

**Guidance for Industry: Submission of Documentation  
in Applications for Parametric Release of Human and  
Veterinary Drug Products Terminally Sterilized by  
Moist Heat Processes**

습열 공정으로 사후 멸균을 하는 사람 의약품 및 동물  
의약품의 파라미터 기반 출하 승인 신청 문서 제출 기준

U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)  
Center for Veterinary Medicine (CVM)  
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)  
February 2010  
CMC

**Guidance for Industry:**

**Submission of Documentation in Applications for Parametric Release of Human and Veterinary Drug Products Terminally Sterilized by Moist Heat Processes**

**습열 공정으로 사후 멸균을 하는 사람 의약품 및 동물 의약품의 파라미터 기반**

**출하 승인 신청 문서 제출 기준**

*Additional copies are available from:  
Office of Communications  
Division of Drug Information  
Center for Drug Evaluation and Research  
Food and Drug Administration  
10903 New Hampshire Avenue  
Bldg. 51, rm. 2201  
Silver Spring, MD 20993-0002  
(Tel) 301-796-3400*

*<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>  
and/or*

*Communications Staff, HFV-12  
Center for Veterinary Medicine  
Food and Drug Administration  
7519 Standish Place, Rockville, MD 20855  
(Tel) 240-276-9300*

*<http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/default.htm>  
and/or*

*Office of Communication, Outreach, and  
Development, HFM-40  
Center for Biologics Evaluation and Research  
Food and Drug Administration  
1401 Rockville Pike, Suite 200N, Rockville, MD 20852-1448  
(Tel) 800-835-4709 or 301-827-1800  
[ocod@fda.hhs.gov](mailto:ocod@fda.hhs.gov)*

*<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>*

**U.S. Department of Health and Human Services**

**Food and Drug Administration**

**Center for Drug Evaluation and Research (CDER)**

**Center for Veterinary Medicine (CVM)**

**Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)**

**February 2010**

**CMC**

[목차]

- I. 서론(INTRODUCTION)
- II. 배경(BACKGROUND)
- III. 파라미터 기반 출하 승인 신청 문서의 내용(CONTENT OF SUBMISSIONS FOR PARAMETRIC RELEASE)
  - A. 사후 멸균 프로그램의 관리 전략(Control Strategy for the Terminal Sterilization Program)
  - B. 리스크 평가, 공정 이해, 선행 지식(Risk Assessment, Process Understanding, and Prior Knowledge)
  - C. 파라미터 기반 출하 승인 절차 문서(Documentation for Parametric Release Process)
- IV. 제출 기준(FILING REQUIREMENTS)
- V. 참고 문헌(REFERENCES)

## Guidance for Industry<sup>1</sup>

### Submission of Documentation in Applications for Parametric Release of Human and Veterinary Drug Products Terminally Sterilized by Moist Heat Processes

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

이 가이드 문서는 이 주제에 대한 FDA의 방침에 해당된다. 이 문서는 어느 누구에게 일체의 권리를 부여하거나 인정하지 않으며 FDA 또는 일반 대중을 구속하지도 않는다. 관련 법규의 기준을 만족시킬 수 있는 다른 방법이 있다면, 그 방법을 활용할 수도 있다. 다른 방법을 협의하고자 한다면, 이 가이드 문서의 시행을 책임지는 FDA 담당자에게 연락한다. 관련 FDA 담당자가 누구인지 모른다면, 이 문서의 표지에 기재된 번호로 전화한다.

#### I. 서론(INTRODUCTION)

This guidance provides recommendations to applicants on information to include in support of parametric release for sterile products<sup>2</sup> terminally sterilized by moist heat when submitting a new drug application (NDA), abbreviated new drug application (ANDA), new animal drug application (NADA), abbreviated new animal drug application (ANADA), biologics license application (BLA), or supplement or other postmarketing report.

<sup>1</sup> This guidance has been prepared by the Office of Pharmaceutical Science in the Center for Drug Evaluation and Research (CDER) in cooperation with CDER's Office of Compliance, the Center for Veterinary Medicine (CVM), and the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) at the Food and Drug Administration.

이 가이드 문서는 FDA CBER, CVM, CDER의 OC와 협력하여, CDER의 OPS가 작성했다.

