

Question:

Do pharmaceutical manufacturers need to have written procedures for preventing growth of objectionable microorganisms in drug products not required to be sterile? What does *objectionable* mean anyway?

비무균 의약품의 바람직하지 않은 미생물 오염 방지를 위한 절차 문서를 의약품 제조업체가 구비할 필요가 있는가? "바람직하지 않은"은 어떤 의미인가?

Answer:

Yes, CGMP regulations do require these written procedures. 21 CFR 211.113(a) specifies that appropriate written procedures be established and followed to prevent growth of objectionable microorganisms in drug products not required to be sterile. Even though a drug product is not sterile, a firm must follow written procedures that proactively prevent introduction and proliferation of objectionable microorganisms. 21 CFR 211.165(b) states that "[t]here shall be appropriate laboratory testing, as necessary, of each batch of drug product required to be free of objectionable microorganisms" before it is released for distribution.

그렇다. CGMP 규정은 이와 같은 절차 문서를 요구한다. 21 CFR 211.113(a)에 의하면, 비무균 의약품의 바람직하지 않은 미생물 오염 방지를 위한 절차 문서를 적절하게 확립하고 준수해야 한다. 비무균 의약품이라고 해도, 바람직하지 않은 미생물의 유입과 증식을 선제적으로 방지하는 절차 문서를 준수해야 한다. 21 CFR 211.165(b)에 의하면, "바람직하지 않은 미생물이 없어야 하는 의약품 배치별로 필요에 따라 적절한 시험을 실시"한 다음에 출하 승인을 해야 한다.

The meaning of the term *objectionable* needs to be evaluated on a case-by-case basis by each drug manufacturer. The primary meaning relates to microbial contaminants that, based on microbial species, numbers of organisms, dosage form, intended use, patient population, and route of administration, would adversely affect product safety. Microorganisms may be objectionable for several reasons; for example, they:

"바람직하지 않은"의 의미는 각 의약품 제조업체가 상황별로 평가할 필요가 있다. 일차적인 의미는 미생물의 종류, 미생물의 수, 제형, 예정 용도, 환자 집단, 투여 경로에 따라 제품 안전성에 부정적인 영향을 미칠 수 있는 오염 미생물과 관련이 있다. 예를 들어 다음과 같은 여러 가지 이유에서 바람직하지 않은 미생물로 분류할 수 있다.

Questions and Answers on CGMP for Drugs

- Are a known human pathogen
기지의 인체 병원체인 미생물.
- Adversely affect product stability
제품 안정성에 부정적인 영향을 미치는 미생물.
- React with, or potentially damage the integrity of, the container closure system (for example, fermentation that creates gaseous pressures sufficient to rupture a product container/closure)
용기 마개 시스템과 반응하거나 용기 마개 시스템의 완전성을 손상시킬 가능성이 있는 미생물(예, 발효 과정에서 가스를 방출하고 그에 따라 압력이 커져서 제품 용기/마개를 파열시키는 경우).
- Interfere with analytical methods or active ingredient bioavailability
분석 방법을 저해하거나 활성 성분의 생체이용률을 저해하는 미생물.

Establishing production time limits is an example of a control to prevent growth of objectionable microorganisms. Per 21 CFR 211.111, time limits for the completion of each phase of production, when appropriate, must be established and followed. For example, if a firm finds it necessary to hold a bulk topical or liquid product for several months until it is filled, the firm might establish a holding time limit to help prevent objectionable microbial buildup. Validation and control over microbial content of purified water systems used in certain topical products are also examples of such procedures (see FDA guidance, referenced below).

생산 시간 기준 설정은 바람직하지 않은 미생물의 증식을 방지하는 관리 대책 가운데 한 가지 예에 해당된다. 21 CFR 211.111에 따르면, 각 생산 단계의 완료에 대한 시간 기준을 적절하게 설정하고 준수해야 한다. 예를 들어 국소 제품 또는 액제 제품 벌크를 충전할 때까지 몇 개월 동안 보관할 필요가 있다면, 보관 기간을 설정하여 바람직하지 않은 미생물의 축적을 방지해야 할 것이다. 일부 국소 제품의 제조에 사용되는 정제수 시스템의 미생물 함량에 대한 관리와 밸리데이션도 이와 같은 절차의 예에 해당된다(아래 FDA 가이드 문서 참조).

References:

Questions and Answers on CGMP for Drugs

- 21 CFR 211.113: Control of microbiological contamination
- 21 CFR 211.165: Testing and release for distribution
- 21 CFR 211.111: Time limitations on production
- FDA Guidance for Industry, 2011, Process Validation: General Principles and Practices

Date: 6/11/2015

gmpeye