

Guidance for Industry

무균 공정에 의한 무균 의약품 생산 - CGMP

(Sterile Drug Products Produced by Aseptic
Processing - Current Good Manufacturing
Practice)

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
Office of Regulatory Affairs (ORA)

September 2004
Pharmaceutical CGMPs

Guidance for Industry

무균 공정에 의한 무균 의약품 생산 - CGMP

(Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing - Current Good Manufacturing Practice)

*Additional copies are available from:
Office of Training and Communication
Division of Drug Information, HFD-240
Center for Drug Evaluation and Research
Food and Drug Administration
5600 Fishers Lane
Rockville, MD 20857
(Tel) 301-827-4573*

*<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
or*

*Office of Communication, Training and
Manufacturers Assistance, HFM-40
Center for Biologics Evaluation and Research
Food and Drug Administration*

*1401 Rockville Pike, Rockville, MD 20852-1448
<http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>.*

(Tel) Voice Information System at 800-835-4709 or 301-827-1800

**U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
Office of Regulatory Affairs (ORA)**

September 2004

Pharmaceutical CGMPs

[목차]

- I. 서론(Introduction)
- II. 배경(Background)
 - A. 규제 프레임워크(Regulatory Framework)
 - B. 기술적 프레임워크(Technical Framework)
- III. 범위(Scope)
- IV. 건물 및 시설(BUILDINGS AND FACILITIES)
 - A. 핵심 지역(Critical Area) – Class 100 (ISO 5)
 - B. 보조 청정 지역(Supporting Clean Areas)
 - C. 청정 지역 분리(Clean Area Separation)
 - D. 공기 여과(Air Filtration)
 - 1. 멤브레인(Membrane)
 - 2. HEPA(High-Efficiency Particulate Air)
 - E. 디자인(Design)
- V. 작업자 교육훈련, 적격성평가, 모니터링(PERSONNEL TRAINING, QUALIFICATION, & MONITORING)
 - A. 작업자(Personnel)
 - B. 시험실 작업자(Laboratory Personnel)
 - C. 모니터링 프로그램(Monitoring Program)
- VI. 원료 및 용기/마개
 - A. 원료(Components)
 - B. 용기/마개(Containers/Closures)
 - 1. 준비(Preparation)
 - 2. 용기 마개 시스템 검사(Inspection of Container Closure System)
- VII. 엔도톡신 관리(ENDOTOXIN CONTROL)
- VIII. 시간 제한(TIME LIMITATIONS)
- IX. 무균 공정 및 멸균 공정의 밸리데이션 (VALIDATION of ASEPTIC PROCESSING AND STERILIZATION)
 - A. 공정 시뮬레이션(Process Simulations)
 - 1. 시험 디자인(Study Design)
 - 2. 빈도와 횟수(Frequency and Number of Runs)
 - 3. 기간(Duration of Runs)
 - 4. 규모(Size of Runs)
 - 5. 라인 속도(Line Speed)

6. 환경 조건(Environmental Conditions)
7. 배지(Media)
8. 배지 충전 제품의 배양과 검사(Incubation and Examination of Media-Filled Units)
9. 결과 해석(Interpretation of Test Results)

B. 여과 효율(Filtration Efficacy)

C. 설비, 용기, 마개의 멸균(Sterilization of Equipment, Containers, and Closures)

1. 적격성평가 및 밸리데이션(Qualification and Validation)
2. 설비 제어 장치 및 계측기 교정(Equipment Controls and Instrument Calibration)

X. 시험 관리(LABORATORY CONTROLS)

A. 환경 모니터링(Environmental Monitoring)

1. 프로그램 문서(General Written Program)
2. 기준 설정 및 경향 분석 프로그램(Establishing Levels and a Trending Program)
3. 소독 유효성(Disinfection Efficacy)
4. 모니터링 방법(Monitoring Methods)

