

미생물 품질 관리 시험실 실사 가이드
(Guide To Inspections of Microbiological
Pharmaceutical Quality Control Laboratories)

gmpeye

Note: This document is reference material for investigators and other FDA personnel. The document does not bind FDA, and does not confer any rights, privileges, benefits, or immunities for or on any person(s).

이 문서는 실사자 및 기타 FDA 직원을 위한 참고용 자료이다. 이 문서는 FDA의 공식 규정이 아니며 어느 누구에게 일체의 권리, 특권, 혜택 또는 면제를 부여하지도 않는다.

[목차]

- I. 서론(INTRODUCTION)
- II. 비무균 제품의 미생물 시험(MICROBIOLOGICAL TESTING OF NON-STERILE PRODUCTS)
- III. 시설, 설비, 배지(FACILITIES, EQUIPMENT, AND MEDIA)
- IV. 무균 시험(STERILITY TESTING)
- V. 시험 방법 및 밸리데이션(METHODOLOGY AND VALIDATION OF TEST PROCEDURES)
- VI. 데이터 보관(DATA STORAGE)
- VII. 관리 검토(MANAGEMENT REVIEW)
- VIII. 수탁 시험 시설(CONTRACT TESTING LABORATORIES)

I. 서론(INTRODUCTION)

The Guide to the Inspection of Pharmaceutical Quality Control Laboratories provided very limited guidance on the matter of inspection of microbiological laboratories. While that guide addresses many of the issues associated with the chemical aspect of laboratory analysis of pharmaceuticals, this document will serve as a guide to the inspection of the microbiology analytical process. As with any laboratory inspection, it is recommended that an analyst (microbiologist) who is familiar with the tests being inspected participate in these inspections.

"품질 관리 시험실 실사 가이드"는 미생물 시험실 실사에 대해 극히 일부만 다루었다. "품질 관리 시험실 실사 가이드"는 의약품 시험의 화학적 측면을 주로 다룬 반면, 이 문서는 미생물 분석 업무 실사에 대한 가이드라인을 제공한다. 다른 시험실 실사와 마찬가지로, 실사 대상 시험 업무를 잘 아는 시험자(미생물 전문가)가 실사에 참여할 필요가 있다.

II. 비무균 제품의 미생물 시험(MICROBIOLOGICAL TESTING OF NON-STERILE PRODUCTS)

For a variety of reasons, we have seen a number of problems associated with the microbiological contamination of topical drug products, nasal solutions and inhalation products. The USP Microbiological Attributes Chapter <1111> provides little specific guidance other than "The significance of microorganisms in non-sterile pharmaceutical products should be evaluated in terms of the use of the product, the nature of the product, and the potential hazard to the user." The USP recommends that certain categories be routinely tested for total counts and specified indicator microbial contaminants. For example natural plant, animal and some mineral products for Salmonella, oral liquids for E. Coli, topicals for P. aeruginosa and S. Aureus, and articles intended for rectal, urethral, or vaginal administration for yeasts and molds. A number of specific monographs also include definitive microbial limits.

국소 의약품, 비강 액제, 흡입 제품의 미생물 오염과 관련하여 여러 가지 이유로 많은 문제가 발생했다. USP 미생물 특성 항목 <1111>에는 "제품 용도, 제품 특성, 사용자에게 대한 잠재 위험을 고려하여 비무균 의약품의 미생물 오염이 갖는 의미를 평가해야 한다"는 것 이외의 구체적인 기준이 제시되어 있지 않다. USP는 제품별로 총균수와 특정 지표 오염 미생물 시험을 권고한다. 예를 들어 천연 식물, 동물 및 일부 미네랄 제품은 Salmonella 시험을 실시하고, 내용 액제는 E. Coli 시험을 하며, 국소 제제는 P. aeruginosa와 S. Aureus

시험을 하고, 직장, 요도 또는 질 부위 투여 제품은 효모와 곰팡이 시험을 한다. 명확한 미생물 기준이 포함된 모노그래프가 많다.

As a general guide for acceptable levels and types of microbiological contamination in products, Dr. Dunnigan of the Bureau of Medicine of the FDA commented on the health hazard. In 1970, he said that topical preparations contaminated with gram negative organisms are a probable moderate to serious health hazard. Through the literature and through our investigations, it has been shown that a variety of infections have been traced to the gram negative contamination of topical products. The classical example being the Pseudomonas cepacia contamination of Povidone Iodine products reported by a hospital in Massachusetts several years ago.

