

Microbiological Quality Considerations in Non-sterile Drug Manufacturing

Guidance for Industry

비무균 의약품 제조 시의 미생물학적 품질 관련 고려 사항

DRAFT GUIDANCE

This guidance document is being distributed for comment purposes only.

Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 90 days of publication in the Federal Register of the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit electronic comments to <https://www.regulations.gov>. Submit written comments to the Dockets Management Staff (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the Federal Register. For questions regarding this draft document, contact (CDER) Susan Zuk, 240-402-9133.

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

September 2021
Pharmaceutical Quality/Microbiology
Pharmaceutical Quality/Manufacturing Standards (CGMP)

Microbiological Quality Considerations in Non-sterile Drug Manufacturing

Guidance for Industry

비무균 의약품 제조 시의 미생물학적 품질 관련 고려 사항

Additional copies are available from:

Office of Communications, Division of Drug Information

Center for Drug Evaluation and Research

Food and Drug Administration

10001 New Hampshire Ave., Hillandale Bldg., 4th Floor

Silver Spring, MD 20993-0002

Phone: 855-543-3784 or 301-796-3400; Fax: 301-431-6353

Email: druginfo@fda.hhs.gov

<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

**U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)**

**September 2021
Pharmaceutical Quality/Microbiology
Pharmaceutical Quality/Manufacturing Standards (CGMP)**

[목차]

- I. 서론(INTRODUCTION)
- II. 배경(BACKGROUND)
- III. 법적 규제 기준(STATUTORY AND REGULATORY FRAMEWORK)
- IV. 미생물과 라이프사이클 제품 품질(MICROORGANISMS AND LIFECYCLE PRODUCT QUALITY)
 - A. 공통 - NSD와 관련된 미생물학적 문제(General - Microbiological Concerns Regarding NSDs)
 - B. 리스크 기반 파급 영향 평가(Risk-Based Impact Assessment)
 - 1. 제품 특이적 요소(Product Specific Elements)
 - 2. 제조 요소(Manufacturing Elements)
 - C. 제형별 미생물학적 우려 사항과 특별 사례(Microbiological Concerns for Specific Dosage Forms and Special Cases)
 - 1. 고형제(Solid Dosage Forms)
 - 2. 비고형제(Non-Solid Dosage Forms)
 - 3. 미생물학적 고려 사항 - 특별 사례(Microbiological Consideration - Special Cases)
 - D. 승인 받은 의약품 규격 업데이트(Updating Approved Drug Product Specifications)

APPENDIX: NSD 제품의 미생물 오염 사례; 제품 품질과 제조 공정에 미치는 영향(Case Study Examples of Microbiological Contamination of NSD Products; Impact on Product Quality and Manufacturing Process)

Microbiological Quality Considerations in Non-sterile Drug Manufacturing Guidance for Industry¹

This draft guidance, when finalized, will represent the current thinking of the Food and Drug Administration (FDA or Agency) on this topic. It does not establish any rights for any person and is not binding on FDA or the public. You can use an alternative approach if it satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations. To discuss an alternative approach, contact the FDA staff responsible for this guidance as listed on the title page.

이 가이드 문서 초안이 마무리되면, 이 문서는 이 주제에 대한 FDA의 방침을 제시한다. 이 문서는 어느 누구에게 일체의 권리를 부여하지 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, 이 문서의 표지에 기재된 FDA 담당자에게 문의한다.

I. 서론(INTRODUCTION)

This guidance is intended to assist manufacturers in assuring the control of microbiological² quality of their non-sterile drugs (NSDs).³ The recommendations herein apply to solid non-sterile dosage forms, as well as semi-solid, and liquid non-sterile dosage forms (e.g., topically applied creams, lotions and swabs, and oral solutions and suspensions). NSDs can be prescription or nonprescription drugs, including those marketed under approved new drug applications (NDAs) or

¹ This guidance has been prepared by the Office of Pharmaceutical Quality in the Center for Drug Evaluation and Research (CDER) at the Food and Drug Administration.

이 가이드 문서는 FDA CDER의 OPQ가 작성했다.

² For the purposes of this guidance, the terms "microbiological" and "microbial" are used interchangeably.

이 문서에서 "미생물학적"과 "미생물"은 같은 의미로 사용된다.

³ For the purposes of this guidance, non-sterile drugs (NSDs) refers to non-sterile finished dosage forms.

이 문서에서 비무균 의약품(NSD)은 비무균 완제의약품을 의미한다.

abbreviated new drug applications (ANDAs), and nonprescription drugs without approved new drug applications which are governed by the provisions of section 505G of the FD&C Act (often referred to as over-the-counter (OTC) monograph drugs).⁴ These recommendations, if followed, will also assist manufacturers in complying with the current good manufacturing practice (CGMP) requirements for finished pharmaceuticals and active pharmaceutical ingredients (APIs).⁵

이 가이드 문서는 비무균 의약품(NSD)의 미생물학적 품질 관리를 지원하기 위한 것이다. 이 문서에 기술된 권고 사항은 비무균 고형제와 반고형제, 비무균 액제에 적용된다(예, 국소 크림제, 로션제, 스왑제, 내용 액제와 현탁제). 승인 받은 NDA나 ANDA에 따라 판매되는 제품과 승인 받은 NDA 없이 FD&C법 섹션 505G에 따라 관리되는 비처방 의약품(또는 OTC 모노그래프 의약품)을 포함해, 처방 의약품이나 비처방 의약품 모두가 NSD에 해당될 수 있다. 이 문서의 권고 사항을 준수하면, 제조업체가 완제의약품과 API CGMP 기준을 준수하는데 도움이 될 것이다.

This guidance discusses product development considerations, risk assessments, and certain CGMPs that are particularly relevant to microbiological control in a manufacturing operation for a NSD. It also provides recommendations to help manufacturers assess the risk of contamination of their NSDs with objectionable microorganisms in order to establish appropriate specifications and manufacturing controls that prevent such contaminations and assure the safety, quality, identity, purity, and efficacy of the NSD.⁶

⁴ The term 'OTC monograph drug' means a nonprescription drug without an approved new drug application which is governed by the provisions of section 505G. See FD&C Act section 744L(5).

"OTC 모노그래프 의약품"은 섹션 505G에 따라 관리되며 승인 받은 NDA 없이 판매되는 비처방 의약품을 의미한다. FD&C 섹션 744L(5)를 참조한다.

⁵ See 21 CFR parts 210 and 211, CGMP for Finished Pharmaceuticals, and FD&C Act section 501(a)(2)(B) for APIs.

완제의약품 CGMP는 21 CFR 파트 210과 211을 참조하고, API는 FD&C법 섹션 501(a)(2)(B)를 참조한다.

⁶ The term "objectionable microorganisms" as used here refers to organisms that are objectionable due to their detrimental effect on products or potential harm to patients or objectionable due to the total number of organisms. See 43 FR 45053 (Sep. 29, 1978).

이 문서에서 "부적절한 미생물"은 제품에 유해한 영향을 미치거나 환자에게 위해가

제품 개발 관련 고려 사항, 리스크 평가, 그리고 NSD 제조 작업 시의 미생물학적 관리와 관련된 CGMP 기준을 이 가이드 문서에서 설명한다. 또한 NSD의 안전성, 품질, 확인, 순도, 유효성을 보증하고 미생물 오염을 방지하는 적절한 규격과 제조 관리 기준을 설정하기 위해, 제조업체가 NSD의 부적절한 미생물 오염 리스크를 평가하는데 도움이 되는 권고 사항도 제시한다.

For application products (i.e., NDAs, ANDAs) this guidance also explains how applicants should submit NSD controls in original submissions and report changes in microbiological specifications and testing programs to the FDA, in accordance with current Agency guidances regarding changes to an approved application.

신청 대상 제품(NDA, ANDA)인 경우에는 신청업체가 최초 신청 문서 제출 시에 NSD 관리 대책을 제시하고, 이후 승인 받은 신청 문서의 변경과 관련된 FDA 가이드 문서에 따라 미생물 규격과 시험 프로그램의 변경을 FDA에 보고하는 방법을 설명한다.

To illustrate the importance of a microbiological risk assessment and control strategy, this guidance discusses incidents of *Burkholderia cepacia* complex (BCC) and other microorganism contamination in non-sterile dosage forms that resulted in adverse events and recalls of the drug products. The guidance describes proper prevention of and testing for BCC in aqueous dosage forms of NSDs.

미생물학적 리스크 평가 및 관리 전략의 중요성을 설명하기 위해, 비무균 제제의 BCC 오염과 기타 미생물 오염 사고, 그에 따라 발생한 이상 사례와 제품 리콜 사례를 살펴본다. 수성 NSD 제제의 적절한 BCC 예방 및 시험 방법을 설명한다.

The guidance describes the Agency's current thinking on microbiological contamination of topical antiseptic drugs intended for use by health care professionals in a hospital setting or other health care situations outside the hospital,⁷ which are used prior to medical procedures to reduce the number of

되기 때문에 적절하지 않거나 총 미생물 수 때문에 적절하지 않은 미생물을 의미한다.
43 FR 45053(1978년 9월 29일) 참조.

⁷ Such products include health care personnel hand washes, health care personnel hand rubs, surgical hand scrubs, surgical hand rubs, and patient antiseptic skin preparations (i.e., patient preoperative and preinjection skin preparations).

건강 관리 전문가용 손 세척제, 건강 관리 전문가용 손 세정제, 외과용 손 스크럽, 외과용 손 세정제, 환자 피부 소독 제제(수술 이전과 주사에 앞서 피부 준비에

bacteria on the skin and that in some cases are not manufactured as sterile products.

이 가이드 문서는 병원이나 병원 이외의 건강 관리 시설에서 피부에 있는 세균의 수를 줄이기 위해 의학적 시술에 앞서 건강 관리 전문가가 사용하며 무균 제품으로 제조되지 않은 국소 소독 제품의 미생물 오염에 관한 방침을 설명한다.

The contents of this document do not have the force and effect of law and are not meant to bind the public in any way, unless specifically incorporated into a contract. This document is intended only to provide clarity to the public regarding existing requirements under the law. FDA's guidance documents 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 문서의 내용은 법적 효력과 유효성을 갖지 않으며, 계약서에 구체적으로 통합되어 있지 않으면, 일반 대중을 구속하기 위한 것이 아니다. 이 문서는 법에 따른 기존 기준을 일반 대중에게 명확히 설명하기 위한 것이다. 구체적인 법적 기준이 제시되어 있지 않으면, FDA 가이드 문서는 일종의 권고 사항으로 간주한다. FDA 가이드 문서에서 "should"라는 표현은 어떤 것을 제안 또는 권고한다는 의미이지 반드시 그래야 한다는 의미는 아니다.

II. 배경 (BACKGROUND)

This guidance was developed, in part, as a result of the Agency's review of FDA Adverse Event Reports (FAERs)⁸ and recalls involving contamination of non-sterile dosage forms. A review of FAERs that occurred between 2014 and 2017 revealed 197 FAERs associated with intrinsic⁹ microbiological or fungal contamination, and of

사용되는 제제)를 포함한다.

⁸ FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Latest Quarterly Data Files - <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm082193.htm>.

FAERS 최신 분기 데이터 파일 -
<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm082193.htm>.

⁹ Intrinsic means the microbial or fungal contamination originated with the manufacture, packaging, shipping, or storage of the drug, not from extrinsic sources, (e.g., consumer or healthcare provider use errors).

those, 32 reported serious adverse events. Because spontaneous reports¹⁰ in FAERs are voluntary by definition, the Agency anticipates a degree of underreporting. The actual number of incidents associated with microbiological contamination is likely significantly higher than the number of events reported.¹¹

이 가이드 문서는 비무균 제제의 오염과 관련된 FAER과 리콜 정보의 내부 검토 결과를 토대로 작성되었다. 2014년부터 2017년까지 발생한 FAER을 검토한 결과, 내재적 미생물 오염 또는 진균 오염과 관련된 FAER이 197건이었고, 이 가운데 32건은 중대한 이상 사례에 해당되었다. FAER의 자발적 보고는 말 그대로 자발적으로 보고한 것이므로, 보고되지 않은 것도 많다고 생각된다. 미생물 오염과 관련된 실제 건수는 보고된 이상 사례보다 훨씬 더 많을 것이다.

The review of voluntary recall actions during the same time period revealed over 50 events associated with objectionable microbiologically contaminated NSDs.¹² The

"내재적"은 외적 요인(예, 소비자나 건강 관리 제공자의 사용 오류) 때문이 아니라 의약품의 제조, 포장, 운송 또는 보관 과정에서 발생하는 미생물 또는 진균 오염을 의미한다.

¹⁰ For definition of spontaneous report see FDA's The Public's Stake In Adverse Event Reporting - <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm179586.htm>.

자발적 보고의 의미는 FDA의 "일반 대중의 이상 사례 보고"를 참조한다.

<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm179586.htm>

¹¹ According to FDA's Question and Answers on FAERs, "FDA does not receive reports for every adverse event or medication error that occurs with a product...There are also duplicate reports where the same report was submitted by the consumer and by the sponsor [drug manufacturer]." <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/>.

FAERS에 대한 FDA의 질문/답변 문서에 따르면, "특정 제품과 관련된 모든 이상 사례나 투약 오류가 FDA에 보고되는 것은 아니며 ... 소비자나 임상 시험 의뢰자(의약품 제조업체)가 동일한 보고서를 제출한 경우에 중복되는 보고도 있다." <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/>.

¹² See footnote 6.

recalls showed that a wide range of objectionable microorganisms were found in both aqueous and non-aqueous NSDs.¹³

같은 시기에 자발적으로 추진한 리콜 사례를 검토한 결과, 부적절한 미생물에 오염된 NSD와 관련된 리콜이 50건 이상이었다. 수성 및 비수성 NSD에서 다양한 종류의 부적절한 미생물이 발견되었다.

The Agency is also aware of specific concerns regarding BCC and its association with contamination of aqueous-based NSDs that resulted in a number of serious adverse events, i.e., infections and deaths.¹⁴ In May 2017, FDA released a statement¹⁵ alerting drug manufacturers of the recent product recalls associated with the presence of BCC in NSDs. The statement also reminded drug manufacturers of their responsibilities to prevent objectionable microorganisms from adversely impacting their NSD manufacturing processes, as well as the products themselves.

또한 수성 NSD의 BCC 오염에 따라 중대한 이상 사례(감염증과 사망)가 많이 발생했다. 2017년 5월에 FDA는 NSD의 BCC 오염과 관련된 제품 리콜 문제를 의약품 제조업체에 경고했다. 또한 부적절한 미생물이 NSD 제조 공정과 NSD 제품 자체에 부정적인 영향을 주지 않도록 할 책임이 의약품 제조업체에 있음을 강조했다.

Analysis of these events, combined with FDA's experience conducting microbiology assessments of non-sterile drugs for NDA and ANDA products and compliance

각주 6 참조.

¹³ FDA Recalls, Market Withdrawals, & Safety Alerts - <https://www.fda.gov/Safety/Recalls/default.htm>.

