, 미생물 오염 방지를 위한 절차 문서를 적절하게 확립하고 준수해야 한다.

Per 21 CFR 211.94(b), drug product container closure systems must provide adequate protection against foreseeable external factors in storage and use that can cause deterioration or contamination of the drug product.

21 CFR 211.94(b)에 따르면 의약품 용기 마개 시스템은 제품 보관과 사용 시에 의약품 품질 저하나 오염을 유발할 가능성이 있는 예측 가능한 외적 요소로부터 제품을 적절하게 보호할 수 있어야 한다.

As explained in guidance for industry Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing - Current Good Manufacturing Practice, a container closure system that does not maintain adequate container integrity after it is sealed is unsuitable for sterile products, and safeguards should be implemented to strictly preclude shipment of product that may lack container closure integrity and lead to product nonsterility. Such safeguards could include ensuring suitability and incoming quality of container closure systems, including dose delivery mechanisms, and ensuring that manufacturing equipment for container closure systems is fit for purpose. Validation of container closure system integrity should demonstrate no penetration of microbial contaminants or chemical or physical impurities.⁵

가이드 문서 "무균 공정에 의한 무균 의약품 생산 - CGMP"에 설명되어 있듯이, 제품 밀봉 이후에 용기 완전성을 적절하게 유지하지 못하는 용기 마개 시스템은 무균 제품에 적합하지 않으며, 용기 마개 완전성을 결여하여 제품 무균성 상실로 이어질 수 있는 제품의 출하를 엄격하게 방지하기 위한 안전 대책을 구비해야 한다. 투여 용량 전달 메커니즘을 포함해 용기 마개 시스템의 적합성과 입고 품질 평가, 그리고 용기 마개 시스템 제조 설비의 용도 적합성 평가가 이와 같은 안전 대책에 포함될 수 있다. 용기 마개 시스템 완전성의 밸리데이션을 통해, 미생물이나 화학적/물리적 불순물이 침투하지 못함을 증명한다.

Per 21 CFR 211.160, 211.165, and 211.166, there must be appropriate testing to demonstrate

Questions and Answers on CGMP for Drugs

conformance to product specifications. When preservatives are used to maintain sterility of ophthalmic products in multidose containers,⁶ manufacturers should (1) demonstrate that the preservatives have sufficient bactericidal and fungistatic activity to inhibit growth of microorganisms over the product's shelf life and during use; and (2) test drug products at release and throughout the product's shelf life to confirm they have a sufficient amount of the preservatives to maintain sterility.⁷

21 CFR 211.160, 211.165, 211.166에 따르면, 적절하게 시험하여 제품 규격에 부합함을 증명해야 한다. 다회 용량 안과 제품의 무균성 유지를 위해 보존제를 사용한다면, 제조업체는 (1) 제품 유효 기간과 사용 도중에 미생물의 증식을 저해하는 항세균/항진균 활성을 충분하게 갖춘 보존제임을 증명하고, (2) 출하 승인 시점과 제품 유효 기간 동안 의약품을 시험하여 보존제 함량이 무균성 유지에 충분함을 확인해야 한다.

Per 21 CFR 211.167, there are special testing requirements for products purporting to be sterile and/or pyrogen free, specifically use of appropriate laboratory testing to determine conformance to requirements for sterility. This includes testing for microbial contamination and pyrogens or bacterial endotoxins (e.g., release and stability testing of the drug product in the commercially marketed container closure system).

21 CFR 211.167에 무균이거나 발열성 물질이 없어야 하는 제품에 적용되는 특별 시험 기준이 있다. 특히 적절하게 시험하여 무균 기준에 부합하는지 확인해야 한다. 이에 따라 미생물 오염과 발열성 물질 또는 세균 엔도톡신 시험을 해야 한다(예, 시판 용기 마개 시스템 상태인 의약품의 승인 시험과 안정성 시험).

