

终端灭菌产品实施参数放行的相关申报资料要求

2008 年 8 月 美国 FDA 发布草案

2009 年 6 月 药审中心组织翻译

惠氏制药有限公司翻译

北核协会审核

药审中心最终核准

目 录

I. 前言.....	1
II. 背景.....	2
III. 用于参数豁免的申报资料的内容.....	2
A. 终端灭菌循环的控制策略.....	3
B. 风险评价、对工艺的理解以及事先的认知.....	3
C. 供参数豁免使用的文件.....	4
IV. 资料撰写要求.....	5
V. 参考文献.....	5

终端灭菌产品实施参数放行的相关申报资料要求

I.前言

本指导原则就申请人在提交新药申请（new drug application，NDA）、仿制药申请（abbreviated new drug application，ANDA）、新动物药品申请（New animal drug application，NADA）、简化新动物药品申请（abbreviated new animal drug application，ANADA）、生物制品执照申请（biologics license application，BLA）、或补充申请或其它上市后报告时提交的申报资料中用于申请采用湿热处理进行终端灭菌的无菌产品的参数放行的支持资料部分中将包括的内容提出相关的建议。

目前，FDA要求无菌产品在放行至市场中前应符合规定的无菌程度的要求。在多数情况下，通过对每一批成品抽样进行无菌检查来使批量产品出厂的要求得到满足。参数豁免被定义为“当证实灭菌工艺的控制，能够使用规定的严格的工艺过程控制来替代无菌检查，满足21 CFR 211.165(a), and 211.167(a)中的规定时，所采用的一种无菌保证豁免程序。根据该思路，终端灭菌产品的上市豁免可以满足规定的灭菌工艺参数为根据而进行，而不一定要按照批准的方法进行无菌检验。与无菌检查的抽检结果相比，符合参数豁免工艺的要求，可以提供更高的无菌保证。

本指导原则不提供与进行湿热灭菌工艺的验收/验证以及效果考察的过程、研究及数据相关的信息。本指导原则同时也不提供有关无菌保证验证程序的相关信息。但是，您可在“人用和兽用药品申请时提交灭菌工艺验证文件的指导原则”中寻找到与此类议题相关的信息。在21 CFR 211.100，特别是在针对无菌产品的 21 CFR 211.113(b)中可查阅到CGMP对工艺验证的要求。

本指导原则可能也同时适用于采用其它的可能适合参数豁免的终端灭菌工艺进行灭菌的产品，诸如放射灭菌。我们建议通过与审评部门的讨论来确定本指导原则中有关申报资料和详细内容的规定的适用程度。包括本指导原则在内的FDA的指导原则文件均不具有法律效力。除非某些管理或实际工作需要而引用了指导原则内容，指导原则介绍的是管理机构目前对某一问题的想法并应仅作为建议参考。在管理机构的指导原则中使用的“should”（应该）这一词语的含义是指建议或推荐的某些事情，而非“要求”的内容（require）。

II. 背景

由于下列原因，认为通过自每一批成品中抽样进行无菌检查的方法来检测该批产品的污染情况的能力有限：（1）供检验使用的样品数量有限，因此限制了检测法发捕捉到分散在大量产品中的微生物的能力；（2）培养基并非对所有潜在的微生物都具有孵化培养能力。常规情况下，这些检验仅检测到在工艺中可能导致多数产品受到污染的大的失误。但是，来自某一经过验证的终端灭菌工艺的工艺过程控制数据，可提供与产品无菌有关的更准确的信息，因为在任一药品的单位包装中药品带菌量在灭菌工艺中存活的可能性为“小于百万分之一”。

参数豁免允许药品制造商采用对结果鉴定的工艺参数的控制使用的限度要求，替代自成品中抽样进行无菌检查的方式来作为出厂标准。这些参数被称为关键参数，它们对灭菌工艺的成功十分关键，且是依据对工艺、产品、灭菌工艺对产品自身的影响、以及与产品相关的微生物情况的深度认知而选择的。每批产品的参数豁免是依据记录的各个关键参数的控制数据来进行的，去除了自成品中抽样进行检验的要求。

