**行业指南**

**容器和密封系统完好性试验替代无菌试验为无菌产品稳定性方案的一部分**

针对本指南内容的问题，请致电CBER合规与生物制剂质量办公室，电话：301-827-3031；CDER制药科学办公室，电话：301-796-1228；CDRH器械评价办公室，电话：240-276-3747；或CVM新药动物药品评价办公室，电话：301-827-6963。

**美国卫生和人类服务署**

**食品药品监督管理局**

**生物制剂评价和研究中心药品评价和研究中心器械和放射卫生中心兽医医学中心**

**2008年2月**

**行业指南**

**容器和密封系统完好性试验替代无菌试验为无菌产品稳定性方案的一部分**

*本指南的附加副本可从以下地址获得：*

*交流、培训和制造商援助办公室，HFM-40*

*生物制剂评价和研究中心*

*食品药品监督管理局*

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

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

*电话：800-835-4709或301-827-1800*

*或*

培训和交流办公室

药品信息司，HFD-240

药品评价和研究中心

食品药品监督管理局

*5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20857*

*电话：301-827-4573*

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

*或*

*小型制造商、国际和消费者援助司（DSMICA），HFZ-220*

*器械和放射卫生中心*

*食品药品监督管理局*

*5600Piccard Drive, Rockville, MD 20850*

*电话：800-638-2041*

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

*电子邮箱：[Dsmica@cdrh.fda.gov](mailto:dsmica@cdrh.fda.gov)*

*传真：240-276-3151*

*或*

交流工作人员，HFV-12

*兽医医学中心（CVM）*

*食品药品监督管理局*

*7519 Standish Place*

*Rockville，MD 20855*

*网址：<http://www.fda.gov/cvm/guidance/published.htm>*

目录

[I. 目的和范围 1](#_Toc495675628)

[II. 引言 2](#_Toc495675629)

[III. 定义 3](#_Toc495675630)

[IV. 背景 3](#_Toc495675631)

[V. 替代方法 4](#_Toc495675632)

[VI. 实施 5](#_Toc495675633)

[VII. 提交申请 5](#_Toc495675634)

**行业指南[[1]](#footnote-0)**

**容器和密封系统完好性试验替代无菌试验为无菌产品稳定性方案的一部分**

|  |
| --- |
| *本指南代表食品药品监督管理局（FDA）对此主题的最新见解。其不会为任何人创造或赋予任何权利，也不对FDA或公众具有约束力。如果替代方法满足适用的法律、法规的要求，可以使用替代方法。如果贵公司希望讨论一种替代方法，请联系合适的FDA工作人员。如果贵公司无法确定适当的FDA工作人员，请拨打本指南标题页上列出的合适的电话号码。* |

# 目的和范围

本指导性文件旨在为制造商提供无菌试验方法之外用于确定容器和密封系统完好性试验作为无菌生物制剂、人类和动物药品和医疗器械稳定性方案一部分的建议。本指导性文件最终确定了1998年1月发布的具有相同标题的指南草案（1998年1月28日，63联邦公报（FR）4272）。

无菌药品和生物制剂制造商必须对每个批次或批号（视具体情况而定）进行测试，以确保研究产品符合无菌要求。21 CFR 211.167（a）；21 CFR 610.12.此类药品和生物制剂也应符合稳定性试验要求。21 CFR 211.166.稳定性试验要求包括保持用于评估稳定性特性的书面试验程序。医疗器械制造商必须验证此类过程，包括无菌器械灭菌。21 CFR 820.75稳定性试验应属于此类器械设计确认的一部分。人类用体外诊断产品需要标有稳定性信息。21 CFR 809.10.对于标记为无菌的产品，本机构认为无菌是一种稳定性特性。