제품의 미생물 오염 종류와 허용 수준에 대한 일반적인 가이드라인으로, FDA 의료국의 Dunnigan 박사는 건강 위험을 거론했다. 1970년에 그는 그람 음성 세균에 오염된 국소 제품은 보통 내지 심각한 건강 위험이 될 수 있다고 말했다. 참고 문헌 검토와 조사를 통해 많은 감염이 국소 제품에 오염된 그람 음성 세균 때문인 것으로 밝혀졌다. 가장 대표적인 예가 몇 년 전에 매사추세츠의 한 병원에서 발생했던 포비돈 요오드 제품의 *Pseudomonas cepacia* 오염이다.

Therefore, each company is expected to develop microbial specifications for their non-sterile products. Likewise, the USP Microbial Limits Chapter <61> provides methodology for selected indicator organisms, but not all objectionable organisms. For example, it is widely recognized that Pseudomonas cepacia is objectionable if found in a topical product or nasal solution in high numbers; yet, there are no test methods provided in the USP that will enable the identification of the presence of this microorganism.

그러므로 각 회사는 비무균 제품의 미생물 규격을 개발해야 할 것이다. 마찬가지로 USP "미생물 한도" 항목 <61>에는 모든 부적절한 미생물이 아니라 일부 지표 미생물의 시험 방법이 제시되어 있다. 예를 들어 국소 제품이나 비강 액제에 다량 오염되어 있다면 *Pseudomonas cepacia* 역시 부적절한 미생물로 인정된다. 그렇지만 이 미생물의 존재를 확인할 수 있는 시험 방법이 USP에 없다.

A relevant example of this problem is the recall of Metaproterenol Sulfate Inhalation Solution. The USP XXII monograph requires no microbial testing for this product. The agency classified this as a Class I recall because the product was contaminated with Pseudomonas gladioli/cepacia. The health hazard evaluation commented that the risk of

pulmonary infection is especially serious and potentially life-threatening to patients with chronic obstructive airway disease, cystic fibrosis, and immuno-compromised patients. Additionally, these organisms would not have been identified by testing procedures delineated in the general Microbial Limits section of the Compendia.

이러한 문제 때문에 황산메타프로테레놀 흡입 액제가 리콜된 적이 있다. USP XXII에 규정된 이 제품의 모노그래프에는 미생물 시험 항목이 없다. FDA는 이 제품이 *Pseudomonas gladioli/cepacia*에 오염되었으므로 클래스 I 리콜 대상으로 분류했다. 건강 위해 평가를 실시한 결과, 폐 감염 리스크가 특히 심각하며 만성 폐쇄성 기도 질환, 낭포성 섬유증, 면역 기능 저하 환자에게는 치명적인 문제를 유발할 수 있는 것으로 밝혀졌다. 이외에도 이들 미생물은 USP의 "미생물 한도" 항목에 기술된 시험 방법으로는 확인되지 않는다는 문제가 있다.

The USP currently provides for retests in the Microbial Limits section <61> however there is a current proposal to remove the retest provision. As with any other test, the results of initial test should be reviewed and investigated. Microbiological contamination is not evenly dispersed throughout a lot or sample of product and finding a contaminant in one sample and not in another does not discount the findings of the initial sample results. Retest results should be reviewed and evaluated, and particular emphasis should be placed on the logic and rationale for conducting the retest.

USP의 "미생물 한도" 항목인 <61>에 재시험 부분이 있다. 그러나 이 재시험 부분을 삭제하자는 제안이 제기되었다. 다른 시험처럼 최초 시험 결과를 검토하고 조사해야 한다. 미생물 오염은 제품 한 로트 또는 검체에 고루 퍼져 있지 않으며, 한 검체에서 오염 물질이 발견되고 다른 검체에서는 발견되지 않아도, 최초 검체 시험 결과를 무시할 수 있는 것은 아니다. 재시험 결과를 검토하고 평가하며, 재시험 실시의 논리/근거에 특히 주목해야 한다.

In order to isolate specific microbial contaminants, FDA laboratories, as well as many in the industry, employ some type of enrichment media containing inactivators, such as Tween or lecithin. This is essential to inactivate preservatives usually present in these types of product and provides a better medium for damaged or slow growing cells. Other growth parameters include a lower temperature and longer incubation time (at least 5 days) that provide a better survival condition for damaged or slow-growing cells.

