

Quality Considerations for Topical Ophthalmic Drug Products

Guidance for Industry

국소 안과 의약품의 품질 관련 고려 사항

DRAFT GUIDANCE

This guidance document is being distributed for comment purposes only.

Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 60 days of publication in the Federal Register of the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit electronic comments to <https://www.regulations.gov>. Submit written comments to the Dockets Management Staff (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the Federal Register.

For questions regarding this draft document, contact (CDER) Ranjani Prabhakara 240-402-4652.

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

December 2023
Pharmaceutical Quality/CMC

Revision 1

Quality Considerations for Topical Ophthalmic Drug Products

Guidance for Industry

국소 안과 의약품의 품질 관련 고려 사항

Additional copies are available from:

Office of Communications, Division of Drug Information

Center for Drug Evaluation and Research

Food and Drug Administration

10001 New Hampshire Ave., Hillandale Bldg., 4th Floor

Silver Spring, MD 20993-0002

Phone: 855-543-3784 or 301-796-3400; Fax: 301-431-6353

Email: druginfo@fda.hhs.gov

<https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugs>

U.S. Department of Health and Human Services

Food and Drug Administration

Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

December 2023

Pharmaceutical Quality/CMC

Revision 1

[목차]

- I. 서론(INTRODUCTION)
- II. 미생물학적 고려 사항(MICROBIOLOGICAL CONSIDERATIONS)
 - A. 제품 무균(Product Sterility)
 - B. 다회 용량 의약품(Multidose Drug Products)
- III. 불용성 이물(VISIBLE PARTICULATE MATTER)
- IV. 추출물과 유출물(EXTRACTABLES AND LEACHABLES)
 - A. 추출물 시험(Extractables Studies)
 - B. 유출물 시험(Leachables Studies)
 - C. 안전성 한계 수준(Safety Thresholds)
- V. 불순물과 분해산물(IMPURITIES AND DEGRADATION PRODUCTS)
 - A. NDA, ANDA, OTC 모노그래프 의약품(NDA, ANDA, and OTC Monograph Drugs)
 - B. BLAs
- VI. 품질 관리를 위한 체외 약물 방출/용출 시험(IN VITRO DRUG RELEASE/DISSOLUTION TESTING FOR QUALITY CONTROL)
- VII. CCS 디자인과 전달/제공 특성(CCS DESIGN AND DELIVERY AND DISPENSING CHARACTERISTICS)
 - A. CCS 디자인(CCS Design)
 - B. 전달 및 제공 특성(Delivery and Dispensing Characteristics)
- VIII. 안정성(STABILITY)
 - A. 보관 시 용기 방향(Container Orientation During Storage)
 - B. 수분 손실(Water Loss)
 - C. 유제와 현탁제의 동결/해동 시험(Freeze/Thaw Study for Emulsions and Suspensions)
 - D. 사용시 안정성 시험(In-Use Stability Studies)
- IX. 용어 정의(GLOSSARY)

Quality Considerations for Topical Ophthalmic Drug Products
Guidance for Industry¹

This draft guidance, when finalized, will represent the current thinking of the Food and Drug Administration (FDA or Agency) on this topic. It does not establish any rights for any person and is not binding on FDA or the public. You can use an alternative approach if it satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations. To discuss an alternative approach, contact the FDA staff responsible for this guidance as listed on the title page.

이 가이드 문서 초안이 마무리되면, 이 문서는 이 주제에 대한 FDA의 방침에 해당된다. 이 문서는 어느 누구에게 일체의 권리를 부여하지 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 문서의 표지에 기재된 바와 같이 이 가이드 문서를 책임지는 FDA 담당자에게 문의한다.

I. 서론(INTRODUCTION)

This guidance discusses certain quality considerations for ophthalmic drug products² (i.e., gels,

¹ This guidance has been prepared by the Office of Pharmaceutical Quality in the Center for Drug Evaluation and Research (CDER) at the Food and Drug Administration. FDA CDER의 OPQ가 이 가이드 문서를 작성했다.

² The term drug product, as used in this guidance, refers to drugs approved pursuant to new drug applications (NDAs) and abbreviated new drug applications (ANDAs) under section 505 of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act; 21 U.S.C. 355); biological products licensed under section 351(a) or (k) of the Public Health Service Act (PHS Act; 42 U.S.C. 262(a) or (k)) that are regulated as drugs; and other drugs that, while also subject to CGMP requirements, are not marketed pursuant to an approval or licensure, including products marketed pursuant to section 505G of the FD&C Act (often referred to as over-the-counter (OTC) monograph drugs) and drugs compounded by outsourcing facilities pursuant to section 503B of the FD&C Act. The term also encompasses such drugs or biological products when they are included as a constituent part of a combination product, as defined in FDA regulations at 21 CFR 3.2(e).

이 가이드 문서에서 "의약품"은 FD&C법 섹션 505(21 USC 355)에 따라 NDA와 ANDA 승인을 받은 의약품, PHS법 섹션 351(a) 또는 (k)(42 USC 262(a) 또는 (k))에 따라 허가를

ointments, creams, and liquid formulations such as solutions, suspensions, and emulsions) intended for topical delivery in and around the eye. Specifically, the guidance discusses:

눈과 눈 주변으로 국소 전달에 사용되는 안과 의약품(액제, 현탁제, 유제 등 액체 제제와 크림제, 연고제, 겔제)의 품질 관련 고려 사항을 이 가이드 문서에서 설명한다. 더 구체적으로 다음 사항을 이 가이드 문서에서 설명한다.

- Microbiological considerations.
미생물학적 고려 사항.
- Approaches to evaluating visible particulate matter, extractables and leachables, and impurities and degradation products.
불용성 이물, 추출물/유출물, 불순물/분해산물 평가 방법.
- Use of in vitro drug release/dissolution testing as an optional quality control strategy for certain ophthalmic dosage forms.
일부 안과 제제의 선택적 품질 관리 전략으로 체외 약물 방출/용출 시험 활용.
- Recommendations for design, delivery, and dispensing features of container closure systems (CCSs).³
용기 마개 시스템(CCS) 디자인, 전달, 제공 기능 관련 권고 사항.

받았고 의약품으로 규제되는 생물학적 제품, 그리고 FD&C법 섹션 505G에 따라 판매되는 제품을 포함하여 승인 또는 허가 절차를 거치지 않고 판매되지만 CGMP 기준이 적용되는 기타 의약품("OTC 모노그래프 의약품")과 FD&C법 섹션 503B에 따라 아웃소싱 시설에서 조제되는 의약품을 의미한다. 또한 21 CFR 3.2(e)의 FDA 규정에 정의된 복합 제품의 구성 부분에 해당되는 상기 의약품 또는 생물학적 제품도 포함된다.

³ Some ophthalmic products that are the subject of this guidance may be combination products (see 21 CFR 3.2). See section VII for more information. Contact the Office of Combination Products at Combination@fda.hhs.gov with questions regarding the classification of a specific product.

이 가이드 문서의 대상이 되는 안과 제품 가운데 일부는 복합 제품일 수 있다(21 CFR 3.2 참조). 자세한 사항은 섹션 VI를 참조한다. 특정 제품의 분류에 관해서는 OCP(Combination@fda.hhs.gov)에 문의한다.

- Recommendations for stability studies.
안정성 시험 권고 사항.

This guidance provides information regarding quality considerations for ophthalmic drug products consistent with the current good manufacturing practice (CGMP) requirements outlined in section 501(a)(2)(B) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act) and 21 CFR parts 210 and 211 for all drug products, part 601 for biological products, and part 4 for combination products.⁴ For ophthalmic drug products with a United States Pharmacopeia (USP) monograph, this guidance provides information about applicable criteria from the USP.⁵ This guidance also provides recommendations to industry on the documentation that should be submitted in the chemistry, manufacturing, and controls (CMC) section of new drug applications (NDAs), abbreviated new drug applications (ANDAs), and biologics license applications (BLAs), including BLAs for biosimilar and interchangeable biosimilar products.⁶ The CMC section of NDAs, ANDAs, and BLAs must be included as required by 21 CFR 314.50, 21 CFR 314.94, and 21 CFR part 601, respectively. Relevant records and other information that demonstrate compliance with CGMP requirements must be made available for FDA review during an inspection conducted under section 704(a)(1) of the FD&C Act or when requested by FDA in advance or in lieu of an inspection as described in section 704(a)(4) of the FD&C Act.⁷ This guidance does not apply to biological products regulated by the Center for Biologics

⁴ In addition, applicants, manufacturers, and outsourcing facilities should ensure that drug products subject to this guidance comply with other applicable provisions of the FD&C Act, including sections 501(a)(2)(A), 501(a)(1), 501(c), 502(a), and 502(j).

이외에도 신청업체, 제조업체, 아웃소싱 시설은 이 가이드 문서의 적용 대상인 의약품이 FD&C법(섹션 501(a)(2)(A), 501(a)(1), 501(c), 502(a), 502(j))의 기타 해당 조항에 부합하도록 해야 한다.