B. 미생물 배지와 동정(Microbiological Media and Identification)

C. 여과 이전 단계의 바이오버든(Prefiltration Bioburden)

D. 다른 미생물 시험 방법(Alternate Microbiological Test Methods)

E. 미립자 모니터링(Particle Monitoring)

XI. 무균 시험(STERILITY TESTING)

A. 미생물 시험 관리(Microbiological Laboratory Controls)

B. 검체 채취와 배양(Sampling and Incubation)

C. 양성 시험 결과의 조사(Investigation of Sterility Positives)

XII. 배치 기록서 검토: 공정 관리 문서(BATCH RECORD REVIEW: PROCESS CONTROL DOCUMENTATION)

APPENDIX 1: 무균 공정 아이솔레이터(ASEPTIC PROCESSING ISOLATORS)

APPENDIX 2: BFS 기술(BLOW-FILL-SEAL TECHNOLOGY)

APPENDIX 3: 충전 및 밀봉 작업 이전 공정(PROCESSING PRIOR TO FILLING and SEALING OPERATIONS)

참고 문헌(REFERENCES)

관련 가이드 문서(RELEVANT GUIDANCE DOCUMENTS)

용어 정의(GLOSSARY)

Guidance for Industry¹
Sterile Drug Products Produced by
Aseptic Processing — Current Good Manufacturing Practice

This guidance represents the Food and Drug Administration's (FDA's) current thinking on this topic. It does not create or confer any rights for or on any person and does not operate to bind FDA or the public. You can use an alternative approach if the approach satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations. If you want to discuss an alternative approach, contact the FDA staff responsible for implementing this guidance. If you cannot identify the appropriate FDA staff, call the appropriate number listed on the title page of this guidance.

이 가이드 문서는 이 주제에 대한 FDA의 방침을 제시한다. 이 문서는 어느 누구에게 일체의 권리를 부여하거나 인정하지 않으며 FDA 또는 일반 대중을 구속하지도 않는다. 관련 법규에 제시된 기준을 만족시킬 수 있는 다른 방법이 있다면, 그 방법을 활용할 수도 있다. 다른 방법을 협의하고자 한다면, 해당 FDA 담당자에게 연락한다. 관련 FDA 담당자가 누구인지 알 수 없다면, 이 문서의 표지에 제시된 번호로 전화를 한다.

I. 서론(Introduction)

This guidance is intended to help manufacturers meet the requirements in the Agency's current good manufacturing practice (CGMP) regulations (21 CFR parts 210 and 211) when manufacturing sterile drug and biological products using aseptic processing. This guidance replaces the 1987 *Industry Guideline on Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing (Aseptic Processing Guideline)*. This revision updates and clarifies the 1987 guidance.

이 가이드 문서는 무균 공정으로 제조되는 무균 의약품과 생물학적 제품 제조업체가 FDA CGMP 기준(21 CFR 파트 210/211)을 준수하는데 도움을 주기 위한 것이다. 이 가이드 문서는 1987년에 발행된 문서("Industry Guideline on Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing")를 대체한다. 이 문서는 1987년 가이드 문서의 개정판이며 더

¹ This guidance was developed by the Office of Compliance in the Center for Drug Evaluation and Research (CDER) in cooperation with the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) and the Office of Regulatory Affairs (ORA).

이 가이드 문서는 CBER 및 ORA와 협력하여 CDER OC가 작성했다.

명확하게 작성했다.

For sterile drug products subject to a new or abbreviated drug application (NDA or ANDA) or a biologic license application (BLA), this guidance document should be read in conjunction with the guidance on the content of sterile drug applications entitled *Guideline for the Submission of Documentation for Sterilization Process Validation in Applications for Human and Veterinary Drug Products* (Submission Guidance). The Submission Guidance describes the types of information and data that should be included in drug applications to demonstrate the efficacy of a manufacturer's sterilization process. This guidance complements the Submission Guidance by describing procedures and practices that will help enable a sterile drug manufacturing facility to meet CGMP requirements relating, for example, to facility design, equipment suitability, process validation, and quality control.