<sup>2</sup> The term *product* includes final products that are regulated by CDER, CVM, and CBER. "제품"에는 CDER, CVM, CBER의 규제를 받는 최종 제품이 포함된다.

이 가이드 문서는 NDA, ANDA, NADA, ANADA, BLA 또는 변경 신청 문서나 기타 시판후 보고서를 제출할 때, 습열 사후 멸균 무균 제품의 파라미터 기반 출하 승인을 뒷받침하기 위해 포함시켜야 하는 정보에 관한 권고 사항을 제시하기 위한 것이다.

Currently, FDA requires that sterile products meet certain sterility requirements before release to the market.<sup>3,4</sup> In many cases, the requirements for batch release are fulfilled by conducting a sterility test on finished units drawn from the batch. *Parametric release* is defined as a sterility assurance release program where demonstrated control of the sterilization process enables a firm to use defined critical process controls, in lieu of the sterility test, to fulfill the intent of 21 CFR 211.165(a), and 211.167(a).<sup>5</sup> Under this strategy, market release of terminally sterilized products can be based upon meeting the defined sterilization parameters and not on performing an approved sterility test. Meeting the requirements of the parametric release process can provide greater assurance that a batch meets the sterility requirement than can be achieved with a sterility test of finished units drawn from the batch.

현재 FDA는 무균 제품이 무균 기준에 부합함을 확인한 다음에 출하할 것을 요구한다. 대개는 해당 배치에서 최종 제품 검체를 채취해 무균 시험을 실시하는 식으로 배치 출하 승인에 대한 기준을 이행한다. "파라미터 기반 출하 승인"은 멸균 공정의 관리를

---

<sup>3</sup> See 21 CFR 314.50(d)(1)(ii)(a) or 21 CFR 514.1(b)(5)(vii)(b).

<sup>4</sup> See 21 CFR 211.167(a) for drug products or 21 CFR 610.12 for biologic products. In addition, refer to United States Pharmacopeia (USP) General Chapters: <1> (Injections), <71> (Sterility), and <1041> (Biologics). Short-lived radiopharmaceuticals, including positron emission tomography (PET) drugs, are subject to sterility testing; however, they may be released prior to completion of this test (21 CFR 211.165(a)).

의약품은 21 CFR 211.167(a)를 참조하고 생물학적 제품은 21 CFR 610.12를 참조한다. 또한 USP 총칙 <1> (주사제), <71> (무균), <1041> (생물학적제제)를 참조한다. PET 의약품을 포함하여 유효기간이 매우 짧은 방사성 의약품도 무균 시험을 해야 하지만, 이 시험이 완료되기 전에 출하 승인을 할 수 있다(21 CFR 211.165(a)).

<sup>5</sup> For information on how current good manufacturing practices will be applied for products subject to parametric release that are within the scope of this guidance, see the FDA Compliance Policy Guide (CPG) 460.800.

이 가이드 문서의 범위에 속하는 파라미터 기반 출하 승인 대상 제품에 CGMP를 적용하는 방법에 관한 자세한 사항은 FDA CPG 460.800을 참조한다.

증명함으로써 21 CFR 211.165(a)와 211.167(a)의 취지에 부합하되, 무균 시험 대신 지정 중요 공정 관리를 활용하는 무균성 보증 출하 승인 프로그램을 의미한다. 지정 멸균 파라미터가 적합하면 무균 시험을 하지 않고도 사후 멸균 제품을 출하할 수 있는 전략이다. 파라미터 기반 출하 승인 절차는, 해당 배치에서 채취한 검체를 상대로 무균 시험을 하는 상황에 비하여 그 배치가 무균 기준에 부합함을 더욱 보증할 수 있다.

This guidance does not provide information on procedures, studies, or data concerning efficacy and qualification/validation of moist heat sterilization processes. This guidance also does not provide information on sterility assurance validation programs. However, you may find information relating to such topics in the Agency's guidance for industry on *Submission of Documentation for Sterilization Process Validation in Applications for Human and Veterinary Drug Products*.<sup>6,7</sup> Current Good Manufacturing Practices (CGMP) requirements for process validation are found at 21 CFR 211.100 and, for sterile products in particular, at 21 CFR 211.113(b). Adherence to CGMPs is required for all marketed products.

---

<sup>6</sup> This guidance outlines the submission documentation for microbiological product quality of sterile products.

