

**Guidance for Industry**  
**For the Submission Documentation for Sterilization**  
**Process Validation in Applications for Human and**  
**Veterinary Drug Products**

**사람 및 동물 의약품 신청 문서 중 멸균 공정 밸리데이션**  
**제출 문서**

gmpeye

Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

Center for Veterinary Medicine (CVM)

1994년 11월

CMC2

[목차]

- I. 서론(INTRODUCTION)
  - A. 목적(Purpose)
  - B. 멸균 공정 밸리데이션 문서화(Documenting Sterilization Process Validation)
  - C. 기타(Remarks)
- II. 사후 습열 멸균 공정 정보(INFORMATION FOR TERMINAL MOIST HEAT STERILIZATION PROCESSES)
  - A. 공정 및 제품 설명(Description of the Process and Product)
    - 1. 의약품 및 용기-마개 시스템(The Drug Product and Container-Closure System)
    - 2. 멸균 공정(The Sterilization Process)
    - 3. 오토클레이브 공정과 성능 규격(The Autoclave Process and Performance Specifications)
    - 4. 오토클레이브 적재 패턴(Autoclave Loading Patterns)
    - 5. 생산 사이클 모니터링 방법과 관리(Methods and Controls to Monitor Production Cycles)
    - 6. 생산 오토클레이브의 재적격성평가(Requalification of Production Autoclaves)
    - 7. 재가공(Reprocessing)
  - B. 사이클의 열 적격성평가(Thermal Qualification of the Cycle)
    - 1. 열분포와 열침투 시험(Heat Distribution and Penetration Studies)
    - 2. 열 모니터(Thermal Monitors)
    - 3. 적재 방식이 열 투입에 미치는 영향(The Effects of Loading on Thermal Input)
    - 4. 배치 기록서에 포함되어야 할 정보(Information Included in the Batch Record)
  - C. 사이클의 미생물학적 유효성(Microbiological Efficacy of the Cycle)
    - 1. 바이오버든 미생물의 동정과 특성 분석(Identification and Characterization of Bioburden Organisms)
    - 2. 바이오버든 규격(Specifications for Bioburden)
    - 3. BI의 동정, 저항성, 안정성(Identification, Resistance, and Stability of Biological Indicators)

4. 바이오버든 대비 BI의 저항성(The Resistance of the Biological Indicator Relative to That of Bioburden)
  5. 미생물 챌린지 시험(Microbiological Challenge Studies)
  - D. 환경 미생물 모니터링(Microbiological Monitoring of the Environment)
  - E. 용기-마개 및 포장 완전성(Container-Closure and Package Integrity)
    1. 공정 스트레스 조건 시뮬레이션(Simulation of the Stresses from Processing)
    2. 최대 노출 이후 완전성 증명(Demonstrate Integrity Following the Maximum Exposure)
    3. 다중 배리어(Multiple Barriers)
    4. 시험의 민감성(The Sensitivity of the Test)
    5. 제품 유효 기간 전체에 걸친 완전성(Integrity Over the Product Shelf Life)
  - F. 엔도톡신 시험과 방법(Bacterial Endotoxins Test and Method)
  - G. 무균 시험 방법과 출하 승인 기준(Sterility Testing Methods and Release Criteria)
  - H. 공식 절차 문서(Evidence of Formal, Written Procedures)
- III. 기타 사후 멸균 공정(OTHER TERMINAL STERILIZATION PROCESSES)
- A. EO(Ethylene Oxide)
    1. 멸균기(Description of the Sterilizer)
    2. 사이클 파라미터(Cycle Parameters)
    3. 미생물학적 방법(Microbiological Methods)
    4. 안정성(Stability)
  - B. 방사선 조사(Radiation)
    1. 시설과 공정(The Facility and the Process)
    2. 제품 포장(The Packaging of the Product)
    3. 다중 선량 매핑 시험(Multiple-Dose Mapping Studies)
    4. 미생물학적 방법과 관리(Microbiological Methods and Controls)
    5. 안정성 모니터링(Monitoring Stability)
- IV. 의약품 신청 문서에 포함시켜야 할 무균 충전 공정 관련 정보(INFORMATION FOR ASEPTIC FILL MANUFACTURING PROCESSES WHICH SHOULD BE INCLUDED IN DRUG APPLICATIONS)

- A. 건물과 시설(Buildings and Facilities)
    - 1. 평면도(Floor Plan)
    - 2. 설비 위치(Location of Equipment)
  - B. 전체 제조 작업(Overall Manufacturing Operation)
    - 1. 약액 여과(Drug Product Solution Filtration)
    - 2. 보관 기간 관련 규격(Specifications Concerning Holding Periods)
    - 3. 중요 작업(Critical Operations)
  - C. 용기, 마개, 설비, 원료의 멸균과 발열성물질 제거(Sterilization and Depyrogenation of Containers, Closures, Equipment, and Components)
    - 1. 별도로 멸균되는 벌크 약액 원료(Bulk Drug Solution Components That are Sterilized Separately)
    - 2. 배치 기록서의 멸균 정보(Sterilization Information in the Batch Records)
  - D. 배지 충전 절차와 규격(Procedures and Specifications for Media Fills)
  - E. 배지 충전 시험 부적합 시의 제품 관련 조치 사항(Actions Concerning Product When Media Fills Fail)
  - F. 환경 미생물 모니터링(Microbiological Monitoring of the Environment)
    - 1. 미생물학적 방법(Microbiological Methods)
    - 2. 효모, 곰팡이, 혐기성 미생물(Yeasts, Molds, and Anaerobic Microorganisms)
    - 3. 기준 초과(Exceeded Limits)
  - G. 용기-마개 및 포장 완전성(Container-Closure and Package Integrity)
  - H. 무균 시험 방법과 출하 승인 기준(Sterility Testing Methods and Release Criteria)
  - I. 엔도톡신 시험과 방법(Bacterial Endotoxins Test and Method)
  - J. 공식 절차 문서(Evidence of Formal Written Procedures)
- V. 미생물학적 관리와 품질의 유지: 안정성 관련 사항(MAINTENANCE OF MICROBIOLOGICAL CONTROL AND QUALITY: STABILITY CONSIDERATIONS)
- A. 용기-마개 완전성(Container-Closure Integrity)
  - B. 보존제 효능(Preservative Effectiveness)
  - C. 발열성물질 시험 또는 엔도톡신 시험(Pyrogen or Endotoxin Testing)
- VI. 추가 정보(ADDITIONAL INFORMATION)

**GUIDANCE FOR INDUSTRY<sup>1</sup>**  
**FOR THE SUBMISSION OF DOCUMENTATION FOR STERILIZATION PROCESS**  
**VALIDATION IN APPLICATIONS FOR HUMAN AND VETERINARY DRUG PRODUCTS**

**I. 서론(INTRODUCTION)**

**A. 목적(Purpose)**

This document is intended to provide guidance for the submission of information and data in support of the efficacy of sterilization processes in drug applications for both human and veterinary drugs. The recommendations in the guidance apply to applications for sterile drug products (new drug applications, new animal drug applications, abbreviated new drug applications, abbreviated antibiotic applications, and abbreviated new animal drug applications). These recommendations also apply to previously approved applications when

---

<sup>1</sup> This guidance has been prepared by the Sterility Technical Committee of the Chemistry Manufacturing Controls Coordinating Committee of the Center for Drug Evaluation and Research (CDER), and the Center for Veterinary Medicine (CVM), at the Food and Drug Administration. Although this guidance does not create or confer any rights for or on any person and does not operate to bind FDA or the industry, it does represent the agency's current thinking on sterilization process validation documentation. For additional copies of this guidance, contact the Division of Communications Management, HFD-210, CDER, FDA, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20857 (Phone: 301-594-1012) Send one self-addressed adhesive label to assist the office in processing your request. An electronic version of this guidance is also available via Internet via World Wide Web (WWW) (connect to the FDA Home Page at WWW.FDA.GOV/CDER and go to the "Regulatory Guidance" section).

