

### Question:

**For injectable drugs in multiple-dose containers, is the number of entries to withdraw a dose a factor in determining the expiration date?**

다회 투여용 주사제 의약품인 경우에 일회 투여 용량을 뽑아내는 행위를 하는 횟수가 유효기간 설정 시에 고려해야 하는 요소인가?

---

### Answer:

Generally, no. Unless the multiple-dose container is labeled to yield a specific number of doses of a stated volume, there is no limit to the number of withdrawals that may be made from a multiple-dose container before the drug is depleted or reaches its expiration date. The primary concern with multiple-dose containers is the potential for contaminating the product during multiple penetrations through the container stopper. Although the expiration date assigned to such products would be based on the stability of the drug product, stability protocols should include requirements for testing and evaluating container-closure integrity. Container-closure integrity testing may include physically testing the closure seal by using a leak test and monitoring the system's ability to prevent microbial contamination. For multiple-dose injection product containers, functionality testing can include a self-sealing capacity test involving multiple penetrations of a hypodermic needle through the container stopper (see USP references below). Furthermore, injectable drug products in multiple-dose containers are generally formulated with an antimicrobial agent or preservative—or they contain inherently antimicrobial ingredients—and must meet requirements in accordance with the approved application (new drug application/abbreviated new drug application, biologics license application) and/or USP requirements.

일반적으로는 그렇지 않다. 다회 투여 제품 용기에 지정 투여 용량이 표시되어 있지 않으면, 유효기한에 도달하거나 제품을 다 써버릴 때까지, 다회 투여 제품 용기에서 뽑아낼 수 있는 횟수에 대한 제한은 없다. 다회 투여 용량 제품과 관련하여 주로 우려되는 문제는, 용기 마개를 여러 차례 뚫고 들어감에 따라 제품이 오염될 가능성이다. 이들 제품에 부여한 유효일자는 의약품 안정성을 바탕으로 하겠지만, 용기-마개 완전성 시험/평가에 대한 기준을 안정성 프로토콜에 포함시켜야 한다. 누출 시험으로 마개 밀봉 상태를 물리적으로 시험하고 미생물 오염 방지 능력을 모니터링하는 식으로 용기-마개 완전성 시험을 실시할 수 있다. 다회 투여 주사제 제품 용기의 기능성 시험에는, 피하 주사 바늘을 용기 마개에 여러 차례

## Questions and Answers on CGMP for Drugs

---

침투 시키는 자가 밀봉 능력 시험도 포함될 수 있다(아래 USP 참고문헌 참조). 또한 다회 투여 주사제 제품은 일반적으로 항미생물제나 보존제를 포함시켜 제조하며(또는 내재적인 항미생물 성분 함유), 승인 받은 신청 문서(NDA/ANDA, BLA)의 기준이나 USP 기준에 부합해야 한다.

### References:

- 21 CFR 211.166: Stability testing
- USP 38–NF 33 (2015) General Chapter <1> Injections
- USP 38–NF 33 (2015) General Chapter <381> Elastomeric Closures for Injections
- FDA Guidance for Industry, 1996, ICH Q5C Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products
- FDA Guidance for Industry, 2003, ICH Q1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products
- FDA Guidance for Industry, 1996, ICH Q1C Stability Testing for New Dosage Forms
- FDA Guidance for Industry, 2013, ANDAs: Stability Testing of Drug Substances and Products
- FDA Guidance for Industry, 2014, ANDAs: Stability Testing of Drug Substances and Products, Questions and Answers
- FDA Guidance for Industry, 2008, Container and Closure System Integrity Testing in Lieu of Sterility Testing as a Component of the Stability Protocol for Sterile Products

Date: 6/17/2015