

미국에서 판매되는 의약품의 잔류 용매
(Guidance for Industry: Residual Solvents in Drug
Products Marketed in the United States)

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
November 2009
CMC

미국에서 판매되는 의약품의 잔류 용매
(Guidance for Industry: Residual Solvents in Drug
Products Marketed in the United States)

Additional copies are available from:

*Office of Communication
Division of Drug Information
Center for Drug Evaluation and Research
Food and Drug Administration
10903 New Hampshire Avenue
Bldg. 51, rm. 2201
Silver Spring, MD 20993-0002
(Tel) 301-796-3400*

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

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

November 2009

CMC

[목차]

I. 서론(INTRODUCTION)

II. 배경(BACKGROUND)

III. 권고 사항(RECOMMENDATIONS)

- A. NDA 또는 ANDA에 의거하여 승인 받은 공정서 의약품(Compendial Drug Products Approved Under an NDA or ANDA)
- B. NDA 또는 ANDA에 의거하여 승인 받지 않은 공정서 의약품(Compendial Drug Products Not Approved Under an NDA or ANDA)
- C. 비공정서 NDA 또는 ANDA 의약품(Non-compendial NDA or ANDA Drug Products)

Guidance for Industry¹
Residual Solvents in Drug Products Marketed in the United States

This guidance represents the Food and Drug Administration's (FDA's) current thinking on this topic. It does not create or confer any rights for or on any person and does not operate to bind FDA or the public. You can use an alternative approach if the approach satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations. If you want to discuss an alternative approach, contact the FDA staff responsible for implementing this guidance. If you cannot identify the appropriate FDA staff, call the appropriate number listed on the title page of this guidance.

이 가이드 문서는 이 주제에 대한 FDA의 방침에 해당된다. 이 문서는 어느 누구에게 일체의 권리를 부여하거나 인정하지 않으며 FDA 또는 일반 대중을 구속하지도 않는다. 관련 법규의 기준을 만족시킬 수 있는 다른 방법이 있다면, 그 방법을 활용할 수도 있다. 다른 방법을 협의하고자 한다면, 이 가이드 문서의 시행을 책임지는 FDA 담당자에게 연락한다. 관련 FDA 담당자가 누구인지 모른다면, 이 문서의 표지에 기재된 번호로 전화한다.

I. 서론(INTRODUCTION)

This guidance is intended to assist manufacturers in responding to the issuance of the United States Pharmacopeia (USP) requirement² for the control of residual solvents in drug products marketed in the United States. Specifically, this guidance makes recommendations on the following:

이 가이드 문서는 미국에서 판매되는 의약품의 잔류 용매 관리에 대한 USP 기준 발행에 따른 대응을 지원하기 위한 것이다. 더 구체적으로 말하면, 다음과 같은 권고 사항을 이 가이드 문서에서 정리한다.

¹ This guidance has been prepared by the Office of Pharmaceutical Science in the Center for Drug Evaluation and Research (CDER) at the Food and Drug Administration.

이 문서는 FDA CDER의 OPS가 작성했다.

² USP; General Chapter <467> "Residual Solvents."

USP 총칙 <467> "잔류 용매".

1. How new drug application (NDA) and abbreviated new drug application (ANDA) applicants for noncompendial drug products should limit residual solvents as described in the International Conference on Harmonisation (ICH) guidance for industry *Q3C Impurities: Residual Solvents* (Q3C). This guidance contains recommendations on solvent classification and permitted daily exposure.³
비공정서 의약품의 NDA/ANDA 신청업체가 ICH 가이드라인 Q3C "불순물: 잔류 용매"(Q3C)에 기술된 바에 따라 잔류 용매를 관리하는 방법. 용매 분류와 허용 일일 노출 수준에 대한 권고 사항을 이 가이드 문서에서 제시한다.
2. How manufacturers of compendial drug products that are not marketed under an approved NDA or ANDA can comply with USP General Chapter <467> "Residual Solvents" and the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (the Act).
승인 받은 NDA 또는 ANDA에 의거하여 판매되지 않는 공정서 의약품의 제조업체가 USP 총칙 <467> "잔류 용매"와 연방식품의약품화장품법("법")을 준수하는 방법.
3. How holders of NDAs or ANDAs for compendial drug products should report changes in chemistry, manufacturing, and controls specifications to FDA to comply with General Chapter <467> and 21 CFR 314.70.
공정서 의약품의 NDA 또는 ANDA 보유자가 총칙 <467>과 21 CFR 314.70을 준수하기 위하여 CMC 규격 변경을 FDA에 보고하는 방법.