특정 오염 미생물 동정을 위해 많은 업체의 시험실과 FDA 시험실이 Tween이나 레시틴 같은 불활화제를 함유하는 증균 배지를 사용한다. 이들 물질은 제품에 존재하는 보존제를 불활화시키는데 필수적이며, 손상되었거나 성장 속도가 느린 세포의 배양에 더 나은 배지

조건을 제공한다. 기타 증식 파라미터로는 낮은 온도와 긴 배양 기간(최소 5일) 등이 있는데, 이러한 조건은 손상되었거나 성장 속도가 느린 세포의 생존에 더 나은 조건을 제공한다.

For example, FDA laboratories use the test procedures for cosmetics in the Bacteriological Analytical Manual (BAM), 6th Edition, to identify contamination in non-sterile drug products. This testing includes an enrichment of a sample in modified letheen broth. After incubation, further identification is carried out on Blood Agar Plates and MacConkey Agar Plates. Isolated colonies are then identified. This procedure allows FDA microbiologists to optimize the recovery of all potential pathogens and to quantitate and speciate all recovered organisms. Another important aspect of procedures used by FDA analysts is to determine growth promotion characteristics for all of the media used.

예를 들어 FDA 시험실은 BAM(6판)에 기술된 화장품 시험 절차에 따라 비무균 의약품의 오염 확인 시험을 실시한다. 이 시험에는 변형 레틴 브로스를 이용한 검체 증균 배양이 포함된다. 배양 이후에 BAP와 MacConkey 아가 플레이트로 추가 확인을 한다. 그 다음에 분리된 콜로니를 동정한다. 이 방법으로 FDA 미생물 시험자는 가능한 모든 병원체의 회수를 최적화하고 회수한 미생물 모두를 정량하고 분류 작업을 할 수 있다. FDA 시험자가 사용하는 방법의 또 다른 중요한 부분은, 사용하는 모든 배지의 성장 촉진 특성을 평가하는 것이다.

The selection of the appropriate neutralizing agents are largely dependent upon the preservative and formulation of the product under evaluation. If there is growth in the enrichment broth, transfer to more selective agar media or suitable enrichment agar may be necessary for subsequent identification.

평가 대상 제품의 조성과 보존제를 고려하여 적절한 중화제를 선정한다. 증균 배양 브로스에서 증식이 나타나면, 선택성이 더 큰 아가 배지나 적합한 증균 배양 아가 배지로 옮겨 배양해 확인 작업을 할 필요가 있다.

Microbiological testing may include an identification of colonies found during the Total Aerobic Plate Count test. Again, the identification should not merely be limited to the USP indicator organisms.

미생물 시험에는 TAPC 시험에서 발견된 콜로니의 동정이 포함될 수 있다. 또한 이러한 동정의 대상은 USP 지표 미생물에만 국한되지 않는다.

The importance of identifying all isolates from either or both Total Plate Count testing and enrichment testing will depend upon the product and its intended use. Obviously, if an oral solid dosage form such as a tablet is tested, it may be acceptable to identify isolates when testing shows high levels. However, for other products such as topicals, inhalants or nasal solutions where there is a major concern for microbiological contamination, isolates from plate counts, as well as enrichment testing, should be identified.

총생균수 시험 및 증균 배양 시험 각각 또는 모두에서 분리된 미생물을 전부 동정하는 방식의 중요성은 제품과 제품 용도에 따라 달라진다. 정제 등 내용 고형 제제를 시험한다면, 높은 미생물 증식 수준을 보인 경우에 분리 미생물을 동정하는 것이 적합할 수 있다. 그러나 국소 제제, 흡입제, 비강 액제 같은 제품은 미생물 오염 우려가 크므로, 증균 배양 시험뿐만 아니라 생균수 시험에서 분리된 미생물을 동정해야 한다.

III. 시설, 설비, 배지(FACILITIES, EQUIPMENT, AND MEDIA)

Begin the inspection with a review of analyses being conducted and inspect the plates and tubes of media being incubated (caution should be exercised not to inadvertently contaminate plates or tubes of media on test). Be particularly alert for retests that have not been documented and "special projects" in which investigations of contamination problems have been identified. This can be evaluated by reviewing the ongoing analyses (product or environmental) for positive test results. Request to review the previous day's plates and media, if available and compare your observations to the recorded entries in the logs. Inspect the autoclaves used for the sterilization of media. Autoclaves may lack the ability to displace steam with sterile filtered air. For sealed bottles of media, this would not present a problem. However, for non-sealed bottles or flasks of media, non-sterile air has led to the contamination of media. In addition, autoclaving less than the required time will also allow media associated contaminants to grow and cause a false positive result. These problems may be more prevalent in laboratories with a heavy workload.