이 가이드 문서는 FDA CVM과 CDER의 CMC조정위원회 산하 무균기술위원회가 작성했다. 이 가이드 문서는 어느 누구에게 일체의 권리를 부여하거나 인정하지 않으며 FDA 또는 업계를 구속하지도 않지만, 멸균 공정 밸리데이션 문서에 관한 FDA의 방침에 해당된다. 이 가이드 문서 사본이 필요하면 DCM(HFD-210, CDER, FDA, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20857 (전화: 301-594-1012))로 문의한다. 사본을 보낼 주소가 기재된 스티커 라벨을 보내 주면 사본 요청을 처리하는데 도움이 될 것이다. 전자 문서는 인터넷을 통해 구할 수 있다(FDA 홈페이지에 접속하여(www.fda.gov/cder) "Regulatory Guidance" 섹션으로 이동).

supplements associated with the sterile processing of approved drugs are submitted. Information and data in support of sterility assurance may also be necessary in investigational new drug and investigational new animal drug applications.

이 문서는 사람 의약품과 동물 의약품 신청 시에 멸균 공정의 유효성을 뒷받침하는 정보와 데이터의 제출에 관한 가이드라인을 제공하기 위한 것이다. 이 가이드 문서의 권고 사항은 무균 의약품 신청에 적용된다(NDA, NADA, ANDA, AAA, ANADA). 또한 이미 승인 받은 의약품의 무균 공정 관련 변경 신청 문서를 제출할 때도 이 가이드 문서의 권고 사항을 적용한다. 임상 시험용 신약과 임상 시험용 신규 동물 의약품 신청 시에도 무균성 보증을 뒷받침하는 정보와 데이터가 필요할 수 있다.

In the FEDERAL REGISTER of October 11, 1991 (56 FR 51354), the agency published a proposed rule entitled "Use of Aseptic Processing and Terminal Sterilization in the Preparation of Sterile Pharmaceuticals for Human and Veterinary Use." This guidance is not a substitution for or a supplement to that proposed rule. Regardless of whether the applicant uses terminal sterilization or aseptic processing to manufacture a drug product that is purported to be sterile, certain information about the validation of that process should be submitted for both of those types of sterilization.

1991년 10월 11일자 연방관보(56 FR 51354)를 통해 FDA는 "사람 및 동물 무균 의약품 제조 시의 무균 공정과 사후 멸균"이라는 제목의 규칙안을 발표한 바 있다. 이 가이드 문서는 상기 규칙안을 대체하거나 보완하기 위한 것이 아니다. 신청업체는 무균 의약품을 제조할 때 사후 멸균이나 무균 공정 가운데 어떤 것을 선택하건, 공정 밸리데이션에 관한 정보를 제출해야 한다.

## **B. 멸균 공정 밸리데이션 문서화(Documenting Sterilization Process Validation)**

The efficacy of a given sterilization process for a specific drug product is evaluated on the basis of a series of protocols and scientific experiments designed to demonstrate that the sterilization process and associated control procedures can reproducibly deliver a sterile product. Data derived from experiments and control procedures allow conclusions to be drawn about the probability of nonsterile product units (sterility assurance level). Based on the scientific validity of the protocols and methods, as well as on the scientific validity of the results and conclusions, the agency concludes that the efficacy of the sterilization process is validated. Whether a drug product is sterilized by a terminal sterilization process or by an aseptic filling process, the efficacy of the sterilization process may be validated without the

manufacture of three production batches. Sterilization process validation data, however, should be generated using procedures and conditions that are fully representative and descriptive of the procedures and conditions proposed for manufacture of the product in the application.

무균 제품을 재현성 있게 생산할 수 있는 멸균 공정과 관리 절차임을 증명하기 위한 일련의 프로토콜과 과학적 실험에 근거하여 멸균 공정의 유효성을 평가한다. 관리 절차와 실험에서 확보된 데이터를 토대로, 비무균 제품이 발생할 확률에 대한 결론을 도출한다(무균성 보증 수준). 프로토콜과 방법의 과학적 유효성, 그리고 결과와 결론의 과학적 유효성에 근거하여, FDA는 멸균 공정의 유효성이 밸리데이션되었다는 결론을 내린다. 의약품은 사후 멸균 공정으로 멸균하건 무균 충전 공정으로 제조하건, 3개 생산 배치를 제조하지 않고도 해당 멸균 공정의 유효성을 밸리데이션할 수 있다. 그러나 신청 문서에 기술된 제품 제조 절차와 조건을 충분히 대표하는 절차와 조건에서 멸균 공정 밸리데이션 데이터를 확보해야 한다.

The Center for Drug Evaluation and Research's (CDER's) and the Center for Veterinary Medicine's (CVM's) review of the validation of the sterilization process consists of a scientific evaluation of the studies submitted in the applications. This review is conducted by FDA's review staff, and is part of a cooperative effort between the review staff, compliance staff, and field investigators to ensure the overall state of control of the sterile processing of human and veterinary drug products. Information and data in support of sterility assurance may be provided directly to the application or by specific reference to a drug master file (DMF), a veterinary master file (VMF), or another application. Letters of authorization to refer to the referenced files should be included.

CDER과 CVM의 멸균 공정 밸리데이션 검토는, 신청 문서에 포함된 시험 자료의 과학적 평가로 진행된다. 검토 작업을 FDA 심사 담당자가 실시하며, 심사 담당자, 준법 담당자, 현장 실사자가 협력하여 해당 사람 의약품 및 동물 의약품 무균 공정의 전반적인 관리 상태를 확인한다. 무균성 보증의 근거가 되는 정보와 데이터를 신청 문서에 직접 기술하거나, DMF, VMF, 기타 신청 문서의 참조 정보를 기재하는 방식으로 제공할 수 있다. 이때 해당 참조 문서의 열람을 허용하는 서신(LOA)을 함께 제출한다.

### C. 기타(Remarks)

This guidance is intended to provide recommendations for the types of information applicants should include in human and animal drug applications. Regulatory requirements for the submission of information and data in various applications are specified in the

sections listed below:

이 가이드 문서는 사람 및 동물 의약품 신청 문서에 포함시켜야 하는 정보의 종류에 대한 권고 사항을 제공하기 위한 것이다. 각종 신청 문서에 정보와 데이터를 포함시켜 제출하는 것에 대한 규제 기준은 다음과 같다.

1. 사람 의약품(Human Drugs):

IND(Investigational new drug applications)	21 CFR 312.23(a)(7)
NDA(New drug applications)	21 CFR 314.50
ANDA/AADA(Abbreviated new drug and abbreviated antibiotic drug applications)	21 CFR 314.94 / 314.50
NDA/ANDA 변경(Supplements to NDA's and ANDA's)	21 CFR 314.70
2. 동물 의약품(Animal Drugs):

INAD(Investigational new animal drug applications)	21 CFR Part 511
NADA(New animal drug applications)	21 CFR 514.1
NADA 변경(Supplements to NADA's)	21 CFR 514.8

## II. 사후 습열 멸균 공정 정보(INFORMATION FOR TERMINAL MOIST HEAT STERILIZATION PROCESSES)

The following types of information should be submitted in support of sterility assurance for products produced using terminal moist heat sterilization. Although the following outline directly addresses moist heat processes, the same types of information would generally pertain to other terminal sterilization processes (e.g., ethylene oxide or radiation). (See section III of this guidance.) The following information should be submitted for each facility to be used in the manufacture of the proposed drug product:

사후 습열 멸균 공정으로 생산되는 제품의 무균성 보증을 뒷받침하는 정보를 다음과 같이 제출한다. 아래 항목이 습열 공정을 대상으로 하지만, 다른 사후 멸균 공정(예, EO 또는 방사선 조사)에도 동일한 종류의 정보가 필요할 수 있다. (이 가이드 문서 섹션 III 참조.) 다음 정보를 해당 의약품 제조 시설별로 제출한다.