이 가이드 문서는 무균 제품의 미생물학적 제품 품질에 관한 제출 문서를 설명한다.

<sup>7</sup> CDER guidance documents can be found on the Internet at <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>. We update guidances periodically. To make sure you have the most recent version of a guidance, check the CDER guidance Web site. CVM guidance documents can be found at <http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/default.htm>, and CBER guidance documents can be found at <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.

CDER 가이드 문서는 <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>에서 구할 수 있다. 가이드 문서를 주기적으로 업데이트 한다. CDER 웹사이트에서 최신 가이드 문서를 확인하기 바란다. CVM 가이드 문서와 CBER 가이드 문서는 각기 <http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/default.htm>와 <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>에서 구할 수 있다.

이 가이드 문서는 습열 멸균 공정의 유효성 및 적격성평가/밸리데이션에 관한 데이터, 시험, 절차에 대한 정보를 제공하지 않는다. 또한 이 가이드 문서는 무균성 보증 밸리데이션 프로그램에 관한 정보를 제공하지 않는다. 이와 관련된 정보는 FDA 가이드 문서 "사람 및 동물 의약품 신청 문서 중 멸균 공정 밸리데이션 제출 문서"를 참조한다. 공정 밸리데이션에 관한 CGMP 기준은 21 CFR 211.100에 있고, 특히 무균 제품과 관련된 기준은 21 CFR 211.113(b)에 있다. 모든 시판 제품은 CGMP를 준수해야 한다.

The principles in the guidance may also be applicable to products sterilized by other terminal sterilization processes, such as radiation sterilization, which may be suitable for parametric release. For these types of applications, we recommend the applicant discuss with the review division whether applying the guidance would be appropriate.

파라미터 기반 출하 승인에 적합할 수 있는, 방사선 멸균 같은 다른 사후 멸균 공정으로 멸균되는 제품에도 이 가이드 문서의 원칙을 적용할 수 있다. 이러한 경우에는 이 가이드 문서의 적용이 적절한지 여부를 해당 심사 부서와 미리 협의할 필요가 있다.

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

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

## II. 배경(BACKGROUND)

Sterility testing by cultivation of finished units drawn from the batch is limited in its ability to detect contamination because of the following: (1) the small number of samples required for testing, which restricts the ability to capture those microorganisms dispersed in a large volume, and (2) the limited ability of the prescribed culture media to stimulate growth of all potential microorganisms. Typically, these tests will detect only major errors in the manufacturing process that result in contamination of a large number of product units. However, data derived from in-process controls of a validated terminal sterilization process

can provide more accurate information regarding product sterility because the probability of product bioburden surviving the sterilization process in any single unit of a product can be calculated to be less than one in a million.

배치에서 최종 제품 검체를 채취하여 배양하는 식으로 실시하는 무균 시험은, 다음과 같은 이유에서 오염 제품을 검출하는데 한계가 있다. (1) 시험에 소량의 검체만 사용하므로, 많은 양의 제품에 퍼져 있는 미생물을 포착하는데 한계가 있다. (2) 지정 배양 배지는 모든 미생물의 성장을 촉진하는데 한계가 있다. 일반적으로 무균 시험은 많은 제품의 오염으로 이어지는, 제조 공정의 주요 문제만 찾아낸다. 하지만 밸리데이션된 사후 멸균 공정의 IPC 데이터는 제품 무균성과 관련하여 보다 정확한 정보를 제공할 수 있는데, 1개 제품에서 멸균 공정에도 살아남은 바이오버든 확률을 1/1,000,000 미만까지 계산할 수 있기 때문이다.

Parametric release allows manufacturers to replace sterility testing of samples drawn from the finished product as a release criterion with acceptance criteria for the control of identified process parameters. These parameters, called *critical parameters*, are critical to a successful sterilization process and are based on an in-depth knowledge of the process, the product, the effects of the sterilization process on the product itself, and any microorganisms that become associated with the product during the manufacturing process. Parametric release of the batch is then based on documented evidence of the control of critical parameters, removing the need to test samples drawn from the finished product.

