

Guidance for Industry
사람 의약품과 생물학적제제 포장용 용기 마개 시스템
(Container Closure Systems for Packaging Human
Drugs and Biologics)

CHEMISTRY, MANUFACTURING, AND CONTROLS DOCUMENTATION

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
May 1999

Guidance for Industry
사람 의약품과 생물학적제제 포장용 용기 마개 시스템
(Container Closure Systems for Packaging Human
Drugs and Biologics)

CHEMISTRY, MANUFACTURING, AND CONTROLS DOCUMENTATION

Additional copies are available from:
Office of Training and Communications
Division of Communications Management
Drug Information Branch, HFD-210
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
5600 Fishers Lane
Rockville, Maryland 20857
(Tel) 301-827-4573
(Internet) <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
or
Office of Communications
Training and Manufacturers Assistance, HFM-40
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
1401 Rockville Pike
Rockville, Maryland 20852-1448
(Fax) 888-CBERFAX or 301-827-3844
(Voice Information) 800-835-4709 or 301-827-1800
(Internet) <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
May 1999

목차

- I. 서론(INTRODUCTION)
- II. 배경(BACKGROUND)
 - A. 용어 정의(Definitions)
 - B. 용기 및 마개 관련 CGMP, CSPC, USP 기준(CGMP, CPSC and USP Requirements on Containers and Closures)
 - C. 추가 검토 사항(Additional Considerations)
- III. 포장 자재의 적격성평가와 품질 관리(QUALIFICATION AND QUALITY CONTROL OF PACKAGING COMPONENTS)
 - A. 서론(Introduction)
 - B. 공통(General Considerations)
 - C. 최초 의약품 신청 문서에 포함시켜 제출해야 할 정보(Information That Should Be Submitted in Support of an Original Application for Any Drug Product)
 - D. 흡입 의약품(Inhalation Drug Products)
 - E. 주사제 및 안과 제품(Drug Products for Injection and Ophthalmic Drug Products)
 - F. 액체성 내용 및 토피칼 의약품과 토피칼 전달 시스템(Liquid-Based Oral and Topical Drug Products and Topical Delivery Systems)
 - G. 내용 고형제와 재구성용 파우더(Solid Oral Dosage Forms and Powders for Reconstitution)
 - H. 기타 제형(Other Dosage Forms)
- IV. 승인 이후 포장 변경(POSTAPPROVAL PACKAGING CHANGES)
- V. III형 DMF(TYPE III DRUG MASTER FILES)
 - A. 공통(General Comments)
 - B. III형 DMF에 포함시킬 정보(Information in a Type III DMF)
- VI. 벌크 용기(BULK CONTAINERS)
 - A. 벌크 원료의약품 용기(Containers for Bulk Drug Substances)
 - B. 벌크 완제의약품 용기(Containers for Bulk Drug Products)

ATTACHMENT A. 규제 기준(REGULATORY REQUIREMENTS)

ATTACHMENT B. 포장 관련 CPG(COMPLIANCE POLICY GUIDES THAT CONCERN
PACKAGING)

ATTACHMENT C. 추출 시험(EXTRACTION STUDIES)

ATTACHMENT D. 약어(ABBREVIATIONS)

ATTACHMENT E. 참고문헌(REFERENCES)

gmpeye

GUIDANCE FOR INDUSTRY¹
CONTAINER CLOSURE SYSTEMS FOR PACKAGING HUMAN DRUGS AND BIOLOGICS
CHEMISTRY, MANUFACTURING, AND CONTROLS DOCUMENTATION

I. 서론(INTRODUCTION)

This document is intended to provide guidance on general principles² for submitting

¹ This guidance has been prepared by the Packaging Technical Committee of the Chemistry, Manufacturing, and Controls Coordinating Committee (CMC CC) in the Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and in conjunction with the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) at the Food and Drug Administration. This guidance document represents the Agency's current thinking on container closure systems for the packaging of human drugs and biological products. It does not create or confer any rights for or on any person and does not operate to bind FDA or the public. An alternative approach may be used if such approach satisfies the requirements of the applicable statute, regulations, or both.

이 가이드 문서는 FDA CBER과 공동으로 CDER 산하 CMC CC의 포장기술위원회가 작성했다. 이 가이드 문서는 사람 의약품과 생물학적제제의 용기 마개 시스템에 대한 FDA의 방침을 제시한다. 이 가이드 문서는 어느 누구에게도 권리를 부여하거나 인정하지 않으며 FDA나 일반 대중을 구속하지 않는다. 관련 법규, 규정 등에 제시된 기준을 만족시키는 경우에는 다른 방법을 채택할 수도 있다.

² In general, this guidance does not suggest specific test methods and acceptance criteria (except for references to *The United States Pharmacopia* methods), nor does it suggest comprehensive lists of tests. These details should be determined based on good scientific principles for each specific container closure system for particular drug product formulations, dosage forms, and routes of administration. Acceptance criteria should be based on actual data for particular packaging components and container closure systems, and they should be set to ensure batch-to-batch uniformity of packaging components.

일반적으로 이 가이드 문서에서 특정 시험 방법과 허용 기준을 제시하지 않으며(USP 시험 방법은 제외), 포괄적인 시험 항목 리스트를 제시하지도 않는다. 구체적인 사항은 특정 의약품 조성, 제형, 투여 경로를 감안하여 용기 마개 시스템별로 타당한 과학적 원칙에 의거해 결정한다. 허용 기준은 특정 포장 자재와 용기 마개 시스템별 실제 데이터에 근거하여 정하며, 포장 자재의 배치간 균일성을 확인할 수 있게 설정한다.

information on packaging materials used for human drugs and biologics³. This guidance supersedes the FDA *Guideline for Submitting Documentation for Packaging for Human Drugs and Biologics*, issued in February 1987 and the packaging policy statement issued in a letter to industry dated June 30, 1995 from the Office of Generic Drugs⁴. This guidance is not intended to describe the information that should be provided about packaging operations associated with drug product manufacture.

이 문서는 사람 의약품과 생물학적제제의 포장 자재 관련 정보 제출에 대한 일반 원칙과 가이드라인을 제시하기 위한 것이다. 이 문서는 1987년 2월에 발행된 "사람 의약품과 생물학적제제의 포장 관련 문서 제출 가이드라인"과 1995년 6월 30일에 OGD가 LTI 형식으로 발표한 포장 관련 방침을 대체한다. 이 문서는 의약품 제조 관련 포장 작업에 대해 제출해야 하는 정보에 관한 것이 아니다.

Approaches which differ from those described in this guidance may be followed, but the applicant is encouraged to discuss significant variations in advance with the appropriate CDER chemistry review staff or CBER review staff. This is to prevent applicants or sponsors from spending unnecessary time and effort in preparing a submission that the FDA may later determine to be unacceptable.

이 가이드 문서에 기술된 것과 다른 방식을 채택할 수도 있으나, 그러한 경우에 신청업체는 CDER이나 CBER의 해당 심사 담당자와 사전에 주요 사항을 협의할 필요가 있다. 이를 통해 신청업체나 임상 시험 의뢰자는 나중에 FDA가 적합하지 않다고 판단할 수도 있는 문서의 작성에 시간과 노력을 낭비하지 않을 수 있다.

II. 배경(BACKGROUND)

The Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (the Act) mandates the need for adequate

³ As used in this guidance, the terms *drug* and *drug product* include biologics unless otherwise noted.

이 가이드 문서에서 의약품이라 함은 별도로 달리 설명하지 않는 한 생물학적제제를 포함한다.

⁴ The policy statement is a document titled *Container/Closure Information Which Should Be Provided In An ANDA/AADA* which was written by the Office of Generic Drugs/Packaging Advisory Group.

이 방침 문서는 OGD/포장자문그룹이 작성한 "ANDA/AADA 문서에 기술해야 하는 용기/마개 정보"라는 제목의 문서이다.

information related to packaging materials. Section 501(a)(3) of the Act states that a drug is deemed to be adulterated "if its container is composed, in whole or in part, of any poisonous or deleterious substance which may render the contents injurious to health...." In addition, section 502 of the Act states that a drug is considered misbranded if there are packaging omissions. Also, section 505 of the Act requires a full description of the methods used in, and the facilities and controls used for, the packaging of drugs (see Attachment A).

연방식품의약품화장품법(이하 "법")은 포장 자재와 관련하여 적절한 정보의 필요성을 규정하고 있다. 법 섹션 501(a)(3)에 따르면 "내용물이 건강에 위해가 되게 할 수 있는 독성 성분이나 유해 성분이 용기의 전부 또는 일부를 구성하는" 의약품은 불량약품으로 간주된다. 또한 법 섹션 502항에 의하면 포장이 누락된 의약품은 부정 표시 의약품으로 간주된다. 이외에도 법 섹션 505항에 따라 의약품 포장 방법과 관련 시설 및 관리에 관한 자세한 사항을 제공해야 한다(첨부 A 참조).

Section 505(b)(1)(D) of the Act states that an application shall include a full description of the methods used in, the manufacturing, processing and packing of such drug. This includes facilities and controls used in the packaging a drug product.

법 섹션 505(b)(1)(D)는 의약품의 제조, 가공, 포장 방법을 신청 문서에 충분히 기술해야 한다고 규정하고 있다. 여기에는 의약품 포장 시설과 관리 정보도 포함된다.

A. 용어 정의(Definitions)⁵

*Materials of construction*⁶ refer to the substances (e.g., glass, high density polyethylene (HDPE) resin, metal) used to manufacture a packaging component.

구성 재질은 포장 자재 제조에 사용되는 성분(예, 유리, HDPE 레진, 금속)을 의미한다.

⁵ These definitions are intended to clarify the use of certain terms in this guidance only and are not intended to supersede the definitions of *container* and *package* as provided for in 21 CFR 600.3.

여기에 제시된 용어 정의는 이 가이드 문서의 일부 용어를 명확히 규정하기 위한 것이며 21 CFR 600.3에 제시된 용기와 포장의 정의를 대체하기 위한 것이 아니다.

⁶ This term is used in a general sense for the basic material, which should be defined in the application in terms of its specific chemical composition for a given drug application (e.g., the specific polymer and any additives used to make the material).

이 용어는 일반적인 기본 재질을 의미하며, 의약품 신청 문서에 해당 성분의 구체적인 화학적 조성을 명확하게 기술해야 한다(예, 제조에 투입된 특정 폴리머와 첨가물).

A *packaging component* means any single part of a container closure system. Typical components are containers (e.g., ampules, vials, bottles), container liners (e.g., tube liners), closures (e.g., screw caps, stoppers), closure liners, stopper overseals, container inner seals, administration ports (e.g., on large-volume parenterals (LVPs)), overwraps, administration accessories, and container labels. A *primary packaging component* means a packaging component that is or may be in direct contact with the dosage form. A *secondary packaging component* means a packaging component that is not and will not be in direct contact with the dosage form.

포장 자재는 용기 마개 시스템의 각 부분을 의미한다. 대표적인 것으로는 용기(예, 앰플, 바이알, 병), 용기 라이너(예, 튜브 라이너), 마개(예, 스크류 캡, 스토퍼), 마개 라이너, 스토퍼 오버실, 용기 이너 실, 투약 포트(예, LVP의 투약 포트), 오버랩, 투약 액세스리, 용기 라벨이 있다. 일차 포장 자재는 제품과 직접 접촉하거나 직접 접촉할 가능성이 있는 포장 자재를 의미한다. 이차 포장 자재는 제품과 직접 접촉하지 않으며 직접 접촉할 가능성도 없는 포장 자재를 의미한다.

A *container closure system* refers to the sum of packaging components that together contain and protect the dosage form. This includes primary packaging components and secondary packaging components, if the latter are intended to provide additional protection to the drug product. A *packaging system* is equivalent to a container closure system.

용기 마개 시스템은 제품을 담고 있으면서 보호하는 모든 포장 자재의 합을 의미한다. 일차 포장 자재와 의약품의 추가적 보호 기능을 갖춘 이차 포장 자재가 포함된다. 포장 시스템은 용기 마개 시스템과 같은 것이다.

A *package* or *market package*⁷ refers to the container closure system and labeling, associated components (e.g., dosing cups, droppers, spoons), and external packaging (e.g., cartons or shrink wrap). A market package is the article provided to a pharmacist or retail customer upon purchase and does not include packaging used solely for the purpose of shipping such articles.

포장 또는 시판 포장은 용기 마개 시스템과 표시 자재, 관련 자재(예, 계량컵, 드로퍼, 스푼),

⁷ The materials of construction used in the labeling are a concern from a packaging perspective if they affect the protection and/or safety of the drug product.

표시 자재의 구성 재질이 의약품의 안전성 및/또는 보호에 영향을 준다면, 포장 측면에서 문제가 된다.

외포장(예, 카톤 또는 수축 포장)을 의미한다. 시판 포장은 약사 또는 소매상에게 구매 시에 제공하는 것으로서 운송을 위한 포장 부분은 포함되지 않는다.

Quality refers to the physical, chemical, microbiological, biological, bioavailability, and stability attributes that a drug product should maintain if it is to be deemed suitable for therapeutic or diagnostic use. In this guidance, the term is also understood to convey the properties of safety, identity, strength, quality, and purity (see 21 CFR 211.94(a)).

품질은 치료 또는 진단 목적에 적합한 수준으로 의약품이 유지해야 하는 물리적, 화학적, 미생물학적, 생물학적 특성과 생체 이용률, 안정성 특성을 의미한다. 이 가이드 문서에서 이 용어는 안전성, 확인, 함량, 품질, 순도 특성을 의미한다(21 CFR 211.94(a) 참조).

An *extraction profile* refers to the analysis (usually by chromatographic means) of extracts obtained from a packaging component. A *quantitative extraction profile* is one in which the amount of each detected substance is determined.

추출 프로파일은 포장 자재에서 획득한 추출물의 분석 결과(일반적으로 크로마토그래피 분석)를 의미한다. 정량 추출 프로파일은 각 검출 성분의 양이 확인된 것을 의미한다.

B. 용기 및 마개 관련 CGMP, CSPC, USP 기준(CGMP, CPSC and USP Requirements on Containers and Closures)

Current good manufacturing practice (CGMP) requirements for the control of drug product containers and closures are included in 21 CFR Parts 210 and 211. A listing of the relevant sections is provided in Attachment A. In addition, a listing of Compliance Policy Guides that deal with packaging issues is provided in Attachment B. References in this guidance to CGMP regulations are provided for completeness. For additional information, refer to the *FDA Compliance Program Guidance Manual* for Pre-Approval Inspections/Investigations (7346.832) which describes specific responsibilities for CDER scientists and for field investigators.

의약품 용기와 마개의 관리에 관한 CGMP 기준은 21 CFR 파트 210과 211에 규정되어 있다. 관련 항목 목록을 첨부 A에 정리했다. 이외에도 포장 문제를 다룬 CPG 목록을 첨부 B에 정리했다. 완벽성을 기하기 위해 관련 CGMP 규정을 표시했다. 자세한 사항은 CDER 전문가와 현장 조사관의 책임 업무를 구체적으로 기술한 "승인전 실사/조사를 위한 FDA CPGM(7346.832)"을 참조한다.

The FDA requirement for tamper-resistant closures is included in 21 CFR 211.132 and the Consumer Product Safety Commission (CPSC) requirements for child-resistant closures are included in 16 CFR 1700. An outline of these and other applicable regulatory requirements is provided in Attachment A.

변조 방지 마개 관련 FDA 기준은 21 CFR 211.132에 있으며, 어린이 보호 마개 관련 소비자제품안전위원회(CSPC) 기준은 16 CFR 1700을 참조한다. 이들 규정과 기타 해당 규제 기준이 첨부 A에 정리되어 있다.

The United States Pharmacopeial Convention has established requirements for containers which are described in many of the drug product monographs in *The United States Pharmacopeia/National Formulary* (USP/NF). For capsules and tablets, these requirements generally relate to the design characteristics of the container (e.g., tight, well-closed or light-resistant). For injectable products, materials of construction are also addressed (e.g., "Preserve in single-dose or in multiple-dose containers, preferably of Type I glass, protected from light"). These requirements are defined in the "General Notices and Requirements" (Preservation, Packaging, Storage, and Labeling) section of the *USP*. The requirements for materials of construction are defined in the "General Chapters" of the *USP* (see Attachment A).

USPC도 용기 기준을 정했는데, USP/NF의 의약품 모노그래프 곳곳에 기술되어 있다. 캡슐과 정제인 경우에 이 기준은 일반적으로 용기의 디자인 특성과 관련이 있다(예, 밀폐, 기밀, 차광). 주사제인 경우에는 구성 재질도 다룬다(예, "차광, I형 유리로 제조된 단일 용량 또는 다회 용량 용기에 보관"). 이 기준은 USP "일반 사항과 기준"(보관, 포장, 저장, 표시) 항목에 규정되어 있다. 구성 재질에 대한 기준은 USP "일반 항목"에 규정되어 있다(첨부 A 참조).

C. 추가 검토 사항(Additional Considerations)

1. IND 제출 문서(Submissions of INDs)

The packaging information in the chemistry, manufacturing, and controls section of an IND usually includes a brief description of the components, the assembled packaging system and any precautions needed to ensure the protection and preservation of the drug substance and drug product during their use in the clinical trials.

IND 문서의 CMC 항목에 기술하는 포장 관련 정보로는, 포장 자재의 개략적인 설명, 조립 상태의 포장 시스템, 임상 시험 기간에 원료의약품과 완제의약품의 보호 및 보존에 필요한

주의 사항이 있다.

For general guidance regarding the container closure system information to be submitted for phase 1 studies, refer to the FDA guidance for industry *Content and Format of investigational New Drug Applications(INDs) for Phase 1 Studies of Drugs, Including Well-Characterized, Therapeutic, Biotechnology-derived Products* (November 1995).

1상 임상 시험을 위해 제출해야 하는 용기 마개 시스템 정보에 관한 가이드라인은, FDA 가이드 문서 "특성 분석이 충분하게 완료된 치료용 생물 공학 유래 제품을 포함한 의약품의 1상 임상 시험 IND 신청 문서의 형식과 내용(1995년 11월)"을 참조한다.

General guidance regarding the container closure system information to be submitted for phase 2 or phase 3 studies will be provided in the FDA guidance for industry *INDs for Phase 2 and 3 Studies of Drugs, Including Specified Therapeutic Biotechnology-Derived Products, Chemistry, Manufacturing, and Controls Content and Format*, when finalized (draft guidance published April 21, 1999).

2상 또는 3상 임상 시험을 위해 제출해야 하는 용기 마개 시스템 정보에 관한 가이드라인은, FDA 가이드 문서 "특정 생물 공학 유래 치료제 임상 2상 및 3상 IND 신청 문서의 CMC 형식과 내용"을 참조한다(초안 문서가 1999년 4월 21일 발행되었다).

2. 다른 회사 의약품의 포장에 관한 제출 문서(Submissions on Packaging of a Drug Product by Another Firm)

a. 계약 포장업체(Contract Packager)

A contract packager is a firm retained by the applicant to package a drug product. The applicant remains responsible for the quality of the drug product during shipping, storage, and packaging.

계약 포장업체는 의약품 신청업체가 의약품 포장 업무를 위탁한 업체를 의미한다. 신청업체는 의약품 운송, 보관, 포장 시에 의약품의 품질을 책임진다.

The information regarding the container closure system used by a contract packager that should be submitted in the CMC section of an application (NDA, ANDA, or BLA), or in a DMF which is referenced in the application, is no different from that which would be submitted if the applicant performed its own packaging operations. If the information is

provided in a DMF, then a copy of the letter of authorization (LOA) for the DMF should be provided in the application (see section V.A).

계약 포장업체의 용기 마개 시스템 관련 정보를 신청 문서(NDA, ANDA, BLA)의 CMC 섹션 또는 해당 신청 문서에서 참조한 DMF에 포함시키며, 그 내용은 신청업체가 자체적으로 포장 작업을 수행하는 경우에 제출했을 정보와 다르지 않아야 한다. 관련 정보를 DMF로 제출한다면, 해당 DMF의 검토에 동의하는 문서(LOA)를 신청 문서에 포함시킨다(V.A 참조).

b. 재포장업체(Repackager)⁸

A repackager is a firm that buys drug product from the drug product manufacturer or distributor and repackages it for sale under a label different from that of the manufacturer. The repackager is responsible for ensuring the quality and stability of the repackaged drug product. The repackaging operation is required to be in compliance with CGMPs (21 CFR Part 211), and there are limits to the expiration period that may be used with the repackaged product unless the repackager conducts stability studies⁹. Packaging qualification information is not required if the repackager uses the same container closure system approved in the original application.

재포장업체는 의약품 제조업체나 유통업체로부터 의약품을 구매하여 제조업체의 것과 다른 라벨을 붙여 판매하기 위해 재포장하는 업체를 의미한다. 재포장업체는 재포장 의약품의 품질과 안정성을 책임진다. 재포장작업은 CGMP(21 CFR 파트 211) 기준에 부합해야 하며, 재포장업체가 안정성 시험을 하지 않는다면 재포장 제품에 적용할 유효 기간에 한계가 있다. 재포장업체가 최초 신청 문서를 통해 승인된 용기 마개 시스템과 동일한 것을 사용한다면 포장 적격성평가 정보가 요구되지 않는다.

All significant phases of the manufacturing and processing of a drug product (including packaging) should be described as part of the CMC section of an application (NDA, ANDA or BLA), or in a DMF referenced in the application. The only exception is the repackaging of solid oral drug products for which an approved application already exists¹⁰. For biologics,

⁸ This discussion does not apply to the repackaging of drug products for dispensing under the practice of pharmacy.

이 부분은 약국 조제 작업과 관련된 의약품 재포장에 적용되지 않는다.

⁹ FDA *Compliance Policy Guides*, "Expiration Dating of Unit Repackaged Drugs," 480.200, February 1, 1984, rev. March 1995 (CPG 7132b.11).

¹⁰ FDA *Compliance Policy Guides*, "Regulatory Action Regarding Approved New Drugs

repackaging is considered a step in the manufacturing process for which licensing is required (21 CFR 600.3(u) and 601).

의약품 제조 및 공정의 모든 중요 단계(포장 포함)를 신청 문서(NDA, ANDA, BLA)의 CMC 섹션이나 해당 신청 문서에서 참조한 DMF에 기술해야 한다. 다만 신청 문서를 제출하여 승인 받은 내용 고형제의 재포장은 예외로 한다. 생물학적제제의 재포장은 라이선스가 필요한 제조 단계로 간주된다(21 CFR 600.3(u), 601).

III. 포장 자재의 적격성평가와 품질 관리(QUALIFICATION AND QUALITY CONTROL OF PACKAGING COMPONENTS)

A. 서론(Introduction)

CDER and CBER approve a container closure system to be used in the packaging of a human drug or biologic as part of the application (NDA, ANDA or BLA) for the drug or biologic. A packaging system found acceptable for one drug product is not automatically assumed to be appropriate for another. Each application should contain enough information to show that each proposed container closure system and its components are suitable for its intended use.

CDER과 CBER은 사람 의약품이나 생물학적제제의 포장에 사용되는 용기 마개 시스템을 해당 제품 신청 문서(NDA, ANDA, BLA)의 한 부분으로 승인한다. 특정 의약품에 적합한 것으로 판단되는 포장 시스템이 다른 제품에도 당연히 적절하다고 가정해서는 안 된다. 예정 용기 마개 시스템과 구성 자재가 예정 용도에 적합함을 보여 주는 충분한 정보를 각 신청 문서에 기술한다.