稳定性试验可提供物质或产品质量如何在各种环境因素（如温度、湿度和光照）的影响下随时间变化的证据，从而允许确定或修改所推荐的存储条件、复试周期、保质期或有效期（视具体情况而定）。[[2]](#footnote-1)本指导性文件仅适用于替换稳定性书面试验程序（本指南中称为“稳定性方案”）中使用适当容器和密封系统进行的无菌试验，并就用于支持容器可持续保持无菌的无菌试验替代方法提供建议。

本指导性文件不适用于在发布前产品无菌试验中使用的无菌试验方法，因为容器和密封系统完好性试验无法证明产品的初始无菌性。

本指导性文件提供的信息建议贵公司应在使用无菌试验替代方法确认容器和密封系统在整个产品的保质期或有效期中的完好性时考虑。本指导性文件中的建议适用于无菌生物制剂、人类和动物药品（包括研究和原料药）的批准前和批准后稳定性方案。对于医疗器械，本指导性文件中的建议适用于标记为无菌的器械稳定性方案。

如果贵公司目前正在执行无菌试验为稳定性方案中的稳定性指示试验，贵公司仍可继续进行此类操作。如果贵公司的产品已批准用于稳定性方案中的无菌试验替代方法，则本文档不会就其他试验要求提供建议。

FDA指导性文件，包括本指南在内，不构成具有法律强制力的责任。相反，指南表明了本审查机构对某一主题的最新见解，除非引用具体的法规或法律要求，否则只应视为建议。在本审查机构指南中使用词语“应”是指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

# 引言

标示为无菌的产品预期可在整个产品保质期或有效期内免受活性微生物污染。对于标记为无菌的产品，本机构认为无菌是一种稳定性特性。因此，稳定性方案应包括确认产品可在整个产品保质期或有效期内保持无菌。通常，作为无菌产品稳定性方案的一部分，至少应在初始时间点（发布）和最终试验间隔（即到期）进行无菌试验。其他所有通常应在该时期内（例如，每年）以适当间隔进行。但是，如下所述，用于证明持续保持无菌的无菌试验在方法可靠性、准确性和可能根据结果得出的结论方面存在局限性。由于无菌试验存在下述局限性，不推荐使用无菌试验作为用于确认产品可在整个产品保质期或有效期内保持无菌的稳定程序的一部分。确定容器和密封系统完好性时，作为无菌产品稳定性方案一部分替代方法的可靠性更高。

本指导性文件不提供具体试验方法和验收标准（除参考USP方法之外），也不提供此类试验的总体列表。贵公司应根据良好科学原则确定每个特定容器和密封系统的详细信息，同时应考虑到特定产品配方以及（如果适用）给药途径。

# 定义

本文档提供的定义仅适用于本指南。

容器和密封系统指用于包装和保护产品的全部包装组件。

包装组件指容器和密封系统的任何单一部件。典型组件包括容器（例如，安瓿瓶，药瓶，玻璃瓶），容器衬里，瓶盖（例如螺帽，限位块），瓶盖衬里，限位块外罩，容器内密封件，给药口（例如，大体积注射用药品），外包装，给药配件和容器标签。

# 背景

长期以来，通常使用无菌试验验证产品是否可在整个保质期或有效期中保持无菌。但众所周知，无菌试验具有一定科学和实践局限性。其中包括：

* + 1. 无菌试验仅可检测试验时存在的活性微生物；
    2. 如果微生物无法在规定培养基中生长，则试验时无法检测到所存在的活性微生物；
    3. 由于试验时可能引入外来微生物污染，无菌试验可能会受到潜在干扰，进而产生假阳性读数；以及
    4. 无菌试验通常会破坏受测样本，因此无法在发现阳性或阴性结果时再次对相同样本进行检查。

FDA的一些中心已设法解决此类缺点，并在以下指导性文件中将信息转达给贵公司：“行业指南，提交人类和兽用药品灭菌过程确认说明文件”（1993年12月3日，58 FR 63996）。该指南第16页，第V.A节声明：

应证明容器-密封系统保持其微生物屏障完好性以及使药品在整个保质期内保持无菌的能力。【...】如前所述，在初始时间点进行的无菌试验不足以证明容器-密封系统的微生物完好性。【…】。