⁵ See section 501(b) of the FD&C Act.

FD&C법 섹션 501(b) 참조.

⁶ For topical ophthalmic biological products, including biosimilars and interchangeable products, we recommend that applicants consult with FDA before submitting their application.

바이오시밀러 제품과 교체 가능한 제품을 포함해 국소 안과 생물학적 제품인 경우에, 신청 문서 제출에 앞서 FDA와 협의할 것을 권고한다.

⁷ See also 21 CFR 211.180(c).

21 CFR 211.180(c) 참조.

Evaluation and Research.

FD&C법 섹션 501(a)(2)(B)와 21 CFR 파트 210/211(모든 의약품), 파트 601(생물학적 제품), 파트 4(복합 제품)에 기술된 CGMP 기준에 따라 안과 의약품의 품질 관련 고려 사항을 이 가이드 문서에서 설명한다. USP 모노그래프가 있는 안과 의약품인 경우, USP의 해당 기준에 관한 정보를 정리한다. 또한 NDA, ANDA, BLA(바이오시밀러 제품 및 교체 가능한 바이오시밀러 제품의 BLA 포함)의 CMC 섹션에 포함시켜 제출해야 하는 문서에 대한 권고 사항을 제시한다. 각기 21 CFR 314.50, 21 CFR 314.94, 21 CFR 601에 따라 NDA, ANDA, BLA의 CMC 섹션을 포함시켜야 한다. FD&C법 섹션 704(a)(1)에 따른 실사 시에 또는 FD&C법 섹션 704(a)(4)에 따라 실사에 앞서 또는 실사를 대신하여 FDA가 요청하는 경우에 CGMP 기준의 준수를 증명하는 관련 기록과 기타 정보를 제공하여 FDA가 검토할 수 있도록 해야 한다. CBER이 규제하는 생물학적 제품은 이 가이드 문서의 적용 대상이 아니다.

This guidance revises the draft guidance of the same name issued in October 2023. This revision adds microbiological considerations related to product sterility for all ophthalmic drug products and the prevention of contamination of ophthalmic drug products packaged in multidose containers.

이 가이드 문서는 2023년 10월 발행된 동일한 제목의 가이드 문서 초안을 개정한 것이다. 모든 안과 의약품의 제품 무균 관련 미생물학적 고려 사항과 다회 용량 용기에 포장된 안과 의약품의 오염 방지 부분이 추가되었다.

In general, FDA's guidance documents 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.

일반적으로 FDA 가이드 문서는 법적 강제성을 갖지 않는다. 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. 미생물학적 고려 사항(MICROBIOLOGICAL CONSIDERATIONS)

A. 제품 무균(Product Sterility)

Product sterility is a critical quality attribute (CQA) for ophthalmic drug products.⁸ Recent cases of microbially contaminated ophthalmic drug products leading to serious injury and death, as well as recent recalls, highlight the importance of product sterility.⁹ Manufacturers¹⁰ of sterile drug products must comply with CGMP requirements to ensure product sterility.¹¹ Failure to comply with these requirements will cause affected products to be deemed adulterated under section 501(a)(2)(B) of the FD&C Act.

제품 무균은 안과 의약품의 CQA이다. 미생물에 오염된 안과 의약품 때문에 심각한 상해와 사망 사례가 최근 발생하고 제품이 리콜되었다. 이에 따라 제품 무균의 중요성이 더욱 강조되었다. 무균 의약품 제조업체는 CGMP 기준을 준수하여 제품 무균성을 확보해야 한다. 이 기준을 준수하지 않으면 FD&C법 섹션 501(a)(2)(B)에 따라 해당 제품이 불량 의약품으로 간주된다.

For recommendations on how to meet CGMP requirements for product sterility, see guidances for industry Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing—Current Good Manufacturing Practice (September 2004) and Submission Documentation for Sterilization Process Validation in Applications for Human and Veterinary Drug Products (November 1994).¹²

⁸ See 21 CFR 200.50(a)(1).
21 CFR 200.50(a)(1) 참조.

⁹ See FDA's alerts and warnings about eye drops at <https://www.fda.gov/drugs/buying-using-medicine-safely/what-you-should-know-about-eye-drops>.
FDA의 안약 관련 경보 및 경고 자료 참조(<https://www.fda.gov/drugs/buying-using-medicine-safely/what-you-should-know-about-eye-drops>).

¹⁰ For the purposes of this guidance, we use the term manufacturer to refer to entities that produce the drug products defined in footnote 2. Where applicable, this guidance uses the term applicant to refer to manufacturers and other parties who are NDA, ANDA, and BLA applicants or application holders.

이 가이드 문서에서 "제조업체"는 각주 2에 규정된 의약품을 생산하는 시설을 의미한다. 해당되는 경우에 제조업체와 NDA, ANDA, BLA 신청업체나 신청 문서 보유자에 해당되는 자를 이 가이드 문서에서 "신청업체"라고 표현한다.

¹¹ See, e.g., 21 CFR 211.22(a), 211.94(b), 211.113(b), 211.160, 211.165, 211.166, and 211.167.
예를 들어 21 CFR 211.22(a), 211.94(b), 211.113(b), 211.160, 211.165, 211.166, 211.167 참조.

¹² Although the latter guidance on sterilization process validation is intended for the

제품 무균에 대한 CGMP 기준을 충족하는 방법에 관한 권고 사항은, 가이드 문서 "무균 공정에 의한 무균 의약품 생산 - CGMP"(2004년 9월)와 "사람 및 동물 의약품 신청 문서 중 멸균 공정 밸리데이션 제출 문서"(1994년 11월)을 참조한다.

B. 다회 용량 의약품(Multidose Drug Products)

Ophthalmic drug products should be appropriately designed and controlled to prevent harmful microbial contamination throughout their shelf life and in-use period, which must be supported by stability data.¹³ Unit-dose CCSs prevent the hazards associated with in-use contamination and growth of microorganisms between doses that can occur with multidose CCSs that are opened multiple times over the course of their shelf life. Liquid ophthalmic drug products packaged in multidose containers should contain one or more suitable substances that will preserve the product and minimize the hazard of injury resulting from incidental contamination during use.¹⁴ If a multidose drug product does not possess inherent antimicrobial activity adequate to preserve the formulation, it should be formulated with an appropriate preservative.¹⁵ Preservatives are critical to ensuring that the multidose drug

submission of documentation for application products, its principles are also instructive for OTC monograph drugs. We update guidances periodically. For the most recent version of a guidance, check the FDA guidance web page at <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents>.

멸균 공정 밸리데이션에 관한 두 번째 가이드 문서는 신청 대상 제품에 대한 자료 제출에 관한 것이지만, 기본 원칙은 OTC 모노그래프 의약품에도 적용될 수 있다. FDA는 가이드 문서를 주기적으로 업데이트한다. FDA 가이드 문서 웹페이지에서 최신 가이드 문서를 확인하기 바란다(<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents>).

¹³ See 21 CFR 211.137 and 211.166.

21 CFR 211.137과 211.166 참조.

¹⁴ See 21 CFR 200.50(b)(1). If such substance(s) are not included in the drug product, other packaging and labeling recommendations apply. See 21 CFR 200.50(b)(2).

21 CFR 200.50(b)(1) 참조. 이와 같은 성분이 의약품에 포함되지 않으면, 다른 포장 및 라벨링 관련 권고 기준이 적용된다. 21 CFR 200.50(b)(2) 참조.

¹⁵ For further discussion about the use of preservatives, see draft guidance for industry Microbiological Quality Considerations in Non-Sterile Drug Manufacturing (September 2021) at page 6. When final, this guidance will represent the FDA's current thinking on

product remains free from harmful contamination following potential microbial ingress. Such ingress could occur, for example, if surrounding air is introduced into the multidose drug product following administration, if the tip of a dropper is contaminated by a nonsterile surface (i.e., the fluid path is contaminated), or if a contaminated drop returns to the product reservoir. Regardless of whether a multidose drug product possesses inherent antimicrobial activity or contains one or more added preservatives, manufacturers should implement a well-designed and rigorous antimicrobial effectiveness testing program that covers the product's shelf life.¹⁶

유효 기간과 사용 기간 전체에 걸쳐 유해 미생물 오염을 방지할 수 있게, 안과 의약품은 적절하게 설계하고 관리해야 한다. 유효 기간과 사용 기간의 근거가 되는 안정성 데이터를 갖춰야 한다. 유효 기간 동안 여러 차례 개봉되는 다회 용량 CCS에서 발생할 가능성이 있는 투약 사이 미생물 증식과 사용시 오염 관련 위해 요소를 단위 용량 CCS로 방지할 수 있다. 다회 용량 용기에 포장된 액체 안과 의약품은 제품을 보존하고 사용 시에 오염 사고가 발생하여 상해를 입을 위험을 최소화할 수 있는 적합한 성분을 하나 이상 함유해야 한다. 다회 용량 의약품이 제제를 보존하는데 적절한 항미생물 활성을 내재적으로 보유하고 있지 않으면, 적절한 보존제를 포함시켜 제제를 만들어야 한다. 보존제는 미생물 유입에 따른 유해 오염이 없는 상태로 다회 용량 제품을 유지하는데 특히 중요하다. 투여 이후에 주변 공기가 다회 용량 의약품에 들어가는 경우, 드로퍼 끝이 비무균 표면에 오염되는 경우(즉, 유체 이동 경로 오염), 또는 오염된 제품 방울이 제품 저장 부위로 다시 유입되는 경우에 미생물이 유입될 수 있다. 다회 용량 의약품이 내재적 항미생물 활성을 가지면, 아니면 하나 이상의 보존제를 함유하건, 제조업체는 제품 유효 기간을 포괄하여 항미생물 효능 시험 프로그램을 엄격하고 적절하게 설계하여 운영해야 한다.