NDA 또는 ANDA나 BLA 대상인 무균 의약품 제조업체는 무균 의약품 신청 문서의 내용에 관한 가이드 문서("Guideline for the Submission of Documentation for Sterilization Process Validation in Applications for Human and Veterinary Drug Products")("신청 가이드 문서")와 함께 이 가이드 문서를 참고한다. 신청 가이드 문서는 멸균 공정의 유효성 증명을 위해 의약품 신청 문서에 포함시켜야 할 데이터와 정보의 종류에 관한 것이다. 이 가이드 문서는 상기 신청 가이드 문서를 보완하며, 무균 의약품 제조 시설이 예를 들어 시설 디자인, 설비 적합성, 공정 밸리데이션, 품질 관리 등과 관련한 CGMP 기준을 준수하는데 도움이 되는 절차와 방법을 설명한다.

FDA's guidance documents, including this guidance, do not establish legally enforceable responsibilities. Instead, guidances describe the Agency's current thinking on a topic and should be viewed only as recommendations, unless specific regulatory or statutory requirements are cited. The use of the word *should* in Agency guidances means that something is suggested or recommended, but not required.

이 가이드 문서를 포함한 FDA 가이드 문서는 법적 강제성이 없다. 가이드 문서는 특정 주제에 대한 FDA의 생각을 기술한 것이며, 구체적인 법적 기준이 제시되어 있지 않으면 일종의 권고 사항으로 간주한다. FDA 가이드 문서에서 "should"라는 표현은 어떤 것을 제안 또는 권고한다는 의미이지 반드시 그래야 한다는 것은 아니다.

The text boxes included in this guidance include specific sections of parts 210 and 211 of the Code of Federal Regulations (CFR), which address current good

manufacturing practice for drugs. The intent of including these quotes in the text boxes is to aid the reader by providing a portion of an applicable regulation being addressed in the guidance. The quotes included in the text boxes are not intended to be exhaustive. Readers of this document should reference the complete CFR to ensure that they have complied, in full, with all relevant sections of the regulations. 이 가이드 문서에서 박스로 처리한 부분은 의약품 CGMP 기준인 CFR 파트 210/211 가운데 해당되는 항목을 정리한 것이다. 박스에 관련 CGMP 기준을 포함시킴으로써, 이 가이드 문서에서 다루는 사항에 적용되는 규정을 제시하여 해당 부분을 이해하는데 도움이 되도록 하였다. 박스의 인용 기준이 전부는 아니다. 이 문서를 읽을 때는 CFR 전체를 참고해야 한다. 그래야 모든 관련 규정을 준수할 수 있다.

II. 배경(Background)

This section describes briefly both the regulatory and technical reasons why the Agency is developing this guidance document.

FDA가 이 가이드 문서를 만든 이유를 규제와 기술 측면에서 간략하게 설명한다.

A. 규제 프레임워크(Regulatory Framework)

This guidance pertains to current good manufacturing practice (CGMP) regulations (21 CFR parts 210 and 211) when manufacturing sterile drug and biological products using aseptic processing. Although the focus of this guidance is on CGMPs in 21 CFR 210 and 211, supplementary requirements for biological products are in 21 CFR 600-680. For biological products regulated under 21 CFR parts 600 through 680, §§ 210.2(a) and 211.1(b) provide that where it is impossible to comply with the applicable regulations in both parts 600 through 680 and parts 210 and 211, the regulation specifically applicable to the drug product in question shall supercede the more general regulations.