FDA 리콜, 시장 회수, 안전성 경고 - <https://www.fda.gov/Safety/Recalls/default.htm>.

¹⁴ Glowicz J et al, 2018, A multistate investigation of health care-associated Burkholderia cepacia complex infections related to liquid docusate sodium contamination, January-October 2016, Am J Infection Control, Vol 46: 649-665, [https://www.ajicjournal.org/article/S0196-6553\(17\)31287-7/fulltext](https://www.ajicjournal.org/article/S0196-6553(17)31287-7/fulltext).

¹⁵ FDA advises drug manufacturers that Burkholderia cepacia complex poses a contamination risk in non-sterile, water-based drug products, May 2017, <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm559508.htm>.

FDA는 수성 비무균 의약품이 BCC에 오염될 리스크가 있다고 의약품 제조업체에 경고했다. 2017년 5월. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm559508.htm>.

actions, helped to inform the recommendations in this guidance.¹⁶

이와 같은 사례의 분석 결과와 NDA/ANDA 비무균 의약품의 미생물학적 평가 및 규제 조치 경험을 토대로 이 가이드 문서의 권고 사항을 정리했다.

III. 법적 규제 기준(STATUTORY AND REGULATORY FRAMEWORK)

Under section 501(a)(2) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act),¹⁷ a drug will be deemed adulterated if:

연방식품의약품화장품법(FD&C법) 섹션 501(a)(2)에 따라, 다음에 해당되는 의약품은 불량 의약품으로 간주된다.

"the methods used in, or the facilities or controls used for, its manufacture, processing, packing, or holding do not conform to or are not operated or administered in conformity with current good manufacturing practice to assure that such drug meets the requirements of this Act as to safety and has the identity and strength, and meets the quality and purity characteristics, which it purports or is represented to possess," or "if it has been prepared, packed, or held under insanitary conditions whereby it may have been contaminated with filth, or whereby it may have been rendered injurious to health."

"제조, 가공, 포장 또는 보관에 사용되는 방법이나 시설 또는 관리 절차가, 의약품이 안전성과 관련된 이 법의 기준을 충족하고 확인 및 함량 기준에 부합하며 목표로 하거나 보유하는 것으로 표시된 품질 및 순도 특성을 충족하도록 보증하기 위한 CGMP 기준에 부합하지 않거나 CGMP 기준에 따라 운영 또는 관리되지 않는 경우", 또는 "의약품이 비위생적인 상태에서 조제, 포장 또는 보관되어 이물에 오염되었을 가능성이 있거나 건강에 위대한 상태가 되었을 가능성이 있는 경우"

For finished pharmaceuticals, the CGMP regulations described in 21 CFR parts 210 and 211 address prevention of objectionable microorganisms in non-sterile drug products, bioburden specifications, and in-process testing. Specifically:

완제의약품인 경우에 21 CFR 파트 210과 211의 CGMP 규정에 다음과 같이, 비무균

¹⁶ CDER began chemistry, manufacturing and controls (CMC) microbiology reviews of NSD in the mid-1990s with a focus on aqueous based NSDs.

CDER은 수성 NSD에 중점을 두어 1990년대 중반에 NSD의 미생물학적 CMC 검토를 시작했다.

¹⁷ See 21 U.S.C. 351(a)(2).

의약품의 부적절한 미생물 방지, 바이오버든 규격, 공정 시험 기준이 명시되어 있다.

21 CFR 211.113(a), Control of microbiological contamination, states that appropriate written procedures, designed to prevent objectionable microorganisms in drug products not required to be sterile, shall be established and followed.

21 CFR 211.113(a) "미생물 오염 관리"에 따르면, 비무균 의약품이 부적절한 미생물에 오염되지 않도록 하기 위한 절차 문서를 적절하게 확립하고 준수해야 한다.

21 CFR 211.110(a)(6), (b), (c), Sampling and testing of in-process materials and drug product, requires (where appropriate) in-process bioburden testing and valid in-process specifications to assure the drug product meets its microbiological specifications. In-process testing shall occur during the product process, e.g., at commencement or completion of significant phases or after storage for long periods.

21 CFR 211.110(a)(6), (b), (c) "공정 물품과 의약품의 검체 채취와 시험"에 따르면, 의약품이 미생물 규격에 부합함을 보증하기 위하여 (적절한 경우에) 바이오버든 공정 시험을 실시하고 유효한 공정 규격을 설정해야 한다. 공정 시험을 제품 공정 중에 실시해야 한다(예, 주요 공정 단계의 시작 또는 종료 시점이나 장기 보관 이후).

21 CFR 211.84(d)(4) and (6), When appropriate, components shall be microscopically examined. Each lot of a component, drug product container, or closure with potential for microbiological contamination that is objectionable in view of its intended use shall be subjected to microbiological tests before use.

21 CFR 211.84(d)(4)와 (6)에 따르면, 적절한 경우에 현미경으로 원료를 검사해야 한다. 예정 용도의 관점에서 부적절한 미생물에 오염될 가능성이 있는 원료, 의약품 용기, 마개 각 로트를 사용하기 전에 미생물 시험을 실시한다.

To assure the microbiological quality of NSDs subject to premarket approval, applicants must propose appropriate drug substance and product specifications (i.e., tests, analytical procedures, and acceptance criteria) in their submissions in accordance with 21 CFR 314.50(d)(1) [NDAs] and 21 CFR 314.94(a)(9) [ANDAs].¹⁸

¹⁸ For the definition of specification, see 21 CFR 314.3(b) and also ICH guidance for industry Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances

시판전 승인 대상 NSD의 미생물학적 품질을 보증하기 위하여, 신청업체는 21 CFR 314.50(d)(1)[NDA]과 21 CFR 314.94(a)(9)[ANDA]에 따라, 적절한 원료의약품 규격과 완제 의약품 규격(시험 항목, 분석 절차, 허용 기준)을 제출 문서에 기술해야 한다.

In general, a drug with a name recognized in an official compendium must comply with the United States Pharmacopeia (USP) compendial standards for identity, strength, quality, and purity, or be deemed adulterated, misbranded, or both.¹⁹ If USP has established a monograph for a drug, the USP monograph will identify the official tests, procedures, acceptance criteria, and other requirements. When USP monographs include a test or specification referencing "Applicable General Chapters,"²⁰ the applicant should ensure that their monograph product complies with the testing requirement, or it could be deemed adulterated. Some of the USP General Chapters that are more commonly referenced in drug monographs, as they apply to controlling microbiological activity in NSDs, include, for example:

일반적으로 공식 공정서에 수재된 의약품은 확인, 함량, 품질, 순도에 대한 USP 공정서 기준에 부합해야 하며, 그렇지 않으면 불량 의약품이나 부정 표시 의약품으로 간주된다. 특정 의약품에 대한 모노그래프가 USP에 있으면, 공식 시험 항목, 절차, 허용 기준, 기타 기준이 이 USP 모노그래프에 규정된다. USP 모노그래프에 "해당 총칙"을 인용한 시험 항목이나 규격이 포함되어 있으면, 신청업체는 제품이 시험 기준에 부합하는지 확인해야 하며, 그렇지 않으면 불량 의약품으로 간주될 수 있다. NSD의 미생물학적 관리와 관련해 의약품 모노그래프에서 일반적으로 인용되는 USP 총칙은 다음과 같다.

• **USP <60> MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NONSTERILE PRODUCTS**

(December 2000).

규격의 정의는 21 CFR 314.3(b)와 ICH 가이드 문서 Q6A "규격: 새로운 원료의약품과 새로운 완제의약품의 시험 절차 및 허용 기준: 화학 성분"(2000년 12월)을 참조한다.

¹⁹ FD&C Act 501(b) and 502(e)(3)(B) and (g); also 21 CFR 299.5.

²⁰ See USP, Conformance to Standards, 3.10, "Applicable general chapters" means general chapters numbered below 1000 or above 2000 that are made applicable to an article through reference in General Notices, a monograph, or another applicable general chapter numbered below 1000."

USP "기준 적합" 3.10 참조. "해당 총칙"은 통칙, 모노그래프 또는 1000번 이하 번호가 부여된 다른 해당 총칙의 참조 정보를 통해 특정 제품에 적용되는, 1000번 이하 또는 2000번 이상 번호가 부여된 총칙을 의미한다.

TESTS FOR BURKHOLDERIA CEPACIA COMPLEX

USP <60> "비무균 제품의 미생물학적 검사: BCC 시험"

- USP <61> MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NONSTERILE PRODUCTS:
Microbial Enumeration Tests

USP <61> "비무균 제품의 미생물학적 검사: 생균수 시험"

- USP <62> MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NONSTERILE PRODUCTS:
Tests for Specified Microorganisms

USP <62> "비무균 제품의 미생물학적 검사: 특정 미생물 시험"

In addition to USP monograph requirements, further microbiological tests are often performed as part of batch release requirements as described in 21 CFR part 211.²¹ USP 모노그래프 기준 이외에도 21 CFR 파트 211에 기술된 배치 출하 승인 기준에 따라 미생물 시험을 추가로 실시하기도 한다.

Objectionable microorganisms and bioburden in non-sterile APIs should be controlled. FDA guidance for industry Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients (September 2016) states:

비무균 API의 부적절한 미생물과 바이오버든을 관리해야 한다. FDA 가이드 문서 Q7 "API GMP 가이드"(2016년 9월)에 다음과 같이 규정되어 있다.

"Appropriate specifications should be established for APIs in accordance with accepted standards and consistent with the manufacturing process. The specifications should include control of impurities (e.g., organic impurities, inorganic impurities, and residual solvents). If the API has a specification for microbiological purity, appropriate action limits for total microbial counts and objectionable microorganisms should be established and met."

"일반적으로 인정되는 표준에 의거하여 API의 규격을 적절하게 설정하며, 이 규격은 제조 공정에 부합해야 한다. 규격에 불순물의 관리도 포함시킨다(예, 유기 불순물, 무기 불순물, 잔류 용매). 미생물 순도 규격이 있는 API인 경우에는 총 생균수와

²¹ CGMPs are not limited to drugs marketed under approved applications. See FD&C Act section 501(a) and 21 CFR parts 210 and 211.

승인 받은 신청 문서에 따라 판매되는 의약품에만 CGMP 기준이 적용되는 것은 아니다. FD&C법 섹션 501(a)와 21 CFR 파트 210과 211 참조.

부적절한 미생물에 대하여 조치 기준을 적절하게 설정하며 이에 부합해야 한다."

IV. 미생물과 라이프사이클 제품 품질(MICROORGANISMS AND LIFECYCLE PRODUCT QUALITY)

A. 공통 - NSD와 관련된 미생물학적 문제(General - Microbiological Concerns Regarding NSDs)

Prevention, control, and monitoring of the microbiological population in non-sterile drug components and drug products are necessary to minimize the risk of:

다음과 같은 리스크를 최소화하려면, 비무균 의약품 원료와 의약품에 존재하는 미생물 집단의 예방, 관리, 모니터링이 필수적이다.

- patient exposure to significant numbers or harmful species of microorganisms, especially in immunocompromised patients²²
유해한 미생물 종이나 상당한 수의 미생물에 환자, 특히 면역 기능이 손상된 환자가 노출될 위험성.
- patient exposure to harmful microbial metabolites and/or toxins
유해한 미생물 대사 산물 및/또는 독소에 환자가 노출될 위험성.
- drug spoilage or degradation
의약품 훼손 또는 분해.

The statutory and regulatory framework described in section III above, coupled with sound scientific rationale, provides the foundation for establishing a program to monitor and control the manufacturing process to prevent objectionable microorganisms from affecting the quality of a NSD.

섹션 III에 기술된 법적 규제 기준과 타당한 과학적 근거를 토대로, 부적절한 미생물이

²² For the purposes of this guidance, we define immunocompromised patients as those who have a weakened immune system, which may be due to trauma, surgery, illness, or chronic disease. It also includes vulnerable populations, such as infants and the elderly.

이 가이드 문서에서 면역 기능이 손상된 환자는 외상, 수술, 질병 또는 만성 질환 때문에 면역계가 약화된 환자를 의미한다. 또한 유아와 노인 등 취약 집단도 포함한다.

NSD의 품질에 영향을 주지 않도록, 제조 공정을 모니터링하고 관리하는 프로그램을 확립한다.

To ensure product quality and patient safety, it is essential to limit the level and type of microorganisms in NSDs during manufacturing and over product shelf life. While a NSD is not required to be sterile, there is a threshold of microbiological content above which safety and efficacy of a given NSD may be adversely impacted. 제품 품질과 환자 안전을 확보하려면, 제조 과정과 제품 유효 기간 전체에 걸쳐 NSD에 존재하는 미생물의 종류와 수준을 억제하는 것이 필수적이다. NSD가 무균이어야 하는 것은 아니지만, 미생물 함량이 일정 수준 이상이 되면 특정 NSD의 안전성과 유효성에 부정적인 영향을 미칠 가능성이 있다.

The CGMP regulations require that components are sampled, tested, or examined prior to release by the manufacturer's quality control unit.²³ Naturally-derived components (e.g., plant or animal derived ingredients, and naturally occurring ingredients such as water) may contribute significantly to the total bioburden of the drug product and must be subjected to microbiological testing in accordance with established procedures.²⁴ For instance, water is a common component used in NSD manufacturing. However, water system control deviations can be difficult to detect due to limitations of sampling.²⁵ These deviations may lead to the formation of biofilms and have been shown to have a profound impact on microbial quality of an aqueous-based drug. Consequently, proper water system design and control,

²³ See 21 CFR 211.84.

²⁴ See 21 CFR 211.84(d) and 211.113(a).

²⁵ An effective and ongoing monitoring program is important in determining if water used to support batch manufacture continues to meet predetermined quality characteristics. For products that include water in manufacturing operations, more sensitive water sampling strategies are generally appropriate, and should include use of larger sample sizes (e.g., 100 mL) with membrane filtration.

배치 제조에 사용되는 용수가 사전 설정 품질 기준을 계속해서 충족하는지 파악하려면, 효과적이고 지속적인 모니터링 프로그램이 중요하다. 제조 작업에 용수가 포함된 제품인 경우, 더 민감한 용수 검체 채취 전략이 적절하며, 멤브레인 여과 방법과 더 많은 검체량(예, 100 mL)을 사용한다.

appropriate microbial action limits,²⁶ and routine water quality testing is critical to assuring that microbial levels are below established limits, and that the water is free of objectionable microorganisms.²⁷ Therefore, it is important for manufacturers to have a robust design for water systems, including controls designed to prevent objectionable microorganisms and procedures for monitoring, cleaning, and maintenance.²⁸

CGMP 규정에 따르면, 제조업체의 품질 관리 조직이 사용 승인을 하기에 앞서, 원료의 검체 채취와 시험 또는 검사를 해야 한다. 천연 유래 원료(예, 식물 또는 동물 유래 성분, 물 같은 자연 발생적 성분)가 의약품의 총 바이오버든에 중대한 영향을 미칠 수 있으며, 절차에 따라 미생물 시험을 해야 한다. 예를 들어 물은 NSD 제조에 사용되는 일반적인 원료이다. 하지만 검체 채취 방법의 한계 때문에 용수 시스템의 일탈을 검출하기 어려울 수 있다. 이러한 일탈 때문에 바이오필름이 형성되고, 수성 의약품의 미생물 품질에 큰 영향을 미칠 가능성이 있다. 그에 따라 적절한 용수 시스템 디자인과 관리, 미생물 조치 기준 설정, 일상적인 용수 품질 시험이, 설정 기준 이하의 미생물 수준과 부적절한 미생물이 없는 용수를 확보하는데 중요하다. 그러므로 모니터링, 세척, 유지관리 절차와 부적절한 미생물의 방지를 위한 관리 대책을 포함해, 견고한 용수 시스템 디자인을 갖추는 것이 중요하다.

