

Guidance for Industry
Container and Closure System Integrity Testing in Lieu
of Sterility Testing as a Component of the Stability
Protocol for Sterile Products

무균 제품 안정성 프로토콜의 무균 시험을 대신한 용기
마개 시스템 완전성 시험

For questions on the content of the guidance, contact CBER's Office of Compliance and
Biologics Quality at 301-827-3031; CDER's Office of Pharmaceutical Science at 301-796-1228;
CDRH's Office of Device Evaluation at 240-276-3747; or CVM's Office of New Animal Drug
Evaluation at 301-827-6963.

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Biologics Evaluation and Research
Center for Drug Evaluation and Research
Center for Devices and Radiological Health
Center for Veterinary Medicine
February 2008

Guidance for Industry

Container and Closure System Integrity Testing in Lieu of Sterility Testing as a Component of the Stability Protocol for Sterile Products

무균 제품 안정성 프로토콜의 무균 시험을 대신한 용기 마개 시스템 완전성 시험

Additional copies of this guidance are available from:

*Office of Communication, Training and Manufacturers Assistance, HFM-40
Center for Biologics Evaluation and Research
Food and Drug Administration*

1401 Rockville Pike, Suite 200N, Rockville, MD 20852-1448

Internet: <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>

Phone: 800-835-4709 or 301-827-1800

or

*Office of Training and Communication
Division of Drug Information, HFD-240
Center for Drug Evaluation and Research
Food and Drug Administration*

5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20857

Phone: 301-827-4573

Internet: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>

or

Division of Small Manufacturers, International, and Consumer Assistance (DSMICA), HFZ-220

Center for Devices and Radiological Health

Food and Drug Administration

1350 Piccard Drive, Rockville, MD 20850

Phone: 800-638-2041

Internet: <http://www.fda.gov/cdrh/guidance.html>

Email: dsmica@cdrh.fda.gov

Fax: 240-276-3151

or

Communications Staff, HFV-12

Center for Veterinary Medicine (CVM)

Food and Drug Administration

7519 Standish Place

Rockville, MD 20855

Internet at <http://www.fda.gov/cvm/guidance/published.htm>

[목차]

- I. 목적과 적용 범위(PURPOSE AND SCOPE)
- II. 서론(INTRODUCTION)
- III. 용어 정의(DEFINITIONS)
- IV. 배경(BACKGROUND)
- V. 대체 방법(ALTERNATIVES)
- VI. 시행(IMPLEMENTATION)
- VII. 신청 문서 제출(APPLICATION SUBMISSION)

GUIDANCE FOR INDUSTRY¹

Container and Closure System Integrity Testing in Lieu of Sterility Testing as a Component of the Stability Protocol for Sterile Products

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 appropriate FDA staff. 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, 해당 FDA 담당자에게 연락한다. 관련 FDA 담당자가 누구인지 모르다면, 이 문서의 표지에 기재된 번호로 전화한다.

I. 목적과 적용 범위(PURPOSE AND SCOPE)

This guidance document provides recommendations to you, manufacturers, for using methods other than sterility testing to confirm container and closure system integrity as a part of the stability protocol for sterile biological products, human and animal drugs, and medical devices. This guidance document finalizes the draft guidance of the same title dated January 1998 (January 28, 1998, 63 Federal Register (FR) 4272).

무균 생물학적 제품, 사람 및 동물 의약품, 의료 기기의 안정성 시험 시에 무균 시험 이외의 다른 용기 및 마개 시스템 완전성 확인 방법을 사용하는 것과 관련된 권고 사항을 이 가이드 문서에서 제시한다. 이 가이드 문서는 1998년 1월에 동일한 제목으로 발표된 초안 문서(1998년 1월 28일, 63 FR 4272)를 마무리한 것이다.

¹ This guidance document was prepared by an intercenter working group with representatives from the Center for Biologics Evaluation and Research, Center for Devices and Radiological Health, Center for Drug Evaluation and Research, and the Center for Veterinary Medicine.

이 가이드 문서는 CBER, CDRH, CDER, CVM 담당자들로 구성된 실무 그룹이 작성했다.