수행 중인 시험 작업을 검토하며 실사를 시작하고 배양 중인 배지 플레이트와 튜브를 점검한다(시험 중인 배지 플레이트나 튜브를 오염시키지 않도록 주의한다). 문서화되지 않은 재시험과 오염 문제가 발생하여 조사했던 "특별 프로젝트"를 특히 주의하여 검토한다. 진행 중인 분석 작업(제품이나 환경 모니터링)에서 양성 시험 결과가 나온 것을 검토하며 평가할 수 있다. 가능하면 바로 전날 작업한 플레이트와 배지를 검토할 수 있도록 요청하여, 관찰 결과와 기록서의 정보를 비교한다. 배지 멸균에 사용된 오토클레이브를 점검한다. 스팀을 제균 여과 공기로 치환하는 기능이 오토클레이브에 없을 수도 있다. 밀봉된 병에 배지가

담겨 있다면 이 기능이 없다고 문제가 되지는 않을 것이다. 그러나 밀봉되지 않은 병이나 플라스크에 배지가 담겨 있다면, 비무균 공기 때문에 배지가 오염될 수 있다. 이외에도 기준 시간보다 짧게 멸균한다면 배지 관련 오염 미생물이 성장하여 위양성 시험 결과가 나올 수도 있다. 업무량이 많은 시험실에서 이와 같은 문제가 발생할 수 있다.

Check the temperature of the autoclave since overheating can denature and even char necessary nutrients. This allows for a less than optimal recovery of already stressed microorganisms. The obvious problem with potential false positives is the inability to differentiate between inadvertent medium contamination and true contamination directly associated with the sample tested.

과열은 필수 영양소를 변성시키거나 심지어는 태우기도 하므로, 오토클레이브의 온도를 점검한다. 이러한 과열 현상 때문에 이미 스트레스 상태인 미생물이 최적으로 회수되지 못할 수 있다. 위양성 결과 발생 시의 문제는 우발적인 배지 오염과 시험 대상 검체와 직접적으로 관련된 진짜 오염을 구분할 수 없다는 것이다.

IV. 무균 시험(STERILITY TESTING)

On 10/11/91, the Agency published a proposed rule regarding the manufacture of drug products by aseptic processing and terminal sterilization. A list of contaminated or potentially contaminated drug products made by aseptic processing and later recalled was also made available. Many of the investigations/inspections of the recalled products started with a list of initial sterility test failures. FDA review of the manufacturer's production, controls, investigations and their inadequacies, coupled with the evidence of product failure (initial sterility test failure) ultimately led to the action.

1991년 10월 11일에 FDA는 무균 공정 및 사후 멸균 방식에 의한 의약품 제조와 관련된 규칙안을 발표했다. 무균 공정으로 제조되었음에도 오염되었거나 오염 가능성이 있어 리콜된 의약품 리스트도 공개되었다. 리콜된 제품에 대한 조사/실사 시에 대부분 최초 무균 시험 부적합 사례 파악부터 시작했다. 제품 이상의 증거(최초 무균 시험 부적합)와 함께 제조업체의 생산, 관리, 조사 방법과 적절성 여부를 검토했고, 검토 결과를 토대로 그러한 조치가 취해졌다.

The USP points out that the facilities used to conduct sterility tests should be similar to those used for manufacturing product. The USP states, "The facility for sterility testing should be such as to offer no greater a microbial challenge to the articles being tested than

that of an aseptic processing production facility". Proper design would, therefore, include a gowning area and pass-through airlock. Environmental monitoring and gowning should be equivalent to that used for manufacturing product.

USP는 무균 시험 시설이 제품 제조 시설과 유사해야 함을 강조한다. USP에는 "무균 시험 시설은 시험 대상 물품의 미생물 오염 가능성이 무균 생산 시설의 미생물 오염 가능성보다 크지 않아야 한다"고 기재되어 있다. 그러므로 갱의 지역과 패스스루 에어록을 포함하여 적절한 디자인을 갖추어야 한다. 환경 모니터링과 갱의 절차는 제품 제조에 적용되는 것과 동등해야 한다.