FDA does not recommend using silver sulfate or other silver-containing compounds as a preservative in ophthalmic drug products because of the significant safety concerns associated with applying silver directly to the eye, including argyria (an irreversible discoloration of the skin and eyes) and granular deposits of silver in the conjunctiva and cornea.¹⁷

this topic.

보존제 사용에 관한 자세한 사항은 가이드 문서 초안 "비무균 의약품 제조 시의 미생물학적 품질 관련 고려 사항"(2021년 9월)의 6페이지를 참조한다. 이 가이드 문서 초안이 마무리되면, 이 문서는 이 주제에 대한 FDA의 방침에 해당된다.

¹⁶ See USP General Chapter <51> Antimicrobial Effectiveness Testing.

US <51> "항미생물 효능 시험" 참조.

¹⁷ FDA also does not recommend using silver in CCSs for ophthalmic drug products because

결막과 각막의 과립성 은침전과 은피증(피부와 눈의 비가역적 변색)을 포함해, 눈이 은 성분에서 직접 노출되는 것과 관련된 중대한 안전성 문제 때문에 FDA는 황산은 또는 기타 은 함유 화합물을 안과 의약품의 보존제로 사용하는 것을 권장하지 않는다.

Some manufacturers have sought to use a preservative-free formulation for a multidose liquid drug product in conjunction with a CCS design intended to eliminate the potential for in-use microbial contamination.¹⁸ These formulations and associated presentations should afford robust protection for each unit produced to prevent the hazard of injury resulting from exposure to incidental contamination during multiple uses of the product.¹⁹ There are numerous ways in which such presentations might fail to prevent microbial contamination. Any ophthalmic drug product that lacks adequate preservative properties, when exposed to in-use contamination, is especially vulnerable to proliferation of microbes that can pose severe harm to consumers. CCSs must provide adequate protection against foreseeable external factors in storage and use that can cause deterioration or contamination.²⁰

일부 제조업체는 사용시 미생물 오염 가능성을 배제하기 위한 CCS 디자인과 함께, 보존제를 함유하지 않는 다회 용량 액체 의약품 제제 개발을 추진했다. 이와 같은 제제와

silver may continually leach into the drug product.

또한 은이 계속해서 의약품에 용출될 수 있으므로, 안과 의약품 CCS에 은을 사용하는 것도 권장하지 않는다.

¹⁸ Liquid ophthalmic preparations packed in multidose containers that do not contain one or more suitable and harmless substances that will inhibit the growth of microorganisms should be packaged and labeled with necessary warnings to minimize injury from contamination during use. See 21 CFR 200.50(b).

미생물 증식을 저해하는 적합하고 유해하지 않은 성분을 하나 이상 함유하지 않으며 다회 용량 용기에 포장된 액체 안과 제제인 경우, 사용 도중 오염에 따른 상해를 최소화하는데 필수적인 경고 정보를 표시해야 한다. 21 CFR 200.50(b) 참조.

¹⁹ Ibid. Furthermore, appropriate written procedures designed to prevent microbial contamination of sterile products must be established and followed, including validation of all aseptic and sterilization processes. See 21 CFR 211.113(b).

상동. 또한 모든 무균 공정과 멸균 공정의 밸리데이션을 포함하여, 무균 제품의 미생물 오염을 방지하기 위한 절차 문서를 적절하게 확립하고 준수해야 한다. 21 CFR 211.113(b) 참조.

²⁰ See 21 CFR 211.94(b).

21 CFR 211.94(b) 참조.

관련 프레젠테이션은 각 생산 제품을 견고하게 보호하고, 제품을 여러 차례 사용하는 동안 우발적으로 오염에 노출되어 발생하는 상해 위험을 방지할 수 있어야 한다. 이와 같은 프레젠테이션이 다양한 방식으로 미생물 오염을 방지하지 못할 수 있다. 적절한 보존 특성을 갖추지 못한 안과 의약품인 경우, 사용 도중 오염 노출 시에 미생물 증식에 특히 취약하고 소비자에게 심각한 위험이 될 수 있다. CCS는 제품 보관 및 사용 시에 품질 저하나 오염을 유발할 가능성이 있는 예측 가능한 외적 요소에 대하여 적절하게 보호할 수 있어야 한다.

For information on delivery and dispensing characteristics of multidose containers, see section VII.B.2 of this guidance.

다회 용량 용기의 전달 및 제공 특성은 이 가이드 문서의 VII.B.2를 참조한다.

III. 불용성 이물(VISIBLE PARTICULATE MATTER)

The use of a robust visual inspection program and the implementation of CGMP requirements are important to ensure products are not adulterated. For topical ophthalmic drug products packaged in opaque containers, appropriate technologies (e.g., X-ray spectroscopy) or destructive testing should be used to identify particulates within the accepted visible size range.²¹

견고한 시각 검사 프로그램 구축과 CGMP 기준 이행이 불량 제품 방지에 중요하다. 불투명 용기에 포장된 국소 안과 의약품인 경우, 적절한 기술(예, X-선 분광법)을 활용하거나 파괴 시험을 실시해, 불용성 이물이 허용 크기 범위 이내인지 확인한다.

Ophthalmic drug products with names recognized in the USP are generally required to also meet the particulate matter requirements in USP General Chapter <771> Ophthalmic Product - Quality Tests.²² Noncompendial ophthalmic drug products should also follow the above USP

²¹ For topical ophthalmic drug products that include inherent visible particulates by design, such as suspensions and emulsions, stability testing can be used to evaluate any changes in the particle size over the shelf life of the product. See USP General Chapter <771> Ophthalmic Products - Quality Tests.

현탁제나 유제 등 제품 자체에 내재적으로 불용성 이물이 있는 국소 안과 의약품인 경우, 안정성 시험을 실시하여 유효 기간 동안 입자 크기의 변화를 평가할 수 있다. USP 총칙 <771> "안과 제품 - 품질 시험"을 참조한다.

²² See section 501(b) of the FD&C Act.

General Chapter. Adherence to compendial standards can assist applicants and manufacturers in complying with CGMP regulations (e.g., 21 CFR 211.165(e), 211.167(b), and 211.194(a)(2)). USP가 인정한 명칭의 안과 의약품은 일반적으로 USP 총칙 <771> "안과 제품 - 품질 시험"의 미립자 기준에 부합해야 한다. 비공정서 안과 의약품도 상기 USP 총칙을 따른다. 공정서 기준 준수는 신청업체와 제조업체가 CGMP 규정(예, 21 CFR 211.165(e), 211.167(b), 211.194(a)(2))을 준수하는데 도움이 될 수 있다.

IV. 추출물과 유출물(EXTRACTABLES AND LEACHABLES)

Ophthalmic drug products should be evaluated for extractables and leachables from the CCS. Leachables have the potential to interact with the formulated drug product, which could compromise product quality and therapeutic effect. The assessment of extractables and leachables should consider the primary, secondary, and tertiary packaging components of the CCS, including the labeling components.

안과 의약품의 CCS 유래 추출물/유출물 시험을 실시한다. 유출물은 제제와 상호 작용하여 제품 품질과 치료 효과에 부정적인 영향을 미칠 수 있다. 표시 자재 요소를 포함해 CCS의 일차, 이차, 삼차 포장 요소를 고려하여 추출물/유출물 평가를 실시한다.

Semipermeable CCSs can, over time, leach low molecular weight compounds (e.g., plasticizers, lubricants, pigments, stabilizers, antioxidants, binding agents) from CCS components or from labeling components (e.g., inks, adhesives, varnishes) into the drug product. However, this is less of a concern for products packaged in glass containers (e.g., biological products).

반투성 CCS인 경우에 시간 경과에 따라 CCS 요소나 표시 자재 요소(예, 잉크, 접착제, 바니시)에서 의약품으로 저분자 화합물(예, 가소제, 윤활제, 색소, 안정제, 항산화제, 결합제)이 유출될 수 있다. 하지만 유리 용기에 포장된 제품(예, 생물학적 제품)인 경우에 이 문제가 덜하다.