파라미터 기반 출하 승인 방법을 도입하면, 제조업체는 최종 제품 검체의 무균 시험 대신 지정 공정 파라미터의 관리와 이에 대한 허용 기준을 출하 승인 기준으로 활용할 수 있다. "중요 파라미터"라고 부르는 이 파라미터는 성공적인 멸균 공정에 핵심적인 것이며, 해당 공정과 제품, 멸균 공정이 제품 자체에 미치는 영향, 그리고 제조 도중 제품과 관련된 미생물에 대한 심층적인 지식을 바탕으로 정한다. 그리고 중요 파라미터의 관리에 관한 증거 문서를 바탕으로 배치의 출하 승인을 결정하며, 그에 따라 최종 제품 검체를 채취하여 시험할 필요가 없다.

A *sterilization load monitor*<sup>8</sup>, either in the form of a physical, chemical (ANSI 2008), or biological indicator, is included with each load to satisfy the requirement for a laboratory test.<sup>9</sup> In addition, the sterilization load monitor is always considered a critical process parameter. A successful load monitor result, the meeting of the acceptance criteria of the

---

<sup>8</sup> See section III. C., bullet 5.

<sup>9</sup> See 21 CFR 211.167(a).



critical parameters, and having a well validated sterility assurance program demonstrate that there is a state of control of the manufacturing process for the product. The load monitor(s) should be placed in appropriate positions to indicate that the load was exposed to a sterilization process which was measured and recorded for conformance with defined criteria for parametric release. This position(s) is determined based on the evaluation of development and qualification data. The location and number of monitors should be described and justified in the application. Alternative procedures for demonstrating that a load or part of a load was exposed to a sterilization process should be discussed with the review division(s) prior to submitting a plan for parametric release.

시험 기준을 충족하기 위하여 물리적, 화학적(ANSI 2008), 또는 생물학적 인디케이터 형태의 "멸균 적재물 모니터"를 각 멸균 적재물에 포함시킨다. 또한 멸균 적재물 모니터는 항상 CPP로 간주된다. 적재물 모니터 적합 결과, 중요 파라미터의 허용 기준 충족, 그리고 밸리데이션된 무균성 보증 프로그램 구비는, 제품 제조 공정이 관리 상태임을 증명한다. 파라미터 기반 출하 승인을 위해 지정 기준에 부합하는지 평가하고 기록한 멸균 공정에 적재물이 노출되었음을 보여 주는 적절한 위치에 적재물 모니터를 배치한다. 이 위치는 개발 데이터와 적격성평가 데이터의 평가 결과를 바탕으로 정한다. 모니터의 수와 위치를 신청 문서에 기술하고 타당성을 제시한다. 다른 방법으로 적재물 또는 적재물의 일부가 멸균 공정에 노출되었음을 증명하고자 한다면, 파라미터 기반 출하 승인 계획을 제출하기 전에 해당 심사 부서와 미리 협의한다.

FDA conducts scientific evaluation of the parametric release program as part of a cooperative effort among our review staff, compliance staff, and field investigators.

FDA 심사관, 규정 준수 감시 담당관, 현장 조사관이 공동으로 파라미터 기반 출하 승인 프로그램을 과학적으로 평가한다.

FDA has accepted the practice of parametric release for drug products terminally sterilized by moist heat since 1985. Parametric release, described in the International Conference on Harmonisation (ICH) Q6A (ICH 2000),<sup>10</sup> is endorsed by regulatory and/or pharmaceutical manufacturing groups in the US (PDA 1999, USP 2009), EU (PIC/S 2007, EMEA 2001), and Japan (Sasaki 2002).

FDA는 1985년 이후로 습열 사후 멸균 의약품의 파라미터 기반 출하 승인 방법을 인정했다.

---

<sup>10</sup> See footnote 7

주 7 참조.

미국(PDA 1999, USP 2009), EU(PIC/S 2007, EMEA 2001), 일본(Sasaki 2002)의 규제 기관과 의약품 제조 단체는 ICH Q6A(ICH 2000) 문서에 기술된 파라미터 기반 출하 승인 방법을 인정한다.

### III. 파라미터 기반 출하 승인 신청 문서의 내용(CONTENT OF SUBMISSIONS FOR PARAMETRIC RELEASE)

Section IV describes what submissions are required to obtain approval for parametric release.<sup>11</sup> The approval of parametric release practices is based on an assessment of the applicant's proposed critical process parameters and how they are controlled. Demonstrated reliability of the production terminal sterilization cycle, microbiological control, and monitoring and control of production cycle parameters within established validated limits are part of this assessment.