The type and extent of information that should be provided in an application will depend on the dosage form and the route of administration. For example, the kind of information that should be provided about a packaging system for an injectable dosage form or a drug product for inhalation is often more detailed than that which should be provided about a packaging system for a solid oral dosage form. More detailed information usually should be provided for a liquid-based dosage form than for a powder or a solid, since a liquid-based dosage form is more likely to interact with the packaging components.

신청 문서에 포함시켜야 할 정보의 종류와 범위는 제형과 투여 경로에 따라 다르다. 일례로

and Antibiotic Drug Products Subjected to Additional Processing or Other Manipulation," 446.100, January 18, 1991 (CPG 7132c.06).

주사제나 흡입 의약품의 포장 시스템에 대한 정보는, 내용 고형제의 포장 시스템보다 더 자세해야 할 것이다. 액체성 제형은 포장 자재와 반응할 가능성이 크므로, 파우더나 고형제보다 액체성 제형에 대해 더 자세한 정보를 제공해야 한다.

Table 1 illustrates the correlation between the degree of concern regarding the route of administration with the likelihood of packaging component-dosage form interactions for different classes of drug products.

표 1은 의약품 클래스별로 포장 자재와 제품 사이의 상호작용 가능성과 투여 경로와 관련된 우려 정도 사이의 상호 관계를 정리한 것이다.

Table 1
의약품 클래스별 포장 관련 우려 수준의 예
(Examples of Packaging Concerns for Common Classes of Drug Products)

Degree of Concern Associated with the Route of Administration 투여 경로 관련 우려 정도	Likelihood of Packaging Component-Dosage Form Interaction 포장 자재-제품 상호 작용 가능성		
	High 고	Medium 중	Low 저
Highest 최고	Inhalation Aerosols and Solutions; Injectable Suspensions ^a 흡입 에어로졸 및 액제; 주사제 및 주사 현탁제	Sterile Powders and Powders for Injection; Inhalation Powders 무균 파우더 및 주사용 파우더; 흡입 파우더	
High 고	Ophthalmic Solutions and Suspensions; Transdermal Ointments and Patches; Nasal		

	Aerosols and Sprays 안과 액제 및 현탁제; 경피 연고 및 패치; 비강 에어로졸 및 스프레이		
Low 저	Topical Solutions and Suspensions; Topical and Lingual Aerosols; Oral Solutions and Suspensions 토피칼 액제 및 현탁제; 토피칼 에어로졸 및 구강 에어로졸; 내용 액제 및 현탁제	Topical Powders; Oral powders 토피칼 파우더; 내용 파우더	Oral Tablets and Oral (Hard and Soft Gelatin) Capsules 내용 정제 및 내용 (경질과 연질 젤라틴) 캡슐

^a For the purposes of this table, the term *suspension* is used to mean a mixture of two immiscible phases (e.g., solid in liquid or liquid in liquid). As such, it encompasses a wide variety of dosage forms such as creams, ointments, gels, and emulsions, as well as suspensions in the pharmaceutical sense.

이 표에서 "현탁제"는 2개 비혼화성 상(예, 고체와 액체 또는 액체와 액체)의 혼합물을 의미한다. 그러므로 현탁제 의약품 이외에도, 크림, 연고, 젤, 유제 등 다양한 제형이 있다.

For the purpose of this guidance, container closure systems for the most common types of dosage forms will be discussed in terms of five general categories: Inhalation Drug Products (section III.D); Drug Products for Injection and Ophthalmic Drug Products (Section III.E); Liquid-based Oral and Topical Drug Products and Topical Delivery Systems (section III.F); Solid Oral Dosage Forms and Powders for Reconstitution (section III.G); and Other Dosage Forms (section III.H).

이 가이드 문서는 가장 대표적인 제형의 용기 마감 시스템을 5개 카테고리로 구분하여 설명한다. 흡입 제품(III.D), 주사제 및 안과 제품(III.E), 액체성 내용제 및 토피칼 제품, 토피칼 전달 시스템(III.F), 내용 고형제 및 재구성용 파우더(III.G), 기타 제형(III.H).

B. 공통(General Considerations)

Suitability refers to the tests and studies used and accepted for the initial qualification of a component or a container closure system for its intended use. *Quality control* (QC) refers to the tests typically used and accepted to establish that, after the application is approved, the components and the container closure system continue to possess the characteristics established in the suitability studies. The subsections on *associated components* and *secondary components* describe the tests and studies for establishing suitability and quality control for these types of components. However, the ultimate proof of the suitability of the container closure system and the packaging process is established by full shelf life stability studies.

적합성 시험은 특정 자재나 용기 마개 시스템이 예정 용도에 적합한지 확인하기 위한 초기 적격성평가 시험과 조사를 의미한다. 품질 관리(QC)는 신청 문서가 승인된 이후에 해당 자재 및 용기 마개 시스템이 적합성 시험에서 설정된 특성을 계속 보유하는지 확인하기 위해 일반적으로 실시하는 시험을 의미한다. 관련 자재와 이차 자재에 대한 세부 항목에서 이러한 종류의 자재에 대한 적합성 시험과 품질 관리를 위한 시험과 조사를 설명한다. 그러나 포장 공정과 용기 마개 시스템의 적합성에 대한 궁극적인 증거는 유효 기간 전체에 걸친 안정성 시험에 의해 확립된다.

1. 예정 용도 적합성(Suitability for the Intended Use)

Every proposed packaging system should be shown to be *suitable* for its intended use: it should adequately *protect* the dosage form; it should be *compatible* with the dosage form; and it should be composed of materials that are considered *safe* for use with the dosage form and the route of administration. If the packaging system has a *performance* feature in addition to containing the product, the assembled container closure system should be shown to function properly.

모든 포장 시스템이 예정 용도에 적합함을 보여 주어야 한다. 제품을 적절하게 보호하고 제품과 조화되며, 해당 제형의 사용 및 투여 경로에 비추어 안전하다고 평가되는 재질로 만들어야 한다. 포장 시스템이 제품을 담는 것 이외의 추가적인 성능 특성을 갖고 있다면, 조합 상태의 용기 마개 시스템이 적절하게 기능을 발휘함을 보여 주어야 한다.

Information intended to establish suitability may be generated by the applicant, by the supplier of the material of construction or the component, or by a laboratory under contract

to either the applicant or the firm. An adequately detailed description of the tests, methods, acceptance criteria, reference standards, and validation information for the studies should be provided. The information may be submitted directly in the application or indirectly by reference to a DMF. If a DMF is used, a letter authorizing reference (i.e., letter of authorization (LOA)) to the DMF must be included in the application (see section V.A).

적합성 정보를 신청업체 또는 구성 재질이나 해당 자재의 공급업체, 또는 신청업체나 회사와 계약 관계에 있는 시험실이 생산할 수 있다. 시험 항목, 시험 방법, 허용 기준, 참조 표준, 밸리데이션 정보 등을 적절한 수준으로 자세하게 기술한다. 이 정보를 신청 문서에 포함시켜 직접적으로 제출하거나 DMF를 참조하는 식으로 간접적으로 제출할 수 있다. 관련 정보를 DMF로 제출한다면, 해당 DMF의 검토에 동의하는 문서(LOA)를 신청 문서에 포함시킨다(V.A 참조).

General issues concerning protection, compatibility, safety and performance of packaging components and/or systems are discussed below. In this guidance, component functionality and drug delivery will also be addressed in connection with specific dosage forms and routes of administration (see sections III.D, III.E, III.F, III.G, and III.H).

포장 자재 및/또는 시스템의 보호성, 조화성, 안전성, 성능 관련 일반 사항을 아래에서 설명한다. 자재의 기능성과 약물 전달성을 특정 제형 및 투여 경로와 연계하여 설명한다(III.D, III.E, III.F, III.G, III.H 참조).

a. 보호성(Protection)

A container closure system should provide the dosage form with adequate protection from factors (e.g., temperature, light) that can cause a degradation in the quality of that dosage form over its shelf life. Common causes of such degradation are: exposure to light, loss of solvent, exposure to reactive gases (e.g., oxygen), absorption of water vapor, and microbial contamination. A drug product can also suffer an unacceptable loss in quality if it is contaminated by filth.

용기 마개 시스템은 유효 기간 동안 제품 품질의 저하를 유발할 수 있는 요소(예, 온도, 빛)로부터 제품을 적절하게 보호해야 한다. 품질 저하의 원인으로는 광 노출, 용매 손실, 반응성 가스 노출(예, 산소), 수증기 흡착, 미생물 오염이 있다. 이물질에 오염되어도 품질이 상당히 훼손될 수 있다.

Not every drug product is susceptible to degradation by all of these factors. Not all drug

products are light sensitive. Not all tablets are subject to loss of quality due to absorption of moisture. Sensitivity to oxygen is most commonly found with liquid-based dosage forms. Laboratory studies can be used to determine which of these factors actually have an influence on a particular drug product.

모든 의약품이 이런 요소에 의해 품질이 저하되는 것은 아니다. 모든 의약품이 빛에 민감하고, 모든 정제가 습기 흡착 때문에 품질이 떨어지는 것은 아니다. 액체성 제형인 경우에는 산소 민감성이 흔히 발견된다. 시험을 통해 이 가운데 어떤 요소가 의약품에 실제로 영향을 주는지 확인할 수 있다.

Light protection¹¹ is typically provided by an opaque or amber-colored container or by an opaque secondary packaging component (e.g., cartons or overwrap). The USP test for light transmission (USP <661>) is an accepted standard for evaluating the light transmission properties of a container. Situations exist in which solid and liquid-based oral drug products have been exposed to light during storage because the opaque secondary packaging component was removed, contrary to the approved labeling and the USP monograph recommendation. A firm, therefore, may want to consider using additional or alternate measures to provide light protection to these drug products when necessary.

불투명 용기 또는 호박색 용기를 사용하거나 불투명한 이차 포장 자재(예, 카톤 또는 오버랩)를 사용하여 광보호를 달성할 수 있다. USP 광투과 시험(USP <661>)이 일반적으로 인정되는 용기의 광투과 특성 평가 방법이다. 고형제와 액체성 내용 제품을 보관할 때, 승인 받은 라벨 표시 정보와 USP 모노그래프의 권고 사항과 달리, 불투명한 이차 포장 자재를 제거하여 의약품이 빛에 노출되는 경우가 있다. 그러므로 필요한 경우에 이들 의약품을 빛으로부터 보호하기 위한 추가 방안이나 대체 방안을 검토할 필요도 있다.

Loss of solvent can occur through a permeable barrier (e.g., a polyethylene container wall), through an inadequate seal, or through leakage. Leaks can develop through rough handling or from inadequate contact between the container and the closure (e.g., due to the buildup of pressure during storage). Leaks can also occur in tubes due to a failure of the crimp seal. 투과성 배리어(예, 폴리에틸렌 용기 벽), 부적절한 밀봉, 누출로 인해 용매 손실이 발생할 수 있다. 거칠게 취급하거나 용기와 마개 사이의 부적절한 접촉(보관 도중 압력 증가로 인해)

¹¹ For further information regarding photostability studies, see the FDA *Guideline for the Photostability Testing of New Drug Substances and Products* (May 1997).

광안정성 시험에 관한 자세한 사항은 FDA 가이드라인(새로운 원료의약품과 완제의약품의 광안정성 시험 가이드라인, 1997년 5월)을 참조한다.

때문에 누출이 발생할 수 있다. 또한 크림프 밀봉 문제로 튜브에 누출이 발생할 수 있다.

Water vapor or reactive gases (e.g., oxygen) may penetrate a container closure system either by passing through a permeable container surface (e.g., the wall of a low density polyethylene (LDPE) bottle) or by diffusing past a seal. Plastic containers are susceptible to both routes. Although glass containers would seem to offer better protection, because glass is relatively impermeable, glass containers are more effective only if there is a good seal between the container and the closure.

수증기나 반응성 가스(예, 산소)가 투과성 용기 표면(예, LDPE 병의 벽)을 통과하거나 밀봉 부위를 통해 확산되어 용기 마개 시스템을 뚫고 침투해 들어갈 수 있다. 플라스틱 용기는 이러한 두 방식의 침투에 민감하다. 유리 용기는 유리가 상대적으로 비투과성이기 때문에 보호성이 더 우수한 것처럼 보이지만, 용기와 마개 사이의 밀봉이 잘 된 경우에만 유리 용기가 제대로 효과를 발휘할 수 있다.

Protection from microbial contamination is provided by maintaining adequate container integrity after the packaging system has been sealed. An adequate and validated procedure should be used for drug product manufacture and packaging.

포장 시스템을 밀봉한 다음에 용기의 완전성이 적절하게 유지되어야 미생물 오염으로부터 보호할 수 있다. 적절하고 밸리데이션된 절차에 따라 의약품 제조와 포장 작업을 실시해야 한다.

b. 조화성(Compatibility)

Packaging components that are compatible with a dosage form will not interact sufficiently to cause unacceptable changes in the quality of either the dosage form or the packaging component.

제품과 조화되는 포장 자재는 의약품이나 포장 자재의 품질을 크게 변화시킬 정도로 충분히 상호 작용을 하지 않는다.

Examples of interactions include loss of potency due to absorption or adsorption of the active drug substance, or degradation of the active drug substance induced by a chemical entity leached from a packaging component; reduction in the concentration of an excipient due to absorption, adsorption or leachable-induced degradation; precipitation; changes in drug product pH; discoloration of either the dosage form or the packaging component; or

increase in brittleness of the packaging component.

상호 작용의 예로는 활성 원료의약품의 흡수 또는 흡착으로 인한 역가 손실 또는 포장 자재에서 유출된 화학 물질에 의해 유도된 활성 원료의약품의 분해, 흡착이나 흡수 또는 유출물에 의해 유도된 분해에 따른 첨가제 농도 감소, 의약품 pH 변화, 제품이나 포장 자재의 변색, 포장 자재의 취성 증가가 있다.

Some interactions between a packaging component and dosage form will be detected during qualification studies on the container closure system and its components. Others may not show up except in the stability studies. Therefore, any change noted during a stability study that may be attributable to interaction between the dosage form and a packaging component should be investigated and appropriate action taken, regardless of whether the stability study is being conducted for an original application, a supplemental application, or as fulfillment of a commitment to conduct postapproval stability studies.

포장 자재와 제품 사이의 상호 작용 가운데 일부는 용기 마개 시스템과 구성 자재의 적격성평가 시험 시에 확인된다. 하지만 안정성 시험을 통하지 않고는 확인되지 않는 것도 있다. 그러므로 최초 신청 문서나 변경 신청 문서 제출을 위해 실시되는 안정성 시험이나 승인후 안정성 시험 실시 조건의 이행을 위해 실시되는 안정성 시험 시에, 제품과 포장 자재 사이의 상호 작용에 의한 것으로 볼 수 있는 변화를 파악해 조사하고 적절하게 조치를 취해야 한다.

c. 안전성(Safety)

Packaging components should be constructed of materials that will not leach harmful or undesirable amounts of substances to which a patient will be exposed when being treated with the drug product. This consideration is especially important for those packaging components which may be in direct contact with the dosage form, but it is also applicable to any component from which substances may migrate into the dosage form (e.g., an ink or adhesive).

유해하거나 바람직하지 않은 양의 성분을 유출시켜 환자가 의약품을 투여 받을 때 이러한 성분에 노출되는 상황이 발생하지 않는 재질로 포장 자재를 만들어야 한다. 제품과 직접 접촉할 수 있는 포장 자재인 경우에 이 부분이 특히 중요하다. 또한 제품으로 침투해 들어갈 가능성이 있는 성분(예, 잉크, 접착제)이 포함된 자재도 마찬가지이다.

Making the determination that a material of construction used in the manufacture of a

packaging component is safe for its intended use is not a simple process, and a standardized approach has not been established. There is, however, a body of experience which supports the use of certain approaches that depend on the route of administration and the likelihood of interactions between the component and the dosage form (see Table 1).

포장 자재 제조에 사용되는 구성 재질이 예정 용도에 비추어 안전한지 확인하기가 간단하지 않으며, 표준화된 방법도 정해지지 않았다. 그러나 경험적으로 자재와 제품 사이의 상호 작용 가능성과 투여 경로에 따라 몇 가지 방법을 활용할 수 있다(표 1 참조).

For a drug product such as an injection, inhalation, ophthalmic, or transdermal, a comprehensive study is appropriate. This involves two parts: first, an extraction study¹² on the packaging component to determine which chemical species may migrate into the dosage form (and at what concentration); and, second, a toxicological evaluation of those substances which are extracted to determine the safe level of exposure via the label specified route of administration. This technique is used by the Center for Food Safety and Applied Nutrition (CFSAN) to evaluate the safety of substances that are proposed as indirect food additives (e.g., polymers or additives that may be used in for packaging foods)¹³.

주사제, 흡입제, 안과제 또는 경피제 같은 의약품은 포괄적인 시험이 적절하다. 2개 부분으로 구성되는데, 첫 번째는 어떤 화학 성분이 제품으로 옮겨지는지(그리고 농도) 파악하기 위한 포장 자재의 추출 시험이고, 두 번째는 라벨에 지정된 투여 경로를 통한 안전 노출 수준을 파악하기 위한 이들 성분의 독성학적 평가가 그것이다. 이 기법을 간접 식품 첨가물(예, 식품 포장에 사용되는 폴리머 또는 첨가물)로 사용할 예정인 성분의 안전성 평가에 CFSAN이 활용하고 있다.

The approach for toxicological evaluation of the safety of extractables should be based on good scientific principles and take into account the specific container closure system, drug product formulation, dosage form, route of administration, and dose regimen (chronic or short-term dosing).

추출물 안전성의 독성학적 평가 방법은 과학적 원칙에 근거해야 하며, 특정 용기 마개

¹² See Attachment C for discussion of extraction studies.

추출 시험에 관한 자세한 사항은 첨부 C 참조.

¹³ FDA/CFSAN, *Recommendations for Chemistry Data for Indirect Food Additive Petitions*, Version 1.2, Chemistry Review Branch, Office of Pre-Market Approval, June 1995.

시스템, 의약품 조성, 제형, 투여 경로, 용법(장기 투여 또는 단기 투여)을 고려하여 정해야 한다.

For many injectable and ophthalmic drug products (see sections III.E and III.F), data from the USP Biological Reactivity Tests and USP Elastomeric Closures for Injections tests will typically be considered sufficient evidence of material safety.

많은 주사제와 안과 의약품은(III.E와 III.F 참조), USP "생물학적 반응성 시험"과 USP "주사제용 엘라스토머 마개 시험"을 통해 얻은 데이터면 일반적으로 안전성을 보여 주는 증거로 충분하다고 간주된다.

For many solid and liquid oral drug products, an appropriate reference to the indirect food additive regulations (21 CFR 174-186) promulgated by CFSAN for the materials of construction used in the packaging component will typically be considered sufficient. Although these regulations do not specifically apply to materials for packaging drug products, they include purity criteria and limitations pertaining to the use of specific materials for packaging foods that may be acceptable for the evaluation of drug product packaging components. Applicants are cautioned that this approach may not be acceptable for liquid oral dosage forms intended for chronic use (see section III.F.1).

많은 내용 고형제와 액제는, 포장 자재의 구성 재질에 대한 CFSAN의 간접 식품 첨가물 규정(21 CFR 174-186)을 적절하게 참조하면 충분하다고 볼 수 있다. 이 규정이 의약품 포장 재질에 구체적으로 적용되지 않지만, 의약품 포장 자재의 평가에도 적용할 수 있는 특정 식품 포장 자재와 관련된 한도와 순도 기준을 포함하고 있다. 장기간 사용하는 내용 액제는 이 방법이 적절하지 않을 수 있으므로 주의해야 한다(III.F.1 참조).

For drug products that undergo clinical trials, the absence of adverse reactions traceable to the packaging components is considered supporting evidence of material safety.

임상 시험을 거치는 의약품은 포장 자재로 인한 이상 반응이 없는 경우에 재질의 안전성을 뒷받침하는 증거로 볼 수 있다.

Safety assessments for specific dosage forms are discussed further in section III of this guidance.

제형별 안전성 평가는 이 가이드 문서의 섹션 III에서 더 자세히 설명한다.

d. 성능(Performance)

Performance of the container closure system refers to its ability to function in the manner for which it was designed. A container closure system is often called upon to do more than simply contain the dosage form. When evaluating performance, two major considerations are container closure system functionality and drug delivery.

용기 마개 시스템의 성능은 설계한 바에 따라 용기 마개 시스템이 기능을 발휘하는 능력을 의미한다. 용기 마개 시스템은 단순히 제품을 담는 것 이상의 기능을 수행해야 하는 경우가 있다. 성능을 평가할 때는 용기 마개 시스템의 기능성과 약물 전달력 등 2가지를 고려해야 한다.

i. 용기 마개 시스템의 기능성(Container Closure System Functionality)

The container closure system may be designed to improve patient compliance (e.g., a cap that contains a counter), minimize waste (e.g., a two-chamber vial or IV bag), improve ease of use (e.g., a prefilled syringe), or have other functions.

용기 마개 시스템은 환자의 투약 절차 준수를 증진시키거나(예, 캡에 카운터 부착), 폐기물을 최소화하거나(예, 2-챔버 바이알 또는 IV 백), 사용을 용이하게 하거나(예, 프리필드 시린지), 기타 기능을 갖추도록 설계될 수 있다.

ii. 약물 전달(Drug Delivery)

Drug delivery refers to the ability of the packaging system to deliver the dosage form in the amount or at the rate described in the package insert. Some examples of a packaging system for which drug delivery aspects are relevant are a prefilled syringe, a transdermal patch, a metered tube, a dropper or spray bottle, a dry powder inhaler, and a metered dose inhaler.

약물 전달은 포장 인서트에 기술된 양 또는 속도로 제품을 전달할 수 있는 포장 시스템의 능력을 의미한다. 약물 전달 측면과 관련이 있는 포장 시스템의 예로는 프리필드 시린지, 경피 패치, 계량 튜브, 드로퍼 또는 스프레이 병, 건조 파우더 흡입기, 정량 흡입기 등이 있다.

Container closure system functionality and/or drug delivery are compromised when the packaging system fails to operate as designed. Failure can result

from misuse, faulty design, manufacturing defect, improper assembly, or wear and tear during use. Tests and acceptance criteria regarding dosage form delivery and container closure system functionality should be appropriate to the particular dosage form, route of administration, and design features.

포장 시스템이 설계된 바에 따라 제대로 작동되지 못하면 용기 마개 시스템의 기능성 및/또는 약물 전달력이 훼손된다. 오용, 잘못된 디자인, 제조 결함, 부적절한 조립, 사용 중의 마모 및 손상 등의 이유로 문제가 발생할 수 있다. 약물 전달과 용기 마개 시스템의 기능성과 관련된 시험 및 허용 기준은 특정 제형, 투여 경로, 디자인 특성에 적절해야 한다.

e. 요약(Summary)

Table 2 summarizes typical packaging suitability considerations for common classes of drug products.

표 2는 의약품 클래스별로 대표적인 포장 적합성 관련 고려 사항을 정리한 것이다.

Table 2

의약품 클래스별 적합성 관련 고려 사항

(Typical Suitability Considerations for Common Classes of Drug Products)

(This table is a general guide, and is not comprehensive. See sections III.C through III.H for a more detailed discussion.)

(이 표는 일반적인 가이드이며 모든 것을 포괄하지 않는다. 자세한 것은 섹션 III.C를 참조한다.)