General tests for CCSs are described in USP General Chapters, such as <87> Biological Reactivity Tests, In Vitro; <88> Biological Reactivity Tests, In Vivo; <660> Containers—Glass; and <661> Plastic Packaging Systems and Their Materials of Construction. For more information about testing extractables and leachables, applicants and manufacturers should consult USP General Chapters <1663> Assessment of Extractables Associated With Pharmaceutical Packaging/Delivery Systems and <1664> Assessment of Drug Product

FD&C법 섹션 501(b) 참조.

Leachables Associated With Pharmaceutical Packaging/Delivery Systems. Applicants should also refer to the guidance for industry Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics: Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation (May 1999).

CCS에 적용되는 일반 시험 기준이 USP 총칙에 기술되어 있다(예, <87> "체외 생물학적 반응성 시험", <88> "체내 생물학적 반응성 시험", <660> "용기 - 유리", <661> "플라스틱 포장 시스템과 구성 재질"). 추출물/유출물 시험 관련 정보가 필요한 신청업체와 제조업체는 USP 총칙 <1663> "의약품 포장/전달 시스템 관련 추출물 평가"와 <1664> "의약품 포장/전달 시스템 관련 의약품 유출물 평가"를 참조한다. 또한 가이드 문서 "사람 의약품과 생물학적제제 용기 마개 시스템: CMC 문서"(1999년 5월)도 참조한다.

A. 추출물 시험(Extractables Studies)

Where extractables testing is conducted to comply with CGMP requirements, manufacturers should document the following information about their extractables studies, and applicants should provide this information in their application (see 21 CFR 211.194(a)).

CGMP 기준에 따라 추출물 시험을 할 때, 제조업체는 추출물 시험에 대하여 다음 정보를 문서화하고, 신청업체는 이 정보를 신청 문서에 기술한다(21 CFR 211.194(a)).

- A risk assessment in support of their study approach.
시험 방식을 정하기 위한 리스크 평가
- Data from their extractables studies, which generally should be conducted following the framework provided in USP General Chapter <1663> and should take into account the primary, secondary, and tertiary packaging components.
추출물 시험 데이터: 일반적으로 USP 총칙 <1663>에 기술된 방식으로 추출물 시험을 실시한다. 일차, 이차, 삼차 포장 요소를 고려하여 실시한다.
- Information on the use of extraction conditions (e.g., media, temperature, time, analytical techniques).
추출 조건(예, 매체, 온도, 시간, 분석 기법)
- Information on the use of analytical procedures (e.g., gas or liquid chromatography-mass spectrometry), including method validation information.
분석 절차 정보(예, 기체 또는 액체 크로마토그래피-질량 분석): 시험법 밸리데이션

정보 포함

- An assessment of the resultant extractables profiles.

추출물 프로파일 평가

Where a CCS has been used in an approved ophthalmic drug product, an applicant can refer to previously submitted information to address the recommendations above, when feasible and with adequate justification.

승인 받은 안과 의약품에 사용된 CCS인 경우, 신청업체는 가능하고 적절하게 타당성을 제시할 수 있으면, 상기 권고 사항과 관련하여 과거에 제출되었던 정보를 참조할 수 있다.

B. 유출물 시험(Leachables Studies)

Because leachables can stem from different sources and be formulation dependent, applicants and manufacturers should have adequate data to identify and characterize the potential risks associated with the leachables from the CCS and describe how these risks are mitigated, such as by conducting leachables studies.

다양한 곳에서 유출물이 발생할 수 있고 제제 의존적인 유출물도 있으므로, 신청업체와 제조업체는 적절한 데이터를 구비하여 CCS 유래 유출물과 관련된 잠재 리스크를 파악하고 특성 평가를 하며, 이 리스크의 완화 방법(예, 유출물 시험 실시)을 기술해야 한다.

Where leachables testing is conducted to comply with CGMP requirements, manufacturers should document the following information about their leachables studies, and applicants should provide this information in their application (see 21 CFR 211.194(a)).

CGMP 기준에 따라 유출물 시험을 할 때, 제조업체는 유출물 시험에 대하여 다음 정보를 문서화하고, 신청업체는 이 정보를 신청 문서에 기술한다(21 CFR 211.194(a)).

- Data from three primary stability batches, each of which generally should be followed through expiry as described in USP General Chapter <1664>.
3개 기본 안정성 배치의 데이터: USP 총칙 <1664>에 기술된 바와 같이, 유효 기간 전체에 걸쳐 각 배치를 추적 평가한다.
- Information on the use of analytical procedures (e.g., gas or liquid chromatography–mass spectrometry), including method validation information.

분석 절차 정보(예, 기체 또는 액체 크로마토그래피-질량 분석): 시험법 밸리데이션
정보 포함

- An assessment of the resultant leachables profiles.²³
유출물 프로파일 평가
- The acceptance criteria contained in drug product specifications.²⁴
의약품 규격에 명시된 허용 기준

In addition to the leachables studies, a separate toxicological risk assessment of the leachables should be conducted.

유출물 시험 이외에도 유출물의 독성학적 리스크 평가를 별도로 실시한다.

C. 안전성 한계 수준(Safety Thresholds)

Because of the variety of chemical species and the enormous capability of modern analytical techniques in detecting trace amounts of chemicals, it is neither practical nor necessary to identify all detected leachables for safety qualification. However, because ophthalmic drug products are applied directly to the eye, applicants and manufacturers should assess compatibility and safety concerns of any potential leachables exceeding the qualification threshold discussed below. The safety assessment should address the ocular toxicity and irritancy potential of such leachables, in addition to systemic safety, as appropriate.

화학 물질 종류가 다양하고 최신 분석 기법의 미량 화학 물질 검출 능력을 고려하면, 검출된 모든 유출물을 확인하고 안전성 평가를 실시하는 것은 필요하지 않거나 현실적이지 않다. 하지만 안과 의약품은 눈에 직접 투여되므로, 신청업체와 제조업체는 아래에서 설명하는 안전성 입증 한계 수준을 초과하는 유출물의 조화성과 안전성 문제를 평가해야 한다. 적절한 경우에 전신 안전성 이외에도 유출물의 안 독성 및 자극성을 평가한다.

Applicants and manufacturers can use a safety threshold approach to assess the potential of leachables and extractables to leach into and/or interact with the formulated drug product.

²³ See section IV.C of this guidance.

이 가이드 문서의 섹션 IV.C 참조.

²⁴ Ibid.

상동.

The following recommended leachables thresholds are expressed in parts per million (ppm) (i.e., the parts of a leachable per unit mass of the ophthalmic drug product)²⁵:

신청업체와 제조업체는 안전성 한계 수준 방식에 따라 의약품 제제로 유출되거나 의약품 제제와 상호 작용할 가능성이 있는 유출물과 추출물을 평가할 수 있다. 다음과 같은 권장 유출물 한계 수준을 ppm 단위로 나타낸다(안과 의약품 단위 질량 당 유출물 부분).

- Reporting threshold: 1 ppm.
보고 한계 수준: 1 ppm
- Identification threshold: 10 ppm.
확인 한계 수준: 10 ppm
- Qualification threshold: 20 ppm.
안전성 입증 한계 수준: 20 ppm

Manufacturers should document information about their safety thresholds, and applicants should list leachable impurities above the reporting threshold along with other impurities in the drug product specification section of NDAs and ANDAs, but not in BLAs (see 21 CFR 211.194).²⁶

제조업체는 안전성 한계 수준에 대한 정보를 문서화하고, 신청업체는 NDA와 ANDA(BLA 제외)의 완제의약품 규격 항목에 다른 불순물과 함께, 보고 한계 수준 이상의 유출 불순물을 정리한다(21 CFR 211.194 참조).

V. 불순물과 분해산물(IMPURITIES AND DEGRADATION PRODUCTS)

A. NDA, ANDA, OTC 모노그래프 의약품(NDA, ANDA, and OTC Monograph Drugs)

The establishment of scientifically sound and appropriate specifications to comply with 21 CFR 211.160(b) includes identifying test methods and acceptance criteria for impurities and

²⁵ These thresholds are based on historical data from approved drug products. For topical ophthalmic drug products, ppm is used instead of a limit on concentration because of the risk of local toxicity to the eye.

이 한계 수준은 기승인 의약품의 과거 데이터를 토대로 한다. 국소 안과 제품인 경우에는 국소 독성 리스크 때문에 농도 기준 대신 ppm을 사용한다.