Aqueous non-sterile products, which may support microbial growth during the product shelf life due to their water activity (a_w),²⁹ should be designed to prevent

²⁶ Microbial action limits should be established based on the risk-based impact assessment, as described in section IV.B.

섹션 IV.B에 기술된 바와 같이, 리스크 기반 파급 영향 평가 결과에 근거해 미생물 조치 기준을 설정한다.

²⁷ See 21 CFR 211.84(d).

²⁸ See 21 CFR 211.63, 211.67, 211.100.

²⁹ It is important to note that water activity is different from water content. USP <1112> defines water activity as the ratio of the vapor pressure of water in the drug, when in a completely undisturbed balance with the surrounding air media, to the vapor pressure of distilled water under identical conditions. See USP <1112> APPLICATION OF WATER ACTIVITY IN DETERMINATION TO NONSTERILE PHARMACEUTICAL PRODUCTS. In contrast, water content is the amount of moisture in the drug.

수분 활성도는 수분 함량과 다르다. UPS <1112>에 따르면, 완벽하게 방해받지 않고 주변 공기 매체와 균형을 이룬 상태에서, 동일한 조건의 증류수 증기 압력 대비

microbial proliferation of intrinsic microorganisms or those inadvertently introduced during use. While the potential for microbial growth during the manufacturing process or over storage through the shelf life can be partially mitigated by a properly designed preservative system or formulation, antimicrobial preservatives can provide a false sense of product safety regarding the presence or growth of microorganisms. Two purposes of a preservative are to counteract possible incidental microbial contamination during multiple uses of a product by a consumer and maintain microbial control over the shelf life of the product. Preservatives are not a substitute for a comprehensive approach to preventing objectionable microorganisms from contaminating NSDs, and should not be presumed to reduce in-process bioburden during manufacturing. Certain microorganisms have been found to degrade commonly used preservatives, despite the drug having previously met antimicrobial effectiveness testing acceptance criteria. Consequently, non-sterile drug manufacturers should be aware of the potential for the development of preservative resistance. This potential decrease in preservative effectiveness should be investigated (root cause analysis and corrective action to eliminate the source of contamination) in cases of objectionable microbes or an upward trend in total microbial enumeration counts. This issue is discussed as a special case study regarding Burkholderia cepacia complex and Aqueous Drug Products in section IV.C.3.a Microbial Considerations – Special Cases of this guidance.

수분 활성도(a_w) 때문에 유효 기간 동안 미생물이 증식할 수 있는 수성 비무균 제품은, 내재성 미생물이나 사용 도중 우발적으로 유입된 미생물의 증식을 방지할 수 있게 설계해야 한다. 보존제 시스템이나 조성을 적절하게 설계하여 제조 공정이나 유효 기간 동안 미생물이 증식할 가능성을 부분적으로 완화할 수 있다. 하지만 향미생물 보존제 때문에 미생물의 존재나 증식과 관련된 제품 안전성에 대해 잘못된 인식을 가질 수 있다. 보존제의 2가지 목적은 소비자가 여러 차례 제품을 사용하는 동안 발생할 가능성이 있는 우발적인 미생물 오염에 대응하고, 제품 유효 기간 동안 미생물을 관리하기 위한 것이다. 보존제는 부적절한 미생물의 NSD 오염을 방지하기 위한 종합적인 방안을 대체하지 못하며, 제조 시의 공정 바이오버든을 줄인다고 생각해서는 안 된다. 의약품의 향미생물 효능 시험 결과가 허용 기준에 부합하더라도, 일부 미생물은 일반적으로 사용되는 보존제를 분해하는 것으로 밝혀졌다. 비무균 의약품 제조업체는 보존제 내성 발생 가능성을 고려해야 한다. 부적절한 미생물이나 총 생균수가 증가하는 경향을 보이는 경우에, 보존제 효능의 감소

의약품에 존재하는 수분의 증기 압력 비율이 수분 활성도에 해당된다. USP <1112> "비무균 의약품에 수분 활성도 시험 적용"을 참조한다. 이와 달리 수분 함량은 의약품에 존재하는 수분의 양을 의미한다.

가능성을 조사해야 한다(근본 원인 분석과 오염원 제거를 위한 시정 조치). 이 가이드 문서의 섹션 IV.C.3.a "미생물 고려 사항 - 특별 사례"에서 수성 의약품과 BCC에 관한 특별 사례로 이 문제를 더 자세히 설명한다.

In contrast, many non-sterile liquid products that are not aqueous-based, such as those containing high percentages of alcohol or other non-aqueous solvents, can potentially pose lower risk of microbial proliferation during processing, holding of in-process materials, and storage over shelf life.³⁰ Also, non-sterile solid drug products, such as tablets and capsules, have a low water activity that usually does not allow for microbial growth during product shelf life. However, it should be noted that although microorganisms that are present in a non-sterile drug product with low water activity will not proliferate, they can persist in non-aqueous liquids and dry products throughout the shelf life of the product. The CGMP regulations require that written procedures be established to prevent introduction of objectionable microbiological contamination in the manufacture of drug products not required to be sterile, and that a program be designed to assess the stability characteristics of drug products, including NSD.³¹ Consequently, it is important to provide for appropriate microbiological control of the components (e.g., excipients and APIs) of non-sterile drug products, even if the components possess a low water activity.

이와 달리 수성이 아닌 많은 비수성 액체 제품(예, 알코올이나 기타 비수성 용매 비율이 높은 제품)인 경우에는, 공정, 공정 물품 보관, 유효 기간 동안 보관 시에 미생물이 증식할 리스크가 적을 것이다. 또한 비수성 고형제(예, 정제, 캡슐제)는 수분 활성도가 낮아, 제품 유효 기간 동안 일반적으로 미생물 증식이 일어나지 않는다. 하지만 수분 활성도가 낮은 비수성 제품에 존재하는 미생물이 증식하지 않더라도, 제품 유효 기간 동안 비수성 액체와 건조 제품에 그대로 존재할 수 있다. CGMP 규정에 따라 비수성 의약품 제조 시에 부적절한 미생물의 오염을 방지하기 위한 절차 문서를 확립하고, NSD를 포함해 의약품의 안정성 특성을 평가하는 프로그램을 설계해야 한다. 그러므로 원료의 수분 활성도가 낮더라도, 비수성 의약품의 원료(예, 첨가제와 API)에 대하여 적절한 미생물학적 관리를 적용하는 것이 중요하다.

Non-sterile solid drug products also can be at risk for microbial proliferation through contamination during manufacturing. For example, extended in-process hold times

³⁰ There have been recalls in alcohol based products. Refer to Appendix, Case 6.
알코올 기반 제품이 리콜된 적이 있다. 첨부 사례 6 참조.

³¹ See, e.g., 21 CFR 211.113 and 211.166(a).

of aqueous solutions or slurries at various points in the manufacturing process of a solid drug product could allow for microbial proliferation exceeding the appropriate levels for such dosage forms. Consequently, procedures that establish time limits are essential to assure product quality, including control of microbiological quality, at each process step used in the manufacture of both liquid and solid NSDs to prevent objectionable microorganisms.³²

또한 비무균 고형제 제조 과정에서 오염되어 미생물이 증식할 리스크도 있다. 예를 들어 고형제 제조 공정의 여러 지점에서 수성 용액이나 슬러리를 장시간 보관하면, 고형제에 적절한 수준을 벗어나는 정도로 미생물이 번식할 수 있다. 그러므로 시간 기준 설정은 NSD 액제와 고형제 제조 공정 단계별로 미생물학적 품질 관리를 포함해 제품 품질을 보증하고 부적절한 미생물을 방지하는데 필수적이다.

While not exhaustive, the USP provides a widely accepted set of microbiological test methods for non-sterile drug products.³³ USP also recommends the establishment of acceptance criteria regarding total numbers of microorganisms, in addition to selected specified microorganisms in NSDs.³⁴ However, the USP does not provide a comprehensive list of objectionable microorganisms; therefore, firms should identify any additional controls and acceptance criteria that are necessary. The need for additional controls of objectionable microorganisms should be determined for each product. For example, the presence of BCC in aqueous non-sterile drug products may lead to both drug product degradation and patient infection. The intended patient population, drug product indication, and route of administration should be considered when establishing a microbial specification and determining if a specific microorganism is objectionable in the drug product.

모든 것을 포괄하고 있지는 않지만, 일반적으로 인정되는 비무균 의약품의 미생물 시험 방법이 USP에 규정되어 있다. 또한 USP는 NSD의 특정 미생물 이외에도, 총 미생물 수에 관한 허용 기준의 설정을 권장한다. 하지만 종합적인 부적절한 미생물 리스트는 USP에

³² See 21 CFR 211.111 and 211.113(a).

³³ USP <61> MICROBIAL ENUMERATION TESTS and USP <62> TESTS FOR SPECIFIED ORGANISMS.

USP <61> "생균수 시험", USP <62> "특정 미생물 시험"

³⁴ USP <1111> MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NONSTERILE PRODUCTS: ACCEPTANCE CRITERIA FOR PHARMACEUTICAL PREPARATIONS AND SUBSTANCES FOR PHARMACEUTICAL USE.

USP <1111> "비무균 제품의 미생물 검사: 의약품 제제와 의약품 원료의 허용 기준"

없다. 그러므로 업체별로 추가적인 관리 대책과 허용 기준을 설정해야 한다. 부적절한 미생물의 추가적인 관리 필요성은 제품별로 결정한다. 예를 들어 수성 비무균 의약품에 BCC가 존재하면, 의약품 분해와 환자 감염이 발생할 수 있다. 예정 환자 집단, 의약품 적응증, 투여 경로를 고려하여, 미생물 규격을 설정하고 특정 미생물이 부적절한 미생물에 해당되는지 판단한다.

B. 리스크 기반 파급 영향 평가(Risk-Based Impact Assessment)

The controls necessary to prevent objectionable microorganisms will depend on the risk (probability and hazard potential) of microbiological contamination in the NSD, including the characteristics of the NSD (e.g., formulation, component selection, conditions of use, and route of administration), the NSD manufacturing process, and the impact of the manufacturing environment. Well-designed and appropriately controlled manufacturing processes present fewer opportunities for introducing objectionable microorganisms and their proliferation or growth. For certain low-risk manufacturing operations (e.g., tablet manufacture), reduction in microbiological monitoring and testing may be justified using a risk assessment (see section C below).

부적절한 미생물의 예방에 필수적인 관리 대책은, NSD의 특성(예, 제제, 원료 선정, 사용 조건, 투여 경로), NSD 제조 공정, 제조 환경의 영향을 포함해 NSD의 미생물 오염 리스크(발생 확률과 위해 가능성)에 따라 다르다. 제조 공정을 제대로 설계하고 적절하게 관리한다면, 부적절한 미생물이 유입되어 번식 또는 증식할 기회가 더 적을 것이다. 리스크가 적은 일부 제조 작업(예, 정제 제조)에서는, 리스크 평가 결과를 토대로 미생물 모니터링과 시험을 줄이는 것도 타당할 수 있다(아래 섹션 C 참조).

A risk-based impact assessment helps manufacturers identify product-specific characteristics and manufacturing process elements that are more likely to introduce bioburden or objectionable microorganisms into the NSD. Systems designed to mitigate risks based on this risk-based impact assessment are more likely to prevent objectionable microorganisms in NSDs. The elements listed below, while not an exhaustive list, should be considered in the risk management plan to reduce objectionable microorganisms, where relevant.

리스크 기반 파급 영향 평가는, NSD에 바이오버든이나 부적절한 미생물이 도입될 가능성이 큰 제품 특이적 특성과 제조 공정 요소를 파악하는데 도움이 된다. 리스크 기반 파급 영향 평가 결과를 토대로 리스크를 완화하기 위한 시스템을 설계하고 구축하면, NSD의 부적절한

미생물 오염을 방지할 가능성이 커질 것이다. 모든 것을 포괄하고 있지 않지만, 아래에 정리된 리스트를 고려해, 부적절한 미생물을 줄이기 위한 리스크 관리 계획을 수립한다.

1. Product Specific Elements

제품 특이적 요소

o Dosage Form

제형

- Liquid products typically have a higher potential for microbial growth than other types, and semi-solids typically have a higher potential for microbial growth than solids.³⁵

액체 제품은 다른 제형에 비해 미생물 증식 가능성이 더 크다. 반고형제는 고형제보다 일반적으로 미생물 증식 가능성이 더 크다.

o Water Activity³⁶

³⁵ Dosage form will dictate the type of and extent to which microbial enumeration testing should be performed on the finished product. General enumeration testing is described in USP <61> and USP <62>. For solid dosage forms, ICH Q6A Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances includes recommendations for conditions under which "periodic or skip testing" with regard to microbial enumeration testing may be considered.

제형에 따라 완제품의 생균수 시험 종류와 정도가 달라진다. 일반적인 생균수 시험 방법이 USP <61>과 USP <62>에 기술되어 있다. 고형제인 경우에 ICH Q6A "새로운 원료의약품과 새로운 완제의약품의 시험 절차와 허용 기준: 화학 성분"에, 생균수 시험과 관련하여 "주기적 시험 또는 스킵 시험"에 관한 조건과 권고 사항이 기술되어 있다.

³⁶ USP <1112> APPLICATION OF WATER ACTIVITY DETERMINATION TO NONSTERILE PHARMACEUTICAL PRODUCTS - Reduced water activity (a_w) will greatly assist in the prevention of microbial proliferation in pharmaceutical products; the formulation, manufacturing steps, and testing of nonsterile dosage forms should reflect this parameter.

USP <1112> "비무균 의약품에 수분 활성도 시험 적용" - 수분 활성도(a_w) 감소는 의약품에서 미생물이 번식하는 것을 방지하는데 크게 기여한다. 비무균 제형의 조성, 제조 단계, 시험에 이 파라미터가 반영되어야 한다.

수분 활성도

- Water activity of non-aqueous NSDs should be low enough to inhibit microbial growth.

비수성 NSD의 수분 활성도는 미생물 증식을 저해할 정도로 충분히 낮아야 한다.

- When NSDs have a higher water activity, there is higher potential for microbial growth and additional manufacturing controls may be needed. NSD의 수분 활성도가 높으면 미생물 증식 가능성이 크며, 추가적인 제조 관리가 필요할 수 있다.

o Proposed Use

예정 용도

- Consider the patient population—the spectrum of patients that could be exposed to the drug and disease state of the most vulnerable patients taking the drug.

