

**Guidance for Industry**  
**Nasal Spray and Inhalation Solution, Suspension, and**  
**Spray Drug Products – Chemistry, Manufacturing, and**  
**Controls Documentations)**  
**비강 스프레이 및 흡입 용액, 현탁액, 스프레이 의약품 –**  
**CMC 문서**

U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)  
June 2002  
CMC

**Guidance for Industry**

**Nasal Spray and Inhalation Solution, Suspension, and**

**Spray Drug Products – Chemistry, Manufacturing, and**

**Controls Documentations)**

**비강 스프레이 및 흡입 용액, 현탁액, 스프레이 의약품 –**

**CMC 문서**

*Additional copies are available from:*  
*Office of Training and Communications*  
*Division of Drug Information, HFD-240*  
*Center for Drug Evaluation and Research*  
*Food and Drug Administration*  
*5600 Fishers Lane*  
*Rockville, MD 20857*  
*(Tel) 301-827-4573*  
*<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>*

**U.S. Department of Health and Human Services**  
**Food and Drug Administration**  
**Center for Drug Evaluation and Research (CDER)**  
**June 2002**  
**CMC**

[목차]

- I. 서론(INTRODUCTION)
- II. 배경(BACKGROUND)
  - A. 비강 스프레이(Nasal Sprays)
  - B. 흡입 용액 및 현탁액(Inhalation Solutions and Suspensions)
  - C. 흡입 스프레이(Inhalation Sprays)
- III. 완제의약품(DRUG PRODUCT)
  - A. 제제 원료(Formulation Components)
  - B. 제제 조성(Formulation Composition)
  - C. 제제 원료 규격(Specifications for the Formulation Components)
  - D. 제조업체(Manufacturers)
  - E. 제조 및 포장 방법(Method of Manufacture and Packaging)
  - F. 완제의약품 규격(Specifications for the Drug Product)
  - G. 용기 마개 시스템(Container Closure Systems)
  - H. 의약품 안정성(Drug Product Stability)
- IV. 의약품 특성 분석 시험(DRUG PRODUCT CHARACTERIZATION STUDIES)
  - A. 여러 방향의 프라이밍과 재프라이밍(Priming and Repriming in Various Orientations)
  - B. 레스팅 시간의 영향(Effect of Resting Time)
  - C. 온도 사이클링(Temperature Cycling)
  - D. 체외 용량 비례성(In Vitro Dose Proportionality)
  - E. 세척 설명(Cleaning Instructions)
  - F. 장치 견고성(Device Robustness)
  - G. 투여 방향의 영향(Effect of Dosing Orientation)
  - H. 유량의 영향(Effect of Varying Flow Rates)
  - I. 용기 소진 무렵의 스프레이 프로파일(테일오프 특성)(Profiling of Sprays Near Container Exhaustion (Tail Off Characteristics))
  - J. 보관이 입자 크기 분포에 미치는 영향(Effect of Storage on the Particle Size Distribution)
  - K. 플룸 기하구조(Plume Geometry)

- L. 보존제 효능과 무균성 유지(Preservative Effectiveness and Sterility Maintenance)
- M. 표시 사항에 지정된 네블라이저의 특성 분석(Characterization of Nebulizer Specified in the Labeling)
- N. 광안정성(Photostability)
- O. 일차 (미보호) 포장의 안정성(Stability of Primary (Unprotected) Package)
  
- V. 표시 관련 고려 사항(LABELING CONSIDERATIONS)
  - A. 비강 및 흡입 스프레이 의약품(Nasal and Inhalation Spray Drug Products)
  - B. 흡입 용액 및 현탁액(Inhalation Solutions and Suspensions)

용어 정의(GLOSSARY OF TERMS)

## Guidance for Industry<sup>1</sup>

### Nasal Spray and Inhalation Solution, Suspension, and Spray Drug Products – Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation

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. An alternative approach may be used if such approach satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations.

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.

#### I. 서론(INTRODUCTION)

This document provides guidance for industry on the chemistry, manufacturing, and controls (CMC) documentation that should be submitted in new drug applications (NDAs) and abbreviated new drug applications (ANDAs) for nasal spray and inhalation solution, suspension, and spray drug products intended for local and/or systemic effect. This guidance covers CMC information recommended for inclusion in the application regarding the drug product components, manufacturing process, and associated controls for each of these areas, but does not address the manufacture of drug substances. The guidance also provides recommendations on labeling. This guidance does not address propellant-based inhalation and nasal aerosols (also known as oral and nasal metered-dose inhalers, MDIs), inhalation powders (also known as dry powder inhalers, DPIs), and nasal powders.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> This guidance has been prepared by the Inhalation Drug Products Working Group of the Chemistry, Manufacturing, and Controls Coordinating Committee (CMCCC) in the Center for Drug Evaluation and Research (CDER) at the FDA.

이 가이드 문서는 FDA CDER CMCCC의 흡입의약품실무그룹이 작성했다.

<sup>2</sup> In November 1998 (63 FR 64270), the Agency made available a draft guidance document on Metered Dose Inhaler (MDI) and Dry Powder Inhaler (DPI) Drug Products: Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation. When finalized, this guidance will provide CMC recommendations for MDIs and DPIs.

FDA는 1998년 11월(63 FR 64270)에 "정량 분무 흡입제(MDI) 및 건조 분말

국소 및/또는 전신 용도의 비강 스프레이 및 흡입 용액, 현탁액, 스프레이 의약품의 NDA와 ANDA 제출 시에 포함시켜야 하는 CMC 문서에 관한 가이드라인을 이 문서에서 정리한다. 이 가이드 문서는 의약품 원료, 제조 공정, 이들 영역 각각의 관리와 관련하여 신청 문서에 포함시켜야 하는 CMC 정보를 대상으로 하지만, 원료의약품 제조는 다루지 않는다. 또한 이 가이드 문서는 표시 사항에 관한 권고 기준을 제시한다. 분사제 기반 흡입 및 비강 에어로졸(또는 경구 및 비강 정량 분무 흡입제, MDI), 흡입 분말(또는 건조 분말 흡입제, DPI), 비강 분말은 이 문서에서 다루지 않는다.

This guidance sets forth information that should be provided to ensure continuing quality and performance characteristics for these drug products. The guidance does not impose mandatory requirements but does suggest approaches that are appropriate for submitting CMC-related regulatory information. The guidance provides recommendations for drug products that are used to treat a variety of diseases and patient populations. Therefore, CMC recommendations may vary depending on the specific drug product and stage of development. For example, the recommendations in this guidance should be considered during the investigational stages and phased in by the initiation of critical clinical studies (phase 2 and phase 3 studies) to provide supporting documentation for an NDA. Applicants are encouraged to discuss significant departures from the approaches outlined in this guidance (including decisions to provide less CMC documentation than recommended) with the appropriate Agency review division before implementation to