### A. 공정 및 제품 설명(Description of the Process and Product)



1. 의약품 및 용기-마개 시스템(The Drug Product and Container-Closure System)

Descriptions of the drug product and the container-closure system(s) to be sterilized (e.g., size(s), fill volume, or secondary packaging).

멸균 대상 의약품과 용기 마개 시스템에 대한 설명(예, 크기, 충전량 또는 이차 포장).

2. 멸균 공정(The Sterilization Process)

A description of the sterilization process used to sterilize the drug product in its final container-closure system, as well as a description of any other sterilization process(es) used to sterilize delivery sets, components, packaging, bulk drug substance or bulk product, and related items. Information and data in support of the efficacy of these processes should also be submitted. (See also sections II.B. and II.C. of this guidance.)

최종 용기 마개 시스템에 포장된 상태인 의약품을 멸균하는 멸균 공정에 대한 설명과 전달 세트, 원료, 포장 자재, 벌크 원료의약품 또는 벌크 제품, 관련 물품의 멸균 공정에 대한 설명. 이들 공정의 유효성을 뒷받침하는 정보와 데이터도 제출한다. (이 가이드 문서 II.B. 및 II.C. 참조.)

3. 오토클레이브 공정과 성능 규격(The Autoclave Process and Performance Specifications)

A description of the autoclave process, including pertinent information such as cycle type (e.g., saturated steam, water immersion, and water spray), cycle parameters and performance specifications including temperature, pressure, time, and minimum and maximum Fo. Identify the autoclave(s) to be used for production sterilization, including manufacturer and model.

사이클 유형(예, 포화 스팀, 물 침지, 물 분무), 사이클 파라미터, 성능 규격(온도, 압력, 시간, 최소/최대 Fo 포함) 같은 관련 정보를 포함해 오토클레이브 공정에 대한 설명. 제조업체와 모델 번호를 포함하여 멸균 공정에 사용되는 오토클레이브에 관한 정보를 기술한다.

4. 오토클레이브 적재 패턴(Autoclave Loading Patterns)

A description of representative autoclave loading patterns should be provided.  
대표적인 오토클레이브 적재 패턴을 기술한다.

5. 생산 사이클 모니터링 방법과 관리(Methods and Controls to Monitor Production Cycles)

Methods and controls used to monitor routine production cycles (e.g., thermocouples, pilot bottles, and biological indicators) should be described, including the number and location of each as well as acceptance and rejection specifications.

일상 생산 사이클 모니터링과 관리 방법(예, 열전쌍, 파일럿 병, BI)을 기술하며, 이때 각각의 개수와 위치, 그리고 허용 기준/부적합 기준을 포함해 기술한다.

6. 생산 오토클레이브의 재적격성평가(Requalification of Production Autoclaves)

A description of the program for routine and unscheduled requalification of production autoclaves, including frequency, should be provided.

주기를 포함하여 생산 오토클레이브의 정기/비정기 재적격성평가 프로그램을 기술한다.

7. 재가공(Reprocessing)

A description and validation summary of any program that provides for reprocessing (e.g., additional thermal processing) of product should be provided. Please note that the stability program is also affected by additional thermal processing. For further information concerning the stability program, reference is made to the Center for Drug Evaluation and Research "Guideline for Submitting Documentation for the Stability of Human Drugs and Biologics" and to the Center for Veterinary Medicine "Drug Stability Guideline."

제품 재가공(예, 추가적인 열 처리) 관련 프로그램을 기술하고 밸리데이션 정보를 요약한다. 안정성 프로그램도 추가적인 열 처리에 의해 영향을 받을 수 있다. 안정성 프로그램과 관련된 자세한 사항은 CDER의 "사람 의약품 및 생물학적제제의

안정성 문서 제출 가이드라인"과 CVM의 "의약품 안정성 가이드라인"을 참조한다.

## B. 사이클의 열 적격성평가(Thermal Qualification of the Cycle)

### 1. 열분포와 열침투 시험(Heat Distribution and Penetration Studies)

Heat distribution and penetration study protocols and data summaries that demonstrate the uniformity, reproducibility, and conformance to specifications of the production sterilization cycle should be provided. Results from a minimum of three consecutive, successful cycles should be provided to ensure that the results are consistent and meaningful.

균일성, 재현성 및 생산 멸균 사이클 규격 적합성을 증명하는 열분포와 열침투 시험 프로토콜 및 데이터 요약 자료를 제출한다. 결과의 일관성과 유의미성을 확실히 보증하기 위해, 최소 3회 연속 사이클의 적합 시험 결과를 제공한다.

### 2. 열 모니터(Thermal Monitors)

The number of thermal monitors used and their location in the chamber should be described. A diagram is helpful.

사용된 열 모니터 개수와 챔버 내 위치를 설명한다. 개략도를 포함시키면 도움이 된다.

### 3. 적재 방식이 열 투입에 미치는 영향(The Effects of Loading on Thermal Input)

Data should be generated with minimum and maximum load to demonstrate the effects of loading on thermal input to product. Additional studies may be necessary if different fill volumes are used in the same container line. Data summaries are acceptable for these purposes. A summary should consist of, for example, high and low temperatures (range), average temperature during the dwell period, minimum and maximum Fo values, dwell time, run date and time, and identification of the autoclave(s) used. These data should have been generated from studies carried out in production autoclave(s) that will be used for sterilization of the product that is the subject of the application.

적재 방식이 제품의 열 투입에 미치는 영향을 보여 주는 최소/최대 적재 상태의

데이터가 있어야 한다. 동일 컨테이너 라인의 충전량이 다른 경우에는, 추가 시험이 필요하다. 데이터를 요약하여 제출하는 것도 가능하다. 예를 들어 최고•최저 온도(범위), 지속 기간 동안 평균 온도, 최소•최대  $F_0$  값, 지속 시간, 가동 일자와 시간, 사용한 오토클레이브의 정보를 요약한다. 신청 대상 제품의 멸균에 사용할 생산 오토클레이브로 시험을 실시하여 데이터를 확보한다.

4. 배치 기록서에 포함되어야 하는 정보(Information Included in the Batch Record)

The batch record supplied with the chemistry, manufacturing, and controls section of the application should identify the validated processes to be used for sterilization and for depyrogenation of any container-closure components. This information can be included in the batch record by reference to the validation protocol or standard operating procedure (SOP). Validation information should be provided as described above.

신청 문서의 CMC 부분에 포함시키는 실제 배치 기록서에, 용기-마개 자재의 멸균과 발열성 물질 제거를 위한 밸리데이션된 공정 관련 정보가 포함되어야 한다. 밸리데이션 프로토콜이나 SOP의 참조 정보를 기재하는 방식으로, 이 정보를 배치 기록서에 포함시킬 수 있다. 밸리데이션 정보를 앞서 설명한 바와 같이 제공한다.

C. 사이클의 미생물학적 유효성(Microbiological Efficacy of the Cycle)

Validation studies that demonstrate the efficacy (lethality) of the production cycle should be provided. A sterility assurance of  $10^{-6}$  or better should be demonstrated for any terminal sterilization process. This level of sterility assurance should be demonstrated for all parts of the drug product (including the container and closure, if applicable), which are claimed to be sterile. The specific type of study and the methods used to carry out the study (or studies) are product and process specific and may vary from manufacturer to manufacturer. In general, the following types of information and data should be provided.