Route of Administration/ Dosage Form 투여 경로/제형	SUITABILITY 적합성 ^a			
	Protection 보호성	Compatibility 조화성	Safety 안전성	Performance/Drug Delivery 성능/약물전달
Inhalation Aerosols and Solutions, Nasal Sprays 흡입 에어로졸 및 액제, 비강 스프레이	L, S, M, W, G	Case 1c	Case 1s	Case 1d
Inhalation Powders 흡입 파우더	L, W, M	Case 3c	Case 5s	Case 1d
Injections, Injectable Suspensions 주사제, 주사 현탁제 ^b	L, S, M, G	Case 1c	Case 2s	Case 2d
Sterile Powders and Powders for Injection 무균 파우더 및 주사용 파우더	L, M, W	Case 2c	Case 2s	Case 2d
Ophthalmic Solutions and Suspensions 안과 액제 및 현탁제	L, S, M, G	Case 1c	Case 2s	Case 2d
Topical Delivery Systems 토피칼 전달 시스템	L, S	Case 1c	Case 3s	Case 1d

Topical Solutions and Suspensions, and Topical and Lingual Aerosols 토피칼 액제 및 현탁제, 토피칼 에어로졸 및 구강 에어로졸	L, S, M	Case 1c	Case 3s	Case 2d
Topical Powders 토피칼 파우더	L, M, W	Case 3c	Case 4s	Case 3d
Oral Solutions and Suspensions 내용 액제 및 현탁제	L, S, M	Case 1c	Case 3s	Case 2d
Oral Powders 내용 파우더	L, W	Case 2c	Case 3s	Case 3d
Oral Tablets and Oral (Hard and Soft Gelatin) Capsules 내용 정제 및 내용 (경질/연질 젤라틴) 캡슐	L, W	Case 3c	Case 4s	Case 3d

- ^a If there is a special performance *function* built into the drug product (e.g., counter cap), it is of importance for any dosage form/route of administration to show that the container closure system performs that function properly.

의약품에 특수 성능 기능이 있는 경우(예, 카운터 캡), 제형/투여 경로에 대해 해당 용기 마개 시스템이 그 기능을 적절하게 수행함을 보여 주는 것이 중요하다.

- ^b For definition of the term *suspension*, see footnote a to Table 1.

"현탁제"의 의미는 표 1의 주를 참조한다.

표 2의 코드 설명(Explanation of Codes in Table 2):

보호성(Protection): **L** (적절한 경우에 차광(protects from light, if appropriate))
 S (용매 손실/누출 방지(protects from solvent loss/leakage))

M (무균 제품 또는 미생물 한도 기준이 있는 제품의 미생물 오염 방지(protects sterile products or those with microbial limits from microbial contamination))

W (적절한 경우에 수증기 방지(protects from water vapor, if appropriate))

G (적절한 경우에 반응성 가스 방지(protects from reactive gases, if appropriate))

조화성(Compatibility): **Case 1c:** 용기 마개 시스템과 상호 작용할 가능성이 있는 액체성 제형(III.B.1의 예 참조)(Liquid-based dosage form that conceivably could interact with its container closure system components (see examples described in section III.B.1))

Case 2c: 재구성 이전 고형제: 재구성 이후에는 용기 마개 시스템과 상호 작용할 가능성이 큼(Solid dosage form until reconstituted; greatest chance for interacting with its container closure system components occurs after it is reconstituted)

Case 3c: 용기 마개 시스템과 상호 작용할 가능성이 낮은 고형제(Solid dosage form with low likelihood of interacting with its container closure system components)

안전성(Safety): **Case 1s:** 일반적으로 USP 생물학적 반응성 시험 데이터, 추출/독성학적 평가, 추출물 기준, 배치간 추출물 모니터링 자료 제공(Typically provided are USP Biological Reactivity Test data, extraction/toxicological evaluation, limits on extractables, and batch-to-batch monitoring of extractables)

Case 2s: 일반적으로 USP 생물학적 반응성 시험 데이터와 추출/독성학적 평가 자료 제공(Typically provided are USP Biological Reactivity Test data and possibly extraction/toxicological evaluation)

Case 3s: 일반적으로 수성 용매가 포함된 의약품인 경우에 간접 식품 첨가물 규정을 적절하게 참조하는 것으로 충분. 비수성 용매 시스템이나 보조 용매를 함유한 수성 시스템의 의약품은 적합성 정보가 추가로 필요(III.F 참조)(Typically, an appropriate reference to the indirect food additive regulations is sufficient for drug

products with aqueous-based solvents. Drug products with non-aqueous based solvent systems or aqueous based systems containing co-solvents generally require additional suitability information (see section III.F))

Case 4s: 일반적으로 간접 식품 첨가물 규정을 적절하게 참조하는 것으로 충분(Typically, an appropriate reference to the indirect food additive regulations is sufficient)

Case 5s: 일반적으로 모든 자재에 대해 간접 식품 첨가물 규정을 적절하게 참조하는 것으로 충분. 단 마우스피스는 USP 생물학적 반응성 시험 데이터가 있어야 함(Typically, an appropriate reference to the indirect food additive regulations for all components except the mouthpiece for which USP Biological Reactivity Test data is provided)

성능(Performance):

Case 1d: 주로 고려 대상(Frequently a consideration)

Case 2d: 고려 대상일 수 있음(May be a consideration)

Case 3d: 거의 고려 대상 아님(Rarely a consideration)

2. 포장 자재의 품질 관리(Quality Control of Packaging Components)

In addition to providing data to show that a proposed container closure system is suitable for its intended use, an application should also describe the quality control measures that will be used to ensure consistency in the packaging components (see section III.C.3). These controls are intended to limit unintended postapproval variations in the manufacturing procedures or materials of construction for a packaging component and to prevent adverse affects on the quality of a dosage form.

예정 용기 마개 시스템이 예정 용도에 적합함을 보여 주는 데이터의 제공 이외에도, 포장 자재의 일관성을 확인하기 위한 품질 관리 방법을 신청 문서에 기술해야 한다(III.C.3 참조). 품질 관리는 제조 절차나 포장 자재 구성 재질이 승인 이후에 의도하지 않게 변경되는 것을 제한하고 제품 품질에 미칠 부정적인 영향을 예방하기 위한 것이다.

Principal consideration is usually given to consistency in physical characteristics and chemical composition.

일반적으로 물리적 특성과 화학적 조성의 일관성에 중점을 둔다.

a. 물리적 특성(Physical Characteristics)

The physical characteristics of interest include dimensional criteria (e.g., shape, neck finish, wall thickness, design tolerances), physical parameters critical to the consistent manufacture of a packaging component (e.g., unit weight), and performance characteristics (e.g., metering valve delivery volume, or the ease of movement of syringe plungers). Unintended variations in dimensional parameters, if undetected, may affect package permeability, drug delivery performance, or the adequacy of the seal between the container and the closure. Variation in any physical parameter is considered important if it can affect the quality of a dosage form.

관심 대상인 물리적 특성으로는 치수 기준(예, 형태, 목 부분 마감, 벽 두께, 설계 오차), 포장 자재의 일관된 제조에 핵심적인 물리적 파라미터(예, 단위 중량), 성능 특성(예, 정량 밸브의 약물 전달량 또는 주사기 플런저의 이동 용이성)이 있다. 치수 파라미터의 의도하지 않은 편차를 파악하지 못하면, 포장 투과성, 약물 전달 성능, 용기와 마개의 밀봉 적절성이 영향을 받을 수 있다. 물리적 파라미터의 편차가 제품의 품질에 영향을 줄 수 있다면, 중요하다고 볼 수 있다.

b. 화학적 조성(Chemical Composition)

The chemical composition of the materials of construction may affect the safety of a packaging component. New materials¹⁴ may result in new substances being extracted into the dosage form or a change in the amount of known extractables. Chemical composition may also affect the compatibility, functional characteristics or protective properties of packaging components by changing rheological or other physical properties (e.g., elasticity, resistance to solvents, or gas permeability).

구성 재료의 화학적 조성이 포장 자재의 안전성에 영향을 줄 수 있다. 새로운 구성 재질을 사용하면, 새로운 성분이 추출되어 의약품에 영향을 주거나 기존 추출물의 양이 변할 수도

¹⁴ These are substances not previously determined to be safe by extraction/toxicological evaluation studies (e.g., the USP Biological Reactivity Tests or another appropriate method conducted on the packaging component as part of the qualifying process).

추출/독성학적 평가 시험에서 안전한 것으로 확인된 적이 없는 성분을 의미한다(예, 적격성평가의 일환으로 해당 포장 자재에 대해 실시한 USP 생물학적 반응성 시험이나 기타 적절한 시험).

있다. 또한 화학적 조성은 유동성 또는 기타 물리적 특징(예, 탄성, 용매 저항성, 가스 투과성)을 변화시켜 포장 자재의 조화성, 기능적 특성 또는 보호성에 영향을 주기도 한다.

A composition change may occur as a result of a change in formulation or in a processing aid (e.g., using a different mold release agent) or through the use of a new supplier of a raw material. A change in the supplier of a polymeric material or a substance of biological origin is more likely to bring with it an unexpected composition change than a change in the supplier of a pure chemical compound, because polymeric and natural materials are often complex mixtures. A composition change may also occur with a change in the manufacturing process, such as the use of different operating conditions (e.g., a significantly different curing temperature), different equipment, or both.

조성이나 공정 보조제의 변경(예, 다른 몰드 이형제 사용) 또는 원료 공급업체의 변경에 따라 조성 변경이 발생할 수 있다. 순수 화학 물질 공급업체의 변경보다 폴리머 재료나 생물학적 성분의 공급업체 변경 시에, 예상치 못한 조성 변경이 발생할 가능성이 큰데, 폴리머 및 천연 재질은 더 복잡한 혼합물이기 때문이다. 또한 다른 운전 조건(예, 상당히 다른 경화 온도), 다른 설비 사용 등 제조 공정의 변경에 따라 조성 변경이 발생할 수도 있다.

A change in formulation is considered a change in the specifications for the packaging component. This change in the formulation of a packaging component by its manufacturer should be reported to the firm that purchases that component and to any appropriate DMF. The firm that purchases the component should, in turn, report the change to its application as required under 21 CFR 314.70(a) or 601.12. Manufacturers who supply a raw material or an intermediate packaging component should inform their customers of any intended changes to formulations or manufacturing procedures and update the DMF in advance of implementing such a change. Changes which seem innocuous may have unintended consequences on the dosage form marketed in the affected packaging system.

조성의 변경은 포장 자재 규격의 변경으로 간주된다. 포장 자재의 조성이 변경되면, 이를 자재 구매 업체에 보고하고 관련 DMF도 변경해야 한다. 이때 그 자재를 구매하는 업체는 21 CFR 314.70(a) 또는 601.12에 따라 신청 문서를 변경해야 한다. 원료 물질이나 중간 포장 자재를 공급하는 제조업체는 조성이나 제조 공정 변경 정보를 고객업체에 통보하고 그러한 변경을 추진하기에 앞서 DMF를 업데이트해야 한다. 아무런 문제가 없어 보이는 변경도 관련 포장 시스템에 포장하여 시판하는 제품에 의도하지 않은 영향을 미칠 수 있다.

The use of stability studies for monitoring the consistency of a container closure system in terms of compatibility with the dosage form and the degree of protection provided to the dosage form is accepted. Currently there is no general policy concerning the monitoring of a packaging system and components with regard to safety. One exception involves inhalation drug products for which batch-to-batch monitoring of the extraction profile for the polymeric and elastomeric components is routine.

제품 조화성과 제품 보호 측면에서 용기 마개 시스템의 일관성을 모니터링하기 위해 안정성 시험을 할 수 있다. 현재는 포장 시스템과 자재의 안전성 모니터링 방법과 관련된 일반적인 방침이 없다. 다만 흡입제인 경우에는 배치별로 폴리머 자재와 엘라스토머 자재의 추출 프로파일을 모니터링할 필요가 있다.

3. 연관 자재(Associated Components)

Associated components are packaging components that are typically intended to deliver the dosage form to the patient but are not stored in contact with the dosage form for its entire shelf life. These components are packaged separately in the market package and are either attached to the container upon opening or used only when a dose is to be administered. Measuring spoons, dosing cups, measuring syringes, and vaginal delivery tubes are examples of associated components that typically contact the dosage form only during administration. A hand pump or dropper combined into a closure are examples of an associated component that would contact the dosage form from the time the packaging system is opened until the dosing regimen is completed.

연관 자재는 환자에게 제품을 전달하기 위한 것이지만, 전체 유효 기간 동안 제품과 접촉한 상태로 보관되지 않는 포장 자재를 의미한다. 이들 자재는 별도로 포장되어, 용기 개구부에 부착되거나 투여 시에만 사용된다. 계량 스푼, 계량 컵, 측정 주사기, 질내 투여 튜브 등은 투약 중에만 제품과 접촉하는 연관 자재이다. 마개에 결합된 드로퍼나 핸드 펌프는 포장 시스템을 개봉한 때부터 투약을 완료할 때까지 제품과 접촉하는 연관 자재이다.

The complete and assembled component and its parts should meet suitability criteria appropriate for the drug product and the actual use of the component (see sections III.B.1 and III.B.2). Safety and functionality are the most common factors to be established for suitability. The length of time that the associated component and the dosage form are in direct contact should also be taken into consideration when assessing the suitability of an associated component.

완전한 상태로 조립된 자재와 그 구성 부분은 실제 사용 조건과 의약품에 적절한 적합성 기준을 충족해야 한다(III.B.1과 III.B.2 참조). 적합성 확립에 있어서 가장 공통적인 요소는 안전성과 기능성이다. 연관 자재의 적합성을 평가할 때는 연관 자재와 제품이 직접 접촉하는 기간도 고려해야 한다.

4. 이차 포장 자재(Secondary Packaging Components)

Unlike primary and associated packaging components, *secondary packaging components* are not intended to make contact with the dosage form. Examples are cartons, which are generally constructed of paper or plastic, and overwraps, which may be fabricated from a single layer of plastic or from a laminate made of metal foil, plastic, and/or paper.

일차 포장 자재와 연관 포장 자재와 달리, 이차 포장 자재는 제품과 접촉하지 않는다. 일반적으로 종이나 플라스틱으로 만드는 카톤과 단일 플라스틱 레이어나 금속 호일, 플라스틱, 및/또는 종이 재질의 라미네이트로 만드는 오버랩을 예로 들 수 있다.

A secondary packaging component generally serves one or more of the following additional functions:

이차 포장 자재는 일반적으로 다음과 같은 추가 기능을 하나 이상 수행한다.

- a. Provides protection from excessive transmission of moisture or solvents into or out of the packaging system
포장 시스템을 통한 습기 또는 용매의 과도한 전파 방지.
- b. Provides protection from excessive transmission of reactive gases (atmospheric oxygen, inert headspace filler gas, or other organic vapors) into or out of the packaging system
포장 시스템을 통한 반응성 기체(대기 산소, 불활성 헤드스페이스 충전 가스, 또는 기타 유기 증기)의 전파 방지.
- c. Provides light protection for the packaging system
포장 시스템의 차광 효과.
- d. Provides protection for a packaging system that is flexible or needs extra protection from rough handling

거친 취급에 대비하여 추가적인 보호가 필요한 포장 시스템이나 유연한 포장 시스템의 보호 기능.

- e. Provides an additional measure of microbiological protection (i.e., by maintaining sterility or by protecting the packaging system from microbial intrusion)

미생물학적 보호를 위한 추가적인 대책(무균성 유지 또는 미생물 침입으로부터 포장 시스템 보호).

When information on a container closure system is submitted in an application, the emphasis would normally be on the primary packaging components. For a secondary packaging component, a brief description will usually suffice unless the component is intended to provide some additional measure of protection to the drug product. In this case, more complete information should be provided, along with data showing that the secondary packaging component actually provides the additional protection (see sections III.B.1 and III.B.2).

용기 마개 시스템 관련 정보를 신청 문서에 포함시켜 제출할 때는 일차 포장 자재에 중점을 둔다. 이차 포장 자재가 추가적인 의약품 보호를 위한 것이 아니라면, 이차 포장 자재에 관한 간략한 설명만으로도 충분하다. 추가적인 의약품 보호를 위한 이차 포장 자재라면, 이차 포장 자재가 실제로 추가적인 보호 기능을 한다는 데이터와 함께 자세한 정보를 제공한다(III.B.1과 III.B.2 참조).

Because secondary packaging components are not intended to make contact with the dosage form, there is usually less concern regarding the materials from which they are constructed. However, if the packaging system is relatively permeable, the possibility increases that the dosage form could be contaminated by the migration of an ink or adhesive component, or from a volatile substance present in the secondary packaging component. (For example, a solution packaged in a LDPE container was found to be contaminated by a volatile constituent of the secondary packaging components that enclosed it.) In such a case, the secondary packaging component should be considered a potential source of contamination and the safety of its materials of construction should be taken into consideration.

이차 포장 자재는 제품과 접촉하기 위한 것이 아니므로, 일반적으로 이차 포장 자재의 구성 재질에 대한 우려는 적은 편이다. 하지만 포장 시스템이 상대적으로 투과성을 갖고 있다면,

이차 포장 자재에 존재하는 휘발성 성분이나 잉크 또는 접착제 성분의 이동으로 인해 제품이 오염될 가능성이 크다. (예를 들어 LDPE 용기에 포장한 액제가 이차 포장 자재의 휘발성 성분에 오염된 적이 있었다.) 그러한 경우에 이차 포장 자재를 오염원으로 간주하며, 구성 재료의 안전성도 고려해야 한다.

C. 최초 의약품 신청 문서에 포함시켜 제출해야 하는 정보(Information That Should Be Submitted in Support of an Original Application for Any Drug Product)¹⁵

Additional discussion and information regarding the CMC information to be provided in an application (NDA, ANDA, or BLA) can be found in the guidances and guidelines listed in Attachment E.

신청 문서(NDA, ANDA, BLA)에 기술하는 CMC 정보와 관련된 추가 정보와 설명은 첨부 E의 가이드 문서와 가이드라인을 참조한다.

1. 설명(Description)

A general description of the entire container closure system should be provided in the CMC section of the application. In addition, the following information should be provided by the applicant for each individual component of the packaging system:

신청 문서의 CMC 항목에 전체 용기 마개 시스템을 전반적으로 기술한다. 이외에도 신청업체는 포장 시스템의 구성 자재별로 다음 정보를 기술해야 한다.

- a. Identification by product name, product code (if available), the name and address of the manufacturer, and a physical description of the packaging component (e.g., type, size, shape, and color)

제품명, 제품 코드(가능한 경우), 제조업체 명칭과 주소, 포장 자재의 물리적 특성(예, 종류, 크기, 형태, 색상).

¹⁵ See Table 3 for additional information. This section applies to primary packaging components and to those associated and secondary packaging components that provide protection to the drug product or for which there may be a safety concern (see section III.B).

자세한 사항은 표 3 참조. 이 섹션은 일차 포장 자재와 의약품 보호 기능이 있거나 안전성 문제가 있을 수 있는 연관 포장 자재 및 이차 포장 자재에 적용된다(섹션 III.B 참조).

- b. Identification of the materials of construction (i.e., plastics, paper, metal, glass, elastomers, coatings, adhesives, and other such materials) should be identified by a specific product designation (code name and/or code number) and the source (name of the manufacturer)¹⁶. Alternate materials of construction should also be indicated. Postconsumer recycled plastic should not be used in the manufacture of a primary packaging component. If used for a secondary or associated component, then the safety and compatibility of the material for its intended use should be addressed appropriately.

특정 제품 명칭(코드명 및/또는 코드번호)과 출처(제조업체 명칭)별로 구성 재질(즉, 플라스틱, 종이, 금속, 유리, 엘라스토머, 코팅, 접착제 등)을 표시한다. 대체 재질도 표시한다. 소비자가 사용한 다음에 재생한 플라스틱으로 일차 포장 자재를 제조해서는 안 된다. 이차 자재나 연관 자재 제조에 사용된다면, 예정 용도 측면에서 구성 재질의 안전성과 조화성 문제를 적절하게 다루어야 한다.

- c. Description of any operations or preparations that are performed on a packaging component by the applicant (such as washing, coating, sterilization, or depyrogenation)¹⁷

신청업체가 포장 자재에 대해 실시하는 작업 또는 준비 행위에 대한 설명(세척, 코팅, 멸균, 발열성물질제거 등).

¹⁶ Where possible, this information should be included in the application. Alternatively, it may be provided in a drug master file (see section V) and a letter of authorization (LOA) to the DMF submitted in the application. The LOA permits the Agency to review the information in support of a particular application.

가능하면 이 정보를 신청 문서에 기술한다. 아니면 DMF(섹션 V 참조)에 기술하고 해당 DMF의 검토에 동의하는 문서(LOA)를 신청 문서에 포함시킨다. LOA는 특정 신청 문서를 뒷받침하는 정보를 FDA가 검토할 수 있도록 하는 것이다.

¹⁷ For further information see the FDA guidance for industry *Submission of Documentation for the Sterilization Process Validation in Applications of Human and Veterinary Drug Products* (November 1994).

자세한 사항은 "사람 및 동물 의약품 신청 문서 중 멸균 공정 밸리데이션 문서 제출(1994년 11월)"에 관한 FDA 가이드 문서를 참조한다.

2. 적합성 관련 정보(Information About Suitability)

- a. To establish safety and to ensure consistency, the complete chemical composition should be provided for every material used in the manufacture of a packaging component.

안전성을 확립하고 일관성을 보증하기 위해, 포장 자재 제조에 사용되는 모든 물질에 대한 화학 조성을 완벽하게 제시한다.

- b. Test results from appropriate qualification and characterization tests should be provided. Adequate information regarding the tests, methods, acceptance criteria, reference standards, and validation information should be provided.

적절한 적격성평가 및 특성 분석 시험 결과를 제공한다. 시험 항목, 시험 방법, 허용 기준, 참조 표준품, 밸리데이션 정보 등 관련 정보를 제공한다.

To address protection, use of USP tests (see Attachment A) for light transmission, moisture permeation, microbial limits, and sterility are generally considered sufficient. Testing for properties other than those described in USP (e.g., gas transmission, solvent leakage container integrity) may also be necessary.

보호성과 관련하여 USP의 광투과 시험, 수분 침투 시험, 미생물 한도 시험, 무균 시험(첨부 A 참조)이면 일반적으로 충분하다고 간주된다. USP에 제시된 것 이외의 특성에 대한 시험(예, 가스 투과, 용매 누출, 용기 완전성)도 필요할 수 있다.

To address safety and compatibility, the results of extraction/toxicological evaluation studies should be provided for drug products that are likely to interact with the packaging components and introduce extracted substances into the patient (see Table 1). For drug products less likely to interact, other tests (e.g., USP Biological Reactivity Test) or information (e.g., appropriate reference to the indirect food additive regulations at 21 CFR 174-186) could be used to address the issue of safety and compatibility (see Table 2). For example, an appropriate reference to an indirect food additive regulation is generally sufficient for a solid oral dosage form product.

안전성과 조화성 문제와 관련해 포장 자재와 상호 작용하여 환자에게 추출

성분이 같이 투여 될 가능성이 있는 의약품이라면, 추출/독성학적 평가 시험 결과를 제공해야 한다(표 1 참조). 상호 작용 가능성이 적은 의약품이라면, 다른 시험(예, USP 생물학적 반응성 시험)이나 정보(예, 21 CFR 174-186의 간접 식품 첨가물 규정)를 활용하여 안전성과 조화성 문제를 처리할 수도 있다(표 2 참조). 예를 들어 내용 고형제 제품인 경우에는 간접 식품 첨가물 규정을 적절하게 참고하는 것으로도 충분하다.

To address performance, the results of USP and non-USP functionality tests are considered sufficient if the test and acceptance criteria are appropriate for the intended purpose.

성능 문제와 관련하여 USP와 비-USP 기능 시험 방법과 허용 기준이 예정 목적에 비추어 적절하다면 이 시험 결과만으로 충분하다고 볼 수 있다.