证实灭菌周期已出现且关键参数均符合标准的每一负荷，包含灭菌负荷监控物（*sterilization load monitor*），监控物可以是化学指示剂，也可以是生物指示剂。灭菌负荷监控物均被摆放到载物设备的规定的位置，摆放位点依据研发和验证数据的评价结果而确定。

安放灭菌负荷监控物可以直接测量灭菌效果，也可以是间接灭菌效果测量系统；但应首选直接测量。当论证控制状态的无菌保障方案联合使用时，这两种方法的任何一个均能满足CGMP对实验室测试的要求。

为保证人用药及兽药的灭菌工艺的控制，FDA的审评人员、法规检查人员、以及现场检查员通力合作进行了参数豁免程序的科学评价。在某一批准的申请或补充申请中包括的信息应受到CGMP的约束并接受检查。

自1985年以来，FDA已经接受了采用湿热灭菌法进行终端灭菌的产品使用的参数豁免的操作规范。在ICH Q6A中对参数豁免进行了介绍，且该指导原则以得到美国、欧盟和日本的管理机构和/或药厂的认可。

III. 用于参数豁免的申报资料的内容

为获得参数豁免相关的批准，药厂需要向FDA提交申请。参数豁免操作规范的批准是基于对申请人拟定的关键工艺参数及其控制方法的评价。如常规一样FDA要求上市产品遵守CGMP的规定。

该评价的一部分，是要证明制造工艺的终端灭菌周期的可靠性、微生物学控制及监测的可靠性，以及生产周期参数可被控制在经过验证的限度内的可靠性等。用于申请参数豁免的药品个体的终端灭菌工艺应与在已批准的申请中的相同。同时，对于原始申请，应按照“人用和兽用药品申请时提交灭菌工艺验证文件的指导原则”进行验证。

FDA对参数豁免程序的审批，将依据企业如何合理解释无菌情况的风险。在申请中，应同时提供，包括现行用于终端灭菌周期的控制策略的风险评价结果、这些策略可能无法保证无菌的风险、以及先前的制造经验和认知等的相关说明。

A. 用于终端灭菌周期的控制策略：

控制策略应能确保同时达到参数豁免过程的限度要求及终端灭菌周期的限度要求，以便可保证产品的无菌。控制策略包括：

- 用于监测的实施方法的合理性，针对产品豁免周期所使用的终端灭菌工艺的控制（关键工艺参数）合理性；
- 关键工艺参数的选择的合理性；
- 针对参数豁免的限度要求的概述
- 对作为参数豁免程序的一部分的药品和容器-密闭系统（根据需要，可包括外包装）的描述；
- 拟采用的生产中的产品装载模式方式的概述，同时提供该装载模式符合经过验证的终端灭菌周期限度要求的确认，或提供自最近一次获得批准及验证后没有发生变化的声明；
- 灭菌前产品和组份的微生物监测方案的介绍，其中重点说明在产品中的孢子检测以及产品生物负载的耐热性，或提供自最近一次获得批准及验证后该方案没有发生变化的声明；

如果您考虑引用先前提交的信息来达到这些要求，应包括能够使管理机构找到相应信息的引用资料文档的名称、申请号、卷号和页码等。

B. 风险评价、对工艺的理解以及事先的认知：

成功的参数豁免系统应以无菌保证程序的控制策略的可靠性为基础。我们建议您的风险评价应重点关注于当每一批中的每一个单位包装的产品的无菌无法达到时的风险的分析。风险评价应包括下列内容：

- 终端灭菌周期在批准及经过验证的限度内的能力的一致性

- 针对初次提交的申请在以下几方面做出的任何改变化进行讨论：1）生产的终端灭菌周期（如不能低于已经建立的最低限度，但是如有相应的稳定性研究数据来支持，上限可以提高）；2）灭菌时的装载方式；3）容器-密闭系统（包括外包装）。同时应提供这些变化对无菌风险的评价。