²⁶ See section V.B of this guidance for an explanation of this recommendation for BLAs. BLA 관련 권고 사항은 이 가이드 문서의 섹션 V.B를 참조한다.

degradation products. NDA and ANDA applicants should generally follow the principles of reporting, identifying, and qualifying degradation products and impurities outlined in the International Council for Harmonisation (ICH) guidance for industry Q3B(R2) Impurities in New Drug Products (August 2006).²⁷ Manufacturers should generally establish thresholds and acceptance criteria for impurities and degradation products according to USP General Chapter <1086> Impurities in Drug Substances and Drug Products. Manufacturers should document the following information and applicants should include it in the drug product specification section of NDAs or ANDAs (21 CFR 211.194(a)):

21 CFR 211.160(b)에 따라 과학적으로 타당하고 적절한 규격을 설정하는 것에는, 불순물과 분해산물 시험법과 허용 기준도 포함된다. NDA와 ANDA 신청업체는 일반적으로 ICH 가이드 문서 Q3B(R2) "새로운 완제의약품의 불순물"(2006년 8월)에 기술된 불순물과 분해산물 보고, 확인, 안전성 입증 원칙을 따라야 한다. 제조업체는 일반적으로 USP 총칙 <1086> "원료의약품과 완제의약품의 불순물"에 따라 불순물과 분해산물의 한계 수준과 허용 기준을 설정한다. 제조업체는 다음 정보를 문서화하고 신청업체는 이 정보를 NDA나 ANDA의 완제의약품 규격 항목에 포함시킨다(21 CFR 211.194(a)).

- Each specified identified degradation product or impurity as a percentage of the active pharmaceutical ingredient (API).
API의 백분율로써 각 특정 확인 분해산물 또는 불순물
- Each specified unidentified degradation product or impurity as a percentage of the API.
API의 백분율로써 각 특정 미확인 분해산물 또는 불순물
- Any individual unspecified degradation product or impurity.
개별 미특정 분해산물 또는 불순물
- Total degradation products or impurities.
총 분해산물 또는 불순물

²⁷ Acceptance criteria for specified degradation products in generic drug products should be established according to the guidance for industry ANDAs: Impurities in Drug Products (November 2010).

가이드 문서 "ANDA: 완제의약품의 불순물"(2010년 11월)에 따라, 제네릭 의약품의 특정 분해산물 허용 기준을 설정한다.

However, FDA's recommended thresholds for individual unspecified degradation products or impurities are different for ophthalmic drug products than the corresponding thresholds provided in ICH Q3B(R2) for the same dose range (see table below for these different thresholds, which are based on historical data from FDA-approved drug products). There are two reasons for the differences in recommended thresholds compared to the ICH recommendations: First, ophthalmic drug products are directly administered to the eye, and direct, local application has the potential to produce high local concentrations in the eye. In contrast, the recommendations in ICH Q3B(R2) are generally used to support safety determinations for drug products that act systemically. Second, these differences also account for the fact that less is known about the potential effects of individual unspecified degradation products or impurities than specified degradation products or impurities.

하지만 안과 의약품의 개별 미특정 분해산물 또는 불순물에 대하여 FDA가 권장하는 한계 수준은, 동일 용량 범위에 대하여 ICH Q3B(R2)에 규정된 한계 수준과 다르다(이와 같이 FDA 승인 의약품의 과거 데이터에 근거하여 다르게 설정된 한계 수준은 아래 표 참조). ICH 권고 기준과 비교해 권장 한계 수준이 다른 이유는 2가지이다. 첫째, 안과 의약품은 눈에 직접 투여하며, 직접적인 국소 투여 때문에 눈에 국소적으로 높은 농도가 형성될 수 있다. 이와 달리 ICH Q3B(R2)의 권고 기준은 일반적으로 전신 작용 의약품의 안전성을 평가하는데 활용된다. 둘째, 특정 분해산물 또는 불순물과 비교해, 개별 미특정 분해산물 또는 불순물의 영향에 대한 정보가 적다는 사실을 감안해 다르게 설정되었다.

FDA's Recommended Thresholds for Unspecified Degradation Products or Impurities in Ophthalmic Drug Products*

안과 의약품의 미특정 분해산물 또는 불순물에 대한 FDA 권장 한계 수준

Drug Product Strength (% w/v) 의약품 함량(%w/v)	Recommended Identification and Qualification Threshold 권장 확인/안전성 입증 한계 수준
Greater than 0.1% to less than or equal to 1%** (> 0.1% to ≤ 1%) 0.1% 초과 ~ 1% 이하(> 0.1% ~ ≤ 1%)	0.1%
Less than or equal to 0.1% (≤ 0.1%) 0.1% 이하(≤ 0.1%)	1% or 1 ppm***

* These recommended thresholds apply to OTC monograph ophthalmic drug products and ophthalmic drug products submitted under NDAs and ANDAs.

이 권장 한계 수준은 OTC 모노그래프 안과 의약품과 NDA/ANDA 안과 의약품에 적용된다.

** Limits above 1% will be evaluated on a case-by-case basis.

1%를 넘는 기준은 상황별로 평가한다.

*** Whichever is higher; ppm=parts per million (i.e., parts of a leachable per unit mass of the ophthalmic drug product).

이 가운데 더 큰 값: ppm = parts per million(안과 의약품 단위 질량당 유출물 부분)

For individual unspecified degradation product or impurity limits that exceed the recommended thresholds in the table above, manufacturers should document identification and safety information for the degradation product or impurity, and applicants should provide such information in their application. Safety information should address both local ocular toxicity as well as general systemic toxicity.

개별 미특정 분해산물 또는 불순물의 기준이 위 표의 권장 한계 수준을 초과하는 경우, 제조업체는 분해산물 또는 불순물에 대하여 확인 및 안전성 정보를 문서화하고, 신청업체는 이 정보를 신청 문서에 기술해야 한다. 국소 안 독성과 전신 독성 모두에 관한 안전성 정보여야 한다.

B. BLAs

For ophthalmic biological products, degradation products or product impurities can be controlled by specific acceptance criteria at release and under storage based on historical ranges in pivotal clinical trials. However, some ophthalmic biological products include product-related substances (including some that form under storage) that retain biological activity. Moreover, individual quantitation of each of these individual species may not always be technically feasible. For this reason, impurity considerations for ophthalmic biological products should include product-related substances in addition to degradation products and product-related impurities. Therefore, for ophthalmic biological products, specifications should be established for attributes (e.g., charge variant profile) that are known to be reflective of the mixture of product-related substances and product-related impurities. Other impurities, such as process impurities, can be controlled by using (1) drug product release criteria based on risk assessments for each impurity or impurity class (i.e., host cell proteins), and (2) historical process clearance. Applicants should establish acceptance criteria for impurities, including leachables and process impurities, as required to control product quality, safety, and efficacy.²⁸

²⁸ See ICH guidance for industry Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products (August 1999).

Impurity amounts should be clearly defined as a percentage of the active ingredient or in current conventional units for ophthalmic biological products (e.g., milligram/milliliter (mg/mL), microgram/milliliter ($\mu\text{g/mL}$), nanogram/milligram (ng/mg)).

안과 생물학적 제품인 경우, 중추 임상 시험 시에 적용했던 과거 범위에 근거하여 출하 승인 당시와 보관 조건에서 특정 허용 기준을 적용해 분해산물이나 제품 불순물을 관리할 수 있다. 하지만 생물학적 활성을 유지하는 제품 관련 성분(보관 과정에서 형성되는 것 포함)이 포함된 안과 생물학적 제품도 있다. 더구나 이와 같은 각 성분 종류를 개별적으로 정량하기가 기술적으로 가능하지 않을 수 있다. 이러한 이유에서 안과 생물학적 제품의 불순물 관리와 관련해, 분해산물과 제품 관련 불순물 이외에도 제품 관련 성분도 고려해야 한다. 그러므로 안과 생물학적 제품인 경우에 제품 관련 성분과 제품 관련 불순물의 혼합물을 반영하는 것으로 알려진 특성 요소(예, 전하 변형체 프로파일)에 대하여 규격을 설정해야 한다. 공정 불순물 같은 다른 불순물은 (1) 불순물 또는 불순물 클래스별(즉, 숙주 세포 단백질)로 리스크 평가 결과에 근거한 의약품 출하 승인 기준과 (2) 공정 클리어런스 정보를 토대로 관리할 수 있다. 신청업체는 제품 품질, 안전성, 유효성 관리를 고려하여, 유출물과 공정 불순물을 포함해 불순물 허용 기준을 설정해야 한다. 안과 생물학적 제품인 경우에 현행 통상적인 단위 또는 주성분의 백분율로 불순물 함량을 명확하게 규정한다(예, mg/mL, $\mu\text{g/mL}$, ng/mg).

VI. 품질 관리를 위한 체외 약물 방출/용출 시험(IN VITRO DRUG RELEASE/DISSOLUTION TESTING FOR QUALITY CONTROL)

The rate and extent of drug release from ophthalmic drug products are quality criteria that may reflect aspects related to formulation and process variants that are important to control to ensure consistent quality. One approach that applicants can consider as part of the quality control strategy for certain ophthalmic dosage forms (e.g., suspensions, emulsions, semi-solids) is the use of in vitro drug release/dissolution testing. Other approaches are also acceptable, such as using one or more CQAs that are sensitive to the formulation and process variants. The applicant should provide scientific justification for how the control strategy will ensure consistent product quality.