환자 집단을 고려한다. 의약품에 노출될 가능성이 있는 환자의 범위와 가장 취약한 환자의 질병 상태.

- Consider the route of administration.

투여 경로를 고려한다.

- Consider the body site to which the NSD may be administered (e.g., the skin, the respiratory tract, the gastrointestinal tract, or the urinary tract), and whether the tissue may be injured or diseased, and therefore more susceptible to infection.

NSD를 투여하는 부위(예, 피부, 호흡기, 위장관, 요도)와 조직이 손상되거나 병에 걸릴 가능성, 그러므로 감염에 더 민감한지 여부를 고려한다.

- Consider the setting in which the product is used (e.g., operating room, NICU).

제품이 사용되는 상황을 고려한다(예, 수술실, NICU).

o Packaging

포장

- Ensure container/closure provides adequate protection from foreseeable external factors that can lead to microbial contamination (e.g., water or microbial ingress).³⁷

³⁷ CFR 211.94(b).

미생물 오염으로 이어질 가능성이 있는 예측 가능한 외적 요소로부터 제품을 적절하게 보호하는 용기/마개인지 확인한다(예, 수분 또는 미생물 침투).

- Consider the appropriateness of a single-dose versus a multiple-dose container-closure when selecting the NSD packaging.³⁸ For certain dosage forms, a single-dose container/closure might provide superior safety with respect to preventing extrinsic microbial ingress into the finished product.

NSD 포장 시스템 선정 시에 단회 투여 용량과 다회 투여 용량 용기-마개의 적절성을 검토한다. 일부 제형은 단회 투여 용량 용기/마개가 외인성 미생물 침투 방지와 관련해 더 우수한 안전성을 제공할 수 있다.

o Product Components and Composition

제품 원료 성분과 조성

- Consider selection of appropriate preservatives that assure effectiveness to prevent microbiological proliferation throughout the shelf life.

유효 기간 전체에 걸쳐 미생물 번식을 효과적으로 방지할 수 있는 적절한 보존제를 선정한다.

- Assure all incoming lots of raw materials are suitable for their intended use, including acceptable microbiological quality.³⁹

적합한 미생물 품질을 포함하여, 모든 입고 원료 로트가 예정 용도에 적합한지 확인한다.

o Microbiological Testing - Product Specific Considerations

미생물 시험 - 제품별 고려 사항

- Establish appropriate microbial limits for components, in-process materials, and finished products.⁴⁰

원료, 공정 물품, 완제품의 미생물 기준을 적절하게 설정한다.

- Ensure the sampling plan detects variation within a batch.⁴¹

배치 내부 편차를 찾아낼 수 있는 검체 채취 계획을 설정한다.

³⁸ USP <659> PACKAGING AND STORAGE REQUIREMENTS.

USP <659> "포장 및 보관 기준"

³⁹ See 21 CFR 211.84(d)(6).

⁴⁰ See 21 CFR 211.113(a).

⁴¹ See 21 CFR 211.110(a).

- Ensure appropriate sensitivity of methods for detecting a variety of microbes that could be in components or the finished product and that could pose a risk to patients or product stability.⁴²

원료나 완제품에 존재할 가능성이 있는 다양한 미생물과 환자나 제품 안정성에 리스크가 될 수 있는 다양한 미생물을 검출하는데 적절한 민감성을 갖춘 방법을 확보한다.

- Implement appropriate action limits and test methods for water that is used as a component, including use as a processing aid.⁴³ Purified water, USP, that does not exceed 100 CFU/ml is recommended for use in solid oral dosage forms. More stringent microbiological quality standards may be appropriate for other dosage forms.⁴⁴

공정 보조제 용도를 포함하여, 원료로 사용되는 용수의 시험 방법과 적절한 조치 기준을 설정한다. 100 CFU/mL을 넘지 않는 정제수 USP를 내용 고형제에 사용하는 것이 권장된다. 다른 제형에는 더 엄격한 미생물 품질 기준이 적절할 수 있다.

2. Manufacturing Elements

제조 요소

- o Manufacturing Process Steps: Certain processing steps may have a greater impact than others in either promoting or reducing bioburden.

제조 공정 단계: 바이오버든 촉진이나 감소에 있어서 더 큰 영향을 미치는 공정 단계가 있다.

- Bulk storage steps, especially those that are aqueous-based in the manufacturing process, may create conditions in which microorganisms can proliferate, particularly during extended in-process holding periods (i.e., time between different unit operations). Other manufacturing steps might introduce objectionable microorganisms. Therefore, extended holding of aqueous in-process materials (e.g., coating suspensions/solutions, liquid mixtures prior to the addition of a preservative) is not advisable. Holding time limits must be established

⁴² See 21 CFR 211.160(b).

⁴³ See 21 CFR 211.84(d)(6).

⁴⁴ USP <1231> WATER FOR PHARMACEUTICAL PURPOSES.

to preserve product quality.⁴⁵

벌크 보관 단계, 특히 제조 공정 시에 수성 상태인 벌크의 보관 단계에서, 공정 보관 기간(단위 작업 사이의 시간)이 긴 경우에 미생물이 번식할 조건이 조성될 수 있다. 다른 제조 단계에서도 부적절한 미생물이 유입될 수 있다. 그러므로 수성 공정 물품(예, 코팅 현탁액/용액, 보존제 투입 이전의 액체 혼합물)의 장기 보관은 바람직하지 않다. 제품 품질을 유지하기 위하여, 보관 기간 기준을 설정해야 한다.

- Inadequate equipment cleaning processes, such as extended hold times before cleaning and insufficient drying after equipment has been cleaned, may also promote microbiological contamination.

부적절한 설비 세척 절차(예, 세척 이전의 오랜 보관 시간, 설비 세척 이후 충분하지 않은 건조)도 미생물 오염을 촉진할 수 있다.

- Inadequate environmental controls, such as production areas open to a natural, uncontrolled, or insufficiently controlled environment when product or product contact surfaces are exposed may promote microbiological contamination.

부적절한 환경 관리(예, 제품이나 제품 접촉 표면이 노출되는 생산 지역이 자연 환경, 미관리 환경, 또는 충분하지 않게 관리되는 환경에 노출되는 경우)가 미생물 오염을 촉진할 수 있다.

- Some manufacturing steps (e.g., those that involve filtration, high temperature, extreme pH, or organic solvents) might result in an in-process material that has a reduced bioburden.

일부 제조 단계(예, 여과, 고온, 극한 pH, 유기 용매와 관련된 공정 단계)에서 공정 물품의 바이오버든이 감소될 수 있다.

- o Components: Non-sterile components can be a source of objectionable microorganisms in the manufacturing process. Appropriate specifications⁴⁶ for these components, as well as strategies for monitoring, controlling, preventing objectionable microorganisms must be established.⁴⁷ Special attention should be given to purified water⁴⁸ and naturally-derived components due to their intrinsic risk for contamination.

⁴⁵ See 21 CFR 211.111.

⁴⁶ See 21 CFR 211.160(b).

⁴⁷ See 21 CFR 211.100(a), 211.113(a).

⁴⁸ USP <1231> WATER FOR PHARMACEUTICAL PURPOSES.

원료: 비무균 원료 때문에 제조 공정에 부적절한 미생물이 침투할 수 있다. 적절한 원료 규격, 그리고 부적절한 미생물의 모니터링, 관리, 예방 전략을 확립해야 한다. 내재적 오염 리스크를 고려해 정제수와 천연 유래 성분에 특히 주의를 기울인다.

- o Water System: Water used as a component (or as a processing aid) must be, as for any other component, of appropriate quality for its intended use in processing and in the formulation.^{49,50} When water used as a component is processed in-house, the purification system must be well-designed and rigorously controlled and maintained.⁵¹ Maintenance and control of water purification systems should include proactive replacement of parts to prevent deterioration and routine monitoring to assure the system can consistently produce water meeting its predetermined quality characteristics. The procedure for monitoring should incorporate appropriate action and alert limits and include timely sampling after key water processing steps and equipment used in the water processing and delivery system, including all points-of-use. Water used as a cleaning agent, depending on conditions of use and equipment, should be monitored to ensure it meets appropriate quality for its intended use.

용수 시스템: 원료(또는 공정 보조제)로 사용되는 용수는 다른 원료와 마찬가지로 공정 및 제제 관련 예정 용도에 적절한 품질을 갖춰야 한다. 원료로 사용되는 용수를 자체적으로 처리한다면, 정제 시스템을 적절하게 설계하고 엄격하게 관리하고 유지해야 한다. 용수 정제 시스템의 관리 및 유지에는 품질 저하 방지를 위한 선제적인 부품 교체와 사전 설정 품질 특성 기준에 부합하는 용수를 일관되게 생산할 수 있는 시스템인지 확인하는 일상 모니터링이 포함된다. 모든 사용 말단을 포함하여 용수 처리 및 공급 시스템에 사용되는 설비와 중요 용수 처리 단계 이후에 적시에 검체를 채취하고 적절한 조치/경고 기준을 설정하여 모니터링 절차에 포함시켜야 한다. 세척제로 사용되는 용수는 사용 조건과 설비에 따라 모니터링을 하여 용도에 적절한 품질을 갖추었는지 확인한다.

⁴⁹ See 21 CFR 211.80, 211.84, 211.160(b).

⁵⁰ USP <1231> WATER FOR PHARMACEUTICAL PURPOSES classifies different water quality grades to indicate relative purity and absence of microorganisms. USP <1231> "제약 용수"에 용수 품질 등급별 순도와 미생물 기준이 정리되어 있다.

⁵¹ See 21 CFR 211.63, 211.67.

- o Environment: Manufacturers must ensure that facilities, equipment, and environmental conditions are adequate to ensure control of air quality for manufacture, such as preventing introduction of microbiological contaminants or bioburden that would be objectionable to the particular NSD being produced.⁵² Manufacturers should periodically identify microorganisms present in the manufacturing facility which might lead to contamination of the NSD, and ensure that their controls effectively mitigate the impact of these microorganisms on their NSD.

환경: 제조업체는 시설, 설비, 환경 조건이 공기 품질 관리(예, 생산 대상 특정 NSD에 부적절한 바이오버든이나 오염 미생물의 유입 방지)에 적절함을 보증해야 한다. 제조업체는 NSD 오염으로 이어질 가능성이 있으며 제조 시설에 존재하는 미생물을 주기적으로 파악하고, 이와 같은 미생물이 NSD에 미칠 영향을 효과적으로 완화하는 관리 대책을 갖춰야 한다.

- o Equipment: It is important to maintain the sanitary condition of equipment by limiting bioburden through proper design (e.g., vessels, piping), maintenance, cleaning, and sanitization.

설비: 적절한 디자인(예, 용기, 배관), 유지관리, 세척, 위생 처리를 통해 바이오버든을 제한함으로써, 설비의 위생 상태를 유지하는 것이 중요하다.

- o Cleaning and Sanitizing Agents: Manufacturers must use cleaning/sanitizing agents appropriate to assure that buildings and facilities are maintained in a clean and sanitary manner, which should include ensuring that they do not harbor objectionable microorganisms.⁵³ Appropriate equipment cleaning is essential to prevent objectional microbiological contamination of components, containers, closures, packaging materials, and drugs.⁵⁴

세척제와 위생처리제: 제조업체는 건물과 시설을 깨끗하고 위생적인 방식으로 유지하는데 적절한 세척제/위생처리제를 사용하며, 부적절한 미생물이 서식하지 않도록 해야 한다. 적절한 설비 세척은 원료, 용기, 마개, 포장 자재, 의약품의 부적절한 미생물 오염을 방지하는데 필수적이다.

⁵² See 21 CFR 211.46(b), 211.56.

⁵³ See 21 CFR 211.56.

⁵⁴ See 21 CFR 211.56, 211.67.

- o Personnel: Manufacturers should take steps to establish and maintain appropriate practices to minimize the potential impact of personnel introducing objectionable microorganisms into the manufacturing process. They must ensure that personnel follow good hygiene practices.⁵⁵

작업자: 제조업체는 작업자 때문에 부적절한 미생물이 제조 공정에 유입될 가능성을 최소화하기 위하여 적절한 업무 방식을 확립하고 유지해야 한다. 우수 위생 관리 절차를 작업자가 준수하도록 해야 한다.

- o In-Process Testing: Manufacturers are required to establish procedures to assure the quality of in-process materials is consistent with the finished product's established specifications, which includes evaluating whether microbial attributes are met during processing.⁵⁶

공정 시험: 제조업체는 공정 물품의 품질이 최종 제품 규격과 조화되는지 확인하는 절차를 확립해야 하며, 이때 공정 시에 미생물학적 품질 특성이 충족되는지 평가하는 것도 포함해야 한다.

- o Microbiological Release Testing (as appropriate):

미생물학적 승인 시험(적절한 경우):

- Total microbial content (microbiological enumeration testing)⁵⁷
총 미생물 함량(생균수 시험)
- Specified organism testing and identification program to identify other objectionable microorganisms⁵⁸
특정 미생물 시험과 다른 부적절한 미생물을 확인하기 위한 프로그램

C. 제형별 미생물학적 우려 사항과 특별 사례(Microbiological Concerns for Specific Dosage Forms and Special Cases)

⁵⁵ See 21 CFR 211.28(b).

⁵⁶ See 21 CFR 211.110(a)(6).

⁵⁷ USP <61> MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NONSTERILE PRODUCTS: MICROBIAL ENUMERATION TESTS.

USP <61> "비무균 제품의 미생물학적 검사: 생균수 시험"

⁵⁸ USP <62> MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NONSTERILE PRODUCTS: TESTS FOR SPECIFIED MICROORGANISMS.

USP <62> "비무균 제품의 미생물학적 검사: 특정 미생물 시험"

1. Solid Dosage Forms

고형제

Compared to other NSDs, solid dosage forms represent a lower microbiological risk to patients due to their low water activity. Therefore, the microbiological controls associated with their manufacture are generally not expected to be as stringent as those associated with the manufacture of other NSDs.

다른 NSD와 비교하여, 고형제는 수분 활성도가 낮기 때문에 환자에 대한 미생물학적 리스크가 더 적다. 그러므로 고형제 제조와 관련된 미생물학적 관리는 일반적으로 다른 NSD 제조와 관련된 미생물학적 관리만큼 엄격할 필요가 없을 것이다.

The microbiological quality of the finished solid dosage form is also monitored through finished product testing.⁵⁹ Microbial enumeration testing of the finished drug product can be performed by methods described in the USP for Total Aerobic Microbial Counts (TAMC), Total Combined Yeast and Mold Count (TYMC), and specified organisms, as appropriate.^{60,61} If testing is performed using compendial methods, method suitability testing should be performed using the drug product. Other test methods, including rapid microbiological methods, may be used for product testing, but will require validation to demonstrate their suitability and equivalence to the compendial methods.⁶²

또한 완제품 시험을 통해 고형제 완제의약품의 미생물학적 품질을 모니터링한다. USP에 규정된 TAMC, TYMC, 특정 미생물 시험 방법으로 완제품 생균수 시험을 실시할 수 있다. 공정서 방법으로 시험을 한다면, 해당 의약품을 이용해 시험법 적합성 시험을 실시해야 한다. 신속 미생물 시험 방법을 포함해 다른 시험 방법을 제품 시험에 사용할 수 있지만, 공정서 방법과 동등하고 적합함을 증명하는 밸리데이션이 요구된다.