- 相关或相似产品（以及容器-密闭系统）有关的经验，无菌的总体风险、以及您已经采取的用于判定和控制这些风险的步骤；

- 有关您已经了解的采用参数豁免的药品相关的所有知识以及与生产和检验经验的讨论。

C.用于参数放行的申报资料：

在您提交的申报资料中应包括以下针对拟采用的参数放行工艺的信息：

- 提供供现行终端灭菌周期批准时提交的申请/补充申请编号，包括批准日期。

- 拟采用参数豁免的产品使用的关键工艺参数的范围（用于产品豁免的必须的工艺 / 周期参数），包括这些关键参数的上限和下限。关键工艺参数应在经过验证和批准的用于申报产品的无菌保证的限度范围内。

- 须知参数豁免系统是主要的出厂豁免方法，且来自成品抽样的检验结果将不会被用来驳回参数豁免系统的结果。当出现不符合参数豁免关键参数的情况时，该次灭菌处理的所有样品将被QA拒绝，除非有供再次灭菌使用的补救办法该批产品将不被豁免。在此列情况下，稳定性和容器密闭系统的问题也会成为关联问题。

- 须知不管使用何种出厂检验技术，按照确定的供无菌检查用的检验方法（如药典收载方法或CFR）对任何菌株进行检验都必须符合无菌的要求（诸如稳定性研究或上市后调查的检验）。

- 在灭菌负荷监测物的介绍中应包括如下说明：1）拟采用的监测物的类型；2）安放的监测物如何使用和分析；3）监测物对什么功能进行测量；4）监测物的摆放位置的合理性。另外，对于间接监测物，我们建议您提供一个按照国际标准组织 (ISO)文件11140（具体见章节V，参考文献2）中规定的方式对您使用的间接指示剂的类别的修订说明。

- 对每个接受参数豁免的药品的放行使用的检验报告的修订，以提示现已采用参数豁免为无菌的要求提供保证。我们推荐在检验报告中提供SOP的参考目录或

参数放行限度要求的概述，以将产品豁免标准与申请中的说明联系起来。

IV. 文件提交要求：

在某一原始申请的申报资料中申请采用参数豁免时，申请应包括与灭菌工艺验证信息及产品豁免标准同时提交的针对参数豁免的信息。当作为某一已获得批准的申请的变更而申请时，可以按照21 CFR 314.70, 21 CFR 601.12, 或 21 CFR 514.8(b)(2)的规定按补充申请提交参数豁免的申请。

除非与FDA达成其它的一致（例如，对比性方案），要求参数放行在实施前必须得到批准。如果您已经具有在相同的生产地点使用相同的灭菌周期下采用参数豁免的经验，同时拟定的药品制剂工艺适合相同的供参数豁免使用的验证方案（如，容器密闭系统、装载模式、周期工艺参数、周期限度要求等），您可通过一份单独的报告(21 CFR 314.81(b)(3)(ii)) 或年度报告 (21 CFR 514.8 (b)(4))来满足文件要求。

V. 参考文献：

1. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Product (EMA); Committee for Proprietary Medicinal Products: Note for Guidance on Parametric Release, February 2001, CPMP/QWP/3015/99. Internet address: <http://www.emea.europa.eu>
2. International Standards Organization (ISO) 11140. Sterilization of Health Care Products-Chemical Indicators. 2005, ISO, Geneva, Switzerland.
3. PDA Journal of GMP and Validation in Japan, Parametric Release for Moist Heated Pharmaceutical Products in Japan, Tsuguo Sasaki, Volume 4, Number 1 (2002).
4. Pharmaceutical Inspection Convention/Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S): Guidance on Parametric Release, September 2007. Internet address: <http://www.picscheme.org>.
5. United States Pharmacopeia (USP), General Chapter <71> Sterility Tests.
6. FDA Compliance Policy Guide (CPG) 460.800.