在1996年7月10日的联邦公报（61 FR 36466）中，我们发布了关于指南“生物技术产品质量：生物技术/生物制剂稳定性试验”的通知，根据国际人类用药品注册技术要求协调会议编制（ICH最终指南）。[[3]](#footnote-2) ICH最终指南旨在为申请人提供关于支持生物技术/生物制剂上市申请的稳定性研究类型的指导。[[4]](#footnote-3)

# 替代方法

作为稳定性方案一部分的无菌试验替代方法（例如使用容器和密封系统完好性试验替代无菌试验）可能包括任何经过适当确定的物理或化学容器和密封系统完好性试验（例如气泡试验，压力/真空衰减，微量气体渗透/泄漏试验，染色渗透试验，密封力或电导率和电容试验等）或微生物容器和密封系统完好性试验（例如微生物挑战或浸没试验）。在证明产品可能在其保质期或有效期内受到污染时，此类试验可能比无菌试验更有用。在无菌产品稳定性方案中使用此类容器和密封系统完好性试验替代无菌试验的优点包括：

* + 1. 此类替代方法可以在产品污染之前检测容器和/或密封系统是否破裂；
    2. 用于评估容器和密封件完好性的一些替代方法可以节省样本，而此类样本可用于其他稳定性试验；
    3. 替代试验方法所需时间较无菌试验方法（至少需要培养7天）较短；以及
    4. 与无菌试验相比，一些替代试验方法可能会降低假阳性结果的可能性。

有些情况下，对于含有抗菌性防腐剂的产品，申请人提出使用防腐剂有效性试验替代适当无菌试验。但此类试验仅测量防腐剂对含有五种不同试验生物的试验组的有效性。此方法无法确认产品的无菌性，因为其无法确认是否存在污染物，且其仅证明防腐剂体系对研究中的五种试验生物的微生物有效性。因此，不可使用防腐剂有效性试验作为监控容器和密封系统完好性或证明产品可保持无菌的替代试验。然而，在产品保质期或有效期结束时，此类试验可作为多剂量容器稳定性方案的一部分，用于验证抗菌性防腐剂有效性和防腐剂含量。

# 实施

试图实施容器和密封系统完好性试验以作为无菌产品稳定性方案中的无菌试验替代方法时，本机构建议贵公司考虑以下内容：

* + 1. 除在发布前进行的产品无菌试验外，容器和密封系统完好性试验可以替代稳定性程序中的所有无菌试验；
    2. 容器和密封系统完好性试验不得替代发布前产品无菌试验中使用的无菌试验方法；
    3. 所有经确认的容器和密封系统完好性试验方法应该均可接受，但该方法应使用适用于该方法的分析检测技术，并与所测试的具体产品兼容。如果科学认可研究证明其能够检测容器和密封系统完好性是否破裂，则试验方法已充分验证；以及
    4. 应每年、在到期时或按照适用法规要求进行容器和密封系统完好性试验。

# 提交申请

对于新的无菌产品上市申请，本机构建议，贵公司应在稳定性方案中纳入容器和密封系统完好性试验。在批准之前，可修正未确定的新上市申请。

如果贵公司希望采用经确认的容器和密封系统完好性试验证明容器能够保持核准产品的无菌性，[[5]](#footnote-4)贵公司必须提交适当的申请补充材料，内容如下：

**人类药品：**对于新的和简缩的新药申请，应根据§314.70提交方法和数据并标有“特别补充材料 - 已生效更改”。

**动物药品：**根据§514.8提交方法和数据并标有“补充材料 - 已生效更改”。

**生物制剂：**根据§ 601.12提交补充材料和支持拟定更改的合适的确认数据，并标有“补充材料 - 已生效更改”。

**医疗器械：**根据§814.39提交PMA补充材料和支持拟定更改的合适的确认数据。

贵公司应在申请补充材料中讨论试验方法所评价的内容以及如何适用于微生物完好性。贵公司应选择适合研究产品的方法，并确认所有试验方法。特定方法的过程确认应特定于产品容器和密封系统或产品类型。存在若干替代容器和密封系统完好性的试验方法，如上所述。本机构鼓励贵公司开发用于测试特定容器和密封系统完好性的创新方法。