안과 의약품의 약물 방출 속도와 정도는 품질 일관성 보증을 위해 관리할 필요가 있는 제제 및 공정 변형체와 관련된 부분을 반영할 수 있는 품질 기준이다. 일부 안과 제형(예, 현탁제, 유제, 반고형제)의 품질 관리 전략으로 신청업체가 고려할 수 있는 한 가지 방식은 체외

ICH 가이드 문서 Q6B "규격: 생명공학/생물학적 제품의 시험 절차와 허용 기준"(1999년 8월) 참조.

약물 방출/용출 시험을 활용하는 것이다. 제제와 공정 변형체에 민감한 하나 이상의 CQA를 활용하는 방법 등 다른 방법도 가능하다. 관리 전략이 제품 품질의 일관성을 어떻게 보증하는지 보여 주는 과학적 근거를 신청업체가 제공해야 한다.

VII. CCS 디자인과 전달/제공 특성(CCS DESIGN AND DELIVERY AND DISPENSING CHARACTERISTICS)

This section describes recommendations regarding design elements and delivery and dispensing characteristics that applicants and manufacturers should consider for ophthalmic drug product CCSs. When the CCS that holds or contains an ophthalmic drug also delivers it, it may also be a device constituent part and, together with the drug contained within, a combination product (see 21 CFR 3.2(e)). Combination products are subject to the CGMP requirements under 21 CFR part 4, subpart A.²⁹

안과 의약품 CCS와 관련해 신청업체와 제조업체가 고려해야 하는 디자인 요소와 전달/제공 특성에 대한 권고 사항을 정리한다. 안과 의약품을 수용하거나 유지하는 CCS가 안과 의약품을 전달하기도 한다면, CCS는 의료기기 구성 부분이 될 수 있고, CCS에 들어있는 의약품과 함께 복합 제품을 구성하게 된다(21 CFR 3.2(e) 참조). 21 CFR 파트 4, 서브파트 A의 CGMP 기준이 복합 제품에 적용된다.

A. CCS 디자인(CCS Design)

1. *Tamper-Evident Packaging* 훼손 방지 포장

All containers of ophthalmic drug products must be sterile at the time of filling and closing

²⁹ For further information, see the guidance for industry and FDA staff Current Good Manufacturing Practice Requirements for Combination Products (January 2017). See also the guidance for industry Certain Ophthalmic Products: Policy Regarding Compliance With 21 CFR Part 4 (March 2022) for more information regarding ophthalmic drugs and biological products packaged with eye cups, eye droppers, or other dispensers.

자세한 사항은 업계 및 FDA 담당관 가이드 문서 "복합 제품 CGMP 기준"(2017년 1월)을 참조한다. 또한 눈 컵, 눈 드로퍼, 기타 전달 장치와 함께 포장된 안과 의약품 및 생물학적 제품에 관한 정보는, 가이드 문서 "특정 안과 제품: 21 CFR 파트 4 기준 준수 관련 방침"(2022년 3월)을 참조한다.

and sealed to prevent product use without destruction of the seal.³⁰ Additionally, ophthalmic drug products that are OTC drugs must comply with the tamper-evident packaging requirements of 21 CFR 211.132. If the CCS has a nonretaining tamper-evident ring (e.g., collar or band) to seal the bottle and cap, special care should be taken so that the ring does not detach from the bottle during use, which could cause an eye injury. OTC drugs with tamper-evident rings should also include a positive-retention mechanism similar to those on disposable plastic beverage bottles to prevent the rings from coming off during use.

모든 안과 의약품 용기는 충전 및 밀폐 시점에 무균 상태이고, 밀봉 상태를 파괴하지 않고는 제품을 사용할 수 없게 밀봉해야 한다. 이외에도 OTC 안과 의약품은 21 CFR 211.132의 훼손 방지 포장 기준에 부합해야 한다. CCS가 병과 마개를 밀봉하기 위한 비유지성 훼손 방지 고리(예, 칼라 또는 밴드)를 구비한 경우, 이 고리가 사용 중에 병에서 떨어지지 않게 특히 주의해야 한다. 병에서 떨어지면 눈이 손상될 수 있다. 훼손 방지 고리를 구비한 OTC 의약품은, 일회용 플라스틱 음료수 병에 사용되는 것과 비슷한 포지티브 유지 메커니즘을 구비하여 사용 중에 고리가 떨어지지 않도록 해야 한다.

2. *Tips* 팁

For CCS designs in which the tip is sealed until opening, multistep procedures are discouraged because a patient may touch and contaminate the tip with their hands while attempting to unseal it. FDA recommends use of single-step procedures that involve simple directions and twisting the cap without removing it.

개봉할 때까지 팁이 밀봉 상태로 유지되는 CCS 디자인인 경우에 다단계 절차는 바람직하지 않은데, 환자가 밀봉 해제를 시도하는 동안 손으로 팁을 만져 오염될 수 있기 때문이다. 사용 방법이 단순하고 마개를 제거하지 않고 비트는 단일 단계 방식이 권장된다.

3. *Torque Specifications* 토크 규격

Applicants and manufacturers should consider the torque specifications for drug product CCSs because some patients may have difficulties twisting off CCS caps that require extra effort to open. FDA recommends that torque be low enough so that special populations, including the

³⁰ See 21 CFR 200.50(a)(3).
21 CFR 200.50(a)(3) 참조.

elderly, can open caps without undue difficulty but high enough so that caps remain in place during manufacturing, storage, shipping, and handling.

신청업체와 제조업체는 의약품 CCS의 토크 규격을 고려해야 한다. 제품 개봉을 위해 추가적인 노력이 필요한 CCS 마개를 비트는데 어려움이 있는 환자도 있기 때문이다. 노인을 포함해 특수 집단이 지나친 어려움 없이 마개를 열 수 있을 정도로 토크가 충분히 낮고, 제조, 보관, 운송, 취급 시에 마개가 그대로 유지될 수 있을 정도로 토크가 충분히 커야 할 것이다.

4. *Color Coding* 색상 코드

Color coding the caps of ophthalmic drug products is an effective tool in characterizing their therapeutic class.³¹ FDA recommends that applicants and manufacturers use a uniform color-coding system as described in the American Academy of Ophthalmology's Color Codes for Topical Ocular Medications policy statement.³²

안과 의약품 마개의 색상 코드는 치료 클래스를 특징적으로 구분하는데 효과적인 도구이다. 신청업체와 제조업체가 AAO의 "국소 안과 의약품의 색상 코드" 정책 문서에 기술된 것과 같은 통일된 색상 코드 시스템을 사용할 필요가 있다.

B. 전달 및 제공 특성(Delivery and Dispensing Characteristics)

1. *Unit Dose Containers* 단위 용량 용기

For all topical ophthalmic drug products,³³ FDA recommends that the maximum fill volume of a unit dose (nonpreserved) container be no more than 0.5 mL for solutions, emulsions, and suspensions. FDA also recommends that the maximum fill for a unit dose ointment or gel be

³¹ See guidance for industry Safety Considerations for Container Labels and Carton Labeling Design to Minimize Medication Errors (May 2022).

가이드 문서 "투약 오류 최소화를 위한 용기 라벨과 카톤 표시 자재 디자인 관련 안전성 고려 사항"(2022년 5월) 참조.

³² See <https://www.aao.org/about/policies/color-codes-topical-ocular-medications>.

³³ See footnote 2.

각주 2 참조.

no more than 1 gram. Unit dose containers should not be able to be recapped.

모든 국소 안과 의약품에 대하여 단위 용량(비보존) 용기의 최대 충전량을 0.5 mL 이하(액제, 유제, 현탁제)로 할 것을 권고한다. 또한 단위 용량 연고제나 겔제의 최대 충전량을 1 g 이하로 할 것을 권고한다. 단위 용량 용기는 마개를 다시 닫을 수 없는 것이어야 한다.

2. *Multidose Containers* 다회 용량 용기

a. Drop size 방울 크기

For all topical ophthalmic drug products,³⁴ FDA recommends that the drop size in a multidose CCS be between 20 and 70 microliters.

모든 국소 안과 의약품에 대하여 다회 용량 CCS의 방울 크기를 20~70 μ L로 할 것을 권고한다.

For ophthalmic drug products submitted for approval under an ANDA, applicants should conduct a one-time drop volume/drop weight study to determine drop size during delivery or dispensing. The drop size of the generic product should be within $\pm 10\%$ of the drop size for the reference listed drug (RLD) and within the recommended drop size of 20 to 70 microliters. For any deviations from the RLD, the ANDA applicant should provide a justification to demonstrate that there will be a similar number of delivered doses as the RLD. ANDA submissions should include information on the measurement of drop volume/drop weight and testing conditions, such as the number of drops in the container and its holding angle during dosing.