⁵⁹ See 21 CFR 211.165(b).

⁶⁰ USP <61> MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NONSTERILE PRODUCTS: MICROBIAL ENUMERATION TESTS.

USP <61> "비무균 제품의 미생물학적 검사: 생균수 시험"

⁶¹ USP <62> MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NONSTERILE PRODUCTS: TESTS FOR SPECIFIED MICROORGANISMS.

USP <62> "비무균 제품의 미생물학적 검사: 특정 미생물 시험"

⁶² See 21 CFR 211.194(a)(2).

Although the USP contains recommended acceptance criteria for microbial control, and specifies the absence of certain objectionable microorganisms,⁶³ manufacturers may develop alternative approaches to microbiological control, including limits/release criteria. For example, many finished solid oral dosage forms have a water activity that does not permit growth or persistence of many vegetative cells. Therefore, it is possible that water activity determination during product development, in conjunction with in-process controls designed to limit objectionable microorganisms, can serve as justification for the reduction or elimination of microbiological testing for release of certain types of solid oral finished products. If there are sufficient data to demonstrate that in-process microbiological controls are successful, finished product water activity is acceptable, and component lot bioburden test results remain consistently in control, the microbial enumeration testing of the finished product may be reduced or eliminated (see section below titled "Potentially Reducing Microbiological Release Testing for Solid Dosage Forms Based on Risk-Based Impact Assessment"). If such surrogate criteria are used in lieu of a product release test, it is important to establish and document appropriate process and facility controls, including testing of incoming component lots and controls in the manufacturing process, as these controls serve to limit the bioburden in the final product.

미생물 관리에 대한 권장 허용 기준이 USP에 있고 부적절한 미생물이 없어야 한다고 USP에 규정되어 있지만, 제조업체는 한도 기준/승인 기준을 포함해 다른 미생물 관리 방법을 개발할 수 있다. 예를 들어 많은 내용 고형제는 많은 영양 세포의 증식이나 지속을 허용하지 않는 수분 활성도를 갖는다. 그러므로 부적절한 미생물을 제한하는 IPC와 함께, 제품 개발 시의 수분 활성도 평가가 일부 내용 고형제 종류의 출하 승인을 위한 미생물 시험의 축소 또는 생략을 뒷받침하는 근거로 활용될 수 있다. 미생물학적 공정 관리가 성공적임을 증명하는 데이터가 충분하고, 완제품 수분 활성도가 적합하며, 원료 로트의 바이오버든 시험 결과가 일관되게 관리 상태로 유지된다면, 완제품의 생균수 시험을 축소하거나 생략할 수 있다(아래의 "리스크 기반 파급 영향 평가에 근거한 고형제의 미생물학적 출하 승인 시험 축소 가능성"을 참조한다). 제품 승인 시험 대신 이와 같은 대체 기준을 적용한다면, 입고 원료 로트 시험과 제조 공정 관리를 포함하여 적절한 공정 및 시설 관리 대책을 확립하고 문서화하는 것이 중요하다. 이와 같은 관리 대책이 최종

⁶³ USP <1111> MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NONSTERILE PRODUCTS: ACCEPTANCE CRITERIA FOR PHARMACEUTICAL PREPARATIONS AND SUBSTANCES FOR PHARMACEUTICAL USE.

USP <1111> "비무균 제품의 미생물 검사: 의약품 제제와 의약품 원료의 허용 기준"

제품의 바이오버든을 억제하는 역할을 하기 때문이다.

Potentially Reducing Microbiological Release Testing for Solid Dosage Forms Based on Risk-Based Impact Assessment

리스크 기반 파급 영향 평가에 근거한 고형제의 미생물학적 출하 승인 시험 축소 가능성

Solid dosage forms with a water activity that will not support vegetative microbial growth are excellent candidates for reduced microbial testing for product release and stability. ICH Q6A Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances includes recommendations for conditions under which “periodic or skip testing” with regard to microbial enumeration testing may be considered. The recommendations in ICH Q6A are based on product characteristics and provide a logical approach to determining an appropriate microbiological testing schedule. To support the reduction or elimination of microbiological release testing for solid dosage forms, manufacturers should conduct a risk-based impact assessment, as recommended in section IV.B of this guidance.

영양 미생물 증식을 뒷받침하지 않는 수분 활성도의 고형제가, 제품 출하 승인 시험과 안정성 시험 시에 미생물 시험을 축소할 수 있는 제제로 가장 적합하다. ICH Q6A "새로운 원료의약품과 새로운 완제의약품의 시험 절차와 허용 기준: 화학 성분"에 생균수 시험과 관련하여 "주기적 시험 또는 스킵 시험"에 관한 조건과 권고 사항이 기술되어 있다. ICH Q6A의 권고 사항은 제품 특성을 바탕으로 하며, 적절한 미생물 시험 일정을 결정하는 논리적인 방식을 제시한다. 고형제 미생물 시험의 축소 또는 생략을 뒷받침하기 위해, 제조업체는 이 가이드 문서의 IV.B에 기술되어 있듯이 리스크 기반 파급 영향 평가를 실시해야 한다.

Microbiological testing in a stability program may be reduced or eliminated for lower risk solid dosage forms with appropriate justification, including the manufacturer's historical experience in manufacturing the NSD, such as the amount of microbiological release and stability data, any adverse findings, and the extent of process, facility, and component bioburden controls. Note that some solid dosage forms that contain growth-supporting components, such as proteinaceous components,⁶⁴ should undergo a risk assessment to determine if they are

⁶⁴ Solid oral dosage forms with certain naturally-derived active ingredients (e.g., pancreatic enzymes) and soft gelatin capsules have a higher likelihood of

candidates for reducing or eliminating the need for microbiological testing in stability protocols.

제조업체의 NSD 제조 경험을 포함하여, 미생물 출하 승인 시험 데이터와 안정성 데이터의 양, 이상 결과, 공정/시설/원료 바이오버든 관리 정도 등 타당성을 적절하게 증명할 수 있는 경우에, 리스크가 적은 고형제의 안정성 프로그램에서 미생물 시험을 축소하거나 생략할 수 있다. 단백질 성분 등 미생물 증식을 뒷받침하는 성분이 함유된 고형제인 경우에는, 리스크 평가를 실시하여 안정성 프로토콜에서 미생물 시험을 축소하거나 미생물 시험을 생략할 수 있는지 판단해야 한다.

2. Non-Solid Dosage Forms

비고형제

Typically, non-solid dosage forms (e.g., solutions, suspensions, lotions, creams, and some ointments) have higher water activity than solid dosage forms and thus a higher risk of supporting microbial growth. The capacity of non-solid dosage forms to support microbial growth is largely dependent on the water activity of the drug product components. Many contamination events have been associated with products with water activity levels that support microbial growth, and therefore we recommend that non-solid dosage form manufacturers focus on microbiological quality when evaluating the overall manufacturing process. Understanding a product's water activity throughout the manufacturing process can aid in decisions related to manufacturing, in-process holding times, and storage conditions. For products, components, and in-process materials with water activities that are known to support microbial proliferation, greater scrutiny should be placed on process controls throughout the operation. This includes in-process and finished product microbiological monitoring methods and acceptance criteria, validation of in-process holding periods,⁶⁵ and any manufacturing step that is vulnerable to microbial proliferation. For example, naturally occurring ingredients with low water activity may have high intrinsic bioburdens and require special attention. Also, the presence of objectionable microorganisms in the manufacturing steps for topical drugs has resulted in microbial contamination of such products, which typically

harboring objectionable contamination.

일부 천연 유래 활성 성분(예, 체장 효소)을 함유한 내용 고형제와 연질 젤라틴 캡슐 제품은, 부적절한 미생물 오염이 발생할 위험성이 더 크다.

⁶⁵ See 21 CFR 211.111.

have low water activity. Additionally, suspensions can present an additional challenge in managing objectionable microorganisms.⁶⁶ Product stability studies should take into account that suspensions may separate into different phases, during storage and distribution, that may result in the segregation of formulation ingredients and cause an unequal distribution of preservatives. The phase with insufficient preservatives may have high water activity resulting in microbial growth. 일반적으로 비고형 제제(예, 용액, 현탁액, 로션, 크림, 일부 연고)는 고형 제제보다 수분 활성도가 더 크며, 그러므로 미생물 증식 리스크도 더 크다. 비고형 제제가 미생물 증식을 뒷받침하는 정도는 의약품 원료의 수분 활성도에 따라 다르다. 미생물 증식을 뒷받침하는 수분 활성도 수준을 가진 제품과 관련하여 오염 사례가 많이 발생했으며, 그러므로 비고형 제제 제조업체가 미생물학적 품질에 중점을 두어 전체 제조 공정을 평가해야 할 것이다. 제조 공정 전체적으로 제품의 수분 활성도를 이해하는 것이, 제조, 공정 보관 시간, 보관 조건과 관련된 결정을 내리는데 도움이 된다. 미생물 번식을 지원하는 것으로 알려진 수분 활성도를 가진 제품, 원료, 공정 물품인 경우, 작업 전반에 걸쳐 공정 관리를 강화해야 한다. 공정 물품 및 최종 제품의 미생물학적 모니터링 방법과 허용 기준, 공정 보관 기간 밸리데이션, 미생물 번식에 취약한 제조 단계 등이 이에 포함된다. 예를 들어 수분 활성도가 낮은 천연 유래 성분은 내재 바이오버든 수준이 높아 특히 주의할 필요가 있다. 또한 국소 의약품 제조 단계에 부적절한 미생물이 존재하면, 일반적으로 수분 활성도가 낮은 국소 의약품이라도 미생물 오염이 발생할 수 있다. 이외에도 현탁액 제품은 부적절한 미생물 관리와 관련해 추가적으로 어려운 부분이 있다. 현탁액 제품의 보관 및 유통 과정에서 현탁액이 분리되어 서로 다른 상을 형성하고, 그에 따라 제제 성분이 분리되어 보존제가 균일하지 않게 분포될 가능성을 고려하여 제품 안정성 시험을 해야 한다. 보존제가 충분하지 않은 상에서 높은 수분 활성도 때문에 미생물이 증식할 수 있다.

In addition to evaluating the overall manufacturing process, it is also important to ensure that manufacturing equipment is cleaned and maintained such that water residue does not remain on equipment while it is stored, unused, or unprotected.⁶⁷ Water residue can promote microbial growth. Equipment surfaces, including those that may not contact product directly, should be dried or stored in manner that permits rapid drying as soon as possible after cleaning and sanitization.

전체 제조 공정의 평가 이외에도, 설비를 보관하거나 사용하지 않거나 보호 상태로 두지 않는 동안에 수분 잔류물이 설비에 남아 있지 않도록, 제조 설비를 세척하고 유지하는 것이

⁶⁶ See footnote 6.

각주 6 참조.

⁶⁷ See 21 CFR 211.67

중요하다. 수분 잔류물은 미생물 증식을 촉진할 수 있다. 제품과 직접 접촉하지 않는 것을 포함해 설비 표면을 건조하거나, 세척 및 위생 처리 이후에 가능한 신속하게 건조될 수 있는 방식으로 보관해야 한다.

Non-solid products with low water activities nonetheless can harbor objectionable contamination due to introduction of contamination during manufacturing or from raw materials. However, microbial proliferation during shelf-life is less common. For non-solid products with synthetic components and water activities that are well below those that are known to support microbial proliferation, less frequent microbiological testing conducted in the finished product stability program may be supportable. Batches placed in a stability testing program are typically sampled and tested at multiple time points over their labeled shelf life, including beginning and end and several interim points. To support reduced (i.e., fewer stability time points) microbiological testing of finished product lots in the stability program, a risk-based impact assessment should be performed that includes water activity data, microbiological monitoring information related to the manufacturing process, bioburden potential of the components, manufacturing history (with attention to any failures and deviations), and an understanding of the processing steps that may contribute positively or negatively to microbiological quality (see previous subsection on "Potentially Reducing Microbiological Release Testing for Solid Dosage Forms Based on Risk-Based Impact Assessment").

수분 활성도가 낮은 비고형 제품이라도, 원료에서 유래하거나 제조 과정에서 오염 미생물이 유입되어 부적절한 미생물 오염이 발생할 수 있다. 미생물 번식을 뒷받침하는 것으로 알려진 수준보다 낮은 수분 활성도이고 합성 성분으로 제조된 비고형 제품은, 최종 제품 안정성 시험 시에 미생물 시험 주기를 완화할 수도 있다. 안정성 시험 프로그램에 포함된 배치의 표시 유효 기간 동안 여러 시점(시작/종료 시점, 여러 중간 시점 포함)에서 검체를 채취해 시험한다. 안정성 시험 시에 최종 제품 로트의 미생물 시험 주기를 축소하려면(시험 시점 축소), 수분 활성도 데이터, 제조 공정 관련 미생물 모니터링 정보, 원료의 바이오버든, 제조 이력(공정 이상 및 이탈에 특히 주의), 미생물학적 품질에 긍정적 또는 부정적 영향을 미칠 수 있는 공정 단계의 이해를 포함하여 리스크 기반 파급 영향 평가를 실시해야 한다("리스크 기반 파급 영향 평가에 근거한 고형제의 미생물학적 출하 승인 시험 축소 가능성" 참조).

3. Microbiological Consideration – Special Cases

미생물학적 고려 사항 - 특별 사례

This section discusses examples of NSD product formulations and intended uses that inherently pose greater relative risk for objectionable microorganisms or bioburden to harm the patient population (e.g., administration of NSD to skin prior to medical procedures that break the skin). This example demonstrates that more rigorous identification and assessment of the bioburden in these products is critical to understand product hazard. Appropriate laboratory methods must be used, and qualified staff must review the results to determine if the product is contaminated with objectionable microorganisms.^{68,69} These methods should differentiate and identify objectionable microorganisms. Such batch quality information is critical to prevent distribution of an objectionably contaminated product that poses a hazard to consumers, and to facilitate an investigation of the cause(s) to correct or prevent a quality problem.

환자 집단에 위해가 되는 바이오버든이나 부적절한 미생물 오염 상대 리스크가 내재적으로 크다고 판단되는 NSD 제제와 예정 용도의 예를 설명한다(예, 피부를 절개하는 의학적 시술에 앞서 피부에 NSD 투여). 이와 같은 제품의 바이오버든을 더 엄격하게 파악하고 평가하는 것이 제품 위해 요소를 이해하는데 중요함을 보여주는 예이다. 적절한 시험 방법을 사용해야 하며, 자격을 갖춘 자가 결과를 검토하여 제품이 부적절한 미생물에 오염되었는지 평가해야 한다. 부적절한 미생물을 찾아내고 확인할 수 있는 방법이어야 한다. 이와 같은 배치 품질 정보는 소비자에게 위해가 되는 오염 제품의 유통을 방지하고, 근본 원인을 조사해 품질 문제를 시정하거나 예방하는데 중요하다.

a. *Burkholderia cepacia* Complex and Aqueous Drug Products

BCC와 수성 의약품

Non-sterile aqueous drug products have the potential to be contaminated with BCC organisms because of the potential for these microorganisms to be present in pharmaceutical water systems. (Refs. 2, 18, 19, 21). *Burkholderia cepacia* is now considered part of a complex of at least 17 genomovars, or closely related species (Refs. 2, 8, 14).