Tests described in the USP are typically considered sufficient standards for establishing specified properties and characteristics of specified materials of construction or packaging components.

USP에 기술된 시험은 일반적으로 지정 구성 재질이나 포장 자재의 특성과 특징을 평가하는데 충분하다고 볼 수 있다.

For non-USP tests, an applicant should provide justification for the use of the test, a complete and detailed description of how the test was performed, and an explanation of what the test is intended to establish. If a related USP test is available, comparative data should be provided using both methods. Supporting data should include a demonstration of the suitability of the test for its intended use and its validation.

비-USP 시험에 대해서는 신청업체가 시험의 타당성을 제시하고 시험 방법을 완벽하고 구체적으로 기술하며, 시험의 목적도 설명해야 한다. 이와 유사한 USP 시험이 있다면, 두 방법으로 얻은 데이터를 비교하여 제시한다. 시험 방법이 예정 용도에 적합하다는 근거 데이터와 밸리데이션 데이터를 제시해야 한다.

Testing on an assembled container closure system is usually performed by the applicant (or a testing laboratory commissioned by the applicant) and the test results provided in the application. Such tests may include vacuum leak

testing, moisture permeation, and weight loss or media fill.

신청업체(또는 신청업체의 위탁을 받은 시험 시설)는 조립 상태의 용기 마감 시스템에 대하여 시험을 실시하고 시험 결과를 신청 문서에 포함시켜야 한다. 이러한 시험으로는 진공 누출 시험, 수분 침투 시험, 중량 감소 또는 배지 충전 시험이 있다.

Testing on an individual packaging component is typically performed by the manufacturer of the component and reported via a DMF (see section V).

각 포장 자재의 시험을 일반적으로 자재 제조업체가 실시하고 DMF를 통해 보고한다(섹션 V 참조).

3. 품질 관리 관련 정보(Information About Quality Control)

The fabricator/manufacturer of a packaging component and the drug product manufacturer who uses this firm share the responsibility for ensuring the quality of packaging components. These firms should have a quality control program in place so that consistent components are produced. The drug product manufacturer must have an inspection program for incoming packaging components and materials (21 CFR 211.22, 211.84 and 211.122). For most drug products, a drug product manufacturer may accept a packaging component lot based on receiving a Certificate of Analysis (COA) or Certificate of Certification (COC) from the component supplier and the performance of an appropriate identification test, provided the supplier's test data are periodically validated (21 CFR 211.84(d)(3)). Acceptance of a packaging component lot based on a supplier's COA or COC may not be appropriate in all cases (e.g., some packaging components for certain inhalation drug products).

포장 자재 제작업체/제조업체와 이 업체를 이용하는 의약품 제조업체는 포장 자재의 품질에 대한 책임을 공유한다. 이들 업체는 품질 관리 프로그램을 구축하여 일관된 자재가 생산되도록 해야 한다. 의약품 제조업체는 입고 포장 자재와 물품의 검사 프로그램을 구비해야 한다(21 CFR 211.22, 211.84, 211.122). 대부분의 경우에 성적서(COA)나 증명서(COC)를 자재 공급업체로부터 입수하고 적절한 확인 시험을 실시하여, 이를 근거로 의약품 제조업체가 포장 자재 로트를 승인한다. 다만 공급업체의 시험 데이터를 주기적으로 밸리데이션해야 한다(21 CFR 211.84(d)(3)). 공급업체의 COA나 COC에 근거한 포장 자재 로트 승인 방식이 항상 적절한 것은 아닐 수 있다(예, 특정 흡입 의약품의 일부 포장 자재).

a. 신청업체(Applicants)

The tests and methods used by the applicant for acceptance of each batch of a packaging component that they receive should be described. If a batch is to be accepted based on a supplier's COA or COC, then the procedure for supplier validation should be described. The data from the supplier's COA or COC should clearly indicate that the lot meets the applicant's acceptance criteria. Acceptance criteria for extractables should also be included, if appropriate.

입고된 포장 자재 배치의 승인을 위해 신청업체가 실시하는 시험 항목과 시험 방법을 기술한다. 공급업체의 COA나 COC에 근거하여 배치를 승인한다면, 공급업체 밸리데이션 절차를 기술한다. 공급업체의 COA나 COC에 기술된 데이터는 해당 로트가 신청업체의 허용 기준에 부합함을 명확히 보여 주어야 한다. 적절한 경우에는 추출물 기준도 포함해야 한다.

Dimensional and performance criteria should be provided. Dimensional information is frequently provided via a detailed schematic drawing complete with target dimensions and tolerances and may be provided via the packaging component manufacturer's DMF. A separate drawing may not be necessary if the packaging component is part of a larger unit for which a drawing is provided or if the component is uncomplicated in design (e.g., a cap liner).

치수와 성능 기준도 제공한다. 치수 정보와 관련하여 목표 치수와 허용 범위가 표시된 상세도를 제공하고 포장자재 제조업체의 DMF를 인용할 수 있다. 포장 자재가 도면이 제시된 큰 장치의 일부분인 경우, 또는 그 자재의 디자인이 복잡하지 않은 경우(예, 캡 라이너)에는 별도 도면을 제공할 필요가 없다.

b. 의약품 제조업체에 판매된 포장 자재의 제조업체(Manufacturers of Packaging Components Sold to Drug Product Manufacturers)

Each manufacturer of a packaging component sold to a drug product manufacturer should provide a description of the quality control measures used to maintain consistency in the physical and chemical characteristics of the component. These generally include release criteria (and test methods, if appropriate) and a description of the manufacturing procedure. If the release of the packaging component is based on statistical process control¹⁸, a

¹⁸ Statistical process control is defined as "[t]he application of statistical techniques for measuring and analyzing the variation in processes." Juran, J.M., ed., 1988, *Quality*

complete description of the process (including control criteria) and its validation should be provided.

의약품 제조업체에 판매된 포장 자재의 제조업체는 자재의 일관된 물리적/화학적 특성 유지를 위한 품질 관리 방법을 설명해야 한다. 승인 기준(과 적절한 경우에 시험 방법)과 제조 공정도 포함하여 기술한다. 포장 자재를 통계적 공정 관리에 근거하여 출하한다면, 방법(관리 기준 포함)을 자세히 설명하고 밸리데이션 자료도 제공한다.

The description of the manufacturing process is generally brief and should include any operations performed on the packaging component after manufacture but prior to shipping (e.g., washing, coating, and/or sterilization). In some cases it may be desirable for the description to be more detailed and to include in-process controls.

제조 공정을 일반적으로 간단하게 기술하되, 제조 이후 운송 이전에 포장 자재를 대상으로 실시하는 모든 작업(예, 세척, 코팅, 린드 또는 멸균)을 포함해 기술한다. 경우에 따라서는 더 상세하게 설명하고 IPC도 포함시킬 필요가 있다.

This information may be provided via a DMF (see section V).

이 정보를 DMF(섹션 V 참조)를 통해 제공할 수도 있다.

- c. 다른 포장 자재 제조에 사용되는 포장 자재 또는 구성 재료의 제조업체(Manufacturers of Materials of Construction or of Packaging Components Used to Make Other Packaging Components)

The quality control procedures of the manufacturer of a packaging component may sometimes rely in whole or in part on the quality control procedures of a manufacturer who makes an intermediate packaging component that is used to create the component. If so, each contributor to the final packaging system should provide a description of the quality control measures used to maintain consistency in the physical and chemical characteristics of the separate components and of the assembled packaging system that they provide.

포장 자재 제조업체의 품질 관리 방법은 전체적으로 또는 부분적으로 해당 자재의 제조에 투입되는 중간 포장 자재 제조업체의 품질 관리 방법에 의존하기도 한다. 그러한 경우에는

Control Handbook, 4th ed., McGraw-Hill, p. 24.2.

통계적 공정 관리는 "공정 편차 측정 및 분석을 위한 통계 기법의 적용"으로 정의된다(Juran, J.M., ed., 1988, *Quality Control Handbook*, 4th ed., McGraw-Hill, p. 24.2).

최종 포장 시스템의 제조에 기여하는 각 업체가 개개 자재와 전체 포장 시스템의 물리적/화학적 특성을 일관되게 유지하기 위해 채택한 품질 관리 방법을 설명해야 한다.

The manufacturer of each material of construction should be prepared to describe the quality control measures used to maintain consistency in the chemical characteristics of their product.

각 구성 재질 제조업체는 제품의 일관된 화학적 특성을 유지하기 위한 품질 관리 방법을 기술할 준비가 되어 있어야 한다.

This information may be provided via a DMF (see section V).

이 정보를 DMF(섹션 V 참조)를 통해 제공할 수 있다.

4. 안정성 데이터(포장 관련)(Stability Data (Packaging Concerns))

Stability testing of the drug product should be conducted using the container closure systems proposed in the application. The packaging system used in each stability study should be clearly identified.

의약품 안정성 시험을 신청 문서에 제시된 용기 마개 시스템에 포장된 상태로 실시한다. 안정성 시험별로 포장 시스템을 명확하게 설명한다.

The container closure system should be monitored for signs of instability. When appropriate, an evaluation of the packaging system should be included in the stability protocol. Even when a formal test for quality of the packaging system is not performed, the applicant should investigate any observed change in the packaging system used in the stability studies. The observations, results of the investigation, and corrective actions should be included in the stability report. If the corrective action requires a change in an approved container closure system, a supplemental application should be submitted.

용기 마개 시스템이 불안정성의 징후를 보이는지 모니터링한다. 적절한 경우에는 안정성 프로토콜에 포장 시스템 평가 항목을 포함시킨다. 포장 시스템의 공식 품질 시험을 하지 않더라도, 신청업체는 안정성 시험에 사용된 포장 시스템에 변화가 관찰되면 조사해야 한다. 관찰 사항, 조사 결과, 시정 조치를 안정성 보고서에 기술한다. 시정 조치의 일환으로 승인된 용기 마개 시스템의 변경이 필요하다면, 변경 신청 문서를 제출한다.

For general guidance on conducting stability studies, refer to the FDA *Guideline for*

Submitting Documentation for the Stability of Human Drugs and Biologics (February 1987). The stability guideline is undergoing revision and will be superseded by the FDA's draft guidance for industry *Stability Testing of Drug Substance and Drug Products* (June 1998), once it is issued in final form.

안정성 시험에 관한 자세한 사항은 FDA 가이드라인 "사람 의약품과 생물학적제제의 안정성 자료 제출(1987년 2월)"을 참조한다. 이 안정성 가이드라인은 현재 개정 중에 있으며, "원료의약품 및 완제의약품 안정성 시험 가이드 문서(1998년 6월)" 초안이 완결되면 이 문서로 대체된다.

Table 3
의약품 최초 신청 문서에 포함시켜야 하는 정보
(Information That Should Be Submitted in an Original Application for Any Drug Product)

Description (설명)	<p>Overall general description of the container closure system, 용기 마개 시스템의 전반적인 설명</p> <p>plus:</p> <p><u>포장 자재별(For Each Packaging Component):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Name, product code, manufacturer, physical description 명칭, 제품 코드, 제조업체, 물리적 특성 Materials of construction (for each: name, manufacturer, product code) 구성 재질(각각의 명칭, 제조업체, 제품 코드) Description of any additional treatments or preparations 추가 처리나 준비
Suitability (적합성)	<p><u>Protection:</u> (By each component and/or the container closure system, as appropriate) 보호성: (자재 및/또는 용기 마개 시스템별)</p> <ul style="list-style-type: none"> Light exposure 광 노출 Reactive gases (e.g., oxygen) 반응성 가스(예, 산소) Moisture permeation 습기 침투 Solvent loss or leakage

	<p>용매 손실 또는 누출</p> <ul style="list-style-type: none"> • Microbial contamination(sterility/container integrity, increased bioburden, microbial limits) 미생물 오염(무균성/용기 완전성, 바이오버든 증가, 미생물 한도) • Filth 오염 • Other 기타 <p><u>Safety:</u> (for each material of construction, as appropriate) 안전성: (구성 재질별)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemical composition of all plastics, elastomers, adhesives, etc.^a 모든 플라스틱, 엘라스토머, 접착제 등의 화학적 조성 • Extractables, as appropriate for the material^b 해당되는 경우 추출물 Extraction/toxicological evaluation studies, as appropriate 추출/독성학적 평가 시험 Appropriate USP testing 적절한 USP 시험 Appropriate reference to the indirect food additive regulations (21 CFR 174-186) 간접 식품 첨가물 규정의 적절한 참조(21 CFR 174 - 186) • Other studies as appropriate 기타 적절한 시험 <p><u>Compatibility:</u> (for each component and/or the packaging system, as appropriate) 조화성: (자재 및/또는 포장 시스템별)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Component/dosage form interaction, USP methods are typically accepted 자재/제품 상호작용, USP 방법은 일반적으로 인정 • May also be addressed in post-approval stability studies 승인후 안정성 시험에서 다룰 수도 있음. <p><u>Performance:</u> (for the assembled packaging system) 성능: (조립 포장 시스템)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Functionality and/or drug delivery, as appropriate
--	---

	기능성 및/또는 약물 전달 능력
Quality Control (품질 관리)	<p><u>For Each Packaging Component Received by the Applicant:</u></p> <p>신청업체가 접수한 포장자재별</p> <ul style="list-style-type: none"> Applicant's tests and acceptance criteria^c 신청업체의 시험 및 허용 기준 Dimensional (drawing) and performance criteria 치수 기준(도면) 및 성능 기준 Method to monitor consistency in composition, as appropriate 조성의 일관성 모니터링 방법 <p><u>For Each Packaging Component Provided by the Supplier:</u></p> <p>공급업체가 제공한 포장자재별</p> <ul style="list-style-type: none"> Manufacturer's acceptance criteria for release, as appropriate 제조업체의 허용 기준 Brief description of the manufacturing process 제조 공정의 간단한 설명
Stability (안정성)	<ul style="list-style-type: none"> See section III.C.4 III.C.4 참조

^a Including any additives used in the manufacture of a packaging component
포장 자재 제조에 사용된 첨가물 포함.

^b See Attachment C for further discussion of extraction studies. Testing of plastics should be performed on the packaging component, not on the unformed resin. For a blow/fill/seal product, extractables should be evaluated on the formed drug product container itself. This also applies to a container closure system which is manufactured as part of the drug product manufacturing process.

추출 시험에 대한 자세한 사항은 첨부 C 참조. 플라스틱 시험은 미성형 수지가 아니라 포장 자재에 대해 실시한다. BFS 제품은 성형된 의약품 용기 자체에 대해 추출물 평가를 실시한다. 또한 의약품 제조 공정의 한 부분으로 제조되는 용기 마개 시스템도 이에 따른다.

^c Note that an applicant's acceptance tests may include, among others, test parameters indicated under the description, suitability, and quality control sections of this table.
이 표에 정리된 설명, 적합성, 품질 관리 부분의 시험 항목을 신청업체가 승인 시험에 포함시킬 수 있다.

D. 흡입 의약품(Inhalation Drug Products)

Inhalation drug products include inhalation aerosols (metered dose inhalers); inhalation solutions, suspensions, and sprays (administered via nebulizers); inhalation powders (dry powder inhalers); and nasal sprays. The CMC and preclinical considerations for inhalation drug products are unique in that these drug products are intended for respiratory-tract compromised patients. This is reflected in the level of concern given to the nature of the packaging components that may come in contact with the dosage form or the patient (see Table 1).

흡입 의약품으로는 흡입 에어로졸(정량 흡입기); 흡입 액제, 현탁제, 스프레이(네불라이저로 투약); 흡입 파우더(건조 파우더 흡입기); 비강 스프레이가 있다. 흡입 의약품은 호흡기 질환 환자에 투여되는 것이므로, 이 제품의 CMC와 전임상 자료 준비 시에 고려해야 할 독특한 문제가 있다. 즉 제품 또는 환자와 직접 접촉하는 포장 자재의 특성에 대한 우려 수준이 달라진다(표 1 참조).

Guidance regarding the container closure system information to support the approval of applications for inhalation drug products will be provided in two guidance documents when finalized: the guidance for industry *Metered Dose Inhaler (MDI) and Dry Powder Inhaler (DPI) Drug Products; Chemistry, Manufacturing and Controls Documentation* (a draft was issued in October 1998) and the guidance for industry *Nasal Spray and Inhalation Solution, Suspension, and Spray Drug Products; Chemistry, Manufacturing and Controls Documentation*, which is currently under development.

흡입 의약품의 신청 근거 자료로 제출해야 하는 용기 마개 시스템 정보에 관한 가이드 문서 2개가 만들어질 예정이다. "정량 흡입 제품과 건조 파우더 흡입 제품: CMC 문서"(1998년 10월 초안 발행)와 "비강 스프레이 및 흡입 액제, 현탁제, 스프레이 제품: CMC 문서"(현재 작성 중)가 그것이다.

E. 주사제 및 안과 제품(Drug Products for Injection and Ophthalmic Drug Products)

These dosage forms share the common attributes that they are generally solutions, emulsions, or suspensions, and are all required to be sterile. Injectable dosage forms represent one of the highest risk drug products (see Table 1). Any contaminants present (as a result of contact with a packaging component or due to the packaging system's failure to provide adequate protection) can be rapidly and completely introduced into the patient's

general circulation. Although the risk factors associated with ophthalmics are generally considered to be lower than for injectables, any potential for causing harm to the eyes demands caution.

이 제형은 일반적으로 액제, 유제 또는 현탁제로 공통점이 많고 모두 무균 제품이어야 한다. 주사제 제형은 가장 리스크가 큰 의약품 가운데 하나이다(표 1 참조). (포장 자재와 접촉하거나 포장 시스템이 적절한 보호성 확보에 실패하여) 오염 물질이 존재하면, 신속하고 완벽하게 환자에게 침투할 수 있다. 안과 의약품과 관련된 리스크 요소는 주사제보다 낮은 것으로 생각되지만, 눈에 위해를 가할 가능성이 있으므로 주의해야 한다.

1. 주사제(Injectable Drug Products)

Injectable drug products may be liquids in the form of solutions, emulsions, suspensions, or dry solids that are to be combined with an appropriate vehicle to yield a solution or suspension. Injections are classified as small-volume parenterals (SVPs), if they have a solution volume of 100 mL or less, or as large-volume parenterals (LVPs), if the solution volume exceeds 100 mL¹⁹. For solids that must be dissolved or dispersed in an appropriate diluent before being injected, the diluent may be in the same container closure system (e.g., a two-part vial) or be part of the same market package (e.g., a kit containing a vial of diluent).

주사제 제품은 액제, 유제, 현탁제 등 액체 제품이거나 적절한 용매로 섞어 액제나 현탁제를 만들어 사용하는 건조 고체 제품일 수 있다. 주사제는 액량이 100 mL 이하이면 SVP라 하고, 100 mL을 초과하면 LVP라 한다. 주사하기 전에 적절한 희석액으로 용해하거나 현탁하는 고체 주사제인 경우, 희석액을 동일한 용기 마개 시스템에 담거나(예, 2개 부분 바이알), 동일 시판 포장의 일부로 포장될 수도 있다(예, 희석액 바이알이 들어 있는 키트).

An SVP may be packaged in a disposable cartridge, a disposable syringe, a vial, an ampule or a flexible bag. An LVP may be packaged in a vial, a flexible bag, a glass bottle or, in some cases, as a disposable syringe.

SVP는 일회용 카트리지, 일회용 주사기, 바이알, 앰플 또는 플렉서블 백에 포장된다. LVP는 바이알, 플렉서블 백, 유리병 또는 경우에 따라 일회용 주사기에 포장된다.

¹⁹ The terms SVP and LVP as used in this guidance correspond to the definitions of small-volume injection and large-volume injection, respectively, in USP 23, page 1650.

이 가이드 문서에서 말하는 SVP와 LVP는 USP 23의 1650페이지에 설명된 소용량 주사제와 대용량 주사제의 정의에 해당된다.

Cartridges, syringes, vials, and ampules are usually composed of Type I or II glass, or polypropylene. Flexible bags are typically constructed with multilayered plastic. Stoppers and septa in cartridges, syringes, and vials are typically composed of elastomeric materials. The input (medication) and output (administration) ports for flexible bags may be plastic and/or elastomeric materials. An overwrap may be used with flexible bags to retard solvent loss and to protect the flexible packaging system from rough handling.

카트리지, 주사기, 바이알, 앰플은 일반적으로 I형 또는 II형 유리나 폴리프로필렌으로 만든다. 플렉서블 백은 멀티레이어 플라스틱으로 만든다. 카트리지, 주사기, 바이알의 마개와 격벽은 엘라스토머 재질로 만든다. 플렉서블 백의 입력(투약) 및 출력(주사) 포트는 플라스틱 및/또는 엘라스토머 재질이다. 용매 손실을 저지하고 플렉서블 포장 시스템을 거친 취급으로부터 보호하기 위해 오버랩을 더하기도 한다.

The potential effects of packaging component/dosage form interactions are numerous. Hemolytic effects may result from a decrease in tonicity and pyrogenic effects may result from the presence of impurities. The potency of the drug product or concentration of the antimicrobial preservatives may decrease due to adsorption or absorption. A cosolvent system essential to the solubilization of a poorly soluble drug can also serve as a potent extractant of plastic additives. A disposable syringe may be made of plastic, glass, rubber, and metal components, and such multicomponent construction provides a potential for interaction that is greater than when a container consists of a single material.

포장 소재와 제품 사이의 상호 작용에 따라 여러 가지 영향이 발생할 수 있다. 등장성 감소로 용혈 현상이 발생하고, 불순물 때문에 발열 현상이 나타날 수 있다. 흡수나 흡착에 의해 의약품 역가나 항미생물 보존제 농도가 감소될 수 있다. 잘 녹지 않는 의약품을 용해하는데 필요한 보조 용매 시스템 때문에 플라스틱 첨가물이 추출될 수 있다. 일회용 주사기는 플라스틱, 유리, 고무, 금속 성분으로 만들므로, 이와 같이 복합 성분으로 만들면 단일 재질로 만든 용기보다 상호 작용 가능성이 더 크다.

Injectable drug products require protection from microbial contamination (loss of sterility or added bioburden) and may also need to be protected from light or exposure to gases (e.g., oxygen). Liquid-based injectables may need to be protected from solvent loss, while sterile powders or powders for injection may need to be protected from exposure to water vapor. For elastomeric components, data showing that a component meets the requirements of USP Elastomeric Closures for Injections will typically be considered sufficient evidence of

safety. For plastic components, data from USP Biological Reactivity Tests will typically be considered sufficient evidence of safety. Whenever possible, the extraction studies should be performed using the drug product. If the extraction properties of the drug product vehicle may reasonably be expected to differ from that of water (e.g., due to high or low pH or due to a solubilizing excipient), then drug product should be used as the extracting medium. If the drug substance significantly affects extraction characteristics, it may be necessary to perform the extractions using the drug product vehicle. If the total of extracts significantly exceeds the amount obtained from water extraction, then an extraction profile should be obtained. It may be advisable to obtain a quantitative extraction profile of an elastomeric or plastic packaging component and to compare this periodically to the profile from a new batch of the packaging component. Extractables should be identified whenever possible. For a glass packaging component, data from USP Containers: Chemical Resistance - Glass Containers will typically be considered sufficient evidence of safety and compatibility. In some cases (e.g., for some chelating agents), a glass packaging component may need to meet additional criteria to ensure the absence of significant interactions between the packaging component and the dosage form.