생산 사이클의 유효성(치사율)을 보여주는 밸리데이션 시험 정보를 제출한다. 모든 사후 멸균 공정은  $10^{-6}$  이상의 무균성 보증 수준이 증명되어야 한다. 무균 상태여야 하는 의약품의 모든 부분(해당되는 경우에 용기와 마개 포함)에 대해 이 정도의 무균성 보증 수준이 증명되어야 한다. 시험의 종류와 그 시험을 하기 위한 방법은 제품과 공정에 적절해야 한다. 하지만 제조업체에 따라 다를 수 있다. 일반적으로

다음 정보와 데이터를 제공한다.

1. 바이오버든 미생물의 동정과 특성 분석(Identification and Characterization of Bioburden Organisms)

Describe the methods and results from studies used to identify and characterize bioburden organisms. The amount and type of information supplied may be dependent on the validation strategy chosen. For example, more information may be needed for bioburden-based autoclave processes than for overkill processes. Information concerning the number, type, and resistance of bioburden organisms may be necessary, including those organisms associated with the product solution and the container and closure. It may be necessary to identify the most heat-resistant bioburden organisms.

바이오버든 미생물의 동정 및 특성 분석 방법과 결과를 기술한다. 정보의 양과 종류는 밸리데이션 전략에 따라 다를 수 있다. 예를 들어 오버킬 공정보다 바이오버든 기반 오토클레이브 공정인 경우에 더 많은 정보가 필요할 수 있다. 바이오버든 미생물의 수, 종류, 저항성 관련 정보가 필수적인데, 이때 약액 및 용기/마개와 관련된 미생물에 관한 정보도 포함해 기술한다. 열 저항성이 가장 큰 바이오버든 미생물을 파악할 필요가 있다.

2. 바이오버든 규격(Specifications for Bioburden)

Specifications (alert and action levels) for bioburden should be provided. A description should be included of the program for routinely monitoring bioburden to ensure that validated and established limits are not exceeded (e.g., frequency of analysis and methods used in bioburden screening). The methods provided should be specific.

바이오버든 규격(경고 수준과 조치 수준)을 제공해야 한다. 밸리데이션을 거쳐 설정된 기준을 초과하는 상황을 파악하기 위한 일상적인 바이오버든 모니터링 프로그램도 기술한다(예, 분석 주기와 바이오버든 스크리닝 방법). 이 방법은 특이성이 있어야 한다.

3. BI의 동정, 저항성, 안정성(Identification, Resistance, and Stability of Biological Indicators)

Information and data concerning the identification, resistance (D and Z values), and stability of biological indicators used in the biological validation of the cycle should be provided. If biological indicators are purchased from a commercial source, it may be necessary to corroborate the microbial count and resistance, and provide performance specifications.

멸균 공정 사이클의 생물학적 밸리데이션에 사용된 BI의 동정, 저항성(D 값과 Z 값), 안정성 관련 정보와 데이터를 제출한다. BI를 구입하여 사용한다면, 미생물 수와 저항성을 확인하고 성능 규격을 제공할 필요가 있다.

4. 바이오버든 대비 BI의 저항성(The Resistance of the Biological Indicator Relative to That of Bioburden)

Studies characterizing the resistance of the biological indicator relative to that of bioburden may be necessary. Resistance in or on the product (i.e., in the product solution, or on the surface of container or closure parts or interfaces) should be determined as necessary. If spore carriers are used (e.g., spore strips), the resistance of spores on the carrier relative to that of directly inoculated product should be determined, if necessary.

바이오버든과 BI의 저항성을 비교하여 평가하는 시험이 필요할 수 있다. 필요한 경우에는 제품 내부 또는 제품 표면에서 저항성(즉, 약액 내부 또는 용기 또는 마개 부분의 표면이나 경계면)을 확인해야 한다. 포자 캐리어를 사용한다면(예, 포자 스트립), 직접 접종한 제품의 저항성과 비교하여 캐리어 포자의 저항성을 확인한다.

5. 미생물 챌린지 시험(Microbiological Challenge Studies)

Microbiological validation studies should be submitted that demonstrate the efficacy of the minimum cycle to provide a sterility assurance of  $10^{-6}$  or better to the product under the most difficult to sterilize conditions (e.g., the most difficult to sterilize load with biological indicators at microbiological master sites or in master product or both). Use of a microbiological master product or site should be supported by scientific data. Microbiological master sites or solutions are those sites or solutions in which it is most difficult to kill the biological indicator under sterilization cycles that simulate production conditions.

멸균하기 가장 어려운 조건에서 제품의 무균성 보증 수준을  $10^{-6}$  이상 확보하는 최소 사이클의 유효성을 증명하는 미생물학적 밸리데이션 시험 자료를 제출한다(예, 멸균하기 가장 어려운 적재 상태에서 미생물학적 마스터 부위나 마스터 제품, 또는 이 모두에 BI 배치). 미생물학적 마스터 제품이나 부위의 활용은 과학적 근거가 있어야 한다. 미생물학적 마스터 부위나 용액은 생산 조건을 시뮬레이션한 멸균 사이클에서 BI를 죽이기 가장 어려운 부위나 용액을 의미한다.

#### D. 환경 미생물 모니터링(Microbiological Monitoring of the Environment)

Section 211.160 of the Code of Federal Regulations requires, in part, the establishment of scientifically sound and appropriate specifications, standards, sampling plans, and test procedures designed to ensure that components, drug product containers, closures, in-process materials, and drug products conform to appropriate quality standards. Therefore, a microbiological monitoring program for production areas along with a bioburden monitoring program for product components and process water should be established. Process water includes autoclave cooling water. Applicants should provide information concerning this program. Frequency, methods used, action levels, and data summaries should be included. A description of the actions taken when specifications are exceeded should be provided.

CFR 211.160은 원료, 의약품 용기, 마개, 공정 물품, 의약품이 적절한 품질 기준에 부합하는지 확인할 수 있게 설계된, 과학적으로 타당하고 적절한 규격, 기준, 검체 채취 방법, 시험 절차를 설정할 것을 요구한다. 그러므로 제품 원료와 공정 용수의 바이오버든 모니터링 프로그램과 함께, 생산 지역의 미생물 모니터링 프로그램도 구비해야 한다. 공정 용수에는 오토클레이브 냉각수도 포함된다. 신청업체는 이 프로그램과 관련된 정보를 제공해야 한다. 주기, 방법, 조치 수준, 데이터 요약 자료를 제출한다. 기준 초과 시의 조치 사항도 기술한다.

#### E. 용기-마개 및 포장 완전성(Container-Closure and Package Integrity)

An applicant should provide scientific validation studies (and data) in support of the microbial integrity of the drug packaging components. The following types of information should be included:

신청업체는 의약품 포장 자재의 미생물학적 완전성을 뒷받침하는 과학적인

밸리데이션 시험 자료(와 데이터)를 제공해야 한다. 다음 정보를 포함해야 한다.

1. 공정 스트레스 조건 시뮬레이션(Simulation of the Stresses from Processing)

Experimental designs should simulate the stresses of the sterilization process, handling, and storage of the drug and their effects on the container-closure system. Physical, chemical, and microbiological challenge studies may be necessary.

의약품 멸균 공정, 취급, 보관 시의 스트레스 조건과 스트레스 조건이 용기-마개 시스템에 미치는 영향을 시뮬레이션하여 실험을 디자인한다. 물리적, 화학적, 미생물학적 챌린지 시험이 필요할 수 있다.