Manufacturers of drugs and biologics purporting to be sterile must test each batch or lot, as the case may be, to ensure that the product in question conforms to sterility requirements. 21 CFR 211.167(a); 21 CFR 610.12. Such drugs and biologics are also subject to stability testing requirements. 21 CFR 211.166. The stability testing requirements include maintaining a written testing program designed to assess stability characteristics. Manufacturers of medical devices must validate processes, including sterilization for a device purporting to be sterile. 21 CFR 820.75. Stability testing should be part of the design validation of such devices. In vitro diagnostic products for human use are required to be labeled with stability information. 21 CFR 809.10. For products labeled as sterile, we consider sterility to be a stability characteristic.

무균 의약품과 생물학적제제 제조업체는 배치 또는 로트마다 시험하여, 해당 제품이 무균 기준에 부합하는지 확인해야 한다(21 CFR 211.167(a); 21 CFR 610.12). 또한 무균 의약품과 생물학적제제에 안정성 시험 기준이 적용된다(21 CFR 211.166). 안정성 시험 기준에 의하면 안정성 특성 평가를 위한 시험 프로그램 문서를 구비하고 유지해야 한다. 의료 기기 제조업체는 무균 의료 기기의 멸균 공정을 포함해 공정을 밸리데이션해야 한다(21 CFR 820.75). 안정성 시험은 이러한 의료 기기의 디자인 밸리데이션 활동의 한 부분이다. 사람용 체외 진단 제품에 안정성 정보를 표시해야 한다(21 CFR 809.10). 무균으로 표시된 제품인 경우에 무균성을 안정성 특성 요소로 간주한다.

The purpose of stability testing is to provide evidence on how the quality of a substance or product varies with time under the influence of a variety of environmental factors such as temperature, humidity, and light, which enables you to establish or modify recommended storage conditions, retest periods, and shelf life or dating period, as the case may be.² This guidance document applies only to the replacement of the sterility test with an appropriate container and closure system integrity test in the stability written testing program (referred to in this guidance as the "stability protocol"), recommending an alternative to sterility testing for supporting the continued capability of containers to maintain sterility. The guidance document does not apply to sterility testing methods for product sterility testing prior to release, as container and closure system integrity tests cannot demonstrate a product's initial sterility.

² "Dating period" being the term used for biologics, as defined at 21 CFR 600.3(l), and "shelf life" being the term used for other drugs.

"유효기간"은 21 CFR 600.3(l)에 규정된 바에 따라 생물학적제제에 적용되는 표현이며, "사용기간"은 다른 의약품에 적용되는 표현이다.

안정성 시험의 목적은 온도, 습도, 빛 등 다양한 환경 요소의 영향 아래에서 시간 경과에 따라 원료의약품 또는 완제의약품의 품질이 어떻게 변하는지 보여 주는 증거를 확보하여, 권장 보관 조건, 재시험 기간, 유효 기간 또는 사용 기간을 설정하거나 변경하는 것이다. 이 가이드 문서는 안정성 시험 프로그램("안정성 프로토콜")을 만들 때, 무균 시험을 적절한 용기 마개 시스템 완전성 시험으로 대체하는 경우에 적용되며, 용기의 지속적 무균성 유지 능력을 뒷받침하는 무균 시험의 대체 방법을 제시한다. 용기 마개 완전성 시험은 제품의 초기 무균 상태를 증명하지 못하므로, 출하 승인 이전의 제품 무균성 평가를 위한 무균 시험 방법에는 이 가이드 문서가 적용되지 않는다.

This guidance document provides information that we recommend you consider when you propose using alternative methods to sterility testing to confirm the integrity of a container and closure system throughout the product's shelf life or dating period. The recommendations in this guidance document apply to both pre- and post-approval stability protocols for sterile biological products, human and animal drugs, including investigational and bulk drugs. For medical devices, the recommendations in this guidance document apply to stability protocols for those devices labeled as sterile.

이 가이드 문서는 제품 유효 기간 또는 사용 기간 동안 용기 및 마개 시스템의 완전성 확인을 목적으로 무균 시험 대신 다른 방법을 사용하고자 할 때 고려할 필요가 있는 정보를 제공한다. 이 가이드 문서의 권고 사항은 임상 시험 의약품과 벌크 의약품을 포함하여 무균 생물학적 제품, 사람 및 동물 의약품의 승인전/승인후 안정성 프로토콜에 적용된다. 의료 기기인 경우에는 이 가이드 문서의 권고 사항이 무균으로 표시되는 의료 기기의 안정성 프로토콜에 적용된다.