BCC가 제약 용수 시스템에 존재할 가능성이 있기 때문에, 비무균 수성 의약품이 BCC 미생물에 오염될 수 있다. (참고 문헌 2, 18, 19, 21). *Burkholderia cepacia*는 현재 최소 17개의 유전체 변종 또는 긴밀하게 연관된 종으로 구성된 복합체에 속한다(참고 문헌 2, 8,

⁶⁸ See 21 CFR 211.160(b).

⁶⁹ See 21 CFR 211.25(a).

14).

These organisms are opportunistic human pathogens that can cause severe life-threatening infections (Refs. 2, 14, 24). It is important that non-sterile aqueous drug products not contain BCC organisms because of their unique characteristics and the safety risk they pose. BCC strains have a well-documented ability to utilize a wide variety of substrates as energy sources, many of which are traditional preservative systems (Refs. 1-4, 12, 13). Thus, despite the presence of an otherwise adequate preservative system in a non-sterile drug product, BCC strains can survive and proliferate in a non-sterile product over its shelf life. While microbial enumeration testing for finished product release may demonstrate an acceptable level for the total aerobic microbial count, BCC can proliferate to unsafe levels by the time the product reaches the patient. In May 2016, the FDA was notified by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) of severe illnesses and deaths associated with BCC in patients in 13 hospitals across 9 states. This prompted the recall of a non-sterile OTC liquid stool softener due to BCC contamination (Ref. 17). In a series of cases from 2000 to 2002, involving a medical device (an ultrasound gel), intrinsic contamination by BCC led to serious blood infections after the gel was used in association with transrectal prostate biopsies (Ref. 6).

이 미생물은 기회 감염 인체 병원균이며, 생명에 위협이 되는 중증 감염증을 유발할 수 있다(참고 문헌 2, 14, 24). BCC 미생물의 독특한 특성과 안전성 리스크 때문에 비무균 수성 의약품에 BCC 미생물이 없어야 한다. BCC 미생물은 다양한 기질을 에너지원으로 활용할 수 있으며, 이 가운데 많은 성분이 전통적인 보존제에 해당된다(참고 문헌 1-4, 12, 13). 그러므로 비무균 의약품에 적절한 보존제가 함유되어 있더라도, BCC 미생물이 유효 기간 동안 비무균 제품에서 생존하고 번식할 수 있다. 완제품 생균수 시험으로 총호기성 미생물수가 적합한 수준임을 증명하는 것이 가능하겠지만, 제품이 환자에게 투여되는 시점에 BCC가 안전하지 않은 수준까지 증식할 수 있다. 9개 주의 13개 병원에서 발생한 BCC 관련 중증 질환과 사망 사례를 2016년 5월에 CDC가 FDA에 알려왔다. 이에 따라 BCC 오염과 관련된 비무균 OTC 액체 변 연화제의 리콜이 추진되었다(참고 문헌 17). 또한 2000년부터 2002년 사이에 의료기기(초음파 겔)의 BCC 오염이 발생했는데, 경직장 전립선 생체 검사에 오염된 겔이 사용되면서 중대한 혈액 감염증이 나타났다(참고 문헌 6).

Pharmaceutical water and naturally-derived components used in the manufacturing process are the most likely sources of BCC in drug products. Therefore, a robust

implementation of the CGMPs is essential to ensure product quality and patient safety, including:

제조 공정에 사용되는 제약 용수와 천연 유래 원료가 BCC 오염원일 가능성이 크다. 그러므로 제품 품질과 환자 안전을 보증하기 위해서는, 다음을 포함하여 CGMP 절차를 견고하게 구축해야 한다.

- establishing a risk management program for the design and control of operations to prevent BCC contamination⁷⁰
BCC 오염을 방지하는 업무 디자인과 관리를 위한 리스크 관리 프로그램 확립.
- using robust water systems⁷¹
견고한 용수 시스템 이용.
- ensuring components meet appropriate specifications for bioburden⁷²
원료가 적절한 바이오버든 규격에 부합하는지 확인.
- appropriately sanitizing and cleaning equipment,⁷³ and
설비의 적절한 위생 처리 및 세척.
- validated sampling procedures⁷⁴ to routinely perform in-process monitoring and finished product testing for the presence of BCC
공정 모니터링과 최종 제품 시험을 통해 BCC를 확인하기 위한, 밸리데이션된 검체 채취 절차.

Unless a manufacturer performs validated manufacturing steps (e.g., microbial retentive filtration of the bulk product formulation with a sterilizing filter right before filling) that render a drug product free from BCC, release testing is essential as the last in a series of controls that helps demonstrate that the non-sterile aqueous drug product is free from BCC (Ref. 7).

제조업체가 의약품에 BCC가 없게 만드는 밸리데이션된 제조 단계(예, 충전 직전에 제균

⁷⁰ See 21 CFR 211.100(a), 21 CFR 211.113(a).

⁷¹ See 21 CFR 211.42(a).

⁷² See 21 CFR 211.80(a), 211.84(d)(6).

⁷³ See 21 CFR 211.67(a).

⁷⁴ See 21 CFR 211.110(a), 21 CFR 211.165(a).

필터로 벌크 제품을 처리하는 제균 여과)를 구비하지 않으면, 일련의 관리 대책 가운데 마지막으로 출하 승인 시험을 하는 것이 비무균 수성 의약품에 BCC가 없음을 증명하는데 필수적이다.

The USP provides a compendial test for BCC that became official on December 1, 2019, entitled <60> MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF NONSTERILE PRODUCTS—TESTS FOR BURKHOLDERIA CEPACIA COMPLEX. FDA recommends that manufacturers use the USP method described in this USP chapter to test drug products for the presence of BCC. If a manufacturer chooses to develop an alternative in-house method, the alternative method or procedure must be fully validated and must produce comparable results to the compendial method.⁷⁵ Additionally, any applicant choosing to develop an alternative method should be aware that test methods can be complicated by the fact that BCC are highly adaptable and variable in their ability to survive and grow in a variety of environments (Refs. 1, 8). There can be difficulties detecting and correctly identifying and classifying BCC (Refs. 1, 15) and, consideration of the diverse phenotypes exhibited by BCC members is essential for recovery method development (Ref. 3).

USP <60> "비무균 제품의 미생물학적 검사 - BCC 시험"(2019년 12월 1일 공식 시행)에 BCC 공정서 시험 방법이 있다. FDA는 이 USP 시험 방법을 이용해 의약품의 BCC 시험을 하도록 권고한다. 제조업체가 다른 자체 시험 방법을 개발하고자 한다면, 대체 방법 또는 절차를 충분히 밸리데이션하고 공정서 방법과 동등한 결과를 확보할 수 있어야 한다. 또한 대체 시험 방법을 개발하기로 결정한 신청업체는, BCC가 적응성이 뛰어나고 변이가 심해 다양한 환경에서도 생존하고 증식할 수 있음을 감안하여 시험 방법을 개발해야 할 것이다(참고 문헌 1, 8). BCC를 검출하고 정확하게 동정하여 분류하기가 어려울 수 있다(참고 문헌 1, 15). BCC 균주의 다양한 표현형을 고려하여 회수 방법을 개발해야 한다(참고 문헌 3).

b. Preoperative Skin Preparation Drug Products (Topical Antiseptics)

수술전 피부 준비에 사용되는 의약품(국소 소독제)

Patient preoperative skin preparations are topical antiseptic drug products used to reduce the number of microorganisms on the skin prior to medical procedures or injections, as the skin is typically covered with microorganisms (Ref. 16). Some of

⁷⁵ See 21 CFR 211.194(a)(2), 21 CFR 211.194(a)(6), USP <1223>.

these products are not manufactured as sterile products (Ref. 16). However, there have been a number of published reports of infection outbreaks associated with antiseptic products due to microbial contamination (Refs. 9, 10, 11, 21). Notably, contaminated antiseptic products made up a majority of non-sterile product recalls that occurred between 2009 and 2013. There were eight recalls due to microbial contamination of alcohol or povidone-iodine prep pads.

일반적으로 피부에 미생물이 많으므로, 의학적 시술이나 주사에 앞서 피부의 미생물 수를 줄이기 위하여 국소 소독제 의약품을 환자 피부 준비에 사용한다(참고 문헌 16). 이와 같은 제품 가운데 일부는 무균 제품으로 제조되지 않는다(참고 문헌 16). 하지만 소독제 제품의 미생물 오염과 관련된 감염증 사례가 많이 보고되었다(참고 문헌 9, 10, 11, 21). 특히 2009년부터 2013년 사이에 발생한 비무균 제품 리콜 대부분이 오염된 소독제 제품 때문이었다. 알코올이나 포비돈-요오드 프렙 패드 제품의 미생물 오염 때문에 8건의 리콜이 추진되었다.

The product indication alone (application to a body surface that is about to be surgically compromised), as well as recent infection outbreaks and product recalls, suggest that the sterility of the product may be an important risk mitigation or have an important impact on clinical outcomes. In 2011, the FDA published a news release reminding health care professionals to check the labeling on alcohol prep pads to determine if they are sterile or non-sterile due to recent contamination events.⁷⁶ FDA recommended that only sterile pads be used for procedures requiring

⁷⁶ FDA Press Announcement "FDA reminds health care professionals about safe use of non-sterile alcohol prep pads," February 1, 2011, <https://wayback.archive-it.org/7993/20170113073826/http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm241750.htm>. See also "FDA Drug Safety Communication: FDA requests label changes and single-use packaging for some over-the-counter topical antiseptic products to decrease risk of infection," November 13, 2013, <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm374711.htm>.

FDA 보도 자료 "비무균 알코올 프렙 패드의 안전한 사용을 건강 관리 전문가에게 권고한다"(2011년 2월 1일). <https://wayback.archive-it.org/7993/20170113073826/http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm241750.htm>. 또한 "FDA 의약품 안전성 커뮤니케이션: 감염 리스크 감소를 위해 일부 OTC 국소 소독제 제품의 라벨 변경과 일회용 포장 사용 요청"(2013년 11월 13일)을

strict sterility measures (Ref. 19). FDA encourages manufacturers of patient pre-operative antiseptic products to explore manufacturing processes for these products that render them sterile, whether the product is under development or currently marketed. FDA welcomes questions regarding development of sterilization processes for these products, and is committed to working with applicants and other stakeholders on options for sterilization of pre-operative antiseptic products.⁷⁷

제품 적응증(외과적으로 손상될 신체 표면에 가하는 제품)과 최근 발생한 감염증 및 제품 리콜을 고려하면, 제품의 무균성이 리스크 완화에 중요하거나 임상적 결과에 중요한 영향을 미친다고 생각할 수 있다. 2011년에 FDA는 최근 발생한 오염 사례 때문에 건강 관리 전문가가 알코올 프렙 패드의 표시 사항을 살펴보고 무균 상태(무균 제품 또는 비무균 제품)를 확인할 것을 권장하는 보도 자료를 발행했다. FDA는 수술 이전 소독 제품 제조업체가 개발 중인 제품이나 현재 시판되고 있는 제품의 제조 공정을 검토하고 수술 이전 소독 제품을 무균 상태로 만들 수 있는 제조 공정을 모색할 것을 권장한다. 이들 제품의 멸균 공정 개발과 관련된 질문을 환영하며, FDA는 수술 이전 소독 제품의 멸균 방안에 대해 신청업체 및 기타 이해관계자와 협력할 생각이다.

c. *Transdermal Products*

경피 제품

Traditional transdermal and topical delivery systems (collectively TDS) pose limited microbial risk when used on intact skin.⁷⁸ However, as the technology for these

참고한다(<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm374711.htm>).

⁷⁷ Requests not associated with a specific application can be sent to CDER-OPQ-Inquiries@fda.hhs.gov.

특정 신청 문서와 관련되지 않은 요청서를 CDER-OPQ-Inquiries@fda.hhs.gov에 제출할 수 있다.

⁷⁸ Technical considerations (beyond microbiological aspects) for traditional transdermal systems are addressed in FDA's draft guidance for industry Transdermal and Topical Delivery Systems - Product Development and Quality Considerations (November 2019). When final, this guidance will represent the FDA's current thinking on this topic.

전통적 경피 시스템의 기술적 고려 사항(미생물학적 측면 이외의 다양한 부분)이 FDA 업계 가이드 문서 초안 "경피 및 국소 전달 시스템 - 제품 개발 및 품질 관련 고려 사항"(2019년 11월)에 정리되어 있다. 추후 이 문서가 확정되면, 이 주제에 대한 FDA의 방침을 제시하는 가이드 문서가 된다.

products continues to evolve, the potential risk to patients should be re-assessed to determine the need for additional manufacturing controls.

전통적인 경피 및 국소 전달 시스템(통칭하여 TDS)을 완전한 상태인 피부에 사용한다면 미생물 리스크는 제한적이다. 하지만 이들 제품의 기술이 계속 발전하면서, 환자에 대한 잠재 리스크를 다시 평가하여 추가적인 제조 관리가 필요한지 파악할 필요가 있다.

TDS designed with a physical mechanism to abrade or penetrate the skin increase the potential for infections, especially given that skin thickness varies across individuals, body sites, and by patient age. During development of such TDS manufacturers should consider the risks and determine whether the TDS should be manufactured as sterile or with a bioburden level below that normally seen with TDS designs that rely on chemical permeation enhancers.⁷⁹ The FDA encourages these manufacturers to contact the Agency in the early phase of planning and product development.⁸⁰

피부를 벗기거나 침투하는 물리적 메커니즘을 갖춘 TDS는 감염 가능성이 크다. 피부 두께가 개인별로, 신체 부위별로, 그리고 환자 연령별로 다양함을 고려하면 특히 그렇다. 이와 같은 TDS의 개발 시에 제조업체는 관련 리스크를 검토하고 TDS를 무균 제품으로 제조할지, 또는 바이오버든 기준(화학적 투과 촉진제에 의존하는 TDS 디자인에서 일반적으로 적용하는 수준 이하)을 설정하여 제조할지 결정해야 한다. 이와 같은 제조업체가 제품 계획 및 개발 초기 단계에 FDA에 연락하여 협의할 것을 권장한다.

D. 승인 받은 의약품 규격 업데이트(Updating Approved Drug Product Specifications)

⁷⁹ See FDA's guidance for industry Chronic Cutaneous Ulcer and Burn Wounds — Developing Products for Treatment (June 2006).

FDA 업계 가이드 문서 "만성 피부 궤양 및 화상 상처 - 치료 제품 개발"(2006년 6월)을 참조한다.