2. 최대 노출 이후 완전성 증명(Demonstrate Integrity Following the Maximum Exposure)

Container-closure integrity should be demonstrated on product units that have been exposed to the maximum sterilization cycle(s). If a product is exposed to more than one process, then exposure to the maximum cycle of all processes should be incorporated into the study design.

최대 멸균 사이클에 노출된 제품의 용기-마개 완전성을 증명한다. 하나 이상의 공정에 노출된 제품인 경우, 모든 공정의 최대 사이클에 노출되도록 시험 조건을 설계한다.

3. 다중 배리어(Multiple Barriers)

Each barrier that separates areas of the drug product claimed to be sterile should be separately evaluated and validated.

무균 의약품 제조 지역을 분리하는 각 배리어를 별도로 평가하고 밸리데이션한다.

4. 시험의 민감성(The Sensitivity of the Test)

The sensitivity of the experimental method used for container-closure integrity testing should be specified and provided.

용기-마개 완전성 시험 방법의 민감성을 규정하고 정보를 제공한다.



5. 제품 유효 기간 전체에 걸친 완전성(Integrity Over the Product Shelf Life)

Microbial integrity of the container-closure system should be demonstrated over the shelf life of the product. (See section V.A. of this guidance.)

제품 유효 기간 전체에 걸친 용기-마개 시스템의 미생물학적 완전성을 증명한다. (이 가이드 문서 섹션 V.A. 참조.)

F. 엔도톡신 시험과 방법(Bacterial Endotoxins Test and Method)

The bacterial endotoxins test used for the product should be described. The description should include qualification of the laboratory, inhibition and enhancement testing and results, determination of noninhibitory concentration and maximum valid dilution. For further information see the agency guidance entitled "Guideline on Validation of the Limulus Amebocyte Lysate Test As An End-Product Endotoxin Test for Human And Animal Parenteral Drugs, Biological Products, and Medical Devices."

제품 엔도톡신 시험을 기술한다. 시험실의 적격성평가, 간섭과 증진 시험 및 결과, 비간섭 농도 결정, 최대 유효 희석 배수를 포함해 기술한다. 자세한 사항은 FDA 가이드 문서 "사람 및 동물 비경구 의약품, 생물학적 제품, 의료 기기의 최종 제품 엔도톡신 시험 방법인 LAL 시험법의 밸리데이션 가이드라인"을 참고한다.

G. 무균 시험 방법과 출하 승인 기준(Sterility Testing Methods and Release Criteria)

Sterility test methods should be described and should include the protocol for the selection of representative units during production. When test methods differ significantly from compendial test methods, a demonstration of the equivalency to the compendial method should be provided. Testing performed within barrier systems should be described, and information concerning validation of the barrier system may be necessary.

무균 시험 방법을 설명하며, 생산 중에 대표 검체를 선정하는 방법도 기술한다. 시험 방법이 공정서 방법과 크게 다른 경우에는 공정서 방법과 동등함을 증명한다. 배리어 시스템에서 시험할 때는 그와 관련된 사항을 기술하고, 배리어 시스템의 밸리데이션 관련 정보도 필요할 수 있다.

## H. 공식 절차 문서(Evidence of Formal, Written Procedures)

Section 211.113(b) of the Code of Federal Regulations requires that written procedures, designed to prevent microbiological contamination of drug products purporting to be sterile, be established and followed. Such procedures should include validation of any sterilization process. Therefore, evidence should be provided that there are formal, written procedures describing the elements listed above and that these procedures are followed. Such evidence may consist of SOP's, listing of SOP's, and protocols submitted as part of these elements.

CFR 211.113(b)는 무균 의약품의 미생물 오염을 방지할 수 있도록 설계된 절차 문서를 갖추고 준수할 것을 요구한다. 멸균 공정의 밸리데이션도 여기에 포함된다. 그러므로 위에서 설명한 요소를 기술한 공식 절차 문서를 갖추고 준수하고 있다는 증거를 제공한다. SOP, SOP 목록, 이들 요소의 일부로 제출되는 프로토콜 등이 증거가 될 수 있다.

## III. 기타 사후 멸균 공정(OTHER TERMINAL STERILIZATION PROCESSES)

Although the information above (sections I.A. through I.G. of this guidance) directly addresses moist heat processes, the same type of information would pertain to other terminal sterilization processes used singly or in combination to sterilize a drug product. The types of information outlined are, in general, also applicable to ethylene oxide and radiation (gamma and electron beam). These other processes should be addressed as each applies to the drug product, sterile packaging and in-process sterilization of components. Examples of such information might include: descriptions of loading configurations; qualification and validation of master load configurations; determination and validation of the efficacy of the minimum cycle to provide sterility assurance at the product master sites; requalification of the cycle; provisions for resterilization; specifications and monitoring program for product bioburden; and container-closure integrity. Specific examples are provided below to demonstrate the application of these concepts to other sterilization processes.

(이 가이드 문서 I.A.부터 I.G.까지) 앞서 설명한 정보가 습열 공정을 대상으로 하지만, 개별적으로나 복합적으로 의약품의 멸균에 사용되는 다른 사후 멸균 공정에도 동일한 종류의 정보 기준이 적용될 수 있다. 일반적으로 앞서 정리한 정보는 EO와 방사선 조사(감마선과 전자빔) 멸균에도 적용된다. 이와 같은 기타 공정 각각이 의약품, 무균 포장 자재, 공정 도중 원료 멸균에 적용되면, 해당 공정에 대한 정보를 기술해야 한다. 다음과

같은 정보가 필요할 수 있다. 적재 구성, 마스터 적재 구성의 적격성평가와 밸리데이션, 제품 마스터 부위의 무균성 보증을 위한 최소 사이클 결정과 최소 사이클의 유효성에 대한 밸리데이션, 사이클의 재적격성평가, 재멸균 방안, 제품 바이오버든 규격과 모니터링 프로그램, 용기-마개 완전성을 기술한다. 이 개념을 다른 멸균 공정에 적용한 구체적인 예를 아래에서 설명한다.

Additional information relating to the effects of the sterilization process on the chemical and physical attributes of the drug substance or drug product may be applicable, and should be supplied to the chemistry, manufacturing, and controls section of the application.

원료의약품이나 완제의약품의 화학적/물리적 특성에 대한 멸균 공정의 영향과 관련된 추가 정보가 필요할 수 있으며, 이런 정보를 신청 문서의 CMC 부분에 포함시켜 제공한다.

#### A. EO(Ethylene Oxide)

##### 1. 멸균기(Description of the Sterilizer)

The sterilizer(s) and controlled site(s) for prehumidification and aeration of the product load should be described.

제품 적재물의 예비 가습과 통기를 위한 관리 대상 부위와 멸균기를 설명한다.

##### 2. 사이클 파라미터(Cycle Parameters)

The parameters and limits for all phases of the cycle, e.g., prehumidification, gas concentration, vacuum and gas pressure cycles, exposure time and temperature, humidity, degassing, aeration, and determination of residuals should be specified. Specific procedures used to monitor and control routine production cycles to assure that performance is within validated limits should be provided.

사이클 단계별 파라미터와 기준(예, 예비 가습, 가스 농도, 진공/가스 압력 사이클, 노출 시간과 온도, 습도, 가스 제거, 통기, 잔류물 확인)을 규정한다. 밸리데이션된 기준 이내로 성능이 유지되는지 확인하기 위한, 생산 사이클 모니터링 및 관리 절차를 기술한다.

##### 3. 미생물학적 방법(Microbiological Methods)

The microbiological methods (growth medium, incubation temperature, and time interval) for cultivating spores from inoculated samples during validation experiments should be described as well as the microbiological methods used as part of routine production cycles.