If you currently perform sterility testing as a stability-indicating test as part of a stability protocol, you may continue to do so. If your product is approved for an alternative to sterility testing as a component of your stability protocol, this document is not intended to recommend additional testing requirements.

안정성 지시성 시험으로써 무균 시험을 안정성 프로토콜에 포함시켜 무균 시험을 하고 있다면, 계속 그렇게 할 수 있다. 무균 시험 대신 다른 방법을 안정성 프로토콜에 포함시켜 승인 받은 제품인 경우, 이 문서는 추가적인 시험 기준을 제시하기 위한 것이 아니다.

FDA's guidance documents, including this guidance, do not establish legally enforceable responsibilities. Instead, guidances describe the FDA'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 FDA's guidances means that something is suggested or recommended, but not required.

이 가이드 문서를 포함한 FDA의 가이드 문서들은 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. 서론(INTRODUCTION)

Products labeled as sterile are expected to be free from viable microbial contamination throughout the product's entire shelf life or dating period. For products labeled as sterile, we consider sterility to be a stability characteristic. As a result, the stability protocol should include confirmation of continuing sterility throughout the product's shelf life or dating period. The minimum sterility testing generally performed as a component of the stability protocol for sterile products is at the initial time point (release) and final testing interval (i.e., expiration). Additional testing is often performed at appropriate intervals within this time period (e.g., annually). However, as discussed below sterility tests for the purpose of demonstrating continuing sterility have limitations, with respect to the method's reliability, accuracy, and the conclusions that may be derived from the results. Because of the limitations of sterility tests described below, sterility tests are not recommended as a component of a stability program for confirming the continued sterility throughout a product's shelf life or dating period. Alternative methods may be more reliable in confirming the integrity of the container and closure system as a component of the stability protocol for sterile products.

무균으로 표시된 제품은 유효기간 또는 사용기간 동안 미생물 오염이 없어야 할 것이다. 무균으로 표시된 제품인 경우, 무균성을 안정성 특성으로 간주한다. 그러므로 제품 유효기간 또는 사용기간 동안 지속적인 무균성 확인이 안정성 프로토콜에 포함되어야 한다. 일반적으로 무균 제품 안정성 프로토콜에 의거하여 최소한 초기 시점(출하 승인 시점)과 마지막 시점(즉, 유효기간 만료 시점)에 무균 시험을 실시한다. 그 사이에 적절한 주기로 추가 시험을 실시하기도 한다(예, 매년). 하지만 아래에서 설명하는 바와 같이, 지속적 무균성 증명 목적의 무균 시험은 시험 방법의 신뢰성과 정확성, 그리고 결과를 통해 도출되는 결론과 관련하여 한계를 갖고 있다. 아래에 기술된 무균 시험의 한계 때문에, 제품 유효기간 또는 사용기간 동안 지속적 무균성 확인을 위한 방법으로써 무균 시험을 안정성 프로그램의 일부로 채택하는 것을 권고하지 않는다. 용기 마개 시스템의 완전성을 확인하는

보다 신뢰성 있는 방법을 무균 제품의 안정성 프로토콜에 포함시켜 실시할 수 있다.

This guidance document does not suggest specific test methods and acceptance criteria (except for references to USP methods), nor does it provide comprehensive lists of tests. You should determine these details based on good scientific principles for each specific container and closure system taking into consideration particular product formulations and, where applicable, routes of administration.

이 가이드 문서는 특정 시험 방법과 허용 기준(USP 방법을 채택한 경우 제외)을 제시하지 않으며, 포괄적인 시험 리스트를 제공하지도 않는다. 이러한 세부 사항은 해당되는 경우에 투여 경로와 제제 특성을 고려하여 용기 마개 시스템별로 충분한 과학적 근거에 따라 결정한다.

III. 용어 정의(DEFINITIONS)

The definitions presented here are for the purposes of this guidance only.