주사제를 미생물 오염으로부터 보호할 필요가 있으며(무균성 상실 또는 바이오버든 증가), 또한 빛이나 가스(예, 산소) 노출로부터 보호할 필요도 있다. 액체성 주사제는 용매 손실이 발생하지 않게 보호할 필요가 있고, 무균 파우더나 주사용 파우더는 수증기에 노출되지 않게 보호할 필요가 있다. 엘라스토머 재질인 경우에는 USP "주사제용 엘라스토머 마개"의 기준에 부합함을 보여 주는 데이터가 있으면, 안전성의 증거로 충분하다고 볼 수 있다. 플라스틱 재질인 경우에는 USP "생물학적 반응성 시험" 데이터가 있으면, 안전성의 증거로 충분한 것으로 간주된다. 가능하면 해당 의약품을 사용해 추출 시험을 실시한다. (고 pH 또는 저 pH나 용해제 때문에) 의약품 용매의 추출 특성이 물과 다를 것으로 예상되면, 의약품 추출 매체로 사용해야 한다. 원료의약품이 추출 특성에 큰 영향을 미친다면, 의약품 용매를 사용하여 추출 시험을 할 필요가 있다. 총 추출물 양이 물 추출물 양보다 훨씬 많으면, 추출 프로파일을 확보한다. 엘라스토머나 플라스틱 포장 자재의 정량적 추출 프로파일을 확보하고 주기적으로 이 프로파일을 신규 포장 자재 배치의 프로파일과 비교하는 것이 바람직하다. 가능하면 추출물을 확인한다. 유리 포장 자재인 경우, USP "용기: 화학적 저항성 - 유리 용기"에 따른 데이터가 있으면 안전성과 조화성의 증거로 충분한 것으로 간주된다. 경우에 따라(예, 일부 킬레이팅 인자), 유리 포장 자재는 포장 자재와 제품 사이에 유의미한 상호 작용이 없음을 보증하기 위한 추가 기준에 부합할 필요가 있다.

Performance of a syringe is usually addressed by establishing the force to initiate and

maintain plunger movement down the barrel, and the capability of the syringe to deliver the labeled amount of the drug product.

주사기의 성능과 관련해서는 주사기 배럴에서 플런저를 움직이고 유지시키는 힘과 표시량의 의약품 전달할 수 있는 능력을 확인한다.

2. 안과 의약품(Ophthalmic Drug Products)

These drug products are usually solutions marketed in a LDPE bottle with a dropper built into the neck (sometimes referred to as *droptainer*), or ointments marketed in a metal tube with an ophthalmic tip (see section III.F.2 for a more detailed discussion of tubes). A few solution products use a glass container due to stability concerns regarding plastic packaging components. Ophthalmic ointments that are reactive toward metal may be packaged in a tube lined with an epoxy or vinyl plastic coating. A large volume intraocular solution (for irrigation) may be packaged in a glass or polyolefin (polyethylene and/or polypropylene) container.

이 제품은 일반적으로 목 부분에 드로퍼를 갖춘 LDPE 병("드롭테이너"라고 부르기도 한다)에 넣어 시판되는 액제이거나 눈 투여용 팁을 갖춘 금속 튜브에 담아 시판되는 연고이다(튜브에 대한 세부 사항은 III.F.2 참조). 일부 액제 제품은 플라스틱 포장 자재의 안정성 문제 때문에 유리 용기를 사용한다. 금속과 반응하는 성질이 있는 안연고는 에폭시나 비닐 플라스틱 코팅으로 라이닝 처리된 튜브에 포장되기도 한다. 대용량 안구내액(관주용)은 유리나 폴리올레핀(폴리에틸렌 및/또는 폴리프로필렌) 용기에 포장되기도 한다.

The American Academy of Ophthalmology (AAO) recommended to the Agency that a uniform color coding system be established for the caps and labels of all topical ocular medications. An applicant should either follow this system or provide an adequate justification for any deviations from the system. The AAO color codes, as revised and approved by the AAO Board of Trustees in June 1996, are shown in Table 5.

AAO는 모든 토피칼 안과 제품의 캡과 라벨에 통일된 색상 코드 시스템을 확립할 필요가 있다고 FDA에 권고했다. 신청업체는 이 시스템을 따르거나 타당한 이유가 있는 경우에는 다른 방식을 택할 수도 있다. 1996년 6월 AAO 이사회가 개정 승인한 AAO 색상 코드를 표 5에 정리했다.

Although ophthalmic drug products can be considered topical products (section III.F.2), they

have been grouped here with injectables because they are required to be sterile (21 CFR 200.50(a)(2)) and the descriptive, suitability, and quality control information is typically the same as that for an injectable drug product. Since ophthalmic drug products are applied to the eye, compatibility and safety should also address the container closure system's potential to form substances which irritate the eye or introduce particulate matter into the product (see USP <771> Ophthalmic Ointments).

안과 의약품이 토피칼 제품으로 간주될 수 있지만(III.F.2), 이 제품이 무균 상태여야 하므로(21 CFR 200.50(a)(2)) 여기서는 주사제와 함께 묶었으며, 설명, 적합성, 품질 관리 정보는 주사제에 적용되는 것과 동일하다. 안과 의약품은 눈에 투여되므로, 용기 마개 시스템에 의해 눈을 자극하는 성분이 형성될 가능성이나 미립자가 제품에 유입될 가능성을 조화성과 안전성 측면에서 다루어야 한다(USP <771> "안연고제" 참조).

See Table 4 for additional information.

자세한 사항은 표 4를 참조한다.

Table 4
주사제나 안과 의약품인 경우에 제출해야 하는 정보
(Information That Typically Should Be Submitted for Injectable or Ophthalmic Drug Products)

Description (설명)	<p>Overall general description of the container closure system, 용기 마개 시스템의 전반적인 설명</p> <p>plus:</p> <p><u>포장 자재별(For Each Packaging Component):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Name, product code, manufacturer, physical description 명칭, 제품 코드, 제조업체, 물리적 특성 • Materials of construction (for each: name, manufacturer, product code) 구성 재질(각각의 명칭, 제조업체, 제품 코드) • Description of any additional treatments (e.g., procedures for sterilizing and depyrogenating packaging components) 추가 처리(예, 포장 자재 멸균 및 발열성물질 제거 절차)
Suitability (적합성)	<p><u>Protection:</u> (By each component and/or the container closure system, as appropriate)</p> <p>보호성: (자재 및/또는 용기 마개 시스템별)</p>

- Light exposure, when appropriate
광 노출(적절한 경우)
- Reactive gases (e.g., oxygen)
반응성 가스(예, 산소)
- Moisture permeation (powders)
습기 침투(파우더)
- Solvent loss (liquid-based dosage forms)
용매 손실(액체성 제품)
- Sterility (container integrity) or increased bioburden
무균성(용기 완전성) 또는 바이오버든 증가
- Seal integrity or leak testing of tubes (ophthalmics)
밀봉 완전성 또는 튜브 누출 시험(안과 의약품)

Safety: (for each material of construction, as appropriate)

안전성: (구성 재질별)

- Chemical composition of all plastics, elastomers, adhesives, etc.^a
모든 플라스틱, 엘라스토머, 접착제 등의 화학적 조성
- For elastomeric closures: USP Elastomeric Closures for Injections testing
엘라스토머 마개: USP 주사제용 엘라스토머 마개 시험
- For glass components: USP Containers: Chemical Resistance – Glass Containers
유리 자재: USP 용기: 화학적 저항성 - 유리 용기
- For plastic components and coatings for metal tubes: USP Biological Reactivity Tests
플라스틱 자재 및 금속 튜브 코팅: USP 생물학적 반응성 시험
- If the extraction properties of the drug product vehicle may reasonably be expected to differ from that of water (e.g., due to high or low pH or due to a solubilizing excipient), then drug product should be used as the extracting medium.
(고 pH 또는 저 pH나 용해제 때문에) 의약품 용매의 추출 특성이 물과 다를 것으로 예상되면, 의약품을 추출 매체로 사용한다.
- If the total weight of extracts significantly exceeds the amount obtained from water extraction, then an extraction profile should be obtained.

	<p>총 추출물 양이 물 추출물 양보다 훨씬 많으면, 추출 프로파일을 확보한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> For plastic or elastomeric components undergoing heat sterilization, it is current practice to request that the extraction profile be obtained at 121°C/1 hour using an appropriate solvent. 플라스틱이나 엘라스토머 자재를 가열 멸균하는 경우, 적절한 용매를 사용하여 121°C에서 1시간 처리하여 추출 프로파일을 확보한다. <p><u>Compatibility:</u> (for each component and/or the packaging system, as appropriate) 조화성: (자재 및/또는 포장 시스템별)</p> <ul style="list-style-type: none"> For coatings on metal tubes: Coating integrity testing 금속 튜브 코팅: 코팅 완전성 시험 For elastomeric components: Evaluation of swelling effects 엘라스토머 자재: 팽창 영향 평가 For plastic components (including tube coatings): USP Containers: Physicochemical Tests - Plastics testing 플라스틱 자재(튜브 코팅 포함): USP 용기: 이화학 시험 - 플라스틱 시험 For ophthalmics: Particulate matter and eye irritants 안약: 미립자와 눈 자극 물질 Stability studies also support compatibility 안전성 시험을 통해 조화성을 증명한다. <p><u>Performance:</u> (for the assembled packaging system) 성능: (조립 포장 시스템)</p> <ul style="list-style-type: none"> Functionality and/or drug delivery, as appropriate 기능성 및/또는 약물 전달 능력
<p>Quality Control (품질 관리)</p>	<p><u>For Each Packaging Component Received by the Applicant:</u> 신청업체가 접수한 포장자재별</p> <ul style="list-style-type: none"> Applicant's tests and acceptance criteria^c 신청업체의 시험 및 허용 기준 Dimensional (drawing) and performance criteria 치수 기준(도면) 및 성능 기준 Method to monitor consistency in composition of most plastic and elastomeric components (e.g., periodic comparison to the original

	<p>extraction profile is recommended)</p> <p>플라스틱과 엘라스토머 자재 대부분의 조성 일관성 모니터링 방법(예, 최초 추출 프로파일에 대비한 주기적 비교 권장)</p> <p><u>For Each Packaging Component Provided by the Supplier:</u></p> <p>공급업체가 제공한 포장자재별</p> <ul style="list-style-type: none"> • Manufacturer's acceptance criteria for release, as appropriate 제조업체의 허용 기준 • Description of the manufacturing process, as appropriate (e.g., procedure/validation for sterilization and depyrogenation) 제조 공정의 설명(예, 멸균 및 발열성물질 제거 공정/밸리데이션)
Stability (안정성)	<ul style="list-style-type: none"> • See section III.C.4 III.C.4 참조

- ^a Including any additives used in the manufacture of a packaging component
포장 자재 제조에 사용된 첨가물 포함.
- ^b Testing for plastics should be performed on the packaging component, not on the
unformed resin.
플라스틱 시험은 미성형 수지가 아니라 포장 자재에 대해 실시한다.
- ^c Note that applicant's acceptance tests may include, among others, test parameters
indicated under the description, suitability, and quality control sections of this table.
이 표에 정리된 설명, 적합성, 품질 관리 부분의 시험 항목을 신청업체가 승인 시험에
포함시킬 수 있다.
- ^d Refer to the *Guidance for Industry for the Submission of Documentation for
Sterilization Process Validation in Applications for Human and Veterinary Drug*
(November 1994).
"사람 및 동물 의약품 신청 문서 중 멸균 공정 밸리데이션 문서 제출(1994년 11월)"에
관한 FDA 가이드 문서 참조.

Table 5

토피칼 안과 제품 캡과 라벨의 AAO 권장 색상 코드

AAO Recommended Color Coding of Caps and Labels for Topical Ophthalmic
Medications

Class(클래스)	Color(색상)	Pantone® Number
Anti-Infectives(항감염제)	Tan(황갈색)	467

Anti-Inflammatories/Steroids (항감염제/스테로이드)	Pink(연분홍)	197, 212
Mydriatics and Cycloplegics(동공 확대제 및 조절 마비제)	Red(빨강)	485C
Nonsteroidal Anti- Inflammatories(비스테로이드 소염제)	Gray(회색)	4C
Miotics(축동제)	Green(녹색)	374, 362, 348
Beta-Blockers(베타 차단제)	Yellow or Blue(노란색 또는 청색) ^a Yellow(노란색) C	290, 281
Adrenergic Agonists (e.g., Propine)(아드레날린 작용제(예, 프로파인))	Purple(자주색)	2583
Carbonic Anhydrase Inhibitors(탄산탈수효소 저해제)	Orange(오렌지색)	1585
Prostaglandin Analogues(프로스타글란딘 유사체)	Turquoise(청록색)	326C

^a The AAO notes that as new classes of drugs are developed this coding system may be modified in the future by reassigning the blue color to a new class of drugs while keeping yellow for beta-blockers.

AAO는 새로운 의약품 클래스가 개발됨에 따라 향후에는 베타 차단제에 대해서는 노란색을 유지하면서 새로운 의약품 클래스에 청색을 다시 부여하는 식으로 이 코드 시스템을 변형할 수 있다고 밝혔다.

F. 액체성 내용 및 토피칼 의약품과 토피칼 전달 시스템(Liquid-Based Oral and Topical Drug Products and Topical Delivery Systems)

A wide variety of drug products fall into this category. The presence of a liquid phase implies a significant potential for the transfer of materials from a packaging component into the dosage form. The higher viscosity of semisolid dosage forms and transdermal systems may cause the rate of migration of leachable substances into these dosage forms to be slower than for aqueous solutions. Due to extended contact, the amount of leachables in

these drug products may depend more on a leachable material's affinity for the liquid/semisolid phase than on the rate of migration.

다양한 의약품이 이 카테고리에 해당된다. 액체상의 존재는 포장 자재의 물질이 제품으로 이전될 가능성이 크다는 것을 의미한다. 반고형제와 경피 제품은 점도가 높기 때문에 수성 용액에 비해 유출 성분이 제품으로 이전되는 속도가 더 느릴 것이다. 장기간의 접촉 때문에 이들 의약품에 존재할 유출물의 양은 이전 속도보다는 액체/반고형 상에 대한 유출물의 친화성에 따라 결정될 가능성이 더 크다.

1. 액체성 내용 의약품(Liquid-Based Oral Drug Products)

Typical liquid-based oral dosage forms are elixirs, emulsions, extracts, fluid extracts, solutions, gels, syrups, spirits, tinctures, aromatic waters, and suspensions. These products are usually nonsterile but may be monitored for changes in bioburden or for the presence of specific microbes.

액체성 내용 의약품으로는 엘릭서제, 유제, 엑스제, 유동엑스제, 액제, 젤, 시럽, 주정제, 톱크제, 방향수제, 현탁제가 있다. 이들 제품은 일반적으로 비무균 제품이지만, 바이오버든 변화나 특정 미생물의 존재를 모니터링할 수 있다.

These dosage forms are generally marketed in multiple-unit bottles or in unit-dose or single-use pouches or cups. The dosage form may be used as is or admixed first with a compatible diluent or dispersant. A bottle is usually glass or plastic, often with a screw cap with a liner, and possibly with a tamper-resistant seal or an overcap that is welded to the bottle. The same cap liners and inner seals are sometimes used with solid oral dosage forms. A pouch may be a single-layer plastic or a laminated material. Both bottles and pouches may use an overwrap, which is usually a laminated material. A single-dose cup may be metal or plastic with a heat-sealed lid made of a laminated material.

일반적으로 이들 제품은 다회 단위 병이나 단위 용량 또는 일회용 파우치나 컵에 포장하여 판매된다. 그 상태로 복용하거나 적합한 희석액 또는 분산제로 혼합한 다음에 복용한다. 병은 일반적으로 유리 또는 플라스틱이며 라이너를 구비한 스크류 캡이 있으며, 변조 방지 실 또는 오버캡이 병에 통합될 수 있다. 이와 동일한 캡 라이너와 이너실을 내용 고형제에 사용하기도 한다. 파우치는 단일 레이어의 플라스틱 또는 라미네이트 재질이다. 병과 파우치 모두 라미네이트 재질의 오버랩을 갖추기도 한다. 단일 용량 컵은 금속 또는 플라스틱이며 라미네이트 재질로 만든 가열 밀봉 리드를 구비할 수 있다.

A liquid-based oral drug product typically needs to be protected from solvent loss, microbial contamination, and sometimes from exposure to light or reactive gases (e.g., oxygen).

액체성 내용 의약품은 일반적으로 용매 손실, 미생물 오염, 그리고 때로는 빛 또는 반응성 가스(예, 산소) 노출로부터 보호될 필요가 있다.

For glass components, data showing that a component meets the requirements of USP Containers: Glass Containers are accepted as sufficient evidence of safety and compatibility. For LDPE components, data from USP Containers tests are typically considered sufficient evidence of compatibility. The USP General Chapters do not specifically address safety for polyethylene (HDPE or LDPE), polypropylene (PP), or laminate components. A patient's exposure to substances extracted from a plastic packaging component (e.g., HDPE, LDPE, PP, laminated components) into a liquid-based oral dosage form is expected to be comparable to a patient's exposure to the same substances through the use of the same material when used to package food. Based on this assumption, an appropriate reference to the indirect food additive regulations (21 CFR 174-186)²⁰ is typically considered sufficient to establish safety of the material of construction, provided any limitations specified in the regulations are taken into consideration. This assumption is considered valid for liquid-based oral dosage forms which the patient will take only for a relatively short time (acute dosing regimen).

유리 자재인 경우에는 포장 자재가 USP "용기: 유리 용기" 기준에 부합한다는 데이터면 안전성과 조화성의 증거로 충분하다고 인정된다. LDPE 자재인 경우에는 USP 용기 시험 데이터면 조화성의 증거로 충분한 것으로 간주된다. USP "일반 항목"은 폴리에틸렌(HDPE 또는 LDPE), 폴리프로필렌(PP), 또는 라미네이트 자재의 안전성을 구체적으로 다루지 않는다. 액체성 내용 제품에 플라스틱 포장 자재(예, HDPE, LDPE, PP, 라미네이트 자재)에서 추출된 성분이 존재하고 그에 따라 환자가 그 성분에 노출되면, 식품 포장에 사용되는 동일 재질의 사용으로 인해 발생하는 동일한 성분에 환자가 노출되는 상황과 유사할 것으로 예상된다. 이러한 가정에 근거하여 간접 식품 첨가물 규정(21 CFR 174-186)의 적절한 참조면 구성 재질의 안전성을 보여 주는데 충분하다고 볼 수 있다. 다만 이 규정에 제시된 모든 제한 조건을 고려해야 한다. 환자가 상대적으로 짧은 기간(단기 투약) 복용하는 액체성 내용 의약품인 경우에 이 가정이 유효하다고 볼 수 있다.

²⁰ See Attachment A for a listing of the FDA regulations for indirect food additives.

첨부 A의 FDA 간접 식품 첨가물 규정 목록 참조.

For liquid-based oral drug products which the patient will continue to take for an extended period (i.e., months or years (chronic drug regimen)), a material of construction that meets the requirements for indirect food additives will be considered safe - on that basis alone - only if the patient's exposure to extractables can be expected to be no greater than the exposure through foods, or the length of exposure is supported by toxicological information. For example, if the dosage form is aqueous-based and contains little or no cosolvent (or other substance, including the active drug substance, liable to cause greater extraction of substances from plastic packaging components than would be extracted by water), meeting the requirements of the indirect food additive regulations will usually satisfy the issue of safety.

환자가 장기간(수개월 또는 몇 년(장기 투약)) 복용하는 액체성 내용 의약품인 경우, 환자의 추출물 노출이 식품을 통해 노출되는 것보다 크지 않을 것으로 예상되거나 노출 기간을 뒷받침하는 독성 정보가 있으면, 간접 식품 첨가물 기준에 부합하는 구성 재질은 안전하다고 간주된다. 예를 들어 의약품이 수성 액체이고 보조 용매(또는 물에 의한 추출보다 더 많은 성분이 플라스틱 포장 자재에서 추출되도록 하는 기타 성분(활성 원료의약품 포함))가 매우 적거나 전혀 없는 경우, 간접 식품 첨가물 규정의 기준에 부합하면 안전성 문제를 충족한다고 볼 수 있다.

If the dosage form contains cosolvents (or if, for any reason, it may be expected to extract greater amounts of substances from plastic packaging components than water), then additional extractable information²¹ may be needed to address safety issues.

의약품이 보조 용매를 함유한다면(또는 어떤 이유에서든 물에 비해 더 많은 양의 성분이 플라스틱 포장 자재에서 추출될 것으로 예상된다면), 안전성과 관련하여 추가적인 추출물 정보가 필요할 수 있다.

Performance is typically not a factor for liquid-based oral drug products.

액체성 내용 의약품에는 일반적으로 성능 관련 항목이 해당되지 않는다.

See Table 6 for additional information.

자세한 사항은 표 6을 참조한다.

2. 토피칼 의약품(Topical Drug Products)

²¹ See Attachment C for a discussion of extraction studies.

추출 시험은 첨부 C 참조.

Topical dosage forms include aerosols, creams, emulsions, gels, lotions, ointments, pastes, powders, solutions, and suspensions. These dosage forms are generally intended for local (not systemic) effect and are generally applied to the skin or oral mucosal surfaces. Topical products also include some nasal and otic preparations as well as some ophthalmic drug products. Ophthalmic drug products are discussed in section III.E.2. Vaginal and rectal drug products may be considered to be topical if they are intended to have a local effect. Some topical drug products are sterile or may be subject to microbial limits. In these cases, additional evaluation may be necessary when determining the appropriate packaging.

토피칼 의약품으로는 에어로졸제, 크림제, 유제, 젤, 로션, 연고제, 페이스트, 파우더, 액제, 현탁제가 있다. 이들 제품은 일반적으로 국소(전신이 아님) 효과를 위한 것이며, 피부 또는 구강 점막 표면에 투여된다. 또한 비강 제품과 귀 제품, 그리고 일부 안과 의약품도 토피칼 의약품에 포함된다. 안과 의약품은 III.E.2을 참조한다. 질과 직장 의약품도 국소 효과를 위한 것이므로 토피칼 제품이라 할 수 있다. 일부 토피칼 의약품은 무균 제품이며, 미생물 한도 기준이 적용되는 제품도 있다. 이러한 경우에는 적절한 포장을 결정하기 위해 추가적인 평가가 필요할 수 있다.

A liquid-based topical product typically has a fluid or semi-solid consistency and is marketed in a single- or multiple-unit container (e.g., a rigid bottle or jar, a collapsible tube, or a flexible pouch). A powder product may be marketed in a sifter-top container. An antibacterial product may be marketed as part of a sterile dressing. There are also a number of products marketed as a pressurized aerosol or a hand-pumped spray.

액체성 토피칼 제품은 일반적으로 유체 또는 반고형 점도를 가지며, 단일 또는 다회 단위 용기(예, 단단한 병이나 통, 압출 튜브, 플렉서블 파우치)에 포장하여 판매된다. 파우더 제품은 체가 달린 용기에 포장하여 판매되기도 한다. 항세균 제품은 무균 드레싱의 일부로 판매되기도 한다. 또한 가압 에어로졸 또는 핸드 펌프 스프레이로 판매되는 제품이 많다.

A rigid bottle or jar is usually made of glass or polypropylene with a screw cap. The same cap liners and inner seals are sometimes used as with solid oral dosage forms.

단단한 병이나 통은 유리 또는 폴리프로필렌으로 만들며 스크류 캡이 구비된다. 내용고형제와 동일한 캡 라이너와 이너실을 사용하기도 한다.