ANDA 승인을 위해 제출되는 안과 의약품인 경우, 신청업체는 1회 방울 부피/중량 시험을 실시해, 전달 또는 제공 시 방울 크기를 평가해야 한다. 제네릭 제품의 방울 크기는 RLD 제품 방울 크기의 $\pm 10\%$ 여야 하고, 권장 방울 크기 범위인 20~70 μ L 이내여야 한다. RLD 제품과 차이가 나는 경우, ANDA 신청업체는 RLD 제품과 유사한 횟수의 용량이 전달됨을 증명하는 근거를 제시해야 한다. 방울 부피/중량 측정 및 시험 조건에 관한 정보(예, 용기에서 투여되는 방울 수, 투여 시에 용기를 드는 각도)를 ANDA 신청 문서에

³⁴ Ibid.
상동.

포함시킨다.

- b. Dose uniformity of suspension drug products
현탁제 의약품의 용량 균일성

As recommended in USP General Chapter <771> Ophthalmic Products - Quality Tests, a resuspendability/redispersibility test should be performed for all ophthalmic suspension drug products. For multidose containers, data for a one-time dose-uniformity study (from top, middle, and bottom of the container) should be provided from at least three pilot or exhibit batches to demonstrate that the drug substance is uniformly dispersed and the labeled dose can be consistently delivered throughout the shelf life. Alternatively, applicants may consider providing data from development batches (such as investigational new drug batches) that represent the to-be-marketed formulation to demonstrate dose uniformity.

USP 총칙 <771> "안과 제품 - 품질 시험"에 기술된 바와 같이, 모든 안과 현탁제 의약품에 대하여 재현탁성/재분산성 시험을 해야 한다. 다회 용량 용기인 경우에 최소 3개 파일럿 배치 또는 허가 제출용 배치로 일회성 용량 균일성 시험(용기 상부, 중간, 하부)을 실시하여, 원료의약품이 균일하게 분산되고 유효 기간 동안 표시 용량이 일관되게 전달될 수 있음을 증명하는 데이터를 제출해야 한다. 아니면 시판 예정 제제를 대표하는 개발 배치(예, IND 배치)의 용량 균일성 데이터를 제출하는 방법을 고려할 수 있다.

VIII. 안정성(STABILITY)

Manufacturers of drug products must establish a program to evaluate the stability of drug products and to use the results of the stability testing to determine appropriate storage conditions and expiration dates (21 CFR 211.166). The following stability recommendations should be considered when developing a stability testing program.³⁵

³⁵ For detailed information on the stability protocol, annual stability testing, and data reporting, refer to the FDA guidances for industry Q1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products (November 2003); ANDAs: Stability Testing of Drug Substances and Products (June 2013) and ANDAs: Stability Testing of Drug Substances and Products, Questions and Answers (May 2014). For BLA products, refer to the ICH guidance for industry Q5C Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products (July 1996).

안정성 프로토콜, 연간 안정성 시험, 데이터 보고에 관한 자세한 정보는, FDA 가이드

의약품 제조업체는 의약품 안정성을 평가하고 안정성 시험 결과를 토대로 적절한 보관 조건과 유효 기간을 설정하는 프로그램을 구비해야 한다(21 CFR 211.166). 다음과 같은 권고 사항을 고려하여 안정성 시험 프로그램을 개발한다.

A. 보관 시 용기 방향(Container Orientation During Storage)

The stability of ophthalmic drug products can be affected when they are stored under different orientations. Before conducting primary stability studies, NDA applicants should conduct preliminary development work³⁶ to evaluate storage conditions in two different orientations - an upright position and either an inverted or horizontal position. Data from this preliminary work should be used to capture and characterize differences in quality attributes, if any, and determine the worst-case orientation. NDA applicants should use this worst-case orientation when conducting stability tests using batches that represent the commercial manufacturing process.

안과 의약품 보관 시의 방향에 따라 안과 의약품의 안정성이 영향을 받을 수 있다. 기본 안정성 시험 실시 전에 NDA 신청업체는 예비 개발 활동을 실시하여 2개 방향(똑바로 세운 상태와 뒤집은 상태 또는 수평 상태)의 보관 조건을 평가한다. 이 예비 시험 데이터를 토대로 품질 특성 요소의 차이를 파악하고 평가하며, 최악 보관 방향을 결정한다. NDA 신청업체는 이렇게 정한 최악 보관 방향을 적용하여, 상업적 제조 공정을 대표하는 배치로 안정성 시험을 실시한다.

Products submitted under a BLA do not rely on preliminary development work to establish storage conditions during stability. Rather, these products rely on primary stability studies, frequently including process validation batches, to determine storage under real-time conditions. Where interactions between a formulated liquid biological product and the CCS (other than sealed ampules) cannot be excluded, applicants should place stability samples in

문서 "Q1A(R2) 새로운 원료의약품과 완제의약품의 안정성 시험"(2003년 11월), "ANDA: 원료의약품과 완제의약품의 안정성 시험"(2013년 6월), "ANDA: 원료의약품과 완제의약품의 안정성 시험 Q&A"(2014년 5월)를 참조한다. BLA 제품인 경우에는 ICH 가이드 문서 "Q5C 생명공학 제품의 품질: 생명공학/생물학적 제품의 안정성 시험"(1996년 7월)을 참조한다.

³⁶ See guidance for industry INDs for Phase 2 and Phase 3 Studies: Chemistry, Manufacturing, and Controls Information (May 2003).

가이드 문서 "2상과 3상 시험을 위한 IND: CMC 정보"(2003년 5월) 참조.

an upright position and in either an inverted or horizontal position (i.e., in contact with all CCS surfaces) to determine the effect of all product-contact CCS components on product quality.³⁷

BLA 대상 제품은 안정성 시험을 위한 보관 조건 설정 시에 예비 개발 시험 자료에 의존하지 않는다. 그보다는 기본 안정성 시험(대부분 공정 밸리데이션 배치 포함) 데이터를 토대로 실시간 시험을 위한 보관 조건을 결정한다. 액체 생물학적 제제와 CCS(밀봉 앰플 이외) 사이의 상호 작용을 배제할 수 없다면, 신청업체는 똑바로 세운 상태와 뒤집은 상태 또는 수평 상태(즉, 모든 CCS 표면과 접촉)로 안정성 검체를 보관하여, 모든 제품 접촉 CCS 요소가 제품 품질에 미치는 영향을 파악해야 한다.

For products submitted for approval under an ANDA, applicants should place primary stability batches in an upright position and either an inverted or horizontal position, and data from both orientations should be provided in the original submission. The determination of worst-case orientation from this comparison should be used to justify use of that orientation for routine stability batches following approval.³⁸

ANDA 승인 대상 제품인 경우, 신청업체는 기본 안정성 배치를 똑바른 상태와 뒤집은 상태 또는 수평 상태로 보관하고, 두 방향의 시험 데이터를 최초 신청 문서에 포함시켜 제출한다. 이 비교를 통해 최악 조건의 방향을 결정하고, 승인 이후 정기 안정성 배치 보관 방향의 근거를 확보한다.

Manufacturers must have a written stability testing program that includes the storage conditions for samples retained for testing (see 21 CFR 211.166(a)(2)), and should generally follow similar principles to determine the worst-case orientation for stability studies.

제조업체는 시험을 위해 보관하는 검체의 보관 조건을 포함해 안정성 시험 프로그램을 구비해야 하며(21 CFR 211.166(a)(2)), 유사한 원칙에 따라 안정성 시험을 위한 최악 조건의 방향을 결정한다.

³⁷ See ICH guidance for industry Q5C Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products (July 1996).

ICH 가이드 문서 "Q5C 생명 공학 제품의 품질: 생명공학/생물학적 제품의 안정성 시험"(1996년 7월) 참조.

³⁸ See guidance for industry ANDAs: Stability Testing of Drug Substances and Products Questions and Answers (May 2014).

"ANDA: 원료의약품과 완제의약품의 안정성 시험 Q&A"(2014년 5월) 참조.

B. 수분 손실(Water Loss)

For ophthalmic drug products packaged in semipermeable CCSs, applicants and manufacturers should conduct a water loss test to assess the moisture transmission properties of the CCS and the protective properties of any secondary packaging used. Where water loss testing is conducted to comply with CGMP requirements, manufacturers should document information on the test methods and acceptance criteria used, and applicants should include such information in their application (see 21 CFR 211.194(a)).

반투성 CCS에 포장되는 안과 의약품인 경우, 신청업체와 제조업체는 수분 손실 시험을 실시하여 CCS의 습기 투과 특성과 이차 포장의 보호 특성을 평가해야 한다. CGMP 기준에 따라 수분 손실 시험을 할 때, 제조업체는 시험 방법과 허용 기준에 관한 정보를 문서화하고, 신청업체는 이 정보를 신청 문서에 포함시켜야 한다(21 CFR 211.194(a)).