이 가이드 문서에 나오는 용어의 정의는 다음과 같다.

A *container and closure system* refers to the entirety of packaging components that together contain and protect the product.

"용기 마개 시스템"은 제품을 담고 제품을 보호하는 포장 자재 전체를 의미한다.

A *packaging component* means any single part of a container and closure system. Typical components are containers (e.g., ampules, vials, bottles), container liners, closures (e.g., screw caps, stoppers), closure liners, stopper overseals, container inner seals, administration ports (e.g., on large-volume parenterals), overwraps, administration accessories, and container labels.

"포장 자재"는 용기 마개 시스템을 구성하는 각 부분을 의미한다. 일반적으로 용기(예, 앰플, 바이알, 병), 용기 라이너, 마개(예, 스크루캡, 스톱퍼), 마개 라이너, 스톱퍼 오버실, 용기 내부 실, 투여 포트(예, LVP), 오버랩, 투여 액세서리, 용기 라벨이 이에 해당된다.

IV. 배경(BACKGROUND)

Sterility tests have long been used to verify that products maintain their sterility throughout the product's entire shelf life or dating period. However, sterility testing has scientific and

practical limitations, which are well known. Some of these are:

무균 시험은 제품 유효기간 또는 사용기간 동안 무균 상태가 유지되는지 확인하기 위해 오랫동안 실시되어 왔다. 그러나 무균 시험에는 과학적/실무적 한계가 있으며, 이와 같은 한계는 이미 잘 알려진 것이다. 예를 들어 다음과 같은 문제가 있다.

1. Sterility tests will only detect viable microorganisms present at the time of the test;
무균 시험은 시험 당시에 존재하는 활성 미생물만 검출한다.
2. Viable organisms present at the time of the test can only be detected if they are capable of growth in the specified culture media;
시험 당시에 존재하는 활성 미생물이 지정 배양 배지에서 증식할 수 있는 경우에만 검출된다.
3. Sterility tests may be subject to potential interference due to adventitious microbial contamination introduced at the time of testing, resulting in false positive readings;
and
시험 당시 유입된 외래성 미생물 오염 때문에 간섭을 받아 무균 시험 결과가 위양성으로 나올 수 있다.
4. Sterility tests are always destructive of the samples tested and do not offer the opportunity to reexamine the same samples in the event of either positive or negative findings.
무균 시험은 시험 검체를 파괴하는 방식으로 진행되며, 양성 또는 음성 결과가 나오더라도 동일한 검체를 다시 시험할 수 없다.

Some Centers of FDA have sought to address these shortcomings and communicated the information to you in the guidance document: "Guidance for Industry for the Submission Documentation for Sterilization Process Validation in Applications for Human and Veterinary Drug Products" (December 3, 1993, 58 FR 63996). Section V. A., page 16 of the guidance states:

FDA의 일부 센터는 이러한 문제를 해결하기 위한 방법을 모색했으며, 관련 정보를 정리해 "사람 및 동물 의약품 신청 문서 중 멸균 공정 밸리데이션 제출 문서"를 발행했다(1993년 12월 3일, 58 FR 63996). 이 가이드 문서 16페이지의 섹션 V.A.에 다음과 같이 기술되어 있다.

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. [...] As previously stated, sterility testing at the initial time point is not considered sufficient to demonstrate the microbial integrity of a container-closure system. [...].

유효 기간 전체에 걸쳐 용기 마개 시스템의 미생물 배리어 완전성 유지와 그에 따른 의약품 무균성 유지 능력이 증명되어야 한다. [...] 앞서 기술한 바와 같이, 초기 시점의 무균 시험은 용기 마개 시스템의 미생물 완전성을 증명하는데 충분하지 않다. [...]

In the Federal Register of July 10, 1996 (61 FR 36466), we published a notice regarding the final guideline entitled "Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products", prepared under the auspices of the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH Final Guideline).³ The ICH Final Guideline is intended to provide guidance to applicants regarding the type of stability studies that should be provided in support of marketing applications for biotechnological/biological products.⁴

³ For veterinary products, generally, see: VICH GL17, "Stability Testing of New Biotechnological/Biological Veterinary Medicinal Products," 66 FR 19177, April 13, 2001, and VICH GL3(R), "Stability Testing of New Veterinary Drug Substances and Medicinal Products (Revision)," 71 FR 19525, April 14, 2006.