파라미터 기반 출하 승인 방법을 허가 받기 위해 제출해야 할 정보를 섹션 IV에서 설명한다. 신청업체가 제시한 CPP와 CPP 관리 방법을 평가하여 파라미터 기반 출하 승인 방법을 허가한다. 사후 멸균 사이클, 미생물학적 관리, 밸리데이션을 거쳐 확립된 기준 이내의 생산 사이클 파라미터 모니터링 및 관리의 신뢰성을 평가한다.

The terminal sterilization process for the product proposed for parametric release should be validated according to the Agency's guidance for industry on *Submission of Documentation for Sterilization Process Validation in Applications for Human and Veterinary Drug Products*.<sup>12</sup>

파라미터 기반 출하 승인 방법을 적용하고자 하는 제품의 사후 멸균 공정은, FDA 가이드 문서 "사람 및 동물 의약품 신청 문서 중 멸균 공정 밸리데이션 제출 문서"에 따라 밸리데이션한다.

---

<sup>11</sup> See 21 CFR 314.50(d)(1)(ii)(a) and 21 CFR 314.70(b)(2)(iii) for human drug products; 21 CFR 514.1(b)(5)(vii)(b) and 21 CFR 514.8(b)(2)(ii)(C) for veterinary drug products; or 21 CFR 601.2(a) for biologic products.

사람 의약품은 21 CFR 314.50(d)(1)(ii)(a)과 21 CFR 314.70(b)(2)(iii) 참조. 동물 의약품은 21 CFR 514.1(b)(5)(vii)(b)과 21 CFR 514.8(b)(2)(ii)(C) 참조. 생물학적 제품은 21 CFR 601.2(a) 참조.

<sup>12</sup> See footnotes 6 and 7.

주 6과 7 참조.

FDA approval of the parametric release program will be based on how well the firm has addressed the risks to product sterility. A risk assessment statement consistent with the principles of ICH Q9 (ICH 2006) should be provided that describes the following:

업체가 제품 무균성 관련 리스크를 얼마나 충실하게 평가했는지에 근거하여 파라미터 기반 출하 승인 프로그램을 FDA가 허가한다. ICH Q9(ICH 2006)의 원칙에 부합하는 리스크 평가 자료를 제출하며, 이때 다음 사항을 기술한다.

- Current strategies for control of the terminal sterilization program;  
사후 멸균 프로그램의 현 관리 전략
- Risk that these strategies might fail to ensure sterility; and  
이 전략이 무균성을 보장하지 못할 리스크
- How prior manufacturing experience and knowledge were incorporated into the risk assessment.<sup>13</sup>  
선행 제조 경험과 선행 지식을 반영한 리스크 평가 방법

**A. 사후 멸균 프로그램의 관리 전략(Control Strategy for the Terminal Sterilization Program)**

A control strategy is used to ensure that the acceptance criteria of the parametric release process and terminal sterilization cycle are met in order to ensure product sterility.

파라미터 기반 출하 승인 절차와 사후 멸균 사이클의 허용 기준이 충족되는지 평가하고 제품 무균성을 확인하는 관리 전략을 구비한다.

The control strategy should include the following:

다음 사항을 포함하여 관리 전략을 구비한다.

---

<sup>13</sup> Knowledge management and quality risk management can be used to continually improve manufacturing capabilities throughout the life cycle for a terminal sterilization program.

지식 관리 및 품질 리스크 관리를 통해, 사후 멸균 프로그램과 관련해 라이프사이클 전체에 걸쳐 제조 능력을 지속적으로 개선할 수 있다.