밸리데이션 시에 접종 시킨 검체의 포자를 배양하는 미생물학적 방법(성장 배지, 배양 온도, 시간 간격)과 일상 생산 사이클의 한 부분으로 사용하는 미생물학적 방법을 기술한다.

4. 안정성(Stability)

The program for monitoring the stability of packaging and the integrity of the container-closure system barrier over the claimed shelf life should be described.

유효 기간 전체에 걸쳐 포장 제품의 안정성과 용기-마개 시스템 배리어의 완전성을 모니터링하기 위한 프로그램을 기술한다.

**B. 방사선 조사(Radiation)**

1. 시설과 공정(The Facility and the Process)

The radiation facility should be identified. The radiation source, method of exposure (i.e., movement through the irradiator), and the type and location of dosimeters used to monitor routine production loads should be described. If the low dose site is not used for routine monitoring, data that show the dose relationship between the two sites should be provided.

방사선 시설을 설명한다. 방사선원, 노출 방법(방사선 조사 장치에서 이동), 일상 생산 적재물 모니터링을 위한 방사선량계의 위치와 종류를 기술한다. 일상 모니터링에 저선량 부위가 활용되지 않는 경우, 두 부위의 선량 관계를 보여 주는 데이터를 제공한다.

2. 제품 포장(The Packaging of the Product)

The packaging of the drug product within the shipping carton and within the carrier should be described.

운송 카톤과 캐리어 내의 의약품 포장 상태를 설명한다.

3. 다중 선량 매핑 시험(Multiple-Dose Mapping Studies)

Multiple-dose mapping studies for identification of low and high dose sites and demonstration of uniformity and reproducibility of the process should be described. 저 선량 부위와 고 선량 부위를 확인하고 공정의 균일성과 재현성을 증명하기 위한 다중 선량 매핑 시험을 기술한다.

4. 미생물학적 방법과 관리(Microbiological Methods and Controls)

The microbiological methods and controls used to establish, validate, and audit the efficacy of the cycle should be described. 사이클의 유효성 확립, 밸리데이션, 감사를 위한 미생물학적 방법과 관리 사항을 기술한다.

5. 안정성 모니터링(Monitoring Stability)

The program for monitoring the stability of packaging and the integrity of the container-closure system barrier over the claimed shelf life should be described. 유효 기간에 전체에 걸쳐 포장 제품의 안정성과 용기-마개 시스템 배리어의 완전성을 모니터링하기 위한 프로그램을 기술한다.

**IV. 의약품 신청 문서에 포함시켜야 할 무균 충전 공정 관련 정보(INFORMATION FOR ASEPTIC FILL MANUFACTURING PROCESSES WHICH SHOULD BE INCLUDED IN DRUG APPLICATIONS)**

The following types of information should be submitted in support of sterility assurance for products manufactured by aseptic processing.

무균 공정으로 제조되는 제품의 무균성 보증을 뒷받침 하기 위해 다음 정보를 제출한다.

**A. 건물과 시설(Buildings and Facilities)**

A brief description of the manufacturing building and facilities should be provided. The following information should be included:

제조 건물과 시설을 간단하게 기술한다. 다음 정보를 포함해 기술한다.

1. 평면도(Floor Plan)

A floor plan of the areas holding the aseptic filling facilities including preparation and holding areas, filtering and filling areas, and gowning rooms should be included. The air cleanliness class of each area should be identified (e.g., Class 100, Class 10,000, Class 100,000). Isolators or barrier systems should be identified.

조제 및 보관 지역, 여과 및 충전 지역, 갠의실을 포함하여 무균 충전 시설이 위치한 지역의 평면도를 제출한다. 각 지역의 공기 청정도 등급을 표시한다(예, 클래스 100, 클래스 10,000, 클래스 100,000). 아이솔레이터나 배리어 시스템을 표시한다.

2. 설비 위치(Location of Equipment)

The placement of all critical equipment, including, but not limited to, laminar flow hoods, autoclaves, lyophilizers, and filling heads, should be identified. Equipment within barrier or isolation systems should be noted.

층류 후드, 오토클레이브, 동결건조기, 충전 헤드를 포함하되 이에 국한하지 않고, 모든 중요 설비의 위치를 설명한다. 배리어나 아이솔레이터 시스템 내부의 설비도 기술한다.

B. 전체 제조 작업(Overall Manufacturing Operation)

The overall manufacturing operation including, for example, material flow, filling, capping, and aseptic assembly, should be described. The normal flow (movement) of product and components from formulation to finished dosage form should be identified and indicated on the floor plan described above. The following information should be considered when describing the overall manufacturing operation:

예를 들어 물품 흐름, 충전, 캐핑, 무균 조립을 포함해 전체 제조 작업을 기술한다. 조제부터 최종 제제까지 제품과 원료의 정상적인 흐름(이동)을 기술하고 상기 평면도에 표시한다. 전체 제조 작업을 기술할 때는 다음 항목을 고려한다.

1. 약액 여과(Drug Product Solution Filtration)

The specific bulk drug product solution filtration processes, including tandem filter units, prefilters, and bacterial retentive filters, should be described. A summary should be provided containing information and data concerning the validation of the retention of microbes and compatibility of the filter used for the specific product. Any effects of the filter on the product formulation should be described (e.g., adsorption of preservatives or active drug substance, or extractables).

일련 필터 장치, 프리필터, 제균 필터를 포함해 벌크 약액 여과 공정을 기술한다. 미생물 포집 능력 밸리데이션 및 특정 제품과 필터의 조화성 관련 정보와 데이터를 요약하여 제공한다. 필터가 제제에 미치는 영향을 기술한다(예, 보존제 또는 활성 원료의약품의 흡착, 또는 추출물).

2. 보관 기간 관련 규격(Specifications Concerning Holding Periods)

Section 211.111 of the Code of Federal Regulations requires, in part, when appropriate, the establishment of time limits for completing each phase of production to ensure the quality of the drug product. Therefore, specifications concerning any holding periods between the compounding of the bulk drug product and its filling into final containers should be provided. These specifications should include, for example, holding tanks, times, temperatures, and conditions of storage. Procedures used to protect microbiological quality of the bulk drug during these holding periods should be indicated. Maintenance of the microbiological quality during holding periods may need verification.

CFR 211.111은 적절한 경우에 의약품 품질 보증을 위해 생산 단계별 완료 시한을 설정할 것을 요구한다. 그러므로 벌크 의약품을 조제하고 이를 용기에 충전하기까지 보관 기간에 관한 규격을 설정하고 관련 정보를 기술한다. 이때 예를 들어 보관 탱크, 시간, 온도, 보관 조건을 포함해 규격을 설정한다. 보관 기간 중에 벌크 의약품의 미생물학적 품질을 보호하기 위한 절차도 기술한다. 보관 기간 중에 미생물학적 품질이 유지되는지 확인할 필요도 있다.

3. 중요 작업(Critical Operations)

The critical operations that expose product or product contact surfaces to the

environment (such as transfer of sterilized containers or closures to the aseptic filling areas) should be described. Any barrier or isolation systems should be described.

제품 또는 제품 접촉 표면이 환경에 노출되는 중요 작업(예, 멸균된 용기나 마개를 무균 충전 지역으로 이송)을 기술한다. 배리어 또는 아이솔레이션 시스템을 기술한다.