이 가이드 문서는 무균 공정에 의한 무균 의약품 및 생물학적 제품 제조 시의 CGMP 기준(21 CFR 파트 210/211)에 관한 것이다. 이 가이드 문서가 21 CFR 210/211의 CGMP 기준에 중점을 두고 있지만, 생물학적 제품에 관한 21 CFR 600-680의 기준도 고려할 필요가 있다. 21 CFR 600-680에 따라 규제를 받는 생물학적 제품인 경우, 600-680과 210/211의 모든 규정을 준수하기 불가능할 때는 해당 의약품에 구체적으로 적용되는 규정이 보다 일반적인 것보다 우선한다(§§ 210.2(a) 및 211.1(b)).

B. 기술적 프레임워크(Technical Framework)

There are basic differences between the production of sterile drug products using aseptic processing and production using terminal sterilization.

무균 공정에 의한 무균 의약품 생산과 사후 멸균 방식의 생산 사이에는 기본적으로 차이가 있다.

Terminal sterilization usually involves filling and sealing product containers under high-quality environmental conditions. Products are filled and sealed in this type of environment to minimize the microbial and particulate content of the in-process product and to help ensure that the subsequent sterilization process is successful. In most cases, the product, container, and closure have low bioburden, but they are not sterile. The product in its final container is then subjected to a sterilization process such as heat or irradiation.

사후 멸균 공정인 경우에 일반적으로 고품질의 환경 조건에서 제품을 충전하고 밀봉한다. 이와 같은 환경에서 제품을 충전하고 밀봉한다면, 반제품의 미생물 및 미립자 오염이 최소화되고, 이후 멸균 공정의 성공적인 수행에도 도움이 된다. 대개는 제품, 용기, 마개의 바이오버든이 낮은 수준이지만, 그렇다고 무균 상태는 아니다. 제품을 최종 용기에 충전한 다음에 가열 또는 방사선 조사 등 멸균 공정을 거친다.

In an aseptic process, the drug product, container, and closure are first subjected to sterilization methods separately, as appropriate, and then brought together.² Because there is no process to sterilize the product in its final container, it is critical that containers be filled and sealed in an extremely high-quality environment. Aseptic processing involves more variables than terminal sterilization. Before aseptic assembly into a final product, the individual parts of the final product are

² Due to their nature, certain products are aseptically processed at an earlier stage in the process, or in their entirety. Cellular therapy products are an example. All components and excipients for these products are rendered sterile, and release of the final product is contingent on determination of sterility. See Appendix III.

제품 특성에 따라 일부 제품은 공정 초기 단계에서 무균적으로 처리하거나 전체적으로 무균 공정을 적용한다. 세포 치료제가 대표적인 예이다. 세포 치료제 제조에 투입되는 모든 원료와 첨가제를 무균 상태로 만들며, 무균성이 확인되어야 최종 제품의 출하 승인이 결정된다. 부록 III 참조.

generally subjected to various sterilization processes. For example, glass containers are subjected to dry heat; rubber closures are subjected to moist heat; and liquid dosage forms are subjected to filtration. Each of these manufacturing processes requires validation and control. Each process could introduce an error that ultimately could lead to the distribution of a contaminated product. Any manual or mechanical manipulation of the sterilized drug, components, containers, or closures prior to or during aseptic assembly poses the risk of contamination and thus necessitates careful control. A terminally sterilized drug product, on the other hand, undergoes final sterilization in a sealed container, thus limiting the possibility of error.³

무균 공정인 경우에 제품, 용기, 마개를 각기 멸균한 다음에 충전/밀봉한다. 충전 이후에 제품을 멸균하는 공정이 없으므로, 충전 및 밀봉 작업을 최고 품질 수준의 환경 조건에서 하는 것이 매우 중요하다. 무균 공정에는 사후 멸균 공정보다 변수가 더 많다. 무균적으로 최종 제품을 만들기 전에 최종 제품의 구성 부분 각각을 각종 방법으로 멸균한다. 예를 들어 유리 용기를 건열 멸균하고, 고무 마개를 습열 멸균한다. 액상 제제는 여과를 거친다. 각각의 제조 공정을 밸리데이션하고 관리할 필요가 있다. 공정마다 오류가 발생할 수 있으며, 그에 따라 오염된 제품이 만들어져 시장에 유통될 가능성이 있다. 무균 조합 이전이나 도중에 멸균 상태인 의약품, 원료, 용기 또는 마개의 수동 조작 또는 기계적 조작으로 인해 오염 리스크가 발생하며, 그렇기 때문에 치밀한 관리가 필요하다. 반면 사후 멸균 제품은 충전/밀봉 이후에 멸균 공정을 거치므로 오류 발생 가능성이 제한적이다.