For recommendations on solvent classification and permitted daily exposure, please refer to the ICH Q3C.

용매 분류와 허용 일일 노출 수준에 대한 권고 사항은 ICH Q3C를 참조한다.

FDA's guidance documents, including this guidance, do not establish legally enforceable responsibilities. Instead, guidances describe the Agency's current thinking on a topic and should be viewed only as recommendations, unless specific regulatory or statutory

³ The levels in ICH Q3C and General Chapter <467> should also be considered for products that are not subject to an NDA or ANDA (e.g., over-the-counter monograph products).
NDA나 ANDA 대상이 아닌 제품인 경우(예, OTC 모노그래프 제품), ICH Q3C와 총칙 <467>에 규정된 수준도 고려해야 한다.

requirements are cited. The use of the word *should* in Agency guidances means that something is suggested or recommended, but not required.

이 가이드 문서를 포함한 FDA 가이드 문서는 법적 강제성이 없다. 다만 가이드 문서는 특정 주제에 대한 FDA의 생각을 기술하며, 구체적인 법적 기준이 제시되어 있지 않으면 일종의 권고 사항으로 간주한다. FDA 가이드 문서에서 "should"라는 표현은 어떤 것을 제안 또는 권고한다는 의미이지 반드시 그래야 한다는 의미는 아니다.

II. 배경(BACKGROUND)

On July 1, 2008, the USP implemented a requirement for the control of residual solvents in drug products marketed in the United States. The requirement, General Chapter <467> "Residual Solvents," replaced General Chapter <467> "Organic Volatile Impurities." The effective date of this change was July 1, 2008.

2008년 7월 1일자로 USP는 미국에서 판매되는 의약품의 잔류 용매 관리에 대한 기준을 시행했다. 총칙 <467> "잔류 용매"가 기존 총칙 <467> "유기 휘발성 불순물"을 대체했다. 이 변경의 시행 일자 2008년 7월 1일이다.

III. 권고 사항(RECOMMENDATIONS)

FDA makes the following recommendations concerning implementation of the USP requirement General Chapter <467> "Residual Solvents."

USP 총칙 <467> "잔류 용매"의 시행과 관련하여 FDA는 다음과 같이 권장한다.

A. NDA 또는 ANDA에 의거하여 승인 받은 공정서 의약품(Compendial Drug Products Approved Under an NDA or ANDA)

1. *Beginning July 1, 2008, U.S. marketed drug products with an official USP monograph were required to meet the requirements for control of residual solvents as described in General Chapter <467>.⁴*

공식 USP 모노그래프가 있고 미국에서 판매되는 의약품은 2008년 7월 1일부터 총칙 <467>에 기술된 잔류 용매 관리 기준을 준수해야 한다.

⁴ The Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, section 501(b) (21 U.S.C. 351).
연방식품의약품화장품법 섹션 501(b)(21 USC 351).

General Chapter <467> requires control of residual solvents in finished drug products. Although manufacturers may choose to test the drug product, General Chapter <467> also provides options for evaluating the active pharmaceutical ingredient and excipient components of the finished drug product for residual solvents. FDA can accept residual solvent test data on components from tests performed by the drug product manufacturer or the manufacturer may provide test data or, if applicable, appropriate statements obtained from properly qualified suppliers as described in 21 CFR 211.84(d)(2). For example, reports of analysis can be accepted from a properly qualified⁵ supplier of a drug product component and will be used by the drug product manufacturer to determine whether the finished drug product complies with the General Chapter <467> defined limits. If the test limits are met for the drug product components, finished product testing is unnecessary.