- The rationale for the methods implemented to monitor and control the terminal sterilization process used for the product release (the critical process parameters);  
제품 출하 승인을 위한 사후 멸균 공정 모니터링 및 관리 방법의 근거(CPP)
- The rationale for the selection of critical process parameter(s);  
CPP 선정 근거
- A description of the acceptance criteria for parametric release;  
파라미터 기반 출하 승인을 위한 허용 기준
- A description of the drug product and container closure system (including secondary packaging, as applicable) that will be part of the parametric release program;  
파라미터 기반 출하 승인 프로그램의 한 부분인, 의약품과 용기 마개 시스템(해당되는 경우에는 이차 포장 포함)에 관한 정보
- A description of the proposed production loading patterns and verification that they are within the validated limits for the terminal sterilization cycle, or a statement that they have not changed since last approved and validated (as applicable); and  
예정 적재 패턴과 이 패턴이 사후 멸균 사이클의 밸리데이션된 기준 이내임을 보여주는 베리피케이션 데이터 또는 최근 승인 및 밸리데이션 이후 변경되지 않았다는 문구.
- A description of the microbiological monitoring plan for the product and components prior to terminal sterilization or a statement that the plan has not changed since last validated. Spore detection and heat resistance studies should be emphasized for bioburden based sterilization cycles.  
사후 멸균 이전 제품과 원료의 미생물학적 모니터링 계획 또는 이 계획이 최근 밸리데이션 이후로 변경되지 않았다는 문구. 바이오버든 기반 멸균 사이클인 경우에 포자 검출 및 열 저항성 시험이 중요하다.

If you are referencing information previously submitted to meet these recommendations, it should include the application number and submission date, and any other relevant citations

to the Agency's records where the information can be found.<sup>14</sup>

이 권고 사항을 충족하기 위하여 앞서 제출했던 정보를 인용하고자 한다면, 신청 번호와 제출 일자, 그리고 해당 정보를 찾는데 도움이 되는 FDA 기록 정보를 포함시킨다.

#### **B. 리스크 평가, 공정 이해, 선행 지식(Risk Assessment, Process Understanding, and Prior Knowledge)**

Successful parametric release systems are based on the reliability of the control strategy of the sterility assurance program. We recommend that your risk assessment focus on the risk of failure to achieve the minimum required probability of a non-sterile unit for each unit of every batch. The risk assessment should include the following:

무균성 보증 프로그램 가운데 관리 전략의 신뢰성이 파라미터 기반 출하 승인 시스템의 성패를 좌우한다. 모든 배치의 각 제품에서 비무균 제품이 발생할 최소 확률을 달성하지 못할 리스크에 중점을 두어 리스크 평가를 실시한다. 다음 사항을 포함하여 리스크 평가를 실시한다.

- Consistency of performance of the terminal sterilization cycle within the validated limits.

밸리데이션된 기준 이내에서 사후 멸균 사이클 성능의 일관성

- A discussion of risk to the sterility of the product relative to the following: (1) the production terminal sterilization cycle, (2) the production loading patterns, (3) the container closure system (including secondary packaging), and (4) any potential contamination risks from the environment (as appropriate). For an approved application, you should indicate any changes to the above items and provide an assessment of the risk to the sterility of the product associated with those changes. For example, although the established minimum sterilization time cannot be lowered, the maximum sterilization time can be increased if the appropriate stability data are provided to support the increase.

다음 항목과 관련된 제품의 무균성 리스크: (1) 사후 멸균 사이클, (2) 적재 패턴, (3) 용기 마개 시스템(이차 포장 포함), (4) 환경에 의한 오염 리스크(적절한 경우). 이미 허가 받은 제품인 경우에는 상기 항목의 변경 사항을 표시하고, 그 변경과 관련된

---

<sup>14</sup> See 21 CFR 314.50(g)(1) or 21 CFR 601.2.

제품의 무균성 리스크를 평가한다. 예를 들어 확립된 최소 멸균 시간을 줄일 수 없지만, 적절한 안정성 데이터로 증명할 수 있는 경우에는 최대 멸균 시간을 늘릴 수 있다.

- Experience with the proposed or similar product (and container closure system) and proposed or similar sterilization process, the overall risks to sterility, and the steps you have taken to assess and control these risks. For new products, prior knowledge from developmental and registration/exhibit batches may suffice.

예정 제품 또는 유사 제품(용기 마개 시스템 포함)과 예정 또는 유사 멸균 공정에 대한 경험, 전반적인 무균성 리스크, 리스크 평가 및 통제를 위해 취한 조치. 새로운 제품인 경우에는 개발 배치 및 등록/허가 제출용 배치 제조를 통해 얻은 선행 지식이면 충분할 수 있다.

- A discussion of your overall prior knowledge and production and testing experience relevant to the drug product that will be subject to parametric release.

파라미터 기반 출하 승인 절차의 대상이 되는 의약품과 관련된 생산 및 시험 경험과 선행 지식.