동물 의약품은 VICH GL17 "새로운 생명공학/생물학적 동물 의약품 안정성 시험"(66 FR 19177, 2001년 4월 13일)과 VICH GL3(R) "새로운 동물 원료의약품 및 완제의약품 안정성 시험(개정)"(71 FR 19525, 2006년 4월 14일)을 참조한다.

⁴ The ICH Final Guideline is intended to supplement the tripartite ICH guideline entitled, "Stability Testing of New Drug Substances and Products," the notice for which is published in the Federal Register of September 22, 1994 (59 FR 48754). This guideline reflects formal scientific principles for stability testing of human drugs, and provides a general indication of the information to be generated on product stability, but leaves sufficient flexibility to encompass the variety of different practical approaches required for specific scientific situations and characteristics of the materials being evaluated.

ICH 최종 가이드라인은 "새로운 원료의약품과 완제의약품의 안정성 시험" 가이드라인을 보완한 것이며, 1994년 9월 22일자 연방관보로 발표되었다(59 FR

FDA는 1996년 7월 10일자 연방관보(61 FR 36466)를 통해 "생명 공학 제품의 품질: 생명

48754). 이 가이드라인은 사람 의약품의 안정성 시험과 관련된 과학적 원칙을 반영한 것이며, 제품 안정성과 관련하여 생산해야 할 정보를 전반적으로 제시한다. 하지만 평가 대상 물품의 특성과 구체적인 과학적 상황을 감안하여 다른 방식을 채택할 수 있는 충분한 유연성을 인정한다.

A revision of the September 22, 1994, ICH guideline with the same title (Q1A (R)) (66 FR 56332, November 7, 2001) was issued to add information to certain sections and to provide clarification to other sections. The most important changes were as follows: (1) stress testing of the drug substance was moved from the glossary to the main text; (2) the text on test procedures was made consistent with ICH guidance "Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances" (65 FR 83041, December 29, 2000)), and relevant cross-references to other ICH guidelines were introduced; (3) the text on testing frequency was amended for accelerated testing conditions; (4) storage conditions are described in more detail, and testing at low temperature and testing of aqueous liquids in semipermeable containers are specifically addressed; (5) the postapproval commitment is clearly described; and (6) the guidance was made editorially consistent. A second revision of the guideline, "Guidance for Industry Q1A (R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products," (68 FR 65717, November 21, 2003) was issued to harmonize intermediate storage conditions for zones I and II with long-term storage conditions for zones III and IV.

1994년 9월 22일에 동일한 제목의 ICH 가이드라인 개정판(Q1A(R))(66 FR 56332, 2001년 11월 7일)이 발행되었는데, 일부 섹션의 정보가 추가되었고 일부 섹션은 의미를 보다 명확히 했다. 주요 변경 사항은 다음과 같다. (1) 원료의약품 가속 시험을 용어 정의에서 본문으로 옮겼다. (2) 시험 절차를 ICH 가이드라인 "Q6A 규격: 새로운 원료의약품과 새로운 완제의약품의 시험 절차와 허용 기준: 화학 성분"(65 FR 83041, 2000년 12월 29일)에 맞춰 수정했고 다른 ICH 가이드라인의 상호 참조 정보를 포함시켰다. (3) 가속 시험 조건의 시험 주기를 수정했다. (4) 보관 조건을 더 자세하게 기술했고, 반투성 용기에 포장된 수성 액체 시험과 저온 시험을 구체적으로 다루었다. (5) 승인 이후 서약 기준을 명확히 기술했다. (6) 편집 일관성이 확보되도록 했다. I/II 지역의 중간 보관 조건과 III/IV 지역의 장기 보관 조건을 조화시키기 위하여, "Q1A(R2) 새로운 원료의약품과 완제의약품의 안정성 시험"(68 FR 65717, 2003년 11월 21일)을 다시 개정했다.

공학/생물학적 제품의 안정성 시험"이라는 ICH 최종 가이드 문서를 발표했다. ICH 최종 가이드 문서는 생명 공학/생물학적 제품의 판매 신청 시에 제공해야 하는 안정성 시험 종류에 관하여 신청업체에게 가이드라인을 제공하기 위한 것이다.