총칙 <467>에 따르면 최종 의약품의 잔류 용매를 관리해야 한다. 제조업체가 의약품을 시험하는 방안을 선택할 수 있으나, 총칙 <467>은 최종 의약품의 API와 첨가제 성분을 상대로 잔류 용매를 평가하는 방안도 제시한다. 의약품 제조업체가 실시한 원료의 잔류 용매 시험 데이터를 FDA가 수용할 수도 있고, 아니면 21 CFR 211.84(d)(2)에 기술된 바에 따라 적절하게 적격성평가가 완료된 공급업체로부터 시험 데이터 또는 해당되는 경우에는 적절한 자료를 확보하여 제공할 수도 있다. 예를 들어 적절하게 적격성평가가 완료된 의약품 원료 공급업체로부터 분석 보고서를 받아, 의약품 제조업체가 이를 활용하여 최종 의약품이 총칙 <467> 기준에 부합하는지 평가할 수 있다. 의약품 원료가 시험 기준에 부합하면, 최종 제품 시험은 필요하지 않다.

2. *FDA will accept the use of appropriate analytical procedures other than those included in General Chapter <467>*

⁵ As part of ongoing supplier management, a drug product manufacturer is expected to monitor a supplier to assure that the component it produces continues to be of consistent quality and laboratory results reported on the COA remain reliable.

지속적인 공급업체 관리의 일환으로, 의약품 제조업체가 공급업체를 모니터링하여 그 공급업체가 생산하는 원료의 품질이 계속해서 일관되며 COA의 시험 결과를 신뢰할 수 있는지 확인해야 할 것이다.

FDA는 총칙 <467>에 제시된 것 이외의 다른 적절한 분석 방법도 인정한다.

The USP General Notices section on "Tests and Assays – Residual Solvents" references the use of "suitable methods" other than the specific analytical methods included in General Chapter <467>. FDA will accept the use of such other analytical procedures as referenced in 21 CFR 314.50(d) provided that all such procedures are properly described and validated and their suitability verified under actual conditions of use as described in the current good manufacturing practices (CGMPs) regulations at 21 CFR 211.165(e) and 211.194(a)(2).

USP 통칙 "시험 및 분석 - 잔류 용매" 섹션에는 총칙 <467>에 기술된 특정 분석 방법이 아닌 다른 "적합한 방법"을 사용하는 것이 기술되어 있다. FDA는 21 CFR 314.50(d)에 기술된 바에 따라 다른 분석 방법도 인정한다. 다만 그와 같은 분석 방법을 적절하게 기술하고 밸리데이션하며, CGMP 규정(21 CFR 211.165(e)와 211.194(a)(2))에 기술된 바와 같이 실제 사용 조건에서 적합성을 베리피케이션해야 한다.

For compendial drug products approved under an NDA or ANDA, changes made to the specifications in the approved application regarding General Chapter <467> should be in accordance with applicable regulations described in 21 CFR 314.70 and the recommendations in the guidance for industry on *Changes to an Approved NDA or ANDA*.

NDA나 ANDA에 의거하여 승인 받은 공정서 의약품인 경우, 총칙 <467>과 관련하여 허가 받은 신청 문서에 기술된 규격을 21 CFR 314.70에 기술된 해당 규정과 "승인 받은 NDA 또는 ANDA의 변경" 가이드 문서에 제시된 권고 사항에 따라 변경해야 한다.

Generally, an annual report, if needed, can be used to report changes such as adding a test to a finished product specification or adding an alternative analytical procedure to a specification to comply with the USP. The annual report must contain the information described in 21 CFR 314.70(d)(3). As described in 21 CFR parts 210 and 211, detailed data and information related to control of residual solvents and compliance with General Chapter <467> should

be documented and kept available at the manufacturing site for the Agency to review upon request during an inspection.