⁸⁰ When the submission is for an NDA, contact the specific drug product's review division with questions. When the product under development is an ANDA, the Office of Pharmaceutical Quality (OPQ) and Office of Generic Drugs (OGD) may be contacted through general correspondence, controlled correspondence, or request for a Pre-ANDA Meeting, as applicable.

NDA 대상인 경우에는 해당 의약품 심사 부서에 문의한다. 개발 대상 제품이 ANDA에 해당되면, 일반 공문, 관리 공문 또는 ANDA 사전 회의 요청서 방식으로 OPQ와 OGD에 연락할 수 있다.

FDA does not expect application holders of approved drug products to amend the product specification in cases where it is inconsistent with the recommendations discussed in this guidance. If a new supplemental application proposing a manufacturing change that may impact the risk of increased microbiological growth (e.g., new manufacturing process, relaxation of critical process parameters) is submitted, FDA assessors may request that application holders update the microbiological testing information in the product specification during assessment and before approval. Application holders may wish to consider updating a given drug product specification as recommended in this guidance. This could help to expedite approval of future supplements for other manufacturing changes.⁸¹ Table 1 provides guidance regarding the filing category for submission of supplements that propose changes to the microbiological testing program of non-sterile drug products.

제품 규격이 이 가이드 문서에 기술된 권고 사항과 일치하지 않는 경우에, 승인 받은 의약품 신청 문서 보유자가 제품 규격을 개정할 것으로 생각하지 않는다. 미생물 증식 리스크에 영향을 줄 가능성이 있는 제조 변경 관련 보정 신청 문서를 새로 제출한다면(예, 새로운 제조 공정, 중요 공정 파라미터의 완화), 심사 도중이나 승인에 앞서 제품 규격 가운데 미생물학적 시험 정보를 업데이트할 것을 FDA 심사관이 요청할 수 있다. 신청 문서 보유자가 이 가이드 문서에 권고된 바와 같이 특정 의약품 규격의 업데이트를 고려할 수 있다. 이렇게 하면 다른 제조 변경과 관련해 향후 제출하는 보정 문서를 신속하게 승인 받는데 도움이 될 수 있다. 표 1은 비무균 의약품의 미생물 시험 프로그램 변경과 관련된 보정 문서 제출에 관한 가이드라인을 정리한 것이다.

⁸¹ FDA also recommends that non-application drug products consider updating drug product specifications as maintained by the pharmaceutical quality system as recommended in this guidance.

또한 신청 대상이 아닌 의약품도 이 가이드 문서에 권고된 바에 따라, 제약 품질 시스템에 의거하여 관리하는 의약품 규격서의 업데이트를 권고한다.

Table 1. 비무균 의약품의 미생물 시험 변경 관련 문서 제출 전략(Regulatory Filing Strategy for Proposed Changes to the Microbiological Testing of Non-Sterile Drugs)

Proposed Testing Change 시험 변경안	Regulatory Filing 규제 기관 제출 문서	Related Guidance 관련 가이드 문서
Currently not performing microbial enumeration testing. Proposing to add testing according to USP General Chapters <61> and <62> with criteria consistent with USP General Chapter <1111>. 현재 생균수 시험을 하지 않음. USP <1111>에 따른 기준과 함께, USP <61>과 <62>에 의거한 시험 추가.	Annual Report 연차 보고서	Guidance for industry on CMC Postapproval Manufacturing Changes To Be Documented in Annual Reports 업계 가이드 문서: 연차 보고서로 문서화하는 승인 이후 CMC 제조 변경
Currently performing microbial enumeration testing with less stringent acceptance criteria than that suggested in USP General Chapter <1111>. Proposing to tighten acceptance criteria to USP recommended levels. 현재 생균수 시험을 하지만 USP <1111>의 권장 허용 기준보다 덜 엄격한 기준 적용. USP 권장 수준에 맞춰 허용 기준 강화.	Annual Report 연차 보고서	Guidance for industry on CMC Postapproval Manufacturing Changes To Be Documented in Annual Reports 업계 가이드 문서: 연차 보고서로 문서화하는 승인 이후 CMC 제조 변경
Currently performing microbial enumeration testing. Proposing to delete microbial enumeration testing based on submission of a risk assessment. This type of proposal would only be appropriate for testing and evaluation of certain solid dosage forms with a low water activity. 현재 생균수 시험 실시. 리스크 평가	PAS(Prior Approval Supplement)	Guidance for industry on Changes to an Approved NDA or ANDA 업계 가이드 문서: 승인 받은 NDA 또는 ANDA의 변경

<p>문서를 제출하고 이를 토대로 생균수 시험 삭제. 이와 같은 종류의 변경 방안은 수분 활성도가 낮은 일부 고형제의 시험 및 평가에만 적절할 수 있다.</p>		
<p>Currently testing according to USP General Chapters <61> and <62> with criteria consistent with USP General Chapter <1111>. Proposing to add BCC test, but currently not performing testing for BCC. 현재 USP <1111>에 부합하는 기준을 적용하여 USP <61>과 <62>에 따라 시험 실시. BCC 시험 추가 예정. 현재 BCC 시험 미실시.</p>	<p>CBE-0(Changes Being Effectuated)</p>	<p>Guidance for industry on Changes to an Approved NDA or ANDA 업계 가이드 문서: 승인 받은 NDA 또는 ANDA의 변경</p>

참고 문헌(References)

(as related to case studies in lines 509-579)

(오염 사례 관련 참고 문헌)

1. Halls N, 2006, Burkholderia (Pseudomonas) cepacia-A brief profile for the pharmaceutical microbiologist, Eur J Parenteral and Pharm Sci, 11(2):53-57.
2. Vial L, A Chapalain, MC Groleau, and E Desiel, 2011, The various lifestyles of the Burkholderia cepacia complex species: a tribute to adaptation, Environ Microbiol, 13(1):1-12.
3. Zani F, A Minutello, L Maggi, P Santi, and P Mazza, 1997, Evaluation of preservative effectiveness in pharmaceutical products: the use of a wild strain of Pseudomonas cepacia, J Appl Microbiol, 83(3):322-326.
4. Amin A, S Chauhan, M Dare, and AK Bansal, 2010, Degradation of parabens by Pseudomonas beteli and Burkholderia latens, Eur J of Pharm and Biopharm, 75:206-212.
5. Hutchinson J, W Runge, M Mulvey, G Norris, M Yettman, N Valkova, R Villemur, and F. Lapine, 2004, Burkholderia cepacia infections associated with intrinsically contaminated ultrasound Gel: The role of microbial degradation of parabens, Infect Cont Hosp Epid, 25:291-296.
6. Torbeck L, D Raccasi, DE Guilfoyle, RL Friedman, D Hussong, 2011, Burkholderia cepacia: This Decision is Overdue, PDA J Pharm Sci Tech, 65(5):535-43.
7. Ahn Y, JM Kim, H Ahn, Y-J Lee, JJ LiPuma, D Hussong, and CE Cerniglia, 2014, Evaluation of liquid and solid culture media for the recovery and enrichment of Burkholderia cenocepacia from distilled water, J Indus Micro and Bio, 41(7):1109-1118.
8. Chang CY and LA Furlong, 2012, Microbial Stowaways in Topical Antiseptic Products, N Engl J Med, 367(23):2170-2173.
9. Notes from the Field: Contamination of Alcohol Prep Pads with Bacillus cereus Group and Bacillus species—Colorado, 2010, MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011 60(11):347.
10. Sutton S and L Jimenez, 2012, A Review of Reported Recalls Involving Microbiological Control 2004-2011 with Emphasis on FDA Considerations of Objectionable Organisms, Am Pharm Rev, Jan/Feb:42-56.
11. Burdon DW and JL Whitby, 1967, Contamination of hospital disinfectants with

- Pseudomonas* species, Brit Med J, 2:153-155.
12. Geftic SG, H Heymann, and FW Adair, 1979, Fourteen-Year Survival of *Pseudomonas cepacia* in a Salts Solution Preserved with Benzalkonium Chloride, App and Env Micro, 37(3):505-510.
 13. Mahenthiralingam, E, TA Urban, and JB Goldberg, 2005, The multifarious, multireplicon *Burkholderia cepacia* complex, Nature Reviews Microbiology, 3(2):144-156.
 14. Lowe P, C Engler, and R Norton, 2002, Comparison of Automated and Nonautomated Systems for Identification of *Burkholderia pseudomallei*, J Clin Micro, 40(12):4625-4627.
 15. Federal Register/Vol 77, No 225/Wednesday, November 21, 2012/Notices FDA-2012-N-1040, <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2012-11-21/pdf/2012-28357.pdf>. Antiseptic Patient Preoperative Skin Preparation Products; Public Hearing.
 16. FDA Updates on Multistate Outbreak of *Burkholderia cepacia* Infections, October 12, 2016, <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm511527.htm>.
 17. Carson LA, MS Favero, WW Bond, and NJ Petersen, 1973, Morphological, Biochemical, and Growth Characteristics of *Pseudomonas cepacia* from Distilled Water, App Micro, 25(3):476-483. 674
 18. Jimenez L, 2007, Microbial Diversity in Pharmaceutical Products Recalls and Environments, Parenteral Drug Association J of Pharm Sci and Tech, 61(5):383-399.
 19. FDA News Release, FDA Reminds Healthcare Professionals about Safe Use of Non-Sterile Alcohol Prep Pads, February 1, 2011.
 20. Halls N, *Burkholderia* (*Pseudomonas*) *cepacia* – A brief profile for the pharmaceutical microbiologist, EJ Parenteral & Pharmaceutical Sci, 11(2):53-57.
 21. Webber D, W Tutella, E Sickbert-Bennet, Outbreaks associated with contaminated antiseptics and disinfectants, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Dec 2007.
 22. Micronase Tablets Recalled Fungal Organisms Found In Anti-Diabetic Medication (traced to a raw material used in the formulation. Micronase is an oral antidiabetic medication used to treat type 2 diabetes). <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/ctx-lifesciences-private-ltd-577416-07122019>.
 23. Nationwide recall for 2 lots Relpax 40 Mg Tablets Due to Potential

Microbiological Contamination of Non-Sterile Products
<https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/pfizer-inc-issues-voluntary-nationwide-recall-2-lots-relpaxr-eletriptan-hydrobromide-40-mg-tablets>.

24. Glowicz J, M Crist, C Gould, H Moulton-Meissner, J Noble-Wang, T de Man, A Perry, Z Miller, W Yang, S Langille, J Ross, B Garcia, J Kim, E Epton, S Black, M Pacilli, J LiPuma, R Fagan, 2018, A multistate investigation of healthcare-associated Burkholderia cepacia complex infections related to liquid docusate sodium contamination, January - October 2016, Am J Infect Control. 2018 Jun; 46(6): 649-655. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29329922/>

gmpeye

APPENDIX: NSD 제품의 미생물 오염 사례; 제품 품질과 제조 공정에 미치는 영향(Case Study Examples of Microbiological Contamination of NSD Products; Impact on Product Quality and Manufacturing Process)

The following seven case studies summarize incidents of NSDs contaminated with microorganisms leading to infections, and ultimately product recalls. In each of the cases below, the manufacturer of the product initiated voluntary recall actions to mitigate the impact of the contaminated product on patients and end-users, and instituted new processes and corrective measures to prevent future microbial contamination of their product. Of particular significance are the root cause analyses and corrective/preventative strategies that manufacturers took to address microbiological contamination. These examples suggest that risk assessments should be an integral part of strategies to prevent the microbiological contamination of NSDs.

NSD가 미생물에 오염되어 감염증이 발생하고 결국에는 제품을 리콜했던 사례를 아래에서 설명한다. 각 사례의 제품 제조업체는 오염된 제품이 환자와 최종 사용자에게 미칠 영향을 완화하기 위하여 자발적 리콜을 실시했고, 미래의 미생물 오염을 방지하기 위하여 새로운 공정과 시정 조치를 추진했다. 제조업체가 미생물 오염 문제에 따라 실시한 근본 원인 분석과 시정/예방 전략이 특히 중요하다. 이 사례는 NSD 제품의 미생물 오염을 방지하는 전략에서 핵심적인 부분이 리스크 평가임을 보여준다.

Case 1: Contamination of an oral solution with *Burkholderia cepacia* complex (BCC)

사례 1: 내용 액제의 BCC 오염

In 2016, an OTC product (oral liquid docusate sodium) indicated for constipation was contract manufactured for a customer who marketed the products under its own label. FDA investigated a multistate outbreak of serious BCC infections in 108 patients, including multiple associated patient deaths. Testing by FDA and CDC revealed that more than 10 lots of oral liquid product were contaminated with BCC. The BCC clinical isolates matched with the product isolates. The investigation also detected BCC in the water system used by the firm to manufacture the product. FDA and CDC identified the contract manufacturer as the source of the outbreak. The poorly designed water system (cold system; not continuously circulating), inadequate monitoring of the system, poor manufacturing controls, and inadequate

microbiological testing methods all contributed to severe risks to the consumer. All lots of liquid products made by the contract manufacturer were ultimately recalled. 2016년에 번비를 적응증으로 하는 OTC 제품(도큐세이트나트륨 내용 액제)이 수탁 제조되었고, 이 제품을 고객 업체가 자체 라벨을 부착하여 시판했다. 여러 주에 걸쳐 108명의 환자에서 중대한 BCC 감염증이 발생했으며, 이와 관련된 사망 사례도 보고되어 FDA가 조사에 나섰다. FDA와 CDC가 시험한 결과, 10개 로트 이상의 내용 액제 제품이 BCC에 오염되었다. BCC 임상 분리 균주와 제품에서 분리된 균주가 일치했다. 또한 이 회사가 제품 제조에 사용한 용수 시스템에서 BCC가 검출되었다. FDA와 CDC는 계약 제조업체를 이 발병 사고의 출처로 파악했다. 부실한 디자인의 용수 시스템(냉수 시스템, 연속적으로 순환되지 않는 시스템), 부적절한 용수 시스템 모니터링, 부실한 제조 관리, 부적절한 미생물 시험 방법 등이 소비자에게 중대한 리스크가 되었다. 이 계약 제조업체가 제조한 액제 제품 로트 전체를 리콜했다.

Case 2: Contamination of aqueous-based throat spray and liquid antacid with *Escherichia coli*

사례 2: 수성 구강 스프레이와 액체 제산제의 *E. coli* 오염

In 2014, a manufacturer of an aqueous-based, non-sterile spray to relieve throat dryness and to restore throat comfort was determined to be contaminated with *Escherichia coli* (*E. coli*). The contamination was discovered when a microbial assay of the product returned results that indicated the bacterial count to be too numerous to count (TNTC). Although the root cause was not fully determined by the firm, several manufacturing practices were corrected as a result of the event, including new processes and procedures for cleaning and storage of equipment, and physical separation between used equipment and equipment that had been sanitized. Over 20,000 units of this product were distributed nationally.

