

Question:

Is parametric release an appropriate control strategy for sterile drug products that are not terminally sterilized?

사후 멸균 제품이 아닌 무균 의약품인 경우에 파라미터 기반 출하 승인이 적절한 관리 전략인가?

Answer:

No. Parametric release is only appropriate for terminally sterilized drug products. Although both terminally sterilized and aseptically processed drug product batches are required to meet the sterility test requirement (see 21 CFR 211.167(a)) before release to the market, there are inherent differences between the production of sterile drug products using terminal sterilization and aseptic processing.

아니다. 파라미터 기반 출하 승인은 사후 멸균 의약품에만 적절하다. 사후 멸균 의약품 배치와 무균 공정 의약품 배치 모두 제품 출하에 앞서 무균 시험 기준에 부합해야 하지만(21 CFR 211.167(a)), 사후 멸균 공정으로 제조되는 무균 의약품과 무균 공정으로 제조되는 무균 의약품 사이에 본질적인 차이가 있다.

Products that are terminally sterilized are rendered sterile in their final, sealed units by sterilizers. Discrete physical parameters (e.g., temperature, pressure, and time) are continuously measured and controlled with robust precision and accuracy during processing. Additionally, parametric release incorporates a sterilization load monitor that is integral to satisfying the requirement for a sterility test (see § 211.167(a)) by confirming that the load has been exposed to the prescribed physical conditions. This allows manufacturers to couple adherence to sterilization cycle parameters with a load monitor to determine thermal lethality, thereby directly confirming sterility and substituting for the sterility test.

사후 멸균 제품은 최종 밀봉 상태에서 멸균기로 처리하여 무균 상태로 만들어진다. 멸균 공정 시에 지정 물리적 파라미터(예, 온도, 압력, 시간)를 견고한 정밀성과 정확성을 갖춘 방법으로 계속해서 측정하고 관리한다. 이외에도 파라미터 기반 출하 승인 전략에 멸균 적재물 모니터도 포함되는데, 이것은 무균 시험 기준을 충족하는데 중요하다(211.167(a) 참조). 적재물이 지정된 물리적 조건에 노출되었음을 확인할 수 있기 때문이다. 멸균 사이클 파라미터와 적재물 모니터를 토대로 가열 치사 효과를 평가하여, 직접적으로 무균성을 확인하고 무균 시험을 대체할 수 있다.

In contrast, aseptic processes do not subject the final, sealed drug product to a sterilization cycle, and monitoring the sterility hazards to drugs manufactured throughout aseptic manufacturing operations relies on indirect measurements. Sterilization processes (e.g., filtration) for the drug occur before further manipulations that are performed in Class 100 (ISO 5) environments where transient events can present microbial contamination risks during the manufacturing process. Consequently, indirect measurements used in aseptic processing provide limited information to conclude whether a batch is sterile. Even contemporary aseptic operations conducted in closed RABS and isolators can experience sterility and media fill failures, despite the substantial robustness of these technologies over traditional cleanroom and open RABS operations. The sterility test is therefore an essential element to monitor the state of control of an aseptic operation, and it is the last step in a series of fundamental, required controls that collectively contribute to the minimum assurance that a given manufacturing operation produced a drug that meets its sterility claim. The sterility test also protects patients by potentially preventing the distribution of an aseptically processed drug product batch posing serious safety concerns that would not otherwise be readily detected.

이와 달리 무균 공정은 최종 밀봉 제품을 멸균 처리하지 않는다. 무균 공정으로 제조되는 의약품의 무균 관련 위해 요소를 간접 측정 방식으로 모니터링한다. 의약품 멸균 공정(예, 여과)을 거친 다음에 클래스 100(ISO 5) 환경에서 추가 작업을 한다. 이때 제조 작업을 하는 동안 일시적으로 문제가 발생하면 미생물 오염으로 이어질 수 있다. 그러므로 무균 공정에서 하는 간접 측정 결과는, 해당 배치가 무균 상태라는 결론을 도출하기에 충분하지 않다. 기존 청정 작업실과 개방형 RABS 작업보다 최신 폐쇄식 RABS와 아이솔레이터가 기술적으로 우수하고 견고하지만, 이러한 장치를 사용해 무균 작업을 하더라도 무균 시험 부적합과 배지 충전 시험 부적합이 발생할 수 있다. 그러므로 무균 시험은 무균 공정의 관리 상태를 모니터링하는데 필수적이고, 지정 제조 공정에서 무균성 기준에 부합하는 의약품이 생산되었음을 최소한으로 보증하는데 종합적으로 기여하는 근본적이고 필수적인 일련의 관리 대책 가운데 마지막 단계에 해당된다. 또한 다른 방식으로는 용이하게 검출되지 않는 중대한 안전성 문제가 있는 무균 공정 의약품 배치의 출하를 방지함으로써 환자를 보호하는데 무균 시험이 중요한 역할을 한다.

All quality control tests, including the sterility test, have limitations. Although the sterility test may not exhaustively assess batch sterility, the sterility test is, nonetheless, a critical component of a comprehensive control strategy that is designed to prevent microbiological contamination of drug products purporting to be sterile (21 CFR 211.113(b)). Innovations in sterility testing (e.g., rapid microbiological methods, genotyping) and the integration of these

Questions and Answers on CGMP for Drugs

innovations into manufacturing operations may further improve prompt operational feedback, which can result in significant batch release efficiencies while ensuring equivalent or better ability to detect nonsterility compared with the compendial method. FDA encourages the use of beneficial testing innovations in conjunction with advanced manufacturing technologies (e.g., robotic isolators) to enhance process design and improve both microbial detection and identification.

무균 시험을 포함해 모든 품질 관리 시험은 한계가 있다. 무균 시험이 배치의 무균성을 철저하게 평가하지 못하지만, 그럼에도 불구하고 무균 시험은 무균 의약품의 미생물 오염을 방지하기 위한 종합적인 관리 전략에서 중요한 요소이다(21 CFR 211.113(b)). 무균 시험 기술의 혁신(예, 신속 미생물 시험 방법, 유전형 분석)과 이러한 혁신 기술의 제조 공정 통합으로 즉각적인 공정 피드백이 촉진될 수 있고, 이에 따라 공정서 방법과 비교해 동등하거나 더 우수한 비무균성 검출 능력을 확보하면서 배치 출하 승인 효율성이 크게 개선될 수 있을 것이다. FDA는 첨단 제조 기술(예, 로봇 아이솔레이터)과 유용한 혁신적인 시험 기법을 종합적으로 채택하여 공정 디자인을 강화하고 미생물 검출 및 동정 역량을 개선할 것을 권고한다.

References:

- 21 CFR 211.167(a): Special testing requirements
- 21 CFR 211.113(b): Control of microbiological contamination
- FDA Guidance for Industry, 2010, Submission of Documentation in Applications for Parametric Release of Human and Veterinary Drug Products Terminally Sterilized by Moist Heat Processes
- FDA Guidance for Industry, 2004, Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing - Current Good Manufacturing Practice
- Compliance Policy Guide (CPG) Sec. 490.200 Parametric Release of Parenteral Drug Products Terminally Sterilized by Moist Heat

Date: 8/11/2023