

Question:

For a nonsterile compendial drug product that includes an antimicrobial preservative in its formulation, may I release and market lots of this drug product with initial out-of-specification total aerobic plate counts if these lots test within specification 2 weeks later?

항미생물 보존제를 함유하는 공정서 수재 비무균 의약품인 경우, 총생균수 시험 결과가 처음에는 규격에 부합하지 않았으나 2주 뒤에는 시험 기준에 부합하면, 이 의약품 로트를 출하 승인하고 판매해도 되는가?

Answer:

No. 21 CFR 211.113(a) requires appropriate written procedures to be established and followed during manufacturing to prevent objectionable microorganisms in drug products not required to be sterile.

안 된다. 21 CFR 211.113(a)에 의하면, 비무균 의약품이 바람직하지 않은 미생물에 오염되지 않도록 하기 위한 절차 문서를 적절하게 확립하고 제조 시에 이를 준수해야 한다.

Additionally, the second paragraph of USP General Chapter <51> Antimicrobial Effectiveness Testing reads:

또한 USP 일반 기준 <51> "항미생물 효능 시험"의 두 번째 단락에 다음과 같이 기술되어 있다.

Antimicrobial preservatives should not be used as a substitute for good manufacturing practices, solely to reduce the viable microbial population of a nonsterile product, or control the presterilization bioburden of a multidose formulation during manufacturing.

비무균 의약품의 활성 미생물 집단을 감소시키거나 제조 시에 다회 투여 용량 제제의 멸균 이전 바이오버든을 관리하기 위해, GMP의 대체 용도로 항미생물 보존제를 사용해서는 안 된다.

Drug manufacturers should not rely on antimicrobial preservatives to reduce initial out-of-specification plate counts to within-specification levels and then market the product. Section 211.165(f) mandates that drug products failing to meet established standards or

specifications be rejected. The initial test results exhibiting out-of specification levels of microbes are not disqualified even if subsequent test results are within specifications. In such cases, FDA still expects the manufacturer to reject the drug product based on the initial results.

의약품 제조업체는 항미생물 보존제에 의존하여 초기 OOS 생균수 결과를 적합 수준까지 줄이고 제품을 판매해서는 안 된다. 섹션 211.165(f)에 의하면, 지정 표준 또는 규격에 부합하지 않은 의약품은 부적합 처리해야 한다. 나중에 시험한 결과가 기준에 부합하더라도, 초기 OOS 생균수 시험 결과를 무효 처리할 수 없다. 이와 같은 경우에 제조업체는 초기 결과에 근거하여 해당 의약품을 부적합으로 처리해야 할 것이다.

It is also not acceptable for manufacturers to allow an inappropriately long time (e.g., weeks) to pass before testing the product, which might permit the preservative to reduce levels of microbes possibly introduced during manufacture and thus avoid out-of-specification test results.

또한 부적절하게 긴 시간(예, 몇 주)을 보낸 다음에 제품을 시험하여, 제조 과정에서 도입되었을 가능성이 있는 미생물의 수를 보존제로 감소시켜 OOS 시험 결과가 발생하지 않게 하는 방식도 적절하지 않다.

Finally, drug manufacturers should review their manufacturing process to determine procedures or equipment that might introduce contaminating microorganisms into the process or product.

마지막으로 의약품 제조업체는 제조 공정을 검토하여, 공정이나 제품에 오염 미생물을 유입시킬 수 있는 절차나 설비를 파악해야 한다.

References:

- 21 CFR 211.113: Control of microbiological contamination
- 21 CFR 211.165: Testing and release for distribution
- USP 38–National Formulary (NF) 33 (2015) General Chapter <51> Antimicrobial Effectiveness Testing
- USP 38–NF 33 (2015) General Chapter <61> Microbiological Examination of Nonsterile Products: Microbial Enumeration Tests
- USP 38–NF 33 (2015) General Chapter <62> Microbiological Examination of Nonsterile Products: Tests for Specified Microorganisms

Date: 6/11/2015