A collapsible tube is usually constructed from metal or is metal-lined, from LDPE or from a laminated material. Tubes are identified as either *blind-end* or *open-end*. In the former,

there is no product contact with the cap on storage. Usually, the size of the tube is controlled by trimming it to an appropriate length for the target fill volume. Fill volume is commonly determined as an in-process measurement using bulk density. Usually there is no cap liner, although the tube may have a liner. Aluminum tubes usually include a liner. A tube liner is frequently a lacquer or shellac whose composition should be stated. A tube is closed by folding or crimping the open end. The type of fold (roll or saddle) should be described, as well as the type and composition of any sealant. If the tube material is self-sealing through the application of heat alone, this should be stated. If the market package includes a separate applicator device, this should be described. Product contact is possible if the applicator is part of the closure, and therefore an applicator's compatibility with the drug product should be established, as appropriate.

압출 튜브는 일반적으로 금속으로 만들거나 금속 라이닝을 갖추고 LDPE 또는 라미네이트 재질로 만든다. "블라인드 엔드" 튜브와 "오픈 엔드" 튜브가 있다. 블라인드 엔드 튜브는 보관 시에 제품이 캡과 접촉하지 않는다. 일반적으로 튜브 크기는 목표 충전량에 맞추어 적절한 길이로 절단하여 조절된다. 충전량은 대개 벌크 밀도를 공정 도중 측정하여 결정한다. 튜브에 라이너가 있을 수 있지만, 일반적으로는 캡 라이너가 없다. 알루미늄 튜브는 일반적으로 라이너를 포함한다. 튜브 라이너는 래커나 셀락인 경우가 많은데, 조성을 명기해야 한다. 튜브는 오픈 엔드를 폴딩 또는 크림핑하여 밀봉한다. 폴딩 방식(롤 또는 새들)과 밀봉제의 유형 및 조성을 기술한다. 튜브 재질이 가열만으로 자체 밀봉되는 경우에 이 부분도 기술한다. 별도 투약 장치가 시판 포장에 포함된다면, 이 부분도 기술한다. 투약 장치가 마개의 일부라면 제품 접촉이 가능하므로, 투약 장치와 의약품의 조화성을 확립해야 한다.

Dressings consist of dosage form on a bandage material (e.g., Absorbent Gauze USP or Gauze Bandage USP) within a flexible pouch. The pouch should maintain the sterility and physical stability of the dressing.

드레싱은 붕대(예, 흡수성 거즈 USP 또는 거즈 붕대 USP)에 제품을 가하여 만든다. 파우치는 드레싱의 물리적 안정성과 무균성을 유지해야 한다.

Unlike inhalation aerosols, topical aerosols are not intended to be inhaled. The droplet size of the spray does not need to be carefully controlled, nor is the dose usually metered. The spray may be used to apply dosage form to the skin (topical aerosol) or mouth (lingual aerosol) and functionality of the sprayer should be addressed. A topical aerosol may be sterile or may conform to acceptance criteria for microbial limits.

흡입 에어로졸과 달리 토피칼 에어로졸은 흡입을 위한 것이 아니다. 스프레이의 방울 크기를 세밀하게 관리할 필요가 없으며, 투여량을 정량하지도 않는다. 의약품을 피부(토피칼 에어로졸) 또는 입(구강 에어로졸)에 투약하는데 스프레이를 사용할 수 있으며, 분무 장치의 기능을 고려해야 한다. 토피칼 에어로졸 제품이 무균 제품이거나, 미생물 한도 기준에 부합하는 것도 있다.

The packaging system for a liquid-based topical product should deter solvent loss and should provide protection from light when appropriate. Because these dosage forms may be placed in contact with mucosal membranes or with skin that has been broken or otherwise compromised, the safety of the materials of construction for the packaging components should be evaluated. For liquid and semisolid dosage forms, the same information as described in section III.F.1 is accepted for establishing safety and compatibility. For solid dosage forms, an appropriate reference to the indirect food additive regulations is typically considered sufficient to establish safety.

액체성 토피칼 제품의 포장 시스템은 용매 손실을 방지하고, 적절한 경우에는 차광 효과도 갖춰야 한다. 제품이 찢어지거나 손상된 피부 또는 점막과 접촉할 수 있으므로, 포장 자재 구성 재료의 안전성을 평가해야 한다. 액체 및 반고형 제품인 경우에 III.F.1에 기술된 것과 동일한 정보면, 안전성과 조화성의 증거로 인정된다. 고형제는 간접 식품 첨가물 규정의 적절한 참조면 안전성을 보여 주는데 충분한 것으로 간주된다.

See Table 6 for additional information.

자세한 사항은 표 6을 참조한다.

3. 토피칼 전달 시스템(Topical Delivery Systems)

Topical delivery systems are self-contained, discrete dosage forms that are designed to deliver drug via intact skin or body surface. USP Pharmaceutical Dosage Forms defines three types of topical delivery systems: transdermal, ocular, and intrauterine.

토피칼 전달 시스템은 손상되지 않은 피부 또는 신체 표면을 통해 약물을 전달하도록 설계된 별도의 독립적인 제품이다. USP는 토피칼 전달 시스템을 "경피", "안과", "자궁내" 등 세 종류로 구분한다.

Transdermal systems are usually applied to the skin with an adhesive and may be in place for an extended period. Ocular systems are inserted under the lower eyelid, typically for

seven days. Intrauterine systems are held in place without adhesive and may stay in place for a year.

경피 시스템은 일반적으로 접착제를 갖추어 피부에 부착되며 장기간 그 상태로 사용된다. 안과 시스템은 아래 눈꺼풀 밑에 삽입되며 대개 7일간 사용한다. 자궁내 시스템은 접착제 없이 그 상태로 1년 동안 사용하기도 한다.

A transdermal system is usually comprised of an outer barrier, a drug reservoir (with or without a rate-controlling membrane), a contact adhesive, and a protective liner. An ocular system usually consists of the drug formulation contained in a rate-controlling membrane. An intrauterine system may be constructed of a plastic material impregnated with active ingredients or a coated metal. It is shaped to remain in place after being inserted in the uterus.

경피 시스템은 일반적으로 외부 배리어, 약물 저장 부분(속도 조절 멤브레인이 있을 수도 있고 없을 수도 있음), 접촉 접착제, 보호 라이너로 구성된다. 안과 시스템은 일반적으로 속도 조절 멤브레인에 약물 조성물이 함유된 구조이다. 자궁내 시스템은 코팅된 금속이나 활성 성분이 주입된 플라스틱으로 제작된다. 자궁에 삽입된 뒤에도 유지될 수 있는 형태로 만든다.

Each of these systems is generally marketed in a single-unit soft blister pack or a preformed tray with a preformed cover or overwrap.

각각은 미리 성형된 커버나 오버랩을 갖춘 트레이나 단일 제품 소프트 블리스터 포장으로 판매된다.

Compatibility and safety for topical delivery systems are addressed in the same manner as for topical drug products. Performance and quality control should be addressed for the rate-controlling membrane. Appropriate microbial limits should be established and justified for each delivery system. Microbiological standards are under development; therefore the review division for a specific application should be consulted.

토피칼 전달 시스템의 조화성과 안전성 정보 기준은 토피칼 의약품과 동일하다. 속도 조절 멤브레인에 대해서는 성능 및 품질 관리 정보가 필요하다. 전달 시스템별로 적절한 미생물 기준을 설정하고 타당성을 제시한다. 미생물 표준이 개발 중에 있으므로, 해당 심사 부서에 문의한다.

See Table 6 for additional information.

자세한 사항은 표 6을 참조한다.

Table 6

액체성 내용 의약품 및 토피칼 의약품과 토피칼 약물 전달 시스템인 경우에 제출해야 하는
정보

(Information That Typically Should Be Submitted for Liquid-Based Oral and Topical
Drug Products and for Topical Drug Delivery Systems)

Description (설명)	Overall general description of the container closure system, 용기 마개 시스템의 전반적인 설명 plus: <u>포장 자재별(For Each Packaging Component):</u> <ul style="list-style-type: none"> Name, product code, manufacturer, physical description 명칭, 제품 코드, 제조업체, 물리적 특성 Materials of construction (for each: name, manufacturer, product code) 구성 재질(각각의 명칭, 제조업체, 제품 코드) Description of any additional treatments (e.g., procedures for washing components) 추가 처리(예, 자재 세척 절차)
Suitability (적합성)	<u>Protection:</u> (By each component and/or the container closure system, as appropriate) 보호성: (자재 및/또는 용기 마개 시스템별) <ul style="list-style-type: none"> Light exposure 광 노출 Reactive gases (e.g., oxygen) 반응성 가스(예, 산소) Solvent loss 용매 손실 Moisture permeation (liquid-based oral products would typically meet USP requirements for a tight or class A container) 습기 침투(액체성 내용 제품은 일반적으로 USP의 기밀 용기 또는 클래스 A 용기 기준에 부합) Microbial contamination (container integrity, increased bioburden, microbial limits, as appropriate)

미생물 오염(적절한 경우에 용기 완전성, 바이오버튼 증가, 미생물
한도 기준)

- Seal integrity or leak testing of tubes (topical drug products) and unit dose containers (liquid-based oral drug products)
밀봉 완전성 또는 튜브 누출 시험(토피칼 의약품) 및 단위 용량 용기(액체성 내용 의약품)

Safety: (for each material of construction, as appropriate)

안전성: (구성 재질별)

- Chemical composition of all plastics, elastomers, adhesives, etc.^a
모든 플라스틱, 엘라스토머, 접착제 등의 화학적 조성
- For most liquid-based oral drug products: appropriate reference to the indirect food additive regulations
대부분의 액체성 내용 의약품: 간접 식품 첨가물 규정의 적절한 참조
- For liquid-based oral drug products with chronic dosing regimens that contain alcohol or a cosolvent: information to establish that exposure to extractables will be no greater than that expected to result from the use of similar packaging components when used with foods^b, or that the exposure is acceptable based on toxicological data
알코올 또는 보조 용매를 함유하며 장기간 복용하는 액체성 내용 의약품: 추출물 노출이 유사한 포장 자재를 식품에 사용했을 때 예상되는 것보다 크지 않다는 정보나 독성학적 데이터에 근거하여 노출이 수용 가능함을 보여 주는 정보.
- For topical drug products (plastic coatings for metal tubes), and plastic drug delivery system components: USP Containers testing
토피칼 의약품(금속 튜브의 플라스틱 코팅) 및 플라스틱 약물 전달 시스템 자재: USP 용기 시험
- For topical delivery systems: appropriate reference to indirect food additive regulations
토피칼 전달 시스템: 간접 식품 첨가물 규정의 적절한 참조

Compatibility: (for each component and/or the packaging system, as appropriate)

조화성: (자재 및/또는 포장 시스템별)

- For LDPE and glass components, USP Containers testing^c

	<p>LDPE 및 유리 자재: USP 용기 시험</p> <ul style="list-style-type: none"> For coatings for metal tubes: Coating integrity testing <p>금속 튜브 코팅: 코팅 완전성 시험</p> <p><u>Performance:</u> (for the assembled packaging system)</p> <p>성능: (조립 포장 시스템)</p> <ul style="list-style-type: none"> Functionality and/or drug delivery should be addressed, as appropriate <p>기능성 및/또는 약물 전달 능력</p>
<p>Quality Control (품질 관리)</p>	<p><u>For Each Packaging Component Received by the Applicant:</u></p> <p>신청업체가 접수한 포장자재별</p> <ul style="list-style-type: none"> Applicant's tests and acceptance criteria^d <p>신청업체의 시험 및 허용 기준</p> <ul style="list-style-type: none"> Dimensional (drawing) and performance criteria <p>치수 기준(도면) 및 성능 기준</p> <ul style="list-style-type: none"> Method to monitor consistency in composition, as appropriate <p>적절한 경우에 조성 일관성 모니터링 방법</p> <p><u>For Each Packaging Component Provided by the Supplier:</u></p> <p>공급업체가 제공한 포장자재별</p> <ul style="list-style-type: none"> Manufacturer's acceptance criteria for release, as appropriate <p>제조업체의 허용 기준</p> <ul style="list-style-type: none"> Description of the manufacturing process, as appropriate <p>제조 공정의 설명</p>
<p>Stability (안정성)</p>	<ul style="list-style-type: none"> See section III.C.4 <p>III.C.4 참조</p>

^a Including any additives used in the manufacture of a packaging component

포장 자재 제조에 사용된 첨가물 포함.

^b The materials of construction should be acceptable for contact with foods that have extraction characteristics similar to those of the drug product (e.g., aqueous, acidic, alcoholic, or fatty).

의약품과 유사한 추출 특성을 갖는 식품과의 접촉에 적합한 구성 재질이어야 한다(예, 수성, 산성, 알코올성, 지방성).

^c Plastics testing should be performed on the packaging component, not on the unformed resin.

플라스틱 시험은 미성형 수지가 아니라 포장 자재에 대해 실시한다.

- ^d Note that applicant's acceptance tests may include, among others, test parameters indicated under the description, suitability, and quality control sections of this table.
이 표에 정리된 설명, 적합성, 품질 관리 부분의 시험 항목을 신청업체가 승인 시험에 포함시킬 수 있다.

G. 내용 고형제와 재구성용 파우더(Solid Oral Dosage Forms and Powders for Reconstitution)

The most common solid oral dosage forms are capsules and tablets. For the purpose of this guidance, oral powders and granules for reconstitution are also included in this group.

가장 일반적인 내용 고형제는 캡슐과 정제이다. 이 가이드 문서에서는 재구성용 내용 파우더와 과립도 이 그룹에 포함된다.

The risk of interaction between packaging components and a solid oral dosage form is generally recognized to be small. Powders that are reconstituted in their market container, however, have an additional possibility of an interaction between the packaging components and the reconstituting fluid. Although the contact time will be relatively short when compared to the component/dosage form contact time for liquid-based oral dosage forms, it should still be taken into consideration when the compatibility and safety of the container closure system is being evaluated.

내용 고형제와 포장 자재 사이의 상호 작용 리스크는 일반적으로 적다. 하지만 시판 용기에서 재구성하여 복용하는 파우더인 경우에는, 포장 자재와 재구성액 사이의 상호 작용 가능성이 존재한다. 액체성 내용 의약품과 비교해 포장 자재와 의약품의 접촉 시간이 상대적으로 짧지만, 용기 마개 시스템의 조화성과 안전성을 평가할 때는 이 부분을 고려해야 한다.

A typical container closure system is a plastic (usually HDPE) bottle with a screw-on or snap-off closure and a flexible packaging system, such as a pouch or a blister package. A typical closure consists of a cap, often with a liner, and frequently with an inner seal. If used, fillers, desiccants, and other absorbent materials are considered primary packaging components.

대표적인 용기 마개 시스템은 플라스틱(일반적으로 HDPE) 병에 스크류온 또는 스냅오프 마개가 있는 것과 파우치 또는 블리스터 포장 같은 플렉서블 포장 시스템이다. 마개는 대부분 캡이며 라이너를 구비하고 이너실이 있는 경우도 많다. 필러, 건조제, 기타 흡수성

물품도 사용되면, 이들 역시 일차 포장 자재로 간주된다.

The most common forms of flexible packaging are the blister package and the pouch. A blister package usually consists of a lidding material and a forming film. The lidding material is usually a laminate which includes a barrier layer (e.g., aluminum foil) with a print primer on one side and a sealing agent (e.g., a heat-sealing lacquer) on the other side. The sealing agent contacts the dosage form and the forming film. The forming film may be a single film, a coated film, or a laminate. A pouch typically consists of film or laminate which is sealed at the edges by heat or adhesive. Leak testing is usually performed on flexible packages as part of the in-process controls.

가장 대표적인 플렉서블 포장 형태는 블리스터 포장과 파우치이다. 블리스터 포장은 대부분 리드와 성형 필름으로 구성된다. 리드는 한쪽에 프린트 프라이머가 있고 다른 쪽에 밀봉제(예, 가열 밀봉 래커)가 있는 배리어 레이어(예, 알루미늄 호일)를 포함하는 라미네이트이다. 밀봉제는 제품 및 성형 필름과 접촉한다. 성형 필름은 단일 필름, 코팅 필름, 또는 라미네이트일 수 있다. 파우치는 대부분 가열 또는 접착제로 가장자리를 밀봉하는 필름 또는 라미네이트로 구성된다. 일반적으로 공정 관리의 일환으로 플렉서블 포장에 대하여 누출 시험을 실시한다.

Solid oral dosage forms generally need to be protected from the potential adverse affects of water vapor. Protection from light and reactive gases may also be needed. For example the presence of moisture may affect the decomposition rate of the active drug substance or the dissolution rate of the dosage form. The container should have an intrinsically low rate of water vapor permeation, and the container closure system should establish a seal to protect the drug product. Three standard tests for water vapor permeation have been established by the USP for use with solid oral dosage forms.

내용 고형제는 일반적으로 수증기의 부정적 영향으로부터 보호될 필요가 있다. 또한 빛과 반응성 가스로부터 보호될 필요가 있다. 예를 들어 습기가 존재하면 제제의 용출 속도나 활성 원료의약품의 분해 속도에 영향을 줄 수 있다. 용기는 수증기 침투율이 낮아야 하며, 용기 마개 시스템은 의약품을 보호할 수 있는 밀봉 체계를 갖추어야 한다. USP에 규정된 수증기 침투 시험 3종류를 내용 고형제에 적용한다.

1. Polyethylene Containers (USP <661>): This test is conducted on containers heat-sealed with foil laminate; therefore only the properties of the container are evaluated. The level of protection from water vapor permeation provided

by a packaging system marketed with a heat-sealed foil laminate inner seal (up to the time the inner seal is removed) is expected to be approximately the same as that determined by this test. The acceptance criteria are those established in USP <671>.

폴리에틸렌 용기(USP <661>): 이 시험은 호일 라미네이트로 가열 밀봉된 용기에 적용된다. 그러므로 용기의 특성만 평가한다. 가열 밀봉 호일 라미네이트 이너실을 구비한 포장 시스템의 수증기 침투 보호 수준(이너실이 제거되기 전까지)은 이 시험을 통해 확인된 수준과 대략 동일할 것으로 예상된다. 허용 기준은 USP <671>에 설정되어 있다.

2. Single-Unit Containers and Unit-Dose Containers for Capsules and Tablets (USP <671>): This test measures the water vapor permeation of a single-unit or unit-dose container closure system and establishes acceptance criteria for five standards (*Class A-E* containers).

캡슐 및 정제의 단일 단위 용기와 단위 용량 용기(USP <671>): 이 시험은 단일 단위 또는 단위 용량 용기 마개 시스템의 수증기 침투 수준을 측정하며 5개 종류(클래스 A-E 용기)에 대한 허용 기준이 설정되어 있다.

3. Multiple-Unit Containers for Capsules and Tablets (USP <671>): This test is intended for drugs being dispensed on prescription, but has also been applied to the drug product manufacturer's container closure system. If the container closure system has an inner seal, it should be removed prior to testing. The results from this study reflect the contributions to water vapor permeation through the container, and through the seal between the container and the closure. Acceptance criteria have been established for two standards (*tight* and *well-closed* containers).

캡슐 및 정제의 다회 단위 용기(USP <671>): 이 시험은 처방 시에 조제되는 의약품을 대상으로 하지만, 의약품 제조업체의 용기 마개 시스템에도 적용된다. 용기 마개 시스템에 이너실이 있다면, 시험 전에 제거한다. 이 시험의 결과는 용기와 마개 사이의 밀봉 부위와 용기를 통한 수증기 침투 정도를 보여 준다. 2개 종류(기밀 용기와 밀폐 용기)에 대한 허용 기준이 설정되어 있다.

For solid oral dosage forms, a reference to the appropriate indirect food additive regulation

for each material of construction is typically considered sufficient evidence of safety. However, for a powder for reconstitution dosage form, reference only to the indirect food additive regulations as evidence of safety for the materials of construction is not recommended. Compatibility for solid oral dosage forms and for powders for reconstitution is typically addressed for plastics and glass by meeting the requirements of the USP Containers test.

내용 고형제인 경우에 각 구성 재질에 대하여 간접 식품 첨가물 규정의 참조만으로도 안전성의 증거로 충분하다고 간주된다. 하지만 재구성용 파우더인 경우에는 구성 재질의 안전성 증거로 간접 식품 첨가물 규정만 참조하는 방식은 권장되지 않는다. 플라스틱과 유리인 경우에, USP 용기 시험 기준에 부합함을 보여 주는 데이터로 내용 고형제와 재구성 파우더의 조화성을 증명한다.

The USP monographs for Purified Cotton and Purified Rayon will typically be considered sufficient standards to establish the safety of these materials as fillers in the packaging of tablets or capsules, with the following caveats: cotton need not meet the monograph requirements for sterility, fiber length, or absorbency; and rayon need not meet the monograph requirements for fiber length or absorbency. Appropriate tests and acceptance criteria for identification and for moisture content should be provided for both cotton and rayon filler. Rayon has been found to be a potential source of dissolution problems for gelatin capsules and gelatin-coated tablets and this characteristic should be considered when choosing a filler.²² The use of other fillers may be considered with appropriate tests and acceptance criteria.

"정제 면"과 "정제 레이온"에 대한 USP 모노그래프는 일반적으로 다음 주의 사항을 전제로 정제 또는 캡슐 포장에 사용되는 필러로서 이들 물품의 안전성을 확립하는 표준으로 충분하다고 생각된다. 면은 무균, 섬유 길이, 흡수성 기준을 충족시킬 필요가 없으며, 레이온은 섬유 길이나 흡수성 기준을 충족시킬 필요가 없다. 면과 레이온 필러 모두에 대하여 적절한 확인 및 함습도 시험과 허용 기준을 제공한다. 레이온은 젤라틴 캡슐과 젤라틴 코팅 정제에서 용출 문제를 유발하는 것으로 확인되었으며, 필러를 선정할 때는 이 특성을 고려해야 한다. 적절한 시험과 허용 기준을 설정하여 다른 필러를 사용할 수 있다.

If a desiccant or other absorbent material is used, the composition should be provided (or an appropriate DMF referenced). The component should differ in shape and/or size from the

²² Hartauer, K.J. et al., "The Effects of Rayon Coiler on the Dissolution Stability of Hard Shelled Gelatin Capsules," *Pharmaceutical Technology*, 17:76-83 (1993).

tablets or capsules with which it is packaged. This will help distinguish between the component and the dosage form. Because these are considered primary packaging components, appropriate tests and acceptance criteria to establish suitability should be provided (see Table 7 for additional information).

건조제나 기타 흡수성 물품을 사용한다면, 조성 정보를 제공해야 한다(또는 관련 DMF 인용). 이 자재의 형태 및/또는 크기가 포장 대상 정제나 캡슐과 달라야 한다. 그래야 자재와 제품을 용이하게 구분할 수 있다. 일차 포장 자재로 간주되므로, 적합성 확립을 위한 적절한 시험과 허용 기준을 제공한다(자세한 사항은 표 7 참조).

