

Question:

What is the acceptable media fill frequency in relation to the number of shifts? Normally, media fills should be repeated twice per shift per line per year. Is the same frequency expected of a process conducted in an isolator?

작업조 수와 관련하여 배지 충전 시험 주기를 어떻게 정해야 하는가? 일반적으로 배지 충전 시험을 매년 라인별로 작업조별로 2회 반복해야 한다. 아이솔레이터에서 수행하는 공정인 경우에도 주기를 동일하게 정하는가?

Answer:

A firm's justification for the frequency of media fills in relation to shifts should be risk based, depending on the type of operations and the media fill study design. For closed, highly automated systems run on multiple shifts, a firm with a rigorous media fill design may be justified to conduct a lower number of total media fill runs. Such a program can be appropriate provided that it still ensures performance of media fills for each aseptic processing line at least semiannually. The 2004 guidance for industry on Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing states that "[A]ctivities and interventions representative of each shift, and shift changeover, should be incorporated into the design of the semi-annual qualification program." In addition, the EU Annex 1, Manufacture of Sterile Medicinal Products, states that "Normally, process simulation tests should be repeated twice a year per shift and process."

작업조와 관련한 배지 충전 시험 주기는 배지 충전 시험 디자인과 작업의 종류를 감안해 리스크 기반 방식으로 정하고 타당성을 제시해야 한다. 폐쇄형이고 고도로 자동화된 시스템이며 작업조가 여럿인 경우라면, 배지 충전 시험을 보다 철저하게 설계하되 전체 배지 충전 시험 횟수는 줄일 수도 있을 것이다. 최소 반년마다 각 무균 공정 라인에 대하여 배지 충전 시험을 한다면, 이와 같은 프로그램도 적절할 수 있다. 2004년 발행된 "무균 공정에 의한 무균 의약품 생산" 가이드 문서를 보면, "반기 적격성평가 프로그램을 설계할 때는 각 작업조의 대표적인 활동과 간섭 조치, 작업 교대 상황을 고려한다"고 명시되어 있다. 또한 EU 부록 1 "무균 의약품 제조"에도 "일반적으로 공정 시뮬레이션 시험을 작업조와 공정별로 연 2회 반복해야 한다"고 명시되어 있다.

Certain modern manufacturing designs (isolators and closed vial filling) afford isolation of the aseptic process from microbiological contamination risks (e.g., operators and

surrounding room environment) throughout processing. For such closed systems,¹ if the design of the processing equipment is robust and the extent of manual manipulation in the manufacturing process is minimized, a firm can consider this information in determining its media fill validation approach. For example, it is expected that a conventional aseptic processing line that operates on two shifts be evaluated twice per year per shift and culminate in four media fills. However, for aseptic filling conducted in an isolator over two shifts, it may be justified to perform fewer than four media fill runs per year, while still evaluating the line semiannually to ensure a continued state of aseptic process control. This lower total number of media fill runs would be based on sound risk rationale and would be subject to reevaluation if contamination issues (e.g., product nonsterility, media fill failure, any problematic environmental trends) occur.

일부 첨단 제조 기술(아이솔레이터와 폐쇄식 바이알 충전)을 채택하면, 공정 전체적으로 무균 공정을 미생물 오염 리스크(예, 작업자와 주변 작업실 환경)로부터 분리시킬 수 있다. 이와 같은 폐쇄식 시스템인 경우에 공정 설비의 디자인이 견고하고 제조 공정에서 수동 작업 범위를 최소화한다면, 이 정보를 감안하여 배지 충전 밸리데이션 방법을 정할 수 있을 것이다. 예를 들어 종래의 무균 공정 라인에서 2개 작업조가 작업한다면, 작업조별로 매년 2회 평가해야 하므로, 배지 충전 시험을 총 4회 실시해야 한다. 하지만 아이솔레이터에서 2개 작업조가 무균 충전 작업을 한다면, 연간 배지 충전 시험 횟수를 4회보다 적게 정할 수 있을 것이다. 다만 무균 공정의 지속적 관리 상태를 보증하기 위하여 라인을 반년마다 평가해야 한다. 배지 충전 시험 횟수를 이렇게 줄일 때는 타당한 리스크 분석 결과를 바탕으로 하며, 오염 문제(예, 제품 비무균성, 배지 충전 시험 결과 부적합, 환경 조건의 바람직하지 않은 경향)가 발생한다면 이 횟수를 다시 평가해야 할 것이다.

¹ This does not apply to RABS (restricted access barrier systems).
RABS에는 적용되지 않는다.

References:

- 21 CFR 211.63: Equipment design, size, and location
- 21 CFR 211.65: Equipment construction
- 21 CFR 211.67: Equipment cleaning and maintenance
- 21 CFR 211.84(c)(3), which states that "Sterile equipment and aseptic sampling techniques shall be used when necessary."
- 21 CFR 211.113(b), which states that "Appropriate written procedures, designed to prevent microbiological contamination of drug products purporting to be sterile, shall

Questions and Answers on CGMP for Drugs

be established and followed. Such procedures shall include validation of all aseptic and any sterilization process."

- FDA Guidance for Industry, 2004, Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing
- EU Annex 1, 2003, Manufacture of Sterile Medicinal Products

Date: 12/3/2009

gmpeye