**C. 용기, 마개, 설비, 원료의 멸균과 발열성물질 제거(Sterilization and Depyrogenation of Containers, Closures, Equipment, and Components)**

The sterilization and depyrogenation processes used for containers, closures, equipment, components, and barrier systems should be described. A description of the validation of these processes should be provided including, where applicable, heat distribution and penetration summaries, biological challenge studies (microbiological indicators and endotoxin) and routine monitoring procedures. Validation information for sterilization processes other than moist heat should also be included. Methods and data (including controls) demonstrating distribution and penetration of the sterilant and microbiological efficacy of each process should be submitted. The section of this guidance concerning terminal sterilization contains information that may be of further assistance.

용기, 마개, 설비, 원료, 배리어 시스템의 멸균과 발열성물질 제거 공정을 설명한다. 이 공정의 밸리데이션 정보도 기술하며, 이때 해당되는 경우에는 열 분포와 열 침투 시험 요약, 생물학적 챌린지 시험(미생물학적 지시물과 엔도톡신), 일상 모니터링 방법을 포함해 기술한다. 습열 멸균 이외의 멸균 공정에 대한 밸리데이션 정보도 포함시킨다. 각 공정의 미생물학적 유효성과 멸균제의 분포와 침투를 보여 주는 방법과 데이터(관리 대책 포함)를 제출한다. 이 가이드 문서 가운데 사후 멸균에 관한 항목을 참조한다.

**1. 별도로 멸균되는 벌크 약액 원료(Bulk Drug Solution Components That are Sterilized Separately)**

If the bulk drug solution is aseptically formulated from components that are sterilized separately, information and data concerning the validation of each of these separate sterilization processes should be provided.

별도로 멸균된 원료를 무균적으로 조제하여 벌크 약액을 만드는 경우, 별도 멸균



공정 각각의 밸리데이션 관련 정보와 데이터를 제공한다.

2. 배치 기록서의 멸균 정보(Sterilization Information in the Batch Records)

The completed batch record supplied with the chemistry, manufacturing, and controls section of the application should identify the validated processes to be used for sterilization and depyrogenation of any container-closure components. This information may be included in the batch record by reference to the validation protocol or SOP.

신청 문서의 CMC 부분에 포함시키는 실제 배치 기록서에, 용기-마개 자재의 멸균과 발열성 물질 제거를 위한 밸리데이션된 공정 관련 정보가 포함되어야 한다. 밸리데이션 프로토콜이나 SOP의 참조 정보를 기재하는 방식으로, 이 정보를 배치 기록서에 포함시킬 수 있다.

D. 배지 충전 절차와 규격(Procedures and Specifications for Media Fills)

The procedures and specifications used for media fills, and summaries of results for validation using the same container-closure system and filling process that is to be used for the product should be described. The microbiological testing method(s) used should be described. Any procedural differences between the media fill and the production process should be indicated. A summary of recent media fill results, including failures, should be provided. These data should be obtained using the same filling line(s) that are to be used for the drug product. The following are recommended to be included with the data summary for each media fill run described:

배지 충전 절차와 규격을 기술하고, 동일한 용기 마개 시스템과 제품 충전 공정을 이용한 밸리데이션 결과를 요약한다. 미생물학적 시험 방법도 설명한다. 배지 충전과 생산 공정 사이의 모든 차이를 기술한다. 부적합 사례를 포함해서 최근 실시한 배지 충전 시험 결과를 요약한다. 의약품 충전 라인과 동일한 곳에서 실시한 데이터여야 한다. 배지 충전 시험 각각의 요약 데이터와 함께, 다음 정보를 기술한다.

1. 충전실(The filling room)

Identify the aseptic filling area used and relate this to the floor plan provided in section IV.A.1 of this guidance.

무균 충전 지역을 명시하고 이 가이드 문서의 IV.A.1에 기술한 평면도에 무균 충전 지역을 표시한다.

2. 용기-마개 유형과 크기(Container-closure type and size)
3. 용기별 배지 양(Volume of medium used in each container)
4. 배지 종류(Type of medium used)
5. 충전 수량(Number of units filled)
6. 배양 수량(Number of units incubated)
7. 양성 수량(Number of units positive)
8. 배양 파라미터(Incubation parameters)

The incubation time and temperature for each group of units incubated and specifications for any group of units subjected to two (or more) different temperatures should be specified.

제품 그룹별 배양 시간과 온도, 그리고 두 개(이상) 온도 조건에서 배양되는 제품 그룹별 규격을 규정한다.

9. 배지 충전 일자(Date of each media fill)
10. 시뮬레이션(Simulations)

The procedures used to simulate any steps of a normal production fill should be described. This might include, for example, slower line speed, personnel shift changes, equipment failure and repair, mock lyophilization and substitution of vial headspace gas.

정상 충전 단계를 시뮬레이션한 절차를 설명한다. 예를 들어 느린 라인 속도,

작업자 교체, 설비 이상 및 수리, 모의 동결 건조, 바이알 헤드스페이스 가스 치환 등이 포함될 수 있다.

11. 미생물학적 모니터링(Microbiological monitoring)

The microbiological monitoring data obtained during the media fill runs should be provided (see section IV.F. of this guidance).

배지 충전 작업 시에 확보한 미생물 모니터링 데이터를 제공한다(이 가이드 문서 IV.F. 참조).

12. 공정 파라미터(Process parameters)

The parameters used for production filling and for media fills (e.g., line speed, fill volume, number of containers filled, or duration of fill) should be compared.

실제 충전 파라미터와 배지 충전 파라미터(예, 라인 속도, 충전량, 충전 수량 또는 충전 기간)를 비교한다.

E. 배지 충전 시험 부적합 시의 제품 관련 조치(Actions Concerning Product When Media Fills Fail)

The disposition of product made before and after a failed media fill should be described. The description should include details of investigations, reviews, and how decisions are made to reject or release product.

배지 충전 시험 결과가 부적합인 경우에 해당 배지 충전 시험 전/후에 제조된 제품의 처리에 관한 사항을 기술한다. 조사, 검토 및 제품 적/부 결정 방법 등을 자세히 기술한다.

F. 환경 미생물 모니터링(Microbiological Monitoring of the Environment)

The microbiological monitoring program used during routine production and media fills should be described. The frequency of monitoring, type of monitoring, sites monitored, alert and action level specifications, and precise descriptions of the actions taken when specifications are exceeded should be included.

일상 생산과 배지 충전 시험 시의 미생물 모니터링 프로그램을 기술한다. 모니터링

주기, 종류, 모니터링 대상 위치, 경고 수준과 조치 수준, 기준 초과 시의 조치 사항을 포함해 기술한다.

1. 미생물학적 방법(Microbiological Methods)

The microbiological materials and methods used in the environmental monitoring program should be described. Methods may include sample collection, transport, neutralization of sanitizers, incubation, and calculation of results. The following are sources of microbial contamination and their monitoring that should be addressed, including specifications:

환경 모니터링 프로그램에 사용된 미생물학적 재료와 방법을 기술한다. 검체 채취, 운반, 소독제 중화, 배양, 결과 계산을 포함하여 기술한다. 미생물 오염원은 다음과 같으며, 규격을 설정하고 모니터링을 실시해야 한다.

- a. Airborne microorganisms  
부유 미생물
- b. Microorganisms on inanimate surfaces  
표면 미생물
- c. Microorganisms on personnel  
작업자 유래 미생물
- d. Water systems  
용수 시스템
- e. Product component bioburden  
제품 원료의 바이오버든

2. 효모, 곰팡이, 혐기성 미생물(Yeasts, Molds, and Anaerobic Microorganisms)

A description of periodic or routine monitoring methods used for yeasts, molds, and anaerobes should be provided.

효모, 곰팡이, 혐기성 미생물의 주기적 또는 일상적 모니터링 방법을 기술한다.

3. 기준 초과(Exceeded Limits)

A description of the actions taken when specifications are exceeded should be

provided.