Table 7
내용 고형제 및 파우더인 경우에 제출해야 하는 정보
(Information That Typically Should Be Submitted for Solid Oral Drug Products and Powders)

Description (설명)	<p>Overall general description of the container closure system, 용기 마개 시스템의 전반적인 설명</p> <p>plus:</p> <p><u>포장 자재별(For Each Packaging Component):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Name, product code, manufacturer 명칭, 제품 코드, 제조업체 Materials of construction 구성 재질 Description of any additional treatments 추가 처리
Suitability (적합성)	<p><u>Protection:</u> (By each component and/or the container closure system, as appropriate)</p> <p>보호성: (자재 및/또는 용기 마개 시스템별)</p> <ul style="list-style-type: none"> Light exposure 광 노출 Moisture permeation 습기 침투 Seal integrity or leak tests for unit-dose packaging 단위 용량 포장의 밀봉 완전성 또는 누출 시험 <p><u>Safety:</u> (for each material of construction, as appropriate)</p> <p>안전성: (구성 재질별)</p>

	<ul style="list-style-type: none"> Chemical composition of all plastics, elastomers, adhesives, etc.^a 모든 플라스틱, 엘라스토머, 접착제 등의 화학적 조성 For tablets, capsules, and powders, appropriate reference to the indirect food additive regulation may be submitted, but may not be appropriate for Powders for Reconstitution. 정제, 캡슐, 파우더: 간접 식품 첨가물 규정의 적절한 참조 정보를 제출할 수 있지만, 재구성용 파우더인 경우에는 적절하지 않음. For rayon and cotton fillers, data from USP monographs. For non-USP materials, data and acceptance criteria should be provided. 레이온과 면 필러인 경우에 USP 모노그래프 데이터. 비-USP 물질인 경우에는 데이터와 허용 기준을 제공한다. For desiccants and other absorbent materials: the size and shape should differ from that of the dosage form. 건조제 및 기타 흡수성 물질: 크기와 모양이 제제와 달라야 한다. <p><u>Compatibility:</u> (on each component or the packaging system) 조화성: (자재 또는 포장 시스템별)</p> <ul style="list-style-type: none"> For glass and plastic containers, data from USP Containers^b testing. 유리 및 플라스틱 용기: USP 용기 시험 데이터 <p><u>Performance:</u> (on each component or the packaging system, as appropriate) 성능: (자재 또는 포장 시스템별)</p> <ul style="list-style-type: none"> Functionality and/or drug delivery, as appropriate 기능성 및/또는 약물 전달 능력
Quality Control (품질 관리)	<p><u>For Each Packaging Component Received by the Applicant:</u> 신청업체가 접수한 포장자재별</p> <ul style="list-style-type: none"> Applicant's tests and acceptance criteria^c 신청업체의 시험 및 허용 기준 Dimensional (drawing) and performance criteria 치수 기준(도면) 및 성능 기준 Method to monitor consistency in composition, as appropriate 적절한 경우에 조성 일관성 모니터링 방법 <p><u>For Each Packaging Component Provided by the Supplier:</u> 공급업체가 제공한 포장자재별</p> <ul style="list-style-type: none"> Manufacturer's acceptance criteria for release, as appropriate

	<p>제조업체의 허용 기준</p> <ul style="list-style-type: none"> Description of the manufacturing process, as appropriate <p>제조 공정의 설명</p>
Stability (안정성)	<ul style="list-style-type: none"> See section III.C.4 <p>III.C.4 참조</p>

- ^a Including any additives used in the manufacture of a packaging component
포장 자재 제조에 사용된 첨가물 포함.
- ^b Testing of plastics should be performed on the packaging component, not on the unformed resin.
플라스틱 시험은 미성형 수지가 아니라 포장 자재에 대해 실시한다.
- ^c Note that applicant's acceptance tests may include, among others, test parameters indicated under the description, suitability, and quality control sections of this table.
이 표에 정리된 설명, 적합성, 품질 관리 부분의 시험 항목을 신청업체가 승인 시험에 포함시킬 수 있다.

H. 기타 제형(Other Dosage Forms)

The CGMP requirements for container closure systems for compressed medical gases are described in 21 CFR 210 and 211. The containers are regulated by the U.S. Department of Transportation. For more detailed information refer to the CDER *Compressed Medical Gas Guideline* (February 1989).

압축 의료 가스의 용기 마개 시스템에 대한 CGMP 기준은 21 CFR 210/211에 기술되어 있다. 용기는 미국 교통부의 규제를 받는다. 자세한 사항은 CDER의 "압축 의료 가스 가이드라인(1989년 2월)"을 참조한다.

When submitting information for a drug product or dosage form not specifically covered by the sections above, a firm should take into consideration: (1) the compatibility and safety concerns raised by the route of administration of the drug product and the nature of the dosage form (e.g., solid or liquid-based); (2) the kinds of protection the container closure system should provide to the dosage form; and (3) the potential effect of any treatment or handling that may be unique to the drug product in the packaging system. Quality control procedures for each packaging component should ensure the maintenance of the safety and quality of future production batches of the drug product.

상기 섹션에서 구체적으로 다루지 않은 의약품이나 제형에 대한 정보를 제출할 때는, (1)

제형의 특성(예, 고체 또는 액체 제제)과 의약품 투여 경로를 감안한 조화성과 안전성, (2) 용기 마개 시스템이 추구하는 제품 보호의 종류, (3) 해당 의약품에 맞춰 실시하는 처리 또는 취급의 영향을 고려해야 한다. 각 포장 자재의 품질 관리 방법은 의약품 생산 배치의 안전성과 품질 유지를 보증할 수 있어야 한다.

IV. 승인 이후 포장 변경(POSTAPPROVAL PACKAGING CHANGES)

For an approved application (NDA, ANDA or BLA), a change to a container closure system, to a component of the container closure system, to a material of construction for a component, or to a process involving one of the above must be reported to the application. The filing requirements are specified under 21 CFR 314.70 (supplements and other changes to an approved application) for an NDA or ANDA, and under 21 CFR 601.12 (changes to an approved application) for a BLA. The submission should address the items described and discussed in sections III.B and III.C of this guidance. The Agency intends to provide additional guidance on postapproval changes in container closure systems in the future.

승인을 받은 이후에(NDA, ANDA, 또는 BLA) 용기 마개 시스템, 용기 마개 시스템의 자재, 특정 자재의 구성 재질, 또는 상기 가운데 어느 하나와 관련된 공정이 변경되는 경우에는 보고를 해야 한다. 관련 기준은 NDA 또는 ANDA인 경우에 21 CFR 314.70(승인 받은 신청 문서의 변경 및 기타 변경), BLA인 경우에 21 CFR 601.12(승인 받은 신청 문서의 변경)에 규정되어 있다. 이 가이드 문서의 섹션 III.B 및 III.C에 기술된 사항을 고려하여 제출 문서를 작성한다. 승인 이후 용기 마개 시스템의 변경에 대한 추가 가이드 문서를 발행할 계획이다.

V. III형 DMF(TYPE III DRUG MASTER FILES)

A. 공통(General Comments)

The responsibility for providing information about packaging components rests foremost with the applicant of an NDA, ANDA or BLA, or the sponsor of an IND. This information may be provided to the applicant by the manufacturer of a packaging component or material of construction and may be included directly in the application. Any information that a manufacturer does not wish to share with the applicant or sponsor (i.e., because it is considered proprietary) may be placed in a Type III DMF and incorporated into the application by a letter from the manufacturer to the applicant which authorizes reference to the DMF. The letter of authorization should specify the firm to whom authorization is

granted, the component or material of construction being described, and where the information and/or data is located in the file by page number and/or date of submission. This last item is especially important for files that contain information on multiple components or have several volumes.

포장 자재 관련 정보 제공의 책임은 NDA, ANDA, BLA 신청업체나 IND 임상 시험 의뢰자에게 있다. 이 정보를 포장 자재 또는 구성 재질 제조업체가 신청업체에게 제공하여 신청 문서에 직접 포함시킬 수 있다. 제조업체가 신청업체나 임상 시험 의뢰자와 공유하기를 원하지 않는 정보가 있다면(기밀 정보로 판단하여), III형 DMF로 관련 정보를 제출하고 신청업체가 DMF를 참조하도록 하는 서신을 신청 문서에 포함시키는 방법이 있다. 해당 업체, 대상 포장 자재 또는 재질, DMF의 어느 부분에 해당 정보 및/또는 데이터가 있는지 알 수 있는 페이지 번호 및/또는 제출 일자를 LOA에 명시한다. 여러 포장 자재에 관한 정보를 포함하고 있거나 여러 볼륨으로 구성된 DMF인 경우에는 마지막 부분이 특히 중요하다.

Information in a Type III DMF is not restricted to data of a proprietary nature. DMF holders may include in their files as much or as little information as they choose. In addition, a manufacturer of a packaging component is not required to maintain a Type III DMF. Without a DMF there is no procedure for the Agency to review proprietary information except by submission to the application.

III형 DMF의 정보는 지적 재산 보호 대상 데이터에만 국한되지 않는다. DMF 보유자는 선택에 따라 가능한 많은 정보를 또는 가능한 적은 정보를 DMF에 포함시킬 수 있다. 이외에도 포장 자재 제조업체는 III형 DMF를 유지할 의무가 없다. DMF가 없으면 FDA가 신청 문서로 제출된 것 이외에 독점 정보를 검토하는 절차가 없다.

The Agency ordinarily reviews a DMF only in connection with an application (IND, NDA, ANDA, or BLA). If the combined information from the application and the DMF is not adequate to support approval of the application or safety for the IND, then the Agency may request additional information from the applicant and/or the DMF holder, as appropriate.

일반적으로 FDA는 신청 문서(IND, NDA, ANDA, BLA)와 관계해서만 DMF를 검토한다. 신청 문서와 DMF의 정보가 IND인 경우에 안전성이나 신청 문서의 승인을 뒷받침하기에 적절하지 않다고 판단되면, FDA는 신청업체 및/또는 DMF 보유자에게 추가 정보를 요청할 수 있다.

In the event of a change in the DMF, the holder of a DMF must notify the holder of each

application supported by the DMF (21 CFR 314.420(c)). Notice should be provided well before the change is implemented to allow the applicant or sponsor enough time to file a supplement or an amendment to the affected application.

DMF 변경 시에 DMF 보유자는 DMF를 인용한 각 신청 문서 제출 업체에게 통보해야 한다(21 CFR 314.420(c)). 변경 구축에 앞서 통보한다. 그래야 신청업체 또는 임상 시험 의뢰자가 해당 신청 문서의 변경 또는 보완 자료를 제출할 시간을 충분히 가질 수 있다.

General information on format and content of a DMF and a LOA may be found in the CDER *Guideline for Drug Master Files* (September 1989).

DMF와 LOA의 내용과 형식에 관한 사항은 CDER의 "DMF 가이드라인(1989년 9월)"을 참조한다.

B. III형 DMF에 포함시킬 정보(Information in a Type III DMF)

Section III of this guidance describes the kind of descriptive, suitability, and quality control information which the Agency usually reviews concerning packaging components and materials of construction for drug products. The following are examples of the items that have been submitted via a Type III DMF.

의약품 포장 자재 및 구성 재질과 관련하여 FDA가 일반적으로 검토하는 설명, 적합성, 품질 관리 정보가 이 가이드 문서의 섹션 III에 기술되어 있다. 다음은 III형 DMF로 제출하는 정보의 예를 정리한 것이다.

1. 설명 정보(Descriptive Information)

- a. General description of the component and the address of the manufacturing site
해당 포장 자재에 대한 일반적인 설명과 제조소 주소
- b. Description of the manufacturing process for a packaging component and operations performed after manufacture, but prior to shipment (washing, coating, sterilization or depyrogenation)
포장 자재 제조 공정 및 제조 이후(운송 이전) 작업에 대한 설명(세척, 코팅, 멸균 또는 발열성물질 제거)

- c. Description of the acceptance, in-process, and release controls for materials of construction, the manufacturing process, and the finished product (component part or assembled component)

구성 재료의 인수, 공정 관리, 승인 관리, 그리고 제조 공정과 최종 제품(포장 자재 부분 또는 조립 상태 포장 자재)에 대한 설명

- d. Characterization of the key properties

주요 특성 분석

2. 적합성 정보(Information About Suitability)

- a. Protection provided by the component

해당 자재가 제공하는 보호 기능

- b. Safety information on the materials of construction or the finished component

구성 재료 또는 최종 자재의 안전성 정보

- c. Compatibility of the materials of construction or the finished component with the specific dosage form, the specific drug product, or equivalent materials

구성 재료 또는 최종 자재와 특정 제형, 특정 의약품, 또는 해당 물품과의 조화성

3. 품질 관리 정보(Information About Quality Control)

- a. Dimensional (an engineering drawing) and performance criteria for the component

해당 자재의 치수(엔지니어링 도면) 및 성능 기준

- b. A description of the quality control measures used to maintain consistency in the physical and chemical characteristics of packaging components

포장 자재의 일관된 물리적/화학적 특성을 유지하기 위한 품질 관리

방법

- c. A summary of the quality assurance/quality control criteria when release of the component is based on statistical process control
통계적 공정 관리에 근거하여 자재를 승인을 하는 경우에 품질 보증/품질 관리 기준 요약

VI. 벌크 용기(BULK CONTAINERS)

A. 벌크 원료의약품 용기(Containers for Bulk Drug Substances)

Drug substances are generally solids, but some are liquids or gases.

원료의약품은 일반적으로 고체이지만 액체나 가스도 있다.

The container closure system for storage or shipment of a bulk solid drug substance is typically a drum with double LDPE liners that are usually heat sealed or closed with a twist tie. A desiccant may be placed between the bags.

고체인 벌크 원료의약품의 보관 또는 운송을 위한 용기 마감 시스템은 일반적으로 이중 LDPE 라이너가 구비된 드럼으로, 가열 방식으로 밀봉되거나 트위스트 타이로 밀봉된다. 백 사이에 건조제를 놓기도 한다.

The drum provides protection from light and mechanical strength to protect the liner during shipment and handling. The majority of the protection from air and moisture is provided by the liner. Because LDPE is not a particularly good moisture barrier, a drug substance that is moisture sensitive may need additional protection. An alternative to a LDPE bag is a heat-sealable laminate bag with a comparatively low rate of water vapor transmission.

드럼은 빛과 기계적 힘으로부터 보호하여, 운송 및 취급 시에 라이너를 보호한다. 공기와 습기로부터의 보호는 주로 라이너에 의해 확보된다. LDPE는 습기 방지에 특히 우수한 재질이 아니므로, 습기에 민감한 원료의약품이라면 별도 보호 조치가 필요할 수 있다. LDPE 백 대신 수증기 투과율이 상대적으로 낮은 가열 밀봉식 라미네이트 백을 쓰기도 한다.

Qualification of the packaging system is usually based on establishing compatibility and safety of the liner but may also include characterization for solvent or gas transmission (see section III.B).

일반적으로 라이너의 안전성과 조화성을 근거로 포장 시스템의 적격성을 확인한다. 그러나 용매나 가스 투과에 대한 특성 분석이 포함되기도 한다(III.B 참조).

The container closure system for the storage or shipment of a bulk liquid drug substance is typically plastic, stainless steel, a glass-lined metal container, or an epoxy-lined metal container with a rugged, tamper-resistant closure. Qualification of the container closure system may include characterization for solvent and gas permeation, light transmittance, closure integrity, ruggedness in shipment, protection against microbial contamination through the closure, and compatibility and safety of the packaging components as appropriate (see section III.B).

액체인 벌크 원료의약품의 보관이나 운송을 위한 용기 마개 시스템은 일반적으로 플라스틱, 스테인리스스틸, 유리 라이닝 처리된 금속 용기, 또는 에폭시 라이닝 처리된 금속 용기에 튼튼한 변조 방지 마개로 밀봉한다. 이러한 용기 마개 시스템의 적격성평가 시에 용매와 가스의 투과성, 빛 투과율, 밀봉 완전성, 운송 중의 견고성, 마개를 통한 미생물 오염 방지, 포장 자재의 안전성과 조화성을 평가할 수 있다(III.B 참조).

The application (or Type II DMF) should include a detailed description of the complete container closure system for the bulk drug substance as well as a description of the specific container, closure, all liners, inner seal, and desiccant (if any), and the composition of each component. A reference to the appropriate indirect food additive regulation is typically considered sufficient to establish the safety of the materials of construction (also note the discussion on this subject in section III). The tests, methods, and criteria for the acceptance and release of each packaging component should be provided.

신청 문서(또는 II형 DMF)에 벌크 원료의약품의 용기 마개 시스템을 자세히 기술하고, 해당 용기, 마개, 라이너, 이너실, 건조제와 각 자재의 조성을 설명한다. 구성 재료의 안전성을 설명할 때, 해당 간접 식품 첨가물 규정을 참조하는 정도면 충분한 것으로 간주된다(섹션 III에 기술된 이 주제에 대한 설명 참조). 포장 자재 각각의 인수와 승인을 위한 시험 항목, 시험 방법, 허용 기준도 제시한다.

Stability studies to establish a retest period for bulk drug substance in the proposed container closure system should be conducted with fillers or desiccant packs in place (if used). Smaller versions which simulate the actual container closure system may be used. Stability recommendations for container closure systems of different types are described in the *Guideline for Submitting Documentation for the Stability of Human Drugs and Biologics*

(February 1987)²³.

벌크 원료의약품을 예정 용기 마개 시스템에 포장한 상태로 재시험기간을 설정하기 위해 안정성 시험을 할 때는, 필러나 건조제 팩(사용하는 경우)을 넣어 시험한다. 실제 용기 마개 시스템을 시뮬레이션하여 작은 규모로 시험하는 것도 가능하다. 용기 마개 시스템 유형별 안전성 시험에 관한 권고 사항은 FDA 가이드라인 "사람 의약품 및 생물학적제제의 안정성 문서 제출"(1987년 2월)을 참조한다.

Container closure systems for compressed medical gases are discussed in section III.H.
압축 의료 가스의 용기 마개 시스템은 섹션 III.H을 참조한다.

B. 벌크 완제의약품 용기(Containers for Bulk Drug Products)

A container closure system for bulk drug products may be used for storage prior to packaging or for shipment to repackagers or contract packagers. In all cases, the container closure system should adequately protect the dosage form and should be constructed of materials that are compatible and safe.

벌크 완제의약품의 용기 마개 시스템은 포장할 때까지 보관하거나 재포장업체 또는 계약 포장업체에 운송하기 전까지 보관할 목적으로 사용될 수 있다. 이 모든 경우에 용기 마개 시스템은 제품을 적절하게 보호해야 하고, 안전성과 조화성이 있는 재질로 만들어야 한다.

Container closure systems for on-site storage have generally been considered a CGMP issue under 21 CFR 211.65. However, if a firm plans to hold bulk drug products in storage, then the container closure system and the maximum storage time should be described and justified in the application. In addition, stability data should be provided to demonstrate that extended storage in the described containers does not adversely affect the dosage form. Even when the storage time before packaging will be short, a firm should use a container closure system that provides adequate protection and that is manufactured from materials that are compatible and safe for the intended use (see section III.B).

현장 보관용 용기 마개 시스템은 21 CFR 211.65에 따라 CGMP 대상이 된다. 그러나 업체가

²³ The 1987 stability guidance will be superseded by the FDA guidance for industry *Stability Testing of Drug Substances and Drug Products*, issued in draft for comment in June 1998, once it is issued in final form.

1987년 안정성 가이드라인은 1998년 6월 초안 상태로 발행된 "원료의약품 및 완제의약품의 안정성 시험 가이드라인"이 완결되면 이 문서로 대체된다.

벌크 완제의약품을 보관할 계획이라면, 신청 문서에 용기 마감 시스템과 최대 보관 기간을 기술하고 타당성을 제시해야 한다. 이외에도 지정 용기에 장기간 보관하여도 제품에는 부정적인 영향이 없음을 안정성 데이터로 증명한다. 포장하기 전까지 보관 기간이 짧아도, 업체는 적절한 보호 효과가 있으며 예정 용도에 비추어 안전성과 조화성을 갖춘 재질로 만든 용기 마감 시스템을 사용해야 한다(III.B 참조).

A container closure system for the transportation of bulk drug products to contract packagers (section II.C.3) should be described in the application. The container closure system should be adequate to protect the dosage form, be constructed with materials that are compatible with product being stored, and be safe for the intended use. The protective properties of the shipping container are verified by the practice of including annual batches of the packaged product in postapproval stability studies.

벌크 완제의약품을 계약 포장업체로 운송하는데 사용되는 용기 마감 시스템(II.C.3)을 신청 문서에 기술한다. 용기 마감 시스템은 제품 보호에 적절하며, 보관 대상 물품과 조화되는 재질로 만들고, 예정 용도에 비추어 안전해야 한다. 포장한 제품 배치를 매년 승인 이후 안정성 시험에 포함시켜 평가하는 식으로 운송 용기의 보호 특성을 확인한다.

A container closure system specifically intended for the transportation of a large volume of drug product to a repackager (section II.C.3), whether for a solid or liquid dosage form, is considered a market package. The package should meet the same requirements for protection, compatibility, and safety as a smaller market package²⁴; should be included in the stability studies for application approval and in the long term stability protocol; and should be fully described in the application. The length of time that the dosage form will spend in the bulk container may be a factor in determining the level of detail of the supporting information. Two examples of a large-volume shipping package are a 10,000-tablet HDPE pail with tamper-evident closure, and a 10-liter polyethylene terephthalate (PET) container with a screw cap closure with dispenser attachment for a liquid drug product. Both are intended for sale to a mass distribution pharmacy. A special case is the pharmacy bulk package which is described in USP <1>.

제제의 물리적 상태에 상관없이(고체 또는 액체), 많은 양의 의약품은 재포장업체로 운송하는데 사용되는 용기 마감 시스템(II.C.3)은 시판 포장으로 간주된다. 이 포장 자재는

²⁴ FDA *Compliance Policy Guides*, "Regulatory Action Regarding Approved New Drugs and Antibiotic Drug Products Subjected to Additional Processing or other Manipulation," Section 446.100, January 18, 1991 (CPG 7132c.06).

작은 시판 포장에 적용되는 것과 동일한 보호성, 조화성, 안전성 기준에 부합해야 하며, 허가 신청을 위한 안정성 시험과 장기 안정성 시험 프로토콜에 포함시키고, 신청 문서에 자세히 기술한다. 제품이 벌크 용기에 보관되는 기간에 따라 근거 정보의 구체성 수준이 결정된다. 대량 운송 포장의 예로는 10,000정을 HDPE 용기에 담고 변조 방지 마개로 덮는 것과 10리터를 PET 용기에 담고 스크류형 마개로 밀봉하고 액체성 의약품인 경우에 소분 장치를 갖추는 것이 있다. 이 두 가지 방식은 대량 유통 약국에 판매하기 위한 목적으로 사용된다. USP <1>에 설명된 약국 벌크 포장은 특별한 경우에 해당된다.

gmpeye

ATTACHMENT A²⁵

규제 기준(REGULATORY REQUIREMENTS)

1. 연방식품의약품화장품법(The Federal Food, Drug, and Cosmetic Act)

a. Section 501

A drug or device shall be deemed to be adulterated "if its container is composed, in whole or in part, of any poisonous or deleterious substance which may render the contents injurious to health" (section 501(a)(3)); or "if it is a drug and the methods used in, or the facilities or controls used for, its manufacture, processing, packing, or holding do not conform to or are not operated or administered in conformity with current good manufacturing practice to assure that such drug meets the requirements of this Act as to safety and has the identity and strength, and meets the quality and purity characteristics, which it purports or is represented to possess (section 501(a)(2)(B)).

"내용물이 건강에 위해가 되게 할 수 있는 독성 성분이나 유해 성분이 의약품 또는 의료기기 용기의 전부 또는 일부를 구성한다면"(섹션 501(a)(3) 또는 "의약품이며 그의 제조, 가공, 포장, 또는 보관 방법이나 이를 위한 시설 또는 관리가, 상기 의약품이 안전성과 관련하여 이 법의 기준에 부합하며 그 의약품이 목적으로 하거나 보유하고 있는 것으로 표시된 확인 및 함량을 보유하고 품질 및 순도 특성에 부합하도록 하기 위한 CGMP 기준에 부합하지 않거나 그에 의거하여 운영 또는 작업되지 않으면"(섹션 501(a)(2)(B)), 해당 의약품 또는 의료기기는 불량 의약품 또는 불량 의료기기로 간주된다.

b. Section 502

A drug or device shall be deemed to be misbranded:

다음에 해당되는 의약품 또는 의료기기는 부정 표시 제품으로 간주된다.

²⁵ Applicants should check the appropriate sources directly for the most up-to-date information.