FDA assesses compliance with these and other applicable CGMP requirements through facility inspections under section 704(a)(1) of the FD&C Act, records requests under section 704(a)(4) of the FD&C Act, and other oversight tools. Manufacturers can find additional insight in the guidance for industry Submission Documentation for Sterilization Process Validation in Applications for Human and Veterinary Drug Products, which, although focused on application submission, includes information about the efficacy of sterilization processes.

FDA는 FD&C법 섹션 704(a)(1)에 따른 시설 실사와 FD&C법 섹션 704(a)(4)에 따른 기록 요청, 기타 감독 도구를 활용해 상기 항목과 기타 해당 CGMP 기준의 준수 실태를 평가한다. 가이드 문서 "사람 및 동물 의약품 신청 문서 중 멸균 공정 밸리데이션 자료"도 참조한다. 신청 문서 제출 기준에 중점을 둔 문서이지만, 멸균 공정의 유효성에 관한 정보도 있다.

1 As defined in guidance for industry Quality Considerations for Topical Ophthalmic Drug

Questions and Answers on CGMP for Drugs

Products (December 2023).

가이드 문서 "국소 안과 의약품의 품질 관련 고려 사항"(2023년 12월) 참조.

- 2 See 21 CFR 200.50(a)(1).
21 CFR 200.50(a)(1) 참조.
- 3 See FDA's alerts and warnings about eye drops at <https://www.fda.gov/drugs/buying-using-medicine-safely/what-you-should-know-about-eye-drops>.
안약 관련 FDA 경보 및 경고 자료 참조.
- 4 See FDA's 2004 guidance for industry Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing—Current Good Manufacturing Practice.
FDA 2004년 가이드 문서 "무균 공정에 의한 무균 의약품 생산 - CGMP" 참조.
- 5 This is consistent with USP General Chapter <771> Ophthalmic Products—Quality Tests.
USP 일반 기준 <771> "안과 제품 - 품질 시험"과 일치한다.
- 6 Liquid ophthalmic products in multidose containers should contain one or more suitable and harmless substances that will inhibit the growth of microorganisms; see 21 CFR 200.50(b). See also USP General Chapter <51> Antimicrobial Effectiveness Testing.
다회 용량 용기로 제조된 액체 안과 제품은 미생물 증식을 저해하는 적합하고 유해하지 않은 성분을 하나 이상 함유해야 한다. 21 CFR 200.50(b) 참조. USP 일반 기준 <51> "항미생물 효능 시험" 참조.
- 7 USP General Chapter <51> Antimicrobial Effectiveness Testing.
USP 일반 기준 <51> "항미생물 효능 시험".

References:

- 21 CFR 200.50: Ophthalmic preparations and dispensers
- 21 CFR part 349: Ophthalmic Drug Products for Over-the-Counter Human Use
- 21 CFR part 210: Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packing, or Holding of Drugs; General
- 21 CFR part 211: Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals
 - 21 CFR 211.94: Drug product containers and closures

Questions and Answers on CGMP for Drugs

- 21 CFR 211.113: Control of microbiological contamination
- 21 CFR 211.160: General requirements
- 21 CFR 211.165: Testing and release for distribution
- 21 CFR 211.166: Stability testing
- 21 CFR 211.167: Special testing requirements
- FD&C Act, sections 501 and 704 (21 U.S.C. 351, 374)
- USP General Chapter <51> Antimicrobial Effectiveness Testing
- USP General Chapter <771> Ophthalmic Products–Quality Tests
- USP General Chapter <1211> Sterility Assurance
- FDA Guidance for Industry, 2023, Quality Considerations for Topical Ophthalmic Drug Products
- FDA Guidance for Industry, 2004, Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing—Current Good Manufacturing Practice
- FDA Guidance for Industry, 1994, Submission Documentation for Sterilization Process Validation in Applications for Human and Veterinary Drug Products

Date: 5/22/2024