기준 초과 시의 조치 사항을 기술한다.

#### G. 용기-마개 및 포장 완전성(Container-Closure and Package Integrity)

The methods and results demonstrating the integrity of the microbiological barrier of the container-closure system should be summarized. This should include testing for initial validation. The procedures used for the stability protocol also should be described. For initial validation of microbiological integrity of container-closure systems, product sterility testing is not normally considered sufficient. The sensitivity of the experimental method used for container-closure integrity testing should be specified and provided.

미생물 배리어로써 용기-마개 시스템의 완전성을 증명하는 방법과 결과를 요약한다. 초기 밸리데이션 시험도 포함해 기술한다. 안정성 시험 절차도 기술한다. 용기-마개 시스템의 미생물학적 완전성에 대한 초기 밸리데이션 시에, 제품 무균 시험만으로는 충분하지 않다. 용기-마개 완전성 시험 방법의 민감성에 관한 정보를 제공한다.

#### H. 무균 시험 방법과 출하 승인 기준(Sterility Testing Methods and Release Criteria)

Sterility test methods should be described and should include the protocol for the selection of representative units during production. For a drug product represented to be a drug recognized in an official compendium, when test methods differ significantly from official compendial test methods, a demonstration of the equivalency to the official compendial method should be provided. Testing performed within barrier systems should be discussed, and information concerning validation of the barrier system may be necessary.

무균 시험 방법을 설명하며, 생산 중에 대표 검체를 선정하는 방법도 기술한다. 공식 공정서에서 인정한 의약품인 경우에 시험 방법이 공정서 방법과 크게 다르다면 공정서 방법과 동등함을 증명한다. 배리어 시스템에서 시험할 때는 그와 관련된 사항을 기술하고, 배리어 시스템의 밸리데이션 관련 정보도 필요할 수 있다.

#### I. 엔도톡신 시험과 방법(Bacterial Endotoxins Test and Method)

The bacterial endotoxins test used for the product should be described, if applicable.

This description should include qualification of the laboratory, inhibition and enhancement testing and results, determination of noninhibitory concentration and maximum valid dilution. For further information see the agency guidance entitled "Guidance on Validation of the Limulus Amebocyte Lysate Test As An End-Product Endotoxin Test for Human And Animal Parenteral Drugs, Biological Products, and Medical Devices."

해당되는 경우에는 제품 엔도톡신 시험을 기술한다. 시험실의 적격성평가, 간섭과 증진 시험 및 결과, 비간섭 농도 결정, 최대 유효 희석 배수 등을 포함해 기술한다. 자세한 사항은 FDA 가이드 문서 "사람 및 동물 비경구 의약품, 생물학적 제품, 의료 기기의 최종 제품 엔도톡신 시험 방법인 LAL 시험법의 밸리데이션 가이드라인"을 참고한다.

#### J. 공식 절차 문서(Evidence of Formal Written Procedures)

Evidence should be provided that there are formal, written procedures describing the above elements and that these procedures are followed. Such evidence may consist of SOP's or a listing of SOP's or protocols submitted as part of the elements listed above.

위에서 설명한 요소를 기술한 공식 절차 문서를 갖추고 준수하고 있다는 증거를 제공한다. SOP, SOP 목록, 이들 요소의 일부로 제출되는 프로토콜 등이 증거가 될 수 있다.

### V. 미생물학적 관리와 품질의 유지: 안정성 관련 사항(MAINTENANCE OF MICROBIOLOGICAL CONTROL AND QUALITY: STABILITY CONSIDERATIONS)

#### A. 용기-마개 완전성(Container-Closure Integrity)

The ability of the container-closure system to maintain the integrity of its microbial barrier, and, hence, the sterility of a drug product throughout its shelf life, should be demonstrated. Reference is made to sections II.E. and IV.G. of this guidance. As previously stated, sterility testing at the initial time point is not considered sufficient to demonstrate the microbial integrity of a container-closure system. Documentation of the sensitivity of the container-closure integrity test should be provided.

유효 기간 전체에 걸쳐 용기 마개 시스템의 미생물 배리어 완전성 유지와 그에

다른 의약품 무균성 유지 능력이 증명되어야 한다. 이 가이드 문서 II.E.과 IV.G.를 참조한다. 앞서 기술한 바와 같이, 초기 시점의 무균 시험은 용기 마개 시스템의 미생물 완전성을 증명하는데 충분하지 않다. 용기 마개 완전성 시험의 민감성에 관한 문서를 제공한다.

#### B. 보존제 효능(Preservative Effectiveness)

The efficacy of preservative systems to control bacteria and fungi inadvertently introduced during drug product use should be demonstrated at the minimum concentration specified for drug product release or at the minimum concentration specified for the end of the expiration dating period, whichever is less. Since the efficacy of preservative systems is judged by their effect on microorganisms, microbial challenge assays should be performed. The United States Pharmacopeia (USP) provides a microbial challenge assay under the title "Antimicrobial Preservatives-Effectiveness." For purposes of the stability protocol, the first three production lots should be tested with a microbial challenge assay at the beginning and end of the stability period. Chemical assays to monitor the concentration of preservatives should be performed at all test intervals. For subsequent lots placed on stability, chemical assays may be adequate to demonstrate the presence of specified concentrations of preservatives, and such testing should be carried out according to the approved stability study protocol.

의약품 사용 중에 실수로 유입되는 세균과 진균을 관리하기 위한 보존제 시스템의 유효성을, 의약품 출하 승인 시의 지정 최소 농도 또는 유효 기간 만료 시점의 지정 최소 농도에서(이중에서 더 적은 것으로) 증명한다. 보존제 시스템의 유효성은 미생물에 대한 보존제의 영향으로 평가되므로, 미생물 챌린지 시험을 해야 한다. USP의 "항미생물 보존제 효능" 항목에 미생물 챌린지 시험 방법이 기술되어 있다. 안정성 시험 시에 첫 3개 생산 로트에 대하여 안정성 기간 초기와 말기에 미생물 챌린지 시험을 실시한다. 보존제 농도를 모니터링하기 위한 화학적 분석도 모든 시험 시점에 실시한다. 추가 안정성 시험 로트에 대해서도 지정 농도의 보존제가 존재함을 증명하는데 화학적 시험이 적절할 수 있으며, 승인된 안정성 시험 프로토콜에 따라 화학적 시험을 실시한다.

#### C. 발열성물질 시험 또는 엔도톡신 시험(Pyrogen or Endotoxin Testing)

For drug products purporting to be pyrogen free, it is recommended that pyrogen or endotoxin tests be carried out at the beginning and end of the stability period as part of the approved stability study protocol.

발열성물질이 없어야 하는 의약품인 경우, 승인된 안정성 시험 프로토콜에 의거하여 안정성 시험 초기와 말기에 발열성 시험이나 엔도톡신 시험을 실시한다.

## VI. 추가 정보(ADDITIONAL INFORMATION)

Further information concerning content and format of drug applications is available in the form of guidances and other publications. The following documents contain information related to the topics discussed in this guidance:

의약품 신청 문서의 형식과 내용에 대한 자세한 사항이 각종 가이드 문서와 기타 문헌에 제시되어 있다. 이 가이드 문서에서 다루고 있는 주제와 관련된 사항이 다음 문서에 포함되어 있다.

"Guideline for Submitting Documentation for the Stability of Human Drugs and Biologics" (CDER).

"Guideline on Validation of the Limulus Amebocyte Lysate Test as an End-Product Endotoxin Test for Human and Animal Parenteral Drugs, Biological Products, and Medical Devices" (CDER, CVM, CBER, CDRH).

"Guideline on Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing" (CDER).

"Drug Stability Guideline" (CVM).