Since a number of product and media manipulations are involved in conducting a sterility test, it is recommended that the inspection include actual observation of the sterility test even though some companies have tried to discourage inspection on the grounds that it may make the firm's analyst nervous. The inspection team is expected to be sensitive to this concern and make the observations in a manner that will create the least amount of disruption in the normal operating environment. Nevertheless, such concerns are not sufficient cause for you to suspend this portion of the inspection.

무균 시험 시에 제품/배지 취급 행위가 많으므로, 실제 무균 작업을 관찰하는 방식이 시험자를 긴장하게 만들 수 있다는 이유를 들어 시험 행위를 실사하지 못하게 하려는 업체도 일부 있지만, 실제 무균 시험 과정을 관찰하는 식으로 실사할 것을 권장한다. 실사팀은 이러한 우려를 충분히 고려하여, 정상 작업 환경에서 영향을 최소화하는 방식으로 시험 과정을 관찰할 필요가 있다. 그럼에도 불구하고, 이러한 우려가 실제 시험 과정을 관찰하지 않을 충분한 이유가 되지 않는다.

One of the most important aspects of the inspection of a sterility analytical program is to review records of initial positive sterility test results. Request lists of test failures to facilitate review of production and control records and investigation reports. Particularly, for the high risk aseptically filled product, initial positive sterility test results and investigations should be reviewed. It is difficult for the manufacturer to justify the release of a product filled aseptically that fails an initial sterility test without identifying specific problems associated with the controls used for the sterility test.

무균 시험 프로그램 실사에서 가장 중요한 부분 가운데 하나는 최초 양성 무균 시험 결과 기록을 검토하는 것이다. 생산 및 관리 기록서와 조사 보고서 검토를 위해 부적합 시험 현황을 요청한다. 특히 무균 충전 제품은 리스크가 크기 때문에, 최초 양성 무균 시험 결과와 조사 문서를 검토해야 한다. 제조업체가 무균 시험 관리와 관련된 문제를 파악하지

못한 상태에서, 최초 무균 시험 결과가 부적합한 무균 충전 제품의 출하 승인을 정당화할 수 없다.

Examine the use of negative controls. They are particularly important to a high quality sterility test. Good practice for such testing includes the use of known terminally sterilized or irradiated samples as a system control. Alternatively, vials or ampules filled during media fills have also been used.

음성 대조의 사용 방법을 점검한다. 특히 고품질의 무균 시험을 위해서는 이것이 특히 중요하다. 무균 시험을 적절하게 수행하려면, 기지의 사후 멸균 검체 또는 방사선 조사 처리 검체를 대조군으로 사용해야 한다. 배지 충전 시험 시에 충전한 바이알이나 앰플도 사용된다.

Be especially concerned about the case where a manufacturer of aseptically filled products has never found an initial positive sterility test. While such situations may occur, they are rare. In one case, a manufacturer's records showed that they had never found a positive result; their records had been falsified. Also, the absence of initial positives may indicate that the test has not been validated to demonstrate that there is no carryover of inhibition from the product or preservative.

무균 충전 제품 제조업체가 최초 무균 시험 양성 결과가 발생한 적이 없다고 하는 경우에 특히 주의를 기울여야 한다. 그와 같은 경우도 있을 수 있지만 매우 드물다. 제조업체의 기록서에는 양성 결과가 전혀 없다고 기록되어 있는데, 실제로 그 모든 기록이 조작된 것으로 밝혀진 적도 있다. 또한 최초 양성 시험 결과가 없다는 것은 그 시험 방법이 제품이나 보존제에 의한 억제 효과가 없음을 증명하는 밸리데이션을 하지 않았다는 의미일 수 있다.

Inspect robotic systems or isolation technology, such as La Calhene units used for sterility testing. These units allow product withdrawal in the absence of people. If an initial test failure is noted in a sample tested in such a system, it could be very difficult to justify release based on a retest, particularly if test controls are negative.

무균 시험에 사용되는 La Calhene 장치 같은 로봇 시스템이나 아이솔레이션 기술을 점검한다. 이러한 장치를 사용하면 사람이 없는 상태에서 제품을 취급할 수 있다. 그러한 시스템에서 시험한 검체가 처음에 부적합 결과를 보이면, 재시험에 근거한 제품 출하 승인을 정당화하기가 매우 어려울 것이다. 시험 대조에서 음성 결과가 나온 경우에는 특히 그렇다.