V. 대체 방법(ALTERNATIVES)

Alternatives to sterility testing as part of the stability protocol, such as replacing the sterility test with container and closure system integrity testing, might include any properly validated physical or chemical container and closure system integrity test (e.g., bubble tests, pressure/vacuum decay, trace gas permeation/leak tests, dye penetration tests, seal force or electrical conductivity and capacitance tests, etc.), or microbiological container and closure system integrity tests (e.g., microbial challenge or immersion tests). Such tests may be more useful than sterility testing in demonstrating the potential for product contamination over the product's shelf life or dating period. The advantages of using such container and closure system integrity tests in lieu of sterility tests in the stability protocol for sterile products include:

안정성 프로토콜에 포함시킬 무균 시험의 대체 방법(예, 무균 시험을 용기 마개 완전성 시험으로 대체)으로는 적절하게 밸리데이션된 물리적 또는 화학적 용기 및 마개 시스템 완전성 시험(예, 버블 테스트, 압력/진공 감소, 미량 가스 투과/누출 시험, 염색액 침투 시험, 밀봉력 또는 전기 전도도, 커패시턴스 시험 등)이나 미생물학적 용기 마개 시스템 완전성 시험(예, 미생물 챌린지 또는 침지 시험)이 있다. 이와 같은 시험은 제품 유효기간 또는 사용기간 동안 제품 오염 가능성을 확인하는데 무균 시험보다 더 유용할 수 있다. 무균 제품의 안정성 프로토콜에 무균 시험 대신 이러한 용기 마개 시스템 완전성 시험을 포함시켜 실시하는 경우의 이점은 다음과 같다.

1. Such alternate methods may detect a breach of the container and/or closure system prior to product contamination;
이와 같은 대체 방법은 제품 오염이 발생하기 전에 용기 및/또는 마개 시스템의 훼손을 찾아낼 수 있다.
2. Some of the alternate methods used to evaluate container and closure integrity can conserve samples that may be used for other stability tests;
용기 마개 완전성을 평가하는 대체 방법 가운데 일부는 검체를 파괴하지 않으므로 다른 안정성 시험에 검체를 다시 사용할 수 있다.

3. Alternative test methods may require less time than sterility test methods which require at least seven days incubation; and
대체 시험 방법은 최소 7일간 배양해야 하는 무균 시험 방법보다 시간이 덜 걸린다.
4. The potential for false positive results may be reduced with some alternative test methods when compared to sterility tests.
일부 대체 시험 방법은 무균 시험과 비교하여 위양성 결과가 발생할 가능성이 더 적다.

Occasionally, applicants have proposed the use of a preservative effectiveness test in lieu of the appropriate sterility test for products containing antimicrobial preservatives. However, these tests only measure the effectiveness of preservatives against a panel of five different test organisms. This method cannot confirm product sterility since it does not confirm the presence or absence of contamination, but rather only demonstrates the microbiological effectiveness of the preservative system against the five test organisms in question. For these reasons, preservative effectiveness tests are not acceptable alternative tests for monitoring container and closure system integrity or for demonstrating maintenance of sterility. However, such tests are appropriate to perform as part of the stability protocol on multi-dose containers at the end of the product's shelf life or dating period, to verify antimicrobial preservative effectiveness and preservative content.

항미생물 보존제를 함유한 제품인 경우에 무균 시험을 대신하여 보존제 효능 시험을 제시한 신청업체도 있었다. 하지만 이 시험은 5개 미생물만 상대로 보존제의 효능을 평가하는 것이다. 이 방법은 오염의 존재 또는 부재를 확인하지 못하고 5개 미생물을 상대로 보존제 시스템의 미생물학적 효능을 증명하는 것이므로, 제품 무균성을 확인할 수 없다. 이러한 이유로 보존제 효능 시험은 용기 마개 시스템의 완전성을 모니터링하거나 무균성 유지를 증명하는 대체 방법으로 인정할 수 없다. 하지만 다용량 제품의 안정성 시험 시에 제품 유효기간 또는 사용기간 종료 시점에 이 시험을 실시하여, 항미생물 보존제 효능과 보존제 함량을 확인할 필요가 있다.