**C. 파라미터 기반 출하 승인 절차 문서(Documentation for Parametric Release Process)**

The following information specific to the proposed parametric release process should also be included in your submission:

파라미터 기반 출하 승인 절차와 관련하여 다음 정보를 제출 문서에 포함시킨다.

- A citation to a complete and detailed description of the current relevant terminal sterilization cycle.

해당 사후 멸균 사이클을 완전하고 구체적으로 기술한 문서에 관한 정보

- Identification of the critical process parameters (process/cycle parameters and appropriate load monitors essential for product release) for the product(s) proposed for parametric release, including the minimum and maximum limits for these critical parameters. The critical process parameters should be within the limits that have been validated and approved for sterility assurance of the subject product(s).

파라미터 기반 출하 승인 대상 제품의 CPP(제품의 출하 승인 결정에 필수적인 공정/사이클 파라미터와 적절한 적재물 모니터)(CPP의 최소/최대 기준 포함). CPP는 밸리데이션을 거쳐 해당 제품의 무균성 보증에 적합한 것으로 승인된 기준 이내여야 한다.

- Acknowledgement that adherence to the critical parameters of the parametric release program will substitute for the performance of a sterility test as the primary release criterion for the product and that sterility test results from the finished product will not be used to overrule any failure to meet the acceptance criteria of the parametric release program. In the event of failure, the specific sterilizer load will be rejected by the quality control unit and will not be released unless there is a provision for reprocessing.

무균 시험 대신에 파라미터 기반 출하 승인 프로그램의 중요 파라미터 관리를 제품의 출하 승인 결정을 위한 일차적인 기준으로 삼으며, 파라미터 기반 출하 승인 프로그램의 허용 기준을 충족하지 못하는 경우에 최종 제품의 무균 시험 결과를 대신 적용하지 않겠다는 진술. 허용 기준을 충족하지 못하는 상황이 발생하면, 재가공 대책이 없는 경우에 해당 멸균기 적재물을 품질 관리 조직이 부적합으로 처리하고 출하 승인을 하지 않는다.

- Acknowledgement that regardless of the batch release technique used, any specimen tested according to the reference test method for sterility (e.g., compendium or FDA regulations) will meet the criteria for sterility (such as during testing for stability or postmarketing investigations).

배치 출하 승인 기법에 상관없이, 지정 무균 시험 방법(예, 공정서 또는 FDA 규정)에 따라 시험할 때 무균 기준에 부합한다는 진술(예, 안정성 시험이나 시판후 조사 시).

- A description of the sterilization load monitor that indicates the following: (1) the type of monitor being proposed, (2) how the load monitor will be used and analyzed, (3) what functions are being measured by the monitor, and (4) the rationale for the location of the monitor. Additionally, for indirect monitors, we recommend that you include a statement justifying the classification of the indirect indicator that you are using as defined by the American National Standard Institute (ANSI 2008). In certain circumstances a Class 3 indicator may be appropriate; however, a Class 5 indicator is recommended for most situations.

다음 사항을 포함하는 멸균 적재물 모니터에 관한 정보: (1) 모니터의 유형, (2) 적재물 모니터의 사용 및 분석 방법, (3) 모니터가 측정하고자 하는 기능, (4) 모니터 위치 선정 근거. 또한 간접 모니터인 경우에는 ANSI 2008에 규정된 바에 따라 해당 간접 인디케이터의 등급에 관한 타당성을 기술한다. 클래스 3 인디케이터가 적절한 경우도 있다. 하지만 대개는 클래스 5 인디케이터가 권장된다.

- Documentation of the control system to verify exposure of the load to the sterilization process.  
적재물의 멸균 공정 노출을 확인하기 위한 관리 시스템에 관한 문서.
- Revision of the certificates of analysis or batch release records for each product subject to parametric release to indicate that parametric release is now the method used to provide assurance of the requirement of sterility. We recommend that you provide a reference to show the link between batch release criteria and the commitments in the application.  
파라미터 기반 출하 승인 대상 제품 각각의 배치 출하 승인 기록이나 COA를 개정하여, 파라미터 기반 출하 승인 방법이 이제는 무균 기준을 보증하기 위한 방법임을 표시. 신청 문서에 기술한 것과 배치 출하 승인 기준 사이의 연관을 보여주는 참고 자료를 제공한다.