Sterile drug manufacturers should have a keen awareness of the public health implications of distributing a nonsterile product. Poor CGMP conditions at a manufacturing facility can ultimately pose a life-threatening health risk to a patient. 무균 의약품 제조업체는 비무균 제품 유통이 공중 보건에 미칠 위험성을 인식해야 한다. 제조 시설의 CGMP 상태가 부실하면 환자에게 치명적인 건강 리스크를 유발할 수 있다.

III. 범위(Scope)

This guidance document discusses selected issues and does not address all aspects of aseptic processing. For example, the guidance addresses primarily finished drug

³ Nearly all drugs recalled due to nonsterility or lack of sterility assurance in the period spanning 1980-2000 were produced via aseptic processing.
1980년부터 2000년 사이에 비무균 또는 무균성 보증 결여로 인해 리콜된 거의 모든 제품이 무균 공정으로 생산된 것이다.

product CGMP issues while only limited information is provided regarding upstream bulk processing steps. This guidance updates the 1987 Aseptic Processing Guideline primarily with respect to personnel qualification, cleanroom design, process design, quality control, environmental monitoring, and review of production records. The use of isolators for aseptic processing is also discussed.

이 가이드 문서는 무균 공정의 모든 부분을 다루지 않는다. 일부 주제만 다룬다. 예를 들어 기본적으로 이 문서는 완제의약품 CGMP 부분을 다루며, 업스트림 벌크 제조 공정에 대해서는 일부 필요한 것만 제한적으로 설명한다. 이 가이드 문서는 작업자 적격성평가, 청정 작업실 디자인, 공정 디자인, 품질 관리, 환경 모니터링, 생산 기록서 검토와 관련하여 1987년 무균 공정 가이드라인을 개정한 것이다. 아이슬레이터를 활용한 무균 공정 부분도 살펴본다.

Although this guidance document discusses CGMP issues relating to the sterilization of components, containers, and closures, terminal sterilization of drug products is not addressed. It is a well-accepted principle that sterile drugs should be manufactured using aseptic processing only when terminal sterilization is not feasible. However, some final packaging may afford some unique and substantial advantage (e.g., some dual-chamber syringes) that would not be possible if terminal sterilization were employed. In such cases, a manufacturer can explore the option of adding adjunct processing steps to increase the level of sterility assurance.

원료, 용기, 마개의 멸균 관련 CGMP 부분은 설명하지만, 의약품 사후 멸균은 이 문서에서 다루지 않는다. 무균 제품은 사후 멸균이 가능하지 않은 경우에만 무균 공정으로 제조해야 한다는 것이 일반적인 원칙이다. 하지만 사후 멸균 방식을 채택했을 때는 가능하지 않을 몇 가지 독특하고 실질적인 이점을 제공하는 포장 방식도 있다(예, 일부 듀얼 챔버 주사기). 그와 같은 경우에는 보조적인 공정 단계를 추가함으로써 무균성 보증 수준을 높이는 방법도 모색할 수 있다.

A list of references that may be of value to the reader is included at the conclusion of this document.

도움이 될 만한 참고 문헌 목록이 이 문서 마지막에 정리되어 있다.

총 135페이지입니다.

파일(Printable PDF) 구입을 원하시면 gmpeye@naver.com 또는 gmpeye@hanmail.net으로 문의 바랍니다.