VI. 시행(IMPLEMENTATION)

When seeking to implement container and closure system integrity testing as an alternative to sterility testing as a component of the stability protocol for sterile products, we

recommend that you consider the following:

무균 제품 안정성 프로토콜에 무균 시험을 대신하여 용기 마개 시스템 완전성 시험을 포함시켜 실시하고자 한다면, 다음 사항을 검토할 필요가 있다.

1. A container and closure system integrity test may replace sterility testing in a stability program at time points other than the product sterility test prior to release;
용기 마개 시스템 완전성 시험은 안정성 프로그램 가운데 출하 승인 이전의 제품 무균 시험을 제외한 다른 시점의 무균 시험을 대체할 수 있다.
2. Container and closure system integrity tests do not replace sterility testing methods for product sterility testing prior to release;
용기 마개 시스템 완전성 시험은 출하 승인 이전의 제품 무균성 검사를 위한 무균 시험 방법을 대체하지 못한다.
3. Any validated container and closure system integrity test method should be acceptable provided the method uses analytical detection techniques appropriate to the method and is compatible with the specific product being tested. A test method is adequately validated if it has been proven through scientifically accepted studies to be capable of detecting a breach in container and closure system integrity; and
밸리데이션된 용기 마개 시스템 완전성 시험 방법이어야 한다. 다만 적절한 분석 검출 기법을 채택하고 시험 대상 제품에 맞는 것이어야 한다. 과학적으로 인정되는 시험을 통해 용기 마개 시스템 완전성의 결함을 감지할 수 있는 것으로 증명된 시험 방법이어야 적절하게 밸리데이션되었다고 볼 수 있다.
4. An appropriate container and closure system integrity test should be conducted annually and at expiration, or as otherwise required by applicable regulations.
적절한 용기 마개 시스템 완전성 시험을 매년, 그리고 유효기간 만료 시점에 실시하며, 또는 해당 규정에서 요구하는 바에 따라 실시한다.

VII. 신청 문서 제출(APPLICATION SUBMISSION)

For new marketing applications for sterile products, we recommend that you include container and closure system integrity tests in your stability protocol. Pending new marketing applications may be amended prior to approval.

무균 제품의 판매 신청 문서를 제출할 때, 용기 마개 시스템 완전성 시험을 안정성 프로토콜에 포함시킬 것을 권고한다. 판매 신청 문서를 이미 제출하여 심사 중인 경우에는, 승인에 앞서 변경하여 제출할 수 있다.

If you wish to incorporate a validated container and closure system integrity test to demonstrate the continued capability of containers to maintain sterility for an approved product,⁵ you must submit the appropriate application supplement, as follows:

승인 받은 제품인 경우에 용기의 지속적인 무균성 유지 능력을 증명하기 위해 밸리데이션된 용기 마개 시스템 완전성 시험을 포함시키고자 한다면, 다음과 같이 적절한 변경 신청 문서를 제출한다.

Human drugs: Submit methods and data labeled "Special Supplement - Changes Being Effected" for new and abbreviated new drug applications under § 314.70.

사람 의약품: NDA와 ANDA인 경우에 § 314.70에 따라 "특별 변경 - CBE"로 데이터와 방법을 제출한다.

Animal drugs: Submit methods and data as "Supplement - Changes Being Effected" under § 514.8.

동물 의약품: § 514.8에 따라 "변경 - CBE"로 데이터와 방법을 제출한다.

Biological products: Submit a supplement with proper validation data in support of the proposed change as a "Supplement - Changes Being Effected" under § 601.12.

생물학적 제품: § 601.12에 따라 "변경 - CBE"로 예정 변경을 뒷받침하는 적절한 밸리데이션 데이터와 변경 신청 문서를 제출한다.

⁵ As previously mentioned, if you currently perform sterility testing as a stability-indicating test as part of a stability protocol, you may continue to do so. Also, if your product is approved for an alternative to sterility testing as a component of your stability protocol, this document is not intended to impose additional testing requirements.