2014년에 구강 건조증을 완화하고 목을 편안하게 해주는 비무균 수성 스프레이 제품이 *E. coli*에 오염된 것으로 확인되었다. 반품의 미생물 시험에서 세균수가 TNTC로 나오면서 제품 오염이 확인되었다. 근본 원인을 충분히 파악하지 못했지만, 새로운 공정과 설비 세척 및 보관 관련 절차, 사용한 설비와 위생 처리를 완료한 설비의 물리적 분리를 포함해, 여러 가지 시정 조치를 추진했다. 20,000개 이상의 제품이 전국에 유통되었다.

A separate case of *E. coli* contamination of an antacid liquid occurred in 2013, in which over 10,000 units of the contaminated product were distributed nationally prior to completion of quality assurance testing. When the microbial assay for the

product returned with *E. coli* counts greater than 3000 CFU/g, the product was immediately recalled by the manufacturer. After the manufacturer's investigation, the quality assurance procedures were updated and employee training was conducted. However, the root cause of the contamination was not determined. In this instance, there were no reported injuries or illnesses that were attributed to the contaminated product.

이외에도 액체 제산제 제품의 *E.coli* 오염 사례가 2013년에 발생했다. 품질 보증 시험을 완료하기 전에, 오염된 제품이 10,000개 이상 전국적으로 유통되었다. 반품의 미생물 시험에서 *E.coli*가 3000 CFU/g 이상으로 나타났으며, 제조업체는 즉시 제품을 리콜했다. 제조업체의 조사 이후에 품질 보증 절차를 업데이트하고 작업자 교육 훈련을 실시했다. 하지만 오염의 근본 원인을 파악하지 못했다. 이 경우에 오염된 제품에 의한 상해나 질병 사례가 보고되지 않았다.

A review of FDA's recall database between 2012 and 2017 demonstrates that at least four other separate events have occurred with non-sterile aqueous based products resulting in *E. coli* contamination.

2012년부터 2017년까지 FDA 리콜 데이터베이스를 검토한 결과, 비무균 수성 제품이 *E.coli*에 오염된 사례가 최소 4건 있었던 것으로 확인되었다.

Case 3: Contamination of moisturizing cream with *Pseudomonas* and *Staphylococcus*

사례 3: 수분 크림 제품의 *Pseudomonas*와 *Staphylococcus* 오염.

In 2017, a manufacturer of a baby eczema moisturizing cream reported that their product was contaminated with *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. Over 15,000 units of the product were distributed nationally. The microbial assay determined that the bacterial load in the products was 87,500 CFU/g, despite presence of a preservative in the formulation. The root cause for the microbiological contamination appeared to be a raw material of natural origin that became contaminated due to improper storage at the firm, and apparently resulted in microbiological growth in finished product.

2017년에 아기 습진 수분 크림 제품이 *Pseudomonas aeruginosa*와 *Staphylococcus aureus*에 오염되었다고 제조업체가 보고했다. 15,000개 이상 제품이 전국에 유통되었다. 미생물 시험을 한 결과, 제제에 보존제가 함유되어 있음에도 불구하고, 제품의 세균수가 87,500 CFU/g으로 확인되었다. 미생물 오염의 근본 원인을 조사했으며, 천연 유래 원료

성분을 회사에서 부적절하게 보관하여 원료가 오염되고 최종 제품에서 미생물이 증식한 것으로 밝혀졌다.

Similarly, in 2015, a distributor of a liquid antacid determined that over 100,000 units of their nationally distributed product was objectionably contaminated. Product contamination included *Pseudomonas aeruginosa*, as well as high yeast and mold counts. The recall scope was based on assessment of retention samples spanning 12 months. The root cause of the contamination appeared to be related to issues in the contract manufacturing process, but the ultimate root cause was not identified.

또한 2015년에 액체 제산제 제품이 오염되었고 100,000개 이상의 제품이 전국에 유통되었다. *Pseudomonas aeruginosa* 오염이 확인되었고, 효모와 곰팡이 수치가 높게 나왔다. 12개월치 보관 검체를 평가하여 리콜 범위를 정했다. 오염의 근본 원인은 계약 제조 공정과 관련이 있어 보였지만, 궁극적인 근본 원인은 파악하지 못했다.

Case 4: Excessive contamination of a non-aqueous-based cream indicated for infants

사례 4: 유아용 비수성 크림제의 과도한 오염

In 2018, a zinc oxide diaper rash cream, indicated for infants, was imported by a US distributor who intended to market it as an OTC product. When tested, it was found to be objectionably contaminated. Although the product was not aqueous-based, and had a low intrinsic water activity, it contained excessive numbers of bacteria and fungi. Samples included units with several very high aerobic microbial counts including values such as 3.5 million CFU Total Aerobic Microbial Count (TAMC)/mL and 27,000 CFU TAMC/mL. Many of the bacteria were spore formers of the *Bacillus*, spp. Yeast and mold count levels were also very high, including 2700 Total Combined Yeast and Mold Count (TYMC)/mL, 39000 TYMC/mL, and 200 TYMC/mL. The manufacturer recalled all lots of the product and ceased shipping to the US.

2018년에 유아용 산화아연 기저귀 발진 크림을 OTC 제품으로 판매할 의도로 미국 유통업체가 수입했다. 이 제품을 시험한 결과, 부적절한 미생물 오염이 확인되었다. 수성 제품이 아니고 수분 활성도도 낮았지만, 세균과 진균이 굉장히 많았다. 검체의 생균수가 굉장히 많았는데, TAMC가 3.5백만 CFU/mL와 27,000 CFU/mL이었다. 많은 세균이 *Bacillus*, spp.의 포자 형성균이었다. 효모와 곰팡이 수도 많았는데, 2700 TYMC/mL,

39000 TYMC/mL, 200 TYMC/mL이었다. 제조업체는 모든 제품 로트를 리콜하고 미국 수출을 중단했다.

Case 5: Topical cream contaminated with *Enterobacter*, sp.

사례 5: 국소 크림 제품의 *Enterobacter*, sp. 오염.

In 2018 a manufacturer of a topical cream-based drug became aware that several lots of their product were contaminated with *Enterobacter*, sp. The product was inadvertently shipped prior to the completion of the microbial assay, which resulted in a microbial count that was TNTC. In addition to the assay, there was an unusually strong odor not typically associated with the product. After the recall was initiated, the manufacturer received customer complaints regarding a strong odor from the product. The potential root cause for the microbiological contamination was suspected to be improper changeover cleaning of the filling equipment. Several corrective actions were taken to prevent future microbial contamination of product, including revision of preventative maintenance and release testing procedures and employee re-training.

2018년에 국소 크림 제품 제조업체가 제품이 *Enterobacter* sp.에 오염된 것을 알게 되었다. 미생물 시험이 끝나기 전에 이 제품이 출하되었다. 생균수 시험 결과가 TNTC였다. 이외에도 제품과 관련이 없는 비정상적으로 강력한 냄새가 났다. 리콜을 시작한 이후에, 이 제조업체는 냄새와 관련한 고객 불만을 접수했다. 충전 설비의 부적절한 교체 세척이 미생물 오염의 근본 원인으로 의심되었다. 유지 관리 및 출하 승인 시험 절차 개정과 작업자 재교육을 포함해 미생물 오염 방지를 위해 여러 가지 시정 조치를 추진했다.

Case 6: Alcohol antiseptics contaminated with *Bacillus cereus*

사례 6: 알코올 소독제의 *Bacillus cereus* 오염

In 2011, an alcohol-based antiseptic product was produced under poor manufacturing conditions and the product was found to be contaminated with *Bacillus*, spp., including *Bacillus cereus*. Adverse events were reported to be associated with the contaminated antiseptics. Inspection of the firm found lack of appropriate controls to prevent contamination during formulation, filling, and storage of the drug products. Equipment was also observed to be insufficiently cleaned. These deficient conditions likely contributed to the contamination events. The manufacturer issued a voluntary nationwide recall of all lots of alcohol prep

pads, alcohol swabs, and alcohol swab sticks, due to confirmed and potential microbial contamination.

2011년에 알코올 기반 소독제가 부실한 제조 조건에서 생산되었고, 이 제품이 *Bacillus cereus*를 포함해 *Bacillus spp.*에 오염된 것으로 확인되었다. 오염된 소독제와 관련된 이상 사례가 보고되었다. 이 업체를 실사했으며 조제, 충전, 보관 단계에서 오염을 방지하기 위한 관리 대책을 적절히 갖추지 않은 것으로 밝혀졌다. 또한 설비를 충분하게 세척하지 않았다. 이와 같은 결함 조건들이 오염 발생에 기여한 것으로 생각되었다. 제조업체는 확인된 미생물 오염과 미생물 오염 가능성을 고려해, 알코올 프렙 패드, 알코올 스왑, 알코올 스왑 스틱 로트 전체의 자발적 전국 리콜을 추진했다.

Case 7: Contamination of an API with *Aspergillus*, sp. and *Enterobacter*, sp.

사례 7: API의 *Aspergillus*, sp.와 *Enterobacter*, sp. 오염

In 2016, a manufacturer of an API that is further utilized by other manufacturers to derive oral and injectable finished pharmaceuticals became aware of customer complaints that their API contained TNTC/g levels of fungal contamination by various *Aspergillus* species. The root cause for this microbiological contamination appeared to be related to parts of the drying equipment used to dry the API. As corrective action, the API manufacturer replaced defective drying equipment ductwork to prevent trapped moisture from collecting within it, and revised existing preventive maintenance/monitoring procedures to enable a more robust control against microbiological contamination. The API manufacturer initiated a voluntary recall that impacted several API lots over the course of one year, and several manufacturers of finished drug products. There were no reported injuries or illnesses associated with the contaminated product.

2016년에 내용 의약품과 주사제 제조에 사용되는 API의 제조업체가, 각종 *Aspergillus* 종이 API에 오염되어 있고 진균류 오염 수준이 TNTC/g이라는 고객업체의 불만을 접수했다. 미생물 오염의 근본 원인은 API 건조에 사용되는 건조 설비의 부품과 관련이 있어 보였다. API 제조업체는 문제가 있는 건조 설비의 덕트를 교체하여 그곳에 습기가 고이지 않게 하는 시정 조치를 취했고, 더욱 견고한 미생물 오염 관리를 위하여 예방적 유지관리/모니터링 절차를 개정했다. API 제조업체가 자발적 리콜을 추진했으며, 이 조치는 1년 기간의 여러 API 로트와 여러 완제의약품 제조업체에 영향을 주었다. 오염된 제품과 관련하여 상해나 질병은 보고되지 않았다.

In 2014, another manufacturer of a bulk cream base used to compound topical

drugs recalled several lots of its bulk cream due to high counts of mold and bacteria, and specifically high counts of *Aspergillus*, sp. and *Penicillium*, sp. (among other microorganisms). The root cause of the microbial growth was insufficient manufacturing instructions that resulted in personnel adding lower amounts of preservatives than needed to ensure uniform distribution throughout each of the affected batches. When the final products were manufactured, enclosing the cream in its final container/closure resulted in the development of moisture as the product cooled. The moisture enabled mold to grow. Microbial assays of impacted lots all demonstrated mold growth, and corresponding microbial identity testing demonstrated lower preservative amounts in impacted batches. To mitigate future errors, the bulk cream manufacturer modified their manufacturing procedures and processes to ensure uniform distribution of the preservatives in each bulk cream batch.

2014년에 국소 의약품 조제에 사용되는 벌크 크림 베이스 제조업체가 곰팡이와 세균, 특히 *Aspergillus*, sp.와 *Penicillium*, sp.(여러 미생물 가운데) 오염 수치가 높아 여러 로트의 벌크 크림을 리콜했다. 미생물 증식의 근본 원인은 충분하지 않은 제조 지시였으며, 이에 따라 해당 배치 전체에 걸쳐 균일한 분포를 확보하는데 필요한 양보다 더 적은 양의 보존제를 작업자가 투입했다. 최종 제품을 제조하고 최종 용기/마개에 크림을 포장했는데, 제품이 식으면서 내부에 습기가 생겼다. 이 습기 때문에 곰팡이가 증식했다. 관련 로트의 미생물 시험에서 곰팡이 증식이 확인되었고, 미생물 확인 시험에서 해당 배치의 보존제 함량이 기준 이하인 것으로 나타났다. 벌크 크림 제조업체는 앞으로 오류를 방지하고 각 벌크 크림 배치의 균일한 보존제 분포를 확보하기 위하여 제조 절차와 공정을 변경했다.

Case 8: Fungal contamination traced to excipient

사례 8: 첨가제에 의한 진균 오염

In 2001, a manufacturer recalled 45 lots of Glyburide tablets for fungal contamination. The source of the contamination was traced to a filler/binder excipient used in the formulation. A subsequent FDA Warning Letter cited the firm for not conducting an adequate investigation to determine the sources of the fungal contaminants and identify other Glyburide tablet lots manufactured which used the same excipient lots as well as the failure to appropriately sample and test the excipient. Additional investigation found that the air used in the drying process of the excipient was contaminated with seasonal fungal spores during the chemical synthesis of excipient at the excipient manufacturing facility.

2001년에 한 제조업체가 진균 오염 때문에 45개 로트의 글리부리드 정제를 리콜했다. 조제에 사용된 충전제/결합제가 오염의 원인으로 밝혀졌다. 이후 FDA 경고 공문이 발행되었는데, 이때 진균 오염의 출처를 확인하고 동일한 첨가제 로트로 제조한 다른 글리부리드 정제 로트를 파악하기 위한 조사를 적절하게 실시하지 않았고, 첨가제 검체를 적절하게 채취하고 시험하지 않았음을 지적했다. 추가 조사를 실시한 결과, 첨가제 제조 시설에서 첨가제의 화학적 합성 과정에서 첨가제 건조 공정에 사용된 공기가 계절성 진균 포자에 오염되었음이 밝혀졌다.

Case 9: Contamination of eletriptan hydrobromide with *Pseudomonas*, sp. and *Burkholderia*, sp.

사례 9: 엘레트리프탄 하이드로브로마이드의 *Pseudomonas*, sp.와 *Burkholderia*, sp. 오염

In 2019, a firm recalled two lots of eletriptan hydrobromide because these product lots failed microbiological specifications for the potential presence of *Pseudomonas*, sp. and *Burkholderia*, sp. For the general population these risks are low, and may include temporary gastrointestinal distress without serious infection. However, for certain vulnerable patient populations (such as patients with compromised immune systems, cystic fibrosis and chronic granulomatous disease) this objectionable contamination may pose the potential for serious adverse events including life-threatening infections.

2019년에 한 업체가 엘레트리프탄 하이드로브로마이드 2개 로트를 리콜했다. *Pseudomonas*, sp.와 *Burkholderia*, sp. 시험 결과가 기준에 맞지 않았기 때문이다. 일반 집단에서는 관련 리스크가 낮으며, 중대한 감염증 없이 일시적으로 위장 통증이 발생할 수 있다. 하지만 일부 취약 환자 집단(예, 면역 기능 손상, 낭포성 섬유증, 만성 육아종 질환 환자)에서는, 생명에 위협이 되는 감염증을 포함하여 중대한 이상 사례를 유발할 가능성이 있다.