初步确认研究通常可以使用介质填充容器。如果产品含有防腐剂等材料，因为此类材料会使容器和密封系统完好性使用的结果出现偏差，因此在产品保质期和有效期内可以使用介质填充容器而不是产品填充容器。如果贵公司拟使用介质填充容器进行部分或全部试验，则贵公司应在申请补充材料中提供数据以支持此请求。

如果贵公司生产了若干使用相同类型的容器和密封系统的产品，则贵公司可以使用包围矩阵来确认贵公司的完好性试验方法。[[6]](#footnote-5)无需对每个产品进行确认研究。

待测样本数量应符合统计要求。通过容器和密封系统完好性试验的样本可以进一步用于该特定试验周期或间隔的稳定性试验；但是，试验不得具有破坏性，且样本不得被容器和密封试验方法本身改变。此外，不应在同一间隔（例如12个月）内测试样本的容器和密封系统完好性后存储样本用于在下一间隔（例如24个月）进行稳定性试验。



1. 本指导性文件由联合工作小组与生物制剂评价和研究中心、器械和放射卫生中心、药物评价和研究中心以及兽医医学中心的代表编制。 [↑](#footnote-ref-0)
2. 如21 CFR 600.3（l）所述，“有效期”是用于生物制剂的术语，“保质期”是用于其他药物的术语。 [↑](#footnote-ref-1)
3. 一般兽用产品请参见：VICH GL17“新型生物技术/生物兽用医疗产品稳定性试验”，66 FR 19177，2001年4月13日和VICH GL3“新型兽用药物物质和药用产品稳定性试验（修订版）”71 FR 19525，2006年4月14日。 [↑](#footnote-ref-2)
4. ICH最终指南旨在补充ICH指南“新型药物物质和产品稳定性试验”（一式三份），其通知于1994年9月22日在联邦公报（59 FR 48754）中发布。本指南表明了人类药物稳定性试验的正式科学原则，并提供了产品稳定性相关信息的一般指示，但其仍具有足够的灵活性，可涵盖特定科学情况和评价中材料特性所需的各种不同实际方法。

   发布了具有相同标题的1994年9月22日ICH指南（Q1A（R））（66 FR 56332，2001年11月7日）的修订版本，以向某些部分添加信息，并对其他部分进行说明。重要更改如下：（1）药物物质应力试验从术语表移至正文；（2）使试验程序文本符合ICH指南“Q6A规格：新型药物物质和新型药物产品上釉程序及验收标准：化学物质”（65 FR 83041，2000年12月29日）），并介绍了其他ICH指南的相关交叉引用；（3）修正了试验频率文本中的加速试验条件；（4）详细描述了存储条件，具体说明了低温试验和半透性容器中的含水液体试验；（5）明确描述了批准后义务；（6）确保指南在编辑方面一致。发布了指南“行业指南Q1A（R2），新型产品稳定性试验”（68 FR 65717，2003年11月21日）的第二版，以协调I和II区的中间存储条件与III区和IV区的长期存储条件。 [↑](#footnote-ref-3)
5. 如前所述，如果贵公司目前正在执行无菌试验以作为稳定性方案中的稳定性指示试验，贵公司仍可继续进行此类操作。此外，如果贵公司的产品已批准用于稳定性方案中的无菌试验替代方法，则本文档不会就其他试验要求提供建议。 [↑](#footnote-ref-4)
6. 请参见ICH指导“新型药物物质和产品稳定性试验的Q1D包围和矩阵设计”（68 FR 2339，2003年1月16日）。 [↑](#footnote-ref-5)