앞서 설명한 바와 같이, 현재 안정성 프로토콜에 의거하여 안정성 지시성 시험으로 무균 시험을 하고 있다면, 계속 그렇게 진행할 수 있다. 또한 안정성 프로토콜에 무균 시험의 대체 방법을 포함시켜 승인 받은 제품이라면, 이 문서는 추가적인 시험 기준을 부과하기 위한 것이 아니다.

Medical devices: Submit a PMA supplement with proper validation data in support of the proposed change under § 814.39.

의료 기기: § 814.39에 따라 예정 변경을 뒷받침하는 적절한 밸리데이션 데이터와 PMA 변경 신청 문서를 제출한다.

You should include in your application supplement a discussion of what the test method evaluates and how it is applicable to microbial integrity. You should select methods that are appropriate to the product in question, and validate all test methods. Validation of particular methods should be specific to the product container and closure system or product type. Several alternative container and closure system integrity test methods exist, as described above. We encourage you to develop innovative methods of testing the integrity of specific container and closure systems.

변경 신청 문서에 시험 방법이 무엇을 평가하고 미생물학적 완전성에 어떻게 적용되는지 기술한다. 해당 제품에 적절한 방법을 선정하고 모든 시험 방법을 밸리데이션한다. 제품 용기 및 마개 시스템이나 제품 유형에 맞는 특이적인 방식으로 밸리데이션을 실시한다. 앞서 설명한 바와 같이 다양한 대체 용기 마개 시스템 완전성 시험 방법이 있다. 해당 용기 마개 시스템의 완전성을 시험하는 혁신적인 방법을 개발할 것을 권고한다.

The use of media-filled containers is generally acceptable for initial validation studies. It may be acceptable to use media-filled containers instead of product-filled containers for testing during the product's shelf life or dating period, if the product contains a material, such as a preservative, which would bias the results of the container and closure system integrity test. If you propose to use media-filled containers for some or all of the testing, you should include data in your application supplement to support this request.

초기 밸리데이션 시험에는 배지 충전 용기를 사용하는 것도 인정된다. 용기 마개 시스템 완전성 시험 결과의 편향성을 유발할 수 있는 보존제 같은 성분이 함유된 제품이라면, 제품 충전 용기 대신 배지 충전 용기를 사용하여 유효기간 또는 사용기간 동안 시험하는 방법도 가능하다. 전체 또는 일부 시험에 배지 충전 용기를 사용하고자 한다면, 이를 뒷받침하는 데이터를 변경 신청 문서에 포함시킨다.

If you manufacture a number of products that use the same type of container and closure system, you may validate your integrity test method using a bracketing matrix.⁶ It is not

⁶ See ICH guidance "Q1D Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products" (68 FR 2339, January 16, 2003).

necessary to perform validation studies on each product.

동일한 유형의 용기 마개 시스템을 사용하는 제품을 많이 제조한다면, 브래킷 매트릭스 방식으로 완전성 시험 방법을 밸리데이션할 수도 있다. 제품 각각에 대하여 밸리데이션 시험을 할 필요는 없다.

The number of samples to be tested should be statistically appropriate. Samples which pass container and closure system integrity testing may be further utilized in the stability testing for that specific test period or interval; however, the test should be non-destructive and the sample unaltered by the container and closure testing method itself. Samples should not, however, be tested for container and closure system integrity at one time interval (e.g., 12 months), and then stored for further stability testing at later time periods (e.g., 24 months).

시험 대상 검체의 수는 통계적으로 적절해야 한다. 용기 마개 시스템 완전성 시험을 통과한 검체는 특정 시험 기간/주기의 안정성 시험에 사용할 수 있다. 하지만 용기 마개 시스템 완전성 시험 방법이 비파괴적 방법이고 검체가 용기 마개 시험 방법 자체에 의해 변형되지 않아야 한다. 하지만 특정 시험 시점(예, 12개월)에 용기 마개 시스템 완전성 시험을 하고, 보관했다가 나중에(예, 24개월 시점) 안정성 시험에 사용해서는 안 된다.

ICH 가이드 문서 "Q1D 새로운 원료의약품과 완제의약품의 안정성 시험을 위한 브래킷 방법과 매트릭스 방법"(68 FR 2339, 2003년 1월 16일) 참조.