Evaluate the time period used for sterility test sample incubation. This issue has been recently clarified. The USP states that samples are to be incubated for at least 7 days, and a proposal has been made to change the USP to require a period of 14 days incubation. You are expected to evaluate the specific analytical procedure and the product for the proper incubation period. Seven days may be insufficient, particularly when slow growing organisms have been identified. Media fill, environmental, sterility test results and other data should be reviewed to assure the absence of slow growing organisms. Also, you should compare the methods being used for incubation to determine if they conform to those listed in approved or pending applications.

무균 시험 검체의 배양 기간을 평가한다. 이 부분이 최근에 명확하게 규정되었다. USP에는 검체를 최소한 7일간 배양해야 한다고 규정되어 있으며, 배양 기간을 14일로 변경하는 안이 제기되어 있다. 분석 방법과 제품을 평가하여 배양 기간이 적절한지 점검한다. 특히 성장 속도가 느린 미생물이 검출된 적이 있는 경우에는 7일 배양은 충분하지 않을 수 있다. 배지 충전 시험 결과, 환경 모니터링 결과, 무균 시험 결과, 기타 데이터를 검토하여 성장 속도가 느린 미생물이 없는지 확인한다. 또한 배양에 사용되는 방법을 비교하여, 그 방법이 승인 받은 신청 문서나 심사 중인 신청 문서에 기술된 것과 일치하는지 확인한다.

V. 시험 방법 및 밸리데이션(METHODOLOGY AND VALIDATION OF TEST PROCEDURES)

Determine the source of test procedures. Manufacturers derive test procedures from several sources, including the USP, BAM and other microbiological references. It would be virtually impossible to completely validate test procedures for every organism that may be objectionable. However, it is a good practice to assure that inhibitory substances in samples are neutralized.

시험 방법의 출처를 확인한다. 제조업체는 USP, BAM 및 기타 미생물학 관련 참고 문헌 등 다양한 곳에 기재된 시험 방법을 활용한다. 부적절할 수 있는 모든 미생물을 대상으로 시험 방법을 완벽하게 밸리데이션하기란 불가능할 것이다. 그러나 검체에 포함된 저해 성분이 중화됨을 확인해야 한다.

During inspections, including pre-approval inspections, evaluate the methodology for microbiological testing. For example, we expect test methods to identify the presence of organisms such as Pseudomonas cepacia or other Pseudomonas species that may be

objectional or present a hazard to the user. Where pre-approval inspections are being conducted, compare the method being used against the one submitted in the application. Also verify that the laboratory has the equipment necessary to perform the tests and that the equipment was available and in good operating condition on the dates of critical testing.

승인전 실사를 포함해 실사 시에 미생물 시험 방법을 평가한다. 예를 들어 부적절하거나 사용자에게 위해가 되는 *Pseudomonas cepacia*나 기타 *Pseudomonas* 종 같은 미생물의 존재를 확인할 수 있는 시험 방법이어야 한다. 승인전 실사인 경우에는 신청 문서에 기재된 것과 실제 방법을 비교한다. 또한 시험에 필요한 설비가 있는지, 설비가 주요 시험 일자에 있었고 우수한 작동 상태였는지 확인한다.

The USP states that an alternate method may be substituted for compendial tests, provided it has been properly validated as giving equivalent or better results.

USP에 따르면 공정서 방법 대신 다른 방법을 사용할 수 있다. 다만 적절하게 밸리데이션을 실시하여 동등 이상의 결과가 확보됨을 증명해야 한다.

You may find that dehydrated media are being used for the preparation of media. Good practice includes the periodic challenge of prepared media with low levels of organisms. This includes USP indicator organisms as well as normal flora. The capability of the media to promote the growth of organisms may be affected by the media preparation process, sterilization (overheating) and storage. These represent important considerations in any inspection and in the good management of a microbiology laboratory.

건조 배지를 배지 조제에 사용하기도 한다. 적은 수의 미생물로 조제 배지의 챌린지 평가를 주기적으로 실시할 필요가 있다. 정상 균총뿐만 아니라 USP 지표 미생물도 포함하여 실시한다. 배지의 미생물 성장 촉진 능력은 배지 조제, 멸균(과열), 보관 방법의 영향을 받을 수 있다. 이와 같은 부분은 실사는 물론이고, 미생물 시험실 관리에서도 중요하게 고려해야 하는 것이다.