C. 유제와 현탁제의 동결/해동 시험(Freeze/Thaw Study for Emulsions and Suspensions)

For ophthalmic drug products that are emulsions or suspensions, applicants and manufacturers should perform a one-time freeze/thaw thermal cycling study to evaluate the effects of any high and low temperature variations that may be encountered during shipping and handling, which could affect the quality and performance of the drug product.³⁹ FDA recommends this study consist of three cycles, with temperatures cycling between freezing (-20 °C to 0 °C) and ambient (25 °C to 35 °C) temperatures for a cumulative minimum of 3 days. Periodically throughout the study, and at the end of a predetermined number of cycles, the samples should be analyzed for all quality attributes and compared with the control drug product. Applicants that use alternative conditions and durations for their tests should provide a justification for the test conditions used.

유제나 현탁제인 안과 의약품인 경우, 신청업체와 제조업체는 일회성 동결/해동 열 사이클 시험을 실시해, 운송과 취급 과정에서 발생할 수 있는 고온/저온 편차의 영향을 평가해야

³⁹ See guidance for industry Drug Stability Guidelines (December 2008). This guidance was published by the Center for Veterinary Medicine, but FDA recommends that its thermal cycling study recommendations also be applied to drugs intended for human use.

가이드 문서 "의약품 안정성 가이드라인"(2008년 12월) 참조. 이 가이드 문서를 CVM이 발행했으나, 이 문서에 기술된 열 사이클 시험 관련 권고 기준을 사람 의약품에도 적용할 것을 권고한다.

한다. 이러한 온도 변화가 의약품의 품질과 성능에 영향을 줄 수 있다. 이 시험을 3개 사이클(동결 온도(-20°C ~ 0°C)와 외기 온도(25°C ~ 35°C) 사이 온도 사이클)로 최소 누적 3일 동안 실시할 것을 권고한다. 시험 기간 동안 주기적으로, 그리고 사전에 정해 놓은 사이클 말기에 모든 품질 특성 요소를 분석하고 대조 의약품과 비교한다. 이 시험에 다른 조건과 기간을 채택한 신청업체는 시험 조건의 타당성을 제시해야 한다.

D. 사용시 안정성 시험(In-Use Stability Studies)

In-use stability studies are used to determine expiration dates and support labeling claims for appropriate storage conditions that may change after opening, such as a change in temperature or light exposure (see 21 CFR 211.166, 21 CFR 211.137(b)). Manufacturers should document information on in-use stability studies, and applicants should submit such information in their application.

사용시 안정성 시험을 실시하여 개봉 이후 변할 수 있는 보관 조건(예, 온도 변화나 광 노출)에 대한 표시 자재 기재 사항을 뒷받침하고 유효 기간을 결정한다(21 CFR 211.166, 21 CFR 211.137(b)). 제조업체는 사용시 안정성 시험 정보를 문서화하고 신청업체는 이 정보를 신청 문서에 포함시켜야 한다.

Under 21 CFR 211.137(h), OTC drugs that do not bear dosage limitations in their labeling and are stable for at least 3 years, as supported by appropriate stability data, are exempt from the expiration date labeling requirement. Accelerated testing programs can be appropriate to establish stability for the purposes of meeting this requirement.

21 CFR 211.137(h)에 따라 표시 자재에 용법 제한을 기재하지 않고 적절한 안정성 데이터로 뒷받침되는 바와 같이 최소 3년간 안정적인 OTC 의약품인 경우에 유효 기한 표시 기준이 적용되지 않는다. 이 기준을 충족하기 위한 안정성 확립에 가속 시험 프로그램이 적절할 수 있다.

IX. 용어 정의(GLOSSARY)

Container closure system (CCS): For the purpose of this guidance, the CCS includes primary packaging components (e.g., bottles, drug-dispensing tips, tubes with liner, caps), secondary packaging components (e.g., overwrap), and tertiary packaging components (e.g., shipping boxes).

용기 마개 시스템(CCS): 이 가이드 문서에서 CCS는 일차 포장 자재(예, 병, 약물 전달 팁,

라이너가 구비된 튜브, 캡), 이차 포장 자재(예, 오버랩), 삼차 포장 자재(예, 운송 박스)를 포함한다.

Critical quality attribute: "Physical, chemical, biological, or microbiological property or characteristic that should be within an appropriate limit, range, or distribution to ensure the desired product quality."⁴⁰

CQA: "바람직한 제품 품질을 보장하기 위하여 적절한 한도, 범위, 또는 분포 이내여야 하는 물리적, 화학적, 생물학적, 또는 미생물학적 특징이나 특성."

Degradation product: "An impurity resulting from a chemical change in the drug substance brought about during manufacture and/or storage of the new drug product by the effect of, for example, light, temperature, pH, water, or by reaction with an excipient and/or the immediate container closure system."⁴¹

분해산물: "예를 들어 빛, 온도, pH, 물의 영향이나 첨가제 및/또는 직접 용기 마개 시스템과 반응하여 새로운 완제의약품을 제조하거나 보관하는 도중에 원제의약품의 화학적 변화에 따라 발생하는 불순물."

Extractables: "Organic and inorganic chemical entities that are released from a pharmaceutical packaging/delivery system, packaging component, or packaging material of construction and into an extraction solvent under laboratory conditions."⁴²

추출물: "실험 조건에서 의약품 포장/전달 시스템, 포장 자재 또는 포장 재질에서 추출 용매로 방출되는 유기/무기 화학 물질".

Impurity: "Any component of the new drug product that is not the drug substance or an excipient in the drug product."⁴³

불순물: 새로운 완제의약품에 존재하는 성분으로써, 완제의약품의 원제의약품이나 첨가제가 아닌 것."

Leachables: "Foreign organic and inorganic chemical entities that are present in a packaged drug product because they have leached into the packaged drug product from a

⁴⁰ ICH guidance for industry Q8(R2) Pharmaceutical Development (November 2009).

⁴¹ ICH Q3B(R2).

⁴² USP General Chapter <1663>.

⁴³ ICH Q3B(R2).

packaging/delivery system, packaging component, or packaging material of construction under normal conditions of storage and use or during accelerated drug product stability studies."⁴⁴

유출물: "정상 보관/사용 조건이나 완제의약품 가속 안정성 시험 시에, 의약품 포장/전달 시스템, 포장 자재 또는 포장 재질에서 포장 상태인 의약품으로 유출되어 포장 상태인 완제의약품에 존재하는 외래성 유기/무기 화학 물질".

Preservative: A substance added to a drug product to protect it from the growth of microorganisms.

보존제: 미생물 증식으로부터 의약품을 보호하기 위하여 의약품에 첨가되는 성분.

Semipermeable CCS: CCSs that permit the passage of solvent or foreign volatile materials through the CCS wall.

반투성 CCS: 용매나 외래성 휘발성 물질이 CCS 벽을 통과할 수 있는 CCS.

Specified degradation product: "A degradation product that is individually listed and limited with a specific acceptance criterion in the new drug product specification. A specified degradation product can either be identified or unidentified."⁴⁵

특정 분해산물: "새로운 완제의약품 규격에 개별적으로 나열되고 구체적으로 허용 기준을 설정하여 한도를 관리하는 분해산물. 특정 분해산물은 확인된 것이나 확인되지 않은 것일 수 있다."

Specified impurity: An impurity that is individually listed and limited with a specific acceptance criterion in the new drug substance specification. A specified impurity can be either identified or unidentified.

특정 불순물: 새로운 원료의약품 규격에 개별적으로 나열되고 구체적으로 허용 기준을 설정하여 한도를 관리하는 불순물. 특정 불순물은 확인된 것이나 확인되지 않은 것일 수 있다.

Unidentified degradation product: "A degradation product for which a structural characterization has not been achieved and that is defined solely by qualitative analytical

⁴⁴ USP General Chapter <1664>.

⁴⁵ ICH Q3B(R2).

properties (e.g., chromatographic retention time)."⁴⁶

미확인 분해산물: "구조적 특성 분석이 되지 않았고, 정성적 분석 특성(예, 크로마토그래피 유지 시간)으로만 정의된 분해산물".

Unidentified impurity: An impurity for which a structural characterization has not been achieved and is defined solely by qualitative analytical properties (e.g., chromatographic retention time).

미확인 불순물: 구조적 특성 분석이 되지 않았고, 정성적 분석 특성(예, 크로마토그래피 유지 시간)으로만 정의된 불순물.

Unspecified degradation product: "A degradation product that is limited by a general acceptance criterion, but not individually listed with its own specific acceptance criterion, in the new drug product specification."⁴⁷

미특정 분해산물: "새로운 완제의약품 규격에 특이적인 허용 기준과 함께 개별적으로 나열되지 않았고, 공통 허용 기준으로 한도를 관리하는 분해산물."

Unspecified impurity: An impurity that is limited by a general acceptance criterion but not listed with its own specific acceptance criterion in the new drug substance specification.

미특정 불순물: 새로운 원료의약품 규격에 특이적인 허용 기준과 함께 개별적으로 나열되지 않았고, 공통 허용 기준으로 한도를 관리하는 불순물."

⁴⁶ Ibid.

⁴⁷ Ibid.