#### IV. 제출 기준(FILING REQUIREMENTS)

To request parametric release in an original application submission, the request should include information specific to parametric release along with sterilization validation information and product release criteria. For changes to an approved application, the request for parametric release should be submitted in a prior approval supplement under 21 CFR 314.70, 21 CFR 601.12 or 21 CFR 514.8(b)(2). The change to parametric release requires FDA approval before its implementation. If the applicant has current experience using parametric release with a comparable sterilization cycle at the same manufacturing site, and the proposed product's manufacturing process fits into the same validation protocol for parametric release (e.g., container closure system, load patterns, cycle process parameters, and cycle acceptance criteria), then the applicant should meet the filing requirements with a



special report for a human drug product,<sup>15</sup> or an annual report for a veterinary drug product<sup>16</sup> or a biologic product.<sup>17</sup> If your product fits into one of these filing categories, contact the review division for your product to verify submission requirements.

최초 허가 신청 시에 파라미터 기반 출하 승인을 요청하려면, 멸균 밸리데이션 정보 및 제품 출하 승인 기준과 함께, 파라미터 기반 출하 승인에 관한 정보를 제출해야 한다. 이미 허가 받은 제품인 경우에는 21 CFR 314.70, 21 CFR 601.12, 또는 21 CFR 514.8(b)(2)에 따라 PAS 형식으로 파라미터 기반 출하 승인 요청서를 제출한다. 파라미터 기반 출하 승인 프로그램을 변경하고자 한다면, FDA의 승인을 받은 다음에 추진한다. 제조소가 동일하고 멸균 사이클이 동등한 제품의 파라미터 기반 출하 승인 경험이 있는 제조업체이고, 예정 제품의 제조 공정이 파라미터 기반 출하 승인을 위한 것과 동일한 밸리데이션 프로토콜에 맞으면(예, 용기 마개 시스템, 적재 패턴, 사이클 파라미터, 사이클 허용 기준), 사람 의약품인 경우에 특별 보고서 또는 동물 의약품이나 생물학적 제품인 경우에 연차 보고서 제출 절차를 적용할 수 있다. 제품이 이 카테고리 가운데 하나에 해당되면, 해당 심사 부서에 문의하여 제출 기준을 확인한다.

## V. 참고 문헌(REFERENCES)

American National Standard Institute (ANSI), Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI), International Organization for Standardization (ISO) 15882, 2008, Sterilization of Health Care Products-Chemical Indicators-Guidance for Selection, Use and Interpretation of Results.

The European Agency for the Evaluation of Medicinal Product (EMA), 2001; Committee for Proprietary Medicinal Products: Note for Guidance on Parametric Release, March 2001, CPMP/QWP/3015/99.

Food and Drug Administration, 1987, Parametric Release - Terminally Heat Sterilized Drug Products, Compliance Policy Guide (CPG) 460.800 (CPG 7132a.14), October 2, 1987.

International Conference Harmonisation (ICH), 2000, Guidance on Q6A Specifications: Test

---

<sup>15</sup> 21 CFR 314.81(b)(3)(ii)

<sup>16</sup> 21 CFR 514.8 (b)(4)

<sup>17</sup> 21 CFR 601.12(d)

Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances, Guidance for Industry, Federal Register, Vol. 65, No. 251, December 29, 2000.

ICH, 2006, Q9 Quality Risk Management, Guidance for Industry, Federal Register, Vol. 71, No. 106, June 2006.

ICH, 2009, Q10 Pharmaceutical Quality System, Guidance for Industry, Federal Register, Vol. 74, No. 66, April 2009.

PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, Technical Report No. 30: Parametric Release of Pharmaceuticals Terminally Sterilized by Moist Heat, Supplement, Volume 53, Number 4, July-August 1999

Pharmaceutical Inspection Convention/Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S): Guidance on Parametric Release, 2007, PI 005-3, September 25, 2007.

Sasaki, T., 2002, Parametric Release for Moist Heated Pharmaceutical Products in Japan, PDA Journal of GMP and Validation in Japan, Volume 4, Number 1.

United States Pharmacopeia (USP) 32-NF, General Chapter <1222> Terminally Sterilized Pharmaceutical Products-Parametric Release, 2009.