VI. 데이터 보관(DATA STORAGE)

Evaluate the test results that have been entered in either logbooks or on loose analytical sheets. While some manufacturers may be reluctant to provide tabulations, summaries, or printouts of microbiological test results, this data should be reviewed for the identification of potential microbial problems in processing. When summaries of this data are not

available the inspection team is expected to review enough data to construct their own summary of the laboratory test results and quality control program.

로그북이나 낱장 상태인 분석 시트에 기재된 시험 결과를 평가한다. 일부 제조업체는 미생물 시험 결과와 관련된 표, 요약 자료 또는 출력물을 제공하지 않으려 할 수도 있으나, 이 데이터를 검토하여 공정의 미생물 문제를 파악해야 한다. 이러한 데이터 요약 자료가 없다면, 실사팀은 충분한 데이터를 검토하여 시험 결과와 품질 관리 프로그램을 자체적으로 정리한다.

Some laboratories utilize preprinted forms only for recording test data. Some laboratories have also pointed out that the only way microbiological test data could be reviewed during inspections would be to review individual batch records. However, in most cases, preprinted forms are in multiple copies with a second or third copy in a central file. Some companies use log-books for recording data. These logbooks should also be reviewed.

일부 시험 시설은 시험 데이터의 기록을 위해 미리 인쇄한 서식을 사용한다. 또한 실사 시에 미생물 시험 데이터를 검토하는 유일한 방법은 각 배치 기록서를 검토하는 것이라고 답변하는 시험 시설도 있다. 하지만 대부분의 사전 인쇄 서식은 중앙 문서 파일에 있는 이차 또는 삼차 사본으로 여러 차례 복사한 것이다. 일부 업체는 로그북을 사용해 데이터를 기록한다. 이러한 로그북도 검토한다.

Additionally, many manufacturers are equipped with an automated microbial system for the identification of microorganisms. Logs of such testing, along with the identification of the source of the sample, are also of value in the identification of potential microbial problems in processing.

이외에도 많은 제조업체는 미생물 동정을 위해 자동 미생물 시스템을 갖추고 있다. 검체의 출처 정보와 함께 이와 같은 시험에 관한 기록은 공정의 미생물 문제를 파악하는데 중요하다.

The utilization of automated systems for the identification of microorganisms is relatively common in the parenteral manufacturer where isolates from the environment, water systems, validation and people are routinely identified.

미생물 동정에 자동화 시스템을 사용하는 방식은, 환경, 용수 시스템, 밸리데이션, 작업자에서 분리된 미생물을 일상적으로 동정하는 주사제 제조업체에서는 상대적으로 일반적이다.

Microbiologists in our Baltimore District are expert on the use of automated microbic analytical systems. They were the first FDA laboratory to use such equipment and have considerable experience in validating methods for these pieces of equipment. Contact the Baltimore District laboratory for information or questions about these systems. Plants with heavy utilization of these pieces of equipment should be inspected by individuals from the Baltimore District laboratory.

볼티모어 지청 미생물학자는 자동 미생물 분석 시스템 전문가이다. 그와 같은 설비를 구비하고 활용한 최초의 FDA 시험실이며, 이들 설비를 활용한 분석 방법 밸리데이션 경험이 풍부하다. 이와 같은 시스템과 관련하여 궁금한 것이 있으면, 볼티모어 지청 시험실로 연락한다. 이러한 설비를 많이 사용하는 제조소를 실사할 때는 볼티모어 지청 시험실 담당자가 말도록 한다.

VII. 관리 검토(MANAGEMENT REVIEW)

Microbiological test results represent one of the more difficult areas for the evaluation and interpretation of data. These evaluations require extensive training and experience in microbiology. Understanding the methodology, and more importantly, understanding the limitations of the test present the more difficult issues. For example, a manufacturer found high counts of Enterobacter cloacae in their oral dosage form product derived from a natural substance. Since they did not isolate E. coli, they released the product. FDA analysis found E. cloacae in most samples from the batch and even E. coli in one sample. In this case management failed to recognize that microbiological contamination might not be uniform, that other organisms may mask the presence of certain organisms when identification procedures are performed, and that microbiological testing is far from absolute. The inspection must consider the relationship between the organisms found in the samples and the potential for the existence of other objectionable conditions. For example, it is logical to assume that if the process would allow E. cloacae to be present, it could also allow the presence of the objectionable indicator organism. The microbiologist should evaluate this potential by considering such factors as methodology, and the growth conditions of the sample as well as other fundamental factors associated with microbiological analysis.