일반적으로 필요한 경우에는 연차 보고서를 활용해, USP 기준을 충족하기 위하여 최종 제품 규격에 시험 항목을 추가하거나 다른 분석 방법을 추가하는 변경을 보고할 수도 있다. 21 CFR 314.70(d)(3)에 기술된 정보를 연차 보고서에 포함시킨다. 21 CFR 파트 210과 211에 기술된 바와 같이, 총칙 <467>의 준수 및 잔류 용매 관리와 관련된 세부 데이터와 정보를 문서화하고 제조소에서 관리하여, FDA 실사 시에 요청하면 제공하여 검토할 수 있도록 해야 한다.

The annual report should be submitted in accordance with applicable regulations described in 21 CFR 314.70 and the recommendations in the guidance for industry on *Changes to an Approved NDA or ANDA*.

"승인 받은 NDA 또는 ANDA의 변경" 가이드 문서에 제시된 권고 사항과 21 CFR 314.70에 기술된 해당 규정에 따라 연차 보고서를 제출한다.

3. *Applicants can submit an amendment to their pending NDA or ANDA to document any changes made to implement General Chapter <467> if the drug products are the subject of an official USP monograph and the applicants have already submitted NDAs or ANDAs to the Agency for approval.*

공식 USP 모노그래프의 대상인 의약품이고 신청업체가 FDA 승인을 받기 위해 이미 NDA 또는 ANDA를 제출했다면, 총칙 <467>의 시행과 관련된 변경을 위하여 현재 심사 중인 NDA 또는 ANDA의 변경 문서를 제출할 수 있다.

The amendment should be submitted as soon as possible. Similarly, this same information should be included in all new NDAs and ANDAs submitted for compendial drug products.

이 변경 문서를 최대한 빨리 제출해야 한다. 마찬가지로 공정서 의약품과 관련된 모든 신규 NDA와 ANDA에 이와 동일한 정보를 포함시켜야 한다.

B. NDA 또는 ANDA에 의거하여 승인 받지 않은 공정서 의약품(Compendial Drug Products Not Approved Under an NDA or ANDA)

Marketed compendial drug products not approved under an NDA or ANDA (e.g., over-the-

counter (OTC) drug products marketed under an FDA OTC monograph) are also subject to the provisions of the Act, General Chapter <467>, and CGMP documentation requirements described in 21 CFR parts 210 and 211. Manufacturers can use appropriate analytical procedures other than those in General Chapter <467> provided they properly describe and validate their procedures and verify their suitability under actual conditions of use as described in 21 CFR 211.165(e) and 211.194(a)(2).

NDA 또는 ANDA에 의거하여 승인 받지 않고 판매되는 공정서 의약품(예, FDA OTC 모노그래프에 의거하여 판매되는 OTC 의약품)도 연방식품의약품화장품법, 총칙 <467>, 21 CFR 파트 210과 211의 CGMP 문서 관리 기준의 적용을 받는다. 총칙 <467>에 기술된 것 이외의 다른 적절한 분석 방법을 채택할 수 있다. 다만 그 분석 절차를 적절하게 기술하고 밸리데이션을 실시하며, 21 CFR 211.165(e)와 211.194(a)(2)에 기술된 바에 따라 실제 사용 조건에서 적합성을 베리피케이션해야 한다.

C. 비공정서 NDA 또는 ANDA 의약품(Non-compendial NDA or ANDA Drug Products)

General Chapter <467> does not apply to noncompendial drug products. However, FDA recommends that NDA and ANDA applicants for noncompendial drug products limit residual solvents as described in guidance for industry *Q3C Impurities: Residual Solvents*. Applicants who have not included limits for residual solvents in their NDA or ANDA, as described in 21 CFR 314.50(d), should amend their pending applications as soon as possible. 비공정서 의약품에 총칙 <467>이 적용되지 않는다. 하지만 비공정서 의약품 NDA 또는 ANDA 신청업체도 Q3C "불순물: 잔류 용매" 문서에 의거하여 잔류 용매를 관리하는 것이 바람직하다. NDA나 ANDA에 잔류 용매 한도 기준을 포함시키지 않은 신청업체는 21 CFR 314.50(d)에 따라, 심사 중인 신청 문서를 가능한 빨리 보완해야 한다.