신청업체는 관련 자료를 확인하여 최신 정보를 확보해야 한다.

- "[i]f it purports to be a drug the name of which is recognized in an official compendium, unless it is packaged and labeled as prescribed therein" (section 502(g))
"의약품임을 표명하며 의약품 명칭이 공식 공정서에서 인정되고 있는 경우에 그 의약품이 공식 공정서에 지정된 포장 및 라벨 표시 방식으로 되어 있지 않은 경우"(섹션 502(g))
- "[i]f it is a drug and its container is so made, formed, or filled as to be misleading" (section 502(i)(1))
"의약품이며 의약품 용기가 오해를 유발할 수 있게 제작, 성형, 또는 충전된 경우"(섹션 502(i)(1))
- "[i]f it is a drug and its packaging or labeling is in violation of an applicable regulation issued pursuant to section 3 or 4 of the Poison Prevention Packaging Act of 1970" (section 502(p))
"의약품이며 의약품의 포장 또는 라벨 표시가 1970년 '중독방지포장법(Poison Prevention Packaging Act, PPPA)'의 섹션 3 또는 4에 의거하여 발행된 해당 규정을 위반한 경우"(섹션 502(p))

c. Section 505

"No person shall introduce or deliver for introduction into interstate commerce any new drug, unless an approval of an application filed pursuant to subsection (b) or (j) is effective with respect to such drug" (section 505(a)).

"해당 의약품과 관련하여 서브섹션 (b) 또는 (j)에 의거하여 제출된 신청 문서가 승인되지 않으면, 어느 누구도 새로운 의약품을 주간 경계를 넘는 상거래에 도입하거나 이를 위해 제공할 수 없다." (섹션 505(a))

Section 505(b)(1)(D) requires "a full description of the methods used in, and the facilities and controls used for, the manufacture, processing, and packing of such drug."

섹션 505(b)(1)(D)는 "상기 의약품의 제조, 가공, 포장 방법과 이를 위한 시설 및 관리에 대한 상세한 기술"을 요구한다.

2. CFR(The Code of Federal Regulations)

- a. 21 CFR 211 – 완제의약품 CGMP(Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals)

- i. Subpart E, Control of Components and Drug Product Containers and Closures (21 CFR 211.80 - 211.94)

서브파트 E, 원료, 의약품 용기 및 마개의 관리(21 CFR 211.80 – 211.94)

In particular, 21 CFR 211.94 outlines the requirements for drug product containers and closures:

특히 21 CFR 211.94는 의약품 용기 및 마개에 대한 기준을 제시한다.

- (a) Drug product containers and closures shall not be reactive, additive, or absorptive so as to alter the safety, identity, strength, quality, or purity of the drug beyond the official or established requirements.

의약품 용기 및 마개는 의약품의 안전성, 확인, 함량, 품질 또는 순도가 공식 또는 설정 기준을 벗어나게 하는 정도의 반응성, 첨가성 또는 흡수성이 있어서는 안 된다.

- (b) Container closure systems shall provide adequate protection against foreseeable external factors in storage and use that can cause deterioration or contamination of the drug product.

용기 마개 시스템은 보관 및 사용 중에 의약품의 오염 또는 품질 저하를 유발할 수 있는 예상 가능한 외적 요인으로부터 적절하게 보호할 수 있어야 한다.

- (c) Drug product containers and closures shall be clean and, where indicated by the nature of the drug, sterilized and processed to remove pyrogenic properties to ensure that they are suitable for their intended use.

의약품 용기 및 마개를 세척하고, 의약품의 특성에 따라 예정 용도에 적합하도록 발열성 물질 제거 처리와 멸균을 실시하여야 한다.

- (d) Standards or acceptance criteria, test methods, and, where indicated, methods of cleaning, sterilizing, and processing to remove pyrogenic properties shall be written and followed for drug product containers and closures.

의약품 용기 및 마개에 대한 기준 또는 허용 기준, 시험 방법, 그리고 해당되는 경우에는 세척, 멸균, 발열성 물질 제거 방법을 문서화하고 준수해야 한다.

- ii. Subpart F, Production and Process Controls (21 CFR 211.100 - 211.115)
서브파트 F. 생산 및 공정 관리(21 CFR 211.100 – 211.115)
- iii. Subpart G, Packaging and Labeling Control (21 CFR 211.122 - 211.137)
서브파트 G. 포장 및 표시 작업 관리(21 CFR 211.122 – 211.137)

In particular, 21 CFR 211.132 describes the tamper-resistant packaging requirements for over-the-counter (OTC) human drug products. Most OTC drug products must be packaged in tamper-resistant containers.

특히 21 CFR 211.132에는 OTC 사람 의약품의 변조 방지 포장 기준이 기술되어 있다. 대부분의 OTC 의약품은 변조 방지 용기에 포장해야 한다.

- b. 16 CFR 1700-1702 – 특수 포장(Special Packaging)

The U.S. Consumer Product Safety Commission (CPSC) is responsible for enforcing the Poison Prevention Packaging Act of 1970 (PPPA). The PPPA requires special packaging of hazardous household substances to protect children from serious personal injury or serious illness from handling, using, or ingesting the substances. Drug products containing controlled substances, most human oral prescription drug products (including oral investigational drugs used in outpatient trials), and OTC drug preparations containing aspirin, acetaminophen, diphenhydramine, liquid methyl salicylate, ibuprofen, loperamide, lidocaine, dibucaine, naproxen, iron, or ketoprofen, require special packaging (16 CFR 1700.14).

미국 소비자제품안전위원회(CPSC)는 1970년 "중독방지포장법(Poison Prevention Packaging Act, PPPA)"의 시행을 책임진다. PPPA는 가정에서 사용하는 위험 성분의 취급, 사용 또는 섭취로 인한 어린이의 심각한 부상이나 질병을 예방하기 위해 이러한 성분은 특수 포장을 해야 한다고 규정하고 있다. 규제 대상 성분을 함유한 의약품, 대부분의 내용 처방 의약품(외래 환자 대상 임상 시험에 사용되는 임상 시험용 내용 의약품 포함), 그리고 아스피린, 아세트아미노펜, 디펜히드라민, 액체 살리실산메틸, 이부프로펜, 로페라미드, 리도카인, 디부카인, 나프록센, 철, 또는 케토프로펜을 함유한 OTC 의약품은 특수 포장이 요구된다(16 CFR 1700.14).

Special packaging is defined under 15 U.S.C. 1471(2)(4), 16 CFR 1700.1(b)(4), and 21 CFR 310.3(l). Regulations issued under the PPPA establish performance standards and test methods that determine if a packaging system is child-resistant and adult-use-effective (16 CFR 1700.15 and 16 CFR 1700.20, respectively). Except as noted below, all PPPA-regulated substances must be in packaging systems that comply with these special packaging standards. The standards apply to both reclosable and nonreclosable packaging systems (unit-dose packaging).

특수 포장은 15 USC 1471(2)(4), 16 CFR 1700.1(b)(4), 21 CFR 310.3(l)에 규정되어 있다. 포장 시스템이 어린이 보호 기능과 함께 성인이 사용하는데 효과적이지 판단하는 성능 기준과 시험 방법이, PPPA에 의거하여 발행된 규정에 제시되어 있다(16 CFR 1700.15, 16 CFR 1700.20). 아래에 명시된 경우를 제외하고, 모든 PPPA 규제 대상 성분은 특수 포장 기준에 부합하는 포장 시스템으로 포장해야 한다. 다시 잠글 수 있는 포장 시스템과 잠그지 못하는 포장 시스템(단위 용량 포장) 모두에 이 기준이 적용된다.

There are several situations where child-resistant packaging for drug products is not required. Manufacturers and packagers of bulk-packaged prescription drug products do not have to use special packaging if the drug is intended to be repackaged by the pharmacist. However, the manufacturer or packager is responsible for child-resistant packaging if the drug product is intended to be dispensed to the consumer as packaged without repackaging by the pharmacist (16 CFR 1701.1). Prescribed drugs that are dispensed for use within institutions such as hospitals and nursing homes do not require child-resistant

packaging. However, any prescriptions dispensed to patients upon their release for their use at home would be subject to the PPPA packaging requirements. In addition, drug product manufacturers are not required to provide child-resistant packaging for prescription drug samples that are distributed to physicians and other prescribing practitioners (i.e., physician samples).²⁶

어린이 보호 포장에 필요하지 않은 상황도 있다. 벌크 포장 처방 의약품 제조업체와 포장업체는, 이 의약품을 약사가 재포장한다면 특수 포장을 할 필요가 없다. 하지만 의약품이 약사의 재포장 없이 그 상태로 소비자에게 판매된다면, 제조업체 또는 포장업체는 어린이 보호 방식의 포장을 해야 한다(16 CFR 1701.1). 병원이나 요양 시설 등 의료 기관에서 사용되는 처방 의약품은 어린이 보호 포장에 필요 없다. 하지만 가정에서 투약하도록 환자에게 주는 처방 의약품은 PPPA 포장 기준의 대상이 된다. 이외에도 의사와 기타 처방 전문가에게 제공되는 처방 의약품 샘플(의사 샘플)인 경우에 어린이 보호 포장을 할 필요가 없다.

For OTC preparations, manufacturers or packagers are allowed to market one size in non-child-resistant packaging as long as child-resistant packages are also supplied. The non-child-resistant package requires special labeling (16 CFR 1700.5).

OTC 제품인 경우에 어린이 보호 포장도 제공한다면 제조업체나 포장업체는 한 개 크기를 어린이 보호 포장에 아닌 상태로 포장하여 시판할 수 있다. 이때 특별 표시가 필요하다(16 CFR 1700.5).

16 CFR 1702 establishes the procedures for petitioning the CPSC for an exemption from the PPPA requirements. Several prescription drugs (e.g., oral contraceptives in mnemonic packages, powdered colestipol, and medroxyprogesterone acetate) have been exempted from the special packaging requirements (16 CFR 1700.14(10)(i)-(xix)). The CPSC is permitted to grant an exemption if it finds that packaging is not required to protect children from serious injury, or that special packaging is not technically

²⁶ *Federal Register*, Volume 49, March 5, 1984, page 8008 (49 FR 8008), "Prescribed Drugs Distributed to Prescribing Practitioners; Withdrawal of Proposed Statement of Policy and Interpretation."

feasible, practicable, or appropriate for that product.

16 CFR 1702는 PPPA 기준 적용 면제를 CPSC에 청원하는 절차를 제시하고 있다. 여러 처방 의약품(예, 니모닉 포장의 경구 피임제, 파우더형 콜레스티폴, MPA)이 특수 포장 기준 면제를 받았다(16 CFR 1700.14(10)(I)-(xix)). 심각한 상해로부터 어린이를 보호하는 포장이 필요하지 않다고 판단되거나 특수 포장이 해당 제품에 기술적으로 가능하지 않거나 실제로 불가능하거나 적절하지 않다고 판단되는 경우에, CPSC가 면제를 승인할 수 있다.

For additional information regarding these packaging requirements and the protocol test methods, please contact the CPSC. Their website is located at www.cpsc.gov and their hotline is 1-800-638-2772.

포장 기준과 시험 방법에 관한 자세한 사항은 CPSC에 문의한다(웹사이트: www.cpsc.gov, 전화: 1-800-638-2772).

c. 21 CFR 174-186 – 간접 식품 첨가물 규정(Indirect Food Additive Regulations)

Regulations that are applicable to packaging components are:

포장 자재에 적용되는 규정은 다음과 같다.

i. Part 174 - Indirect Food Additives: General

ii. Part 175 - Indirect Food Additives: Adhesives and Components of Coatings

e.g., 175.105 Adhesives
175.300 Resinous and polymeric coatings

iii. Part 176 - Indirect Food Additives: Paper and Paperboard Components

e.g., 176.170 Components of paper and paperboard in contact with aqueous and fatty foods
176.180 Components of paper and paperboard in contact with dry food

- gmpeye**
www.gmpeye.co.kr

- i. 21 CFR 201 - Labeling
- ii. 21 CFR 310.509 - Parenteral drug products in plastic containers
- iii. 21 CFR 200.50(a)(3) - Containers of ophthalmic preparations

3. USP/NF(U.S. Pharmacopeia/National Formulary)

The following sections are applicable to packaging components:

포장 자재에 적용되는 항목은 다음과 같다.

- a. General Notices - PRESERVATION, PACKAGING, STORAGE, AND LABELING
- b. General Tests and Assays
 - <1> Injections
 - <51> Antimicrobial Preservatives - Effectiveness
 - <61> Microbial Limit Tests
 - <71> Sterility Tests
 - <87> Biological Reactivity Tests, in vitro
 - <88> Biological Reactivity Tests, in vivo
 - <161> Transfusion and Infusion Assemblies
 - <381> Elastomeric Closures for Injections
 - Biological Test Procedures
 - Physicochemical Test Procedures
 - <601> Aerosols
 - <661> Containers
 - Light Transmission
 - Chemical Resistance - Glass Containers
 - Biological Tests - Plastics and Other Polymers
 - Physicochemical Tests - Plastics
 - Containers for Ophthalmics - Plastics
 - Polyethylene Containers

- Polyethylene Terephthalate Bottles and Polyethylene Terephthalate G Bottles
 - Single-Unit Containers and Unit-Dose Containers for Nonsterile Solid and Liquid Dosage Forms
 - Customized Patient Medication Packages
- <671> Containers - Permeation
- Multiple-Unit Containers for Capsules and Tablets
 - Single-Unit Containers and Unit-Dose Containers for Capsules and Tablets
- <691> Cotton (or the monograph for Purified Rayon USP)
- <771> Ophthalmic Ointments
- <1041> Biologics
- <1151> Pharmaceutical Dosage Forms

ATTACHMENT B

포장 관련 CPG
(COMPLIANCE POLICY GUIDES THAT CONCERN PACKAGING)
(August 1996)

Compliance Policy Guides are issued by the Division of Compliance Policy (in the Office of Enforcement/Office of Regulatory Affairs). The following is a list of Compliance Policy Guides that concern packaging. Any questions or concerns about the content of any Compliance Policy Guide should be addressed to the Office of Enforcement/Office of Regulatory Affairs/Division of Compliance Policy at 301-827-0420 (telephone), 301-827-0482 (FAX) or www.fda.gov/ora/compliance_ref/cpg/default.html (Internet).

CPG는 DCP(OE/ORA 소속)가 발행한다. 포장 관련 CPG는 다음과 같다. CPG와 관련된 문의는 OE/ORA/DCP로 한다(전화: 301-827-0420, 팩스:301-827-0482, 인터넷: www.fda.gov/ora/compliance_ref/cpg/default.html).

Sub Chapter 410 BULK DRUGS

Sec. 410.100 Finished Dosage Form Drug Products in Bulk Containers - Applications of Current Good Manufacturing Practice Regulations (CPG 7132a.06)

Sub Chapter 430 LABELING and REPACKAGING

Sec. 430.100 Unit Dose Labeling for Solid and Liquid Oral Dosage Forms (CPG 7132b.10)

Sec. 430.200 Repacking of Drug Products - Testing/Examination Under CGMPs (CPG 7132.13)

Sub Chapter 440-448 NEW DRUGS

Sec. 446.100 Regulatory Action Regarding Approved New Drugs and Antibiotic Drug Products Subjected to Additional Processing or Other

Manipulations (CPG 7132c.06)

Sub Chapter 450-457 OTC

Sec. 450.500 Tamper-Resistant Packaging Requirements for Certain Over-the-Counter (OTC) Human Drug Products (CPG 7132a.17)

Sec. 450.550 Control and Accountability of Labeling Associated with Tamper-Resistant Packaging of Over-the-Counter Drug Products (CPG 7132.14)

Sub Chapter 480 STABILITY/EXPIRATION

Sec. 480.100 Requirements for Expiration Dating and Stability Testing (CPG 7132a.04)

Sec. 480.200 Expiration Dating of Unit Dose Repackaged Drugs (CPG 7132b.11)

Sec. 480.300 Lack of Expiration Date of Stability Data (CPG 7132a.10)

ATTACHMENT C

추출 시험 (EXTRACTION STUDIES)

An extraction study of a packaging component typically involves exposing a sample of the component, often subdivided into small pieces to increase surface area, to an appropriate solvent system at elevated temperatures, followed by chemical analysis. The purpose of elevated temperature is to increase the rate of extraction, so that a short experimental time may simulate a longer exposure time at room temperature, or to maximize the amount of extractables obtained from a sample.

포장 자재 추출 시험은 일반적으로 자재 샘플을 작은 조각으로 분할하여 표면적을 늘린 다음에 적절한 용매에 고온에서 노출시키고 화학 분석을 실시하는 방식으로 진행한다. 고온에서 하는 목적은 추출 속도를 증가시켜, 단기 실험을 통해서도 상온에서 장기간 노출되는 상황을 시뮬레이션하거나 샘플에서 확보되는 추출물의 양을 최대화하기 위해서이다.

The methods employed to analyze the resulting extracts vary, depending on the purpose of the extraction study and the nature of the packaging component. The extraction solvent may be evaporated to concentrate the extracts or to determine the total weight of nonvolatile extractables. Appropriate methods, such as HPLC or gas chromatography, may be used to obtain qualitative or quantitative extraction profiles of volatile or nonvolatile extractables.

이렇게 확보한 추출물의 분석 방법은 추출 시험의 목적과 포장 자재의 특성에 따라 다양하다. 추출 용매를 증발시켜 추출물을 농축하거나 비휘발성 추출물의 총중량을 측정할 수 있다. HPLC나 GC 같은 분석 방법으로 휘발성 또는 비휘발성 추출물의 정량 또는 정성 추출 프로파일을 확보할 수 있다.

Extraction studies may be conducted during the qualification of packaging components for any of the following purposes:

포장 자재 적격성 평가 시에 다음 목적으로 추출 시험을 할 수 있다.

- To perform USP characterization tests on plastics (USP <661>) or elastomers (USP <381>)

플라스틱(USP <661>)이나 엘라스토머(USP <381>)의 USP 특성 평가 시험 실시.

- To perform USP Biological Reactivity Tests (USP <87> and <88>) on plastics or elastomers
플라스틱이나 엘라스토머의 USP 생물학적 반응성 시험(USP <87>, <88>) 실시.
- To obtain qualitative extraction profiles of plastics or elastomers
플라스틱 또는 엘라스토머의 정성적 추출 프로파일 확보.
- To obtain quantitative extraction profiles of plastics or elastomers
플라스틱 또는 엘라스토머의 정량적 추출 프로파일 확보.
- To evaluate whether the FDA indirect food additive regulations provide an adequate indicator of safety
FDA 간접 식품 첨가물 규정이 적절한 안전성 지표를 제공하는지 평가.

Extraction studies may also be conducted on a routine basis as a quality control measure to monitor the chemical compositions of elastomeric or other packaging components.

또한 엘라스토머 또는 기타 포장 자재의 화학 조성 모니터링을 위한 품질 관리의 일환으로 추출 시험을 일상적으로 실시할 수도 있다.

The solvent that should be used in an extraction study depends on the purpose of the study. The ideal situation is for the extracting solvent to have the same propensity to extract substances as the dosage form, thus obtaining the same quantitative extraction profile. For this study, the preferred solvent would be the drug product or placebo vehicle. When feasible, the dosage form itself would be used. A stronger extracting solvent than the drug product would be used to obtain a qualitative extraction profile that would be used to establish quality control criteria.

추출 시험에 사용하는 용매는 시험 목적에 따라 달라진다. 제제와 동일한 성분 추출 성향을 갖는 추출 용매를 사용하여 동일한 정량적 추출 프로파일을 확보하는 것이 가장 이상적이다. 이때 바람직한 용매는 의약품 또는 위약에 사용하는 용매이다. 가능하면 의약품 자체를 사용한다. 의약품보다 더 강력한 추출 용매를 사용해, 품질 관리 기준 설정에 활용할 수 있는 정성적 추출 프로파일을 확보할 수도 있다.

ATTACHMENT D

약어
(ABBREVIATIONS)

AAO	American Academy of Ophthalmology
ANDA	Abbreviated New Drug Application
BLA	Biologics License Application
CBER	Center for Biologics Evaluation and Research
CDER	Center for Drug Evaluation and Research
CFR	Code of Federal Regulations
CFSAN	Center for Food Safety and Applied Nutrition
CGMP	Current Good Manufacturing Practice
CMC	Chemistry, Manufacturing, and Control
COA	Certificate of Analysis
CPSC	Consumer Product Safety Commission
DMF	Drug Master File
DPI	Dry Powder Inhaler
FDA	U.S. Food and Drug Administration (the Agency)
HDPE	High Density Polyethylene
IND	Investigational New Drug Application
LDPE	Low Density Polyethylene
LOA	Letter of Authorization
LVP	Large-Volume Parenteral
MDI	Metered Dose Inhaler
NDA	New Drug Application
PET	Polyethylene Terephthalate
PETG	Polyethylene Terephthalate G
PP	Polypropylene
PVC	Polyvinyl Chloride
QA	Quality Assurance
QC	Quality Control
SVP	Small-Volume Parenteral
USP/NF	U.S. Pharmacopeia/National Formulary

ATTACHMENT E

참고문헌
(REFERENCES)²⁷

Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Compressed Medical Gases Guideline
(February 1989)

FDA Guideline for Drug Master Files (September 1989)

*FDA Guidance for Industry on the Submission of Documentation for the Sterilization Process
Validation in Applications for Human and Veterinary Drug Products* (November 1994)

*FDA Guidance for Industry on the Content and Format on Investigational New Drug
Applications (INDs) for Phase 1 Studies of Drugs, Including Well Characterized, Therapeutic,
Biotechnology-Derived Products* (November 1995)

*FDA Guidance for Industry on the Submission of Chemistry, Manufacturing, and Controls
Information for a Therapeutic Recombinant DNA-Derived Product or a Monoclonal Antibody
Product for In Vivo Use* (August 1996)

*FDA Guidance for Industry on the Submission of Chemistry, Manufacturing, and Controls
Information and Establishment Description for Autologous Somatic Cell Therapy Products*
(January 1997)

FDA Guidance for the Photostability Testing of New Drug Substance and Products (May
1997)

*FDA Guidance for Industry on the Submission of Chemistry, Manufacturing, and Controls
Information for Synthetic Peptide Substances* (January 1998)

²⁷ A list of CDER and CBER guidances and guidelines is provided on the Internet at
www.fda.gov/cder/index.htm and www.fda.gov/cber/guidelines.htm, respectively.

CDER과 CBER 가이드 문서와 가이드라인 목록을 인터넷(각각
www.fda.gov/cder/index.htm, www.fda.gov/cber/guidelines.htm)에서 확인할 수 있다.

FDA Guidance for Industry on the Content and Format of Chemistry, Manufacturing, and Controls and Establishment Description Information for a Vaccine or Related Product (January 1999)

FDA Guidance for Industry for the Submission of Chemistry, Manufacturing, and Controls and Establishment Description Information for Human Plasma-Derived Biological Product or Animal Plasma or Serum-Derived Products (February 1999)

FDA Guidance for Industry on the Content and Format of Chemistry, Manufacturing, and Controls and Establishment Description Information for a Biological In Vitro Diagnostic Product (March 1999)

FDA Guidance for Industry on the Content and Format of Chemistry, Manufacturing, and Controls and Establishment Description Information for Allergenic Extract or Allergen Patch Test (April 1999)

FDA Guidance for Industry for the Submission of Chemistry, Manufacturing, and Controls and Establishment Description Information for Human Blood and Blood Components Intended for Transfusion or for Further Manufacture and for the Completion of the FDA Form 356h, Application to Market a New Drug, Biologic, or an Antibiotic Drug for Human Use (May 1999)