미생물 시험 결과는 데이터 평가와 해석에 있어서 어려운 부분 중의 하나이다. 미생물 시험 데이터를 평가하려면 미생물학에 대한 광범위한 훈련과 경험이 필요하다. 시험 방법을 이해하고, 보다 중요하게는 시험의 한계를 이해하기가 쉽지 않다. 예를 들어 천연 물질로 만든 내용 제제 제품에서 *Enterobacter cloacae*가 많이 검출된 업체가 있었다. 이 업체는 *E.*

*coli*가 검출되지 않았기 때문에 이 제품의 출하를 승인했다. 하지만 FDA가 분석한 결과에 따르면, 그 배치에서 채취한 대다수 검체에서 *E. cloacae*가 발견되었고, 심지어 한 검체에서 *E. coli*가 발견되기도 했다. 이 회사는 미생물 오염이 균일하지 않을 수 있으며, 동정 작업 시에 다른 미생물 때문에 어떤 미생물의 존재가 가려질 수도 있고, 미생물 시험은 절대적인 것이 아니라는 점을 인식하지 못했다. 실사를 할 때는 검체에서 발견된 미생물과 기타 부적절한 조건의 존재 가능성 사이의 관계를 고려해야 한다. 예를 들어 어떤 공정에 *E. cloacae*가 존재할 수 있다면, 다른 부적절한 지표 미생물도 존재할 가능성이 있다고 가정하는 것이 논리적이다. 미생물 전문가가 시험 방법, 검체 배양 조건, 기타 미생물 분석과 관련된 기본적인 요소 등을 고려하여 그와 같은 가능성을 평가해야 한다.

Evaluate management's program to audit the quality of the laboratory work performed by outside contractors.

외부 계약업체가 실시하는 시험 작업의 품질 감사 프로그램을 평가한다.

VIII. 수탁 시험 시설(CONTRACT TESTING LABORATORIES)

Many manufacturers contract with private or independent testing laboratories to analyze their products. Since, these laboratories will conduct only the tests that the manufacturer requests, determine the specific instructions given to the contractor. Evaluate these instructions to assure that necessary testing will be completed. For example, in a recent inspection of a topical manufacturer, total plate count and testing for the USP indicator organisms were requested. The control laboratory performed this testing only and did not look for other organisms that would be objectionable based on the product's intended use.

많은 제조업체가 민간 시험 시설이나 독립적인 시험 시설과 계약을 맺고 제품 시험 업무를 위탁하고 있다. 이들 시험 시설은 제조업체가 요청한 시험만 수행하므로, 수탁업체에 주어진 구체적인 지시 사항을 확인한다. 이러한 지시 문서를 평가하여, 필수적인 시험을 완료하는데 충분한지 확인한다. 예를 들어 한 국소 제품 제조업체의 최근 실사 사례를 보면, 총 생균수 시험과 USP 지표 미생물 시험을 요청했다. 시험 시설은 이 시험만 실시했고, 제품 용도에 비추어 부적절한 다른 미생물은 검사하지 않았다.

Analytical results, particularly for those articles in which additional or retesting is conducted, should be reviewed. Test reports should be provided to the manufacturer for tests conducted. It is not unusual to see contract laboratories fail to provide complete results, with both failing as well as passing results.

분석 결과, 특히 추가 시험 또는 재시험을 실시했던 검체의 분석 결과를 검토해야 한다. 수행된 시험에 대한 시험 보고서를 제조업체에 제공해야 한다. 계약 시험 시설이 적합 결과와 부적합 시험 결과에 대한 모든 자료를 제공하지 않는 경우도 많다.

Bacteriostasis/fungiostasis testing must be performed either by the contract lab or the manufacturer. These test results must be negative otherwise any sterility test results obtained by the contractor on the product may not be valid.

계약 시험 시설이나 제조업체는 세균 발육 저지/진균 발육 저지 시험을 해야 한다. 이 시험 결과가 음성이어야 하며, 그렇지 않으면 계약 시험 시설이 그 제품에 대해 실시한 무균 시험 결과가 유효하지 않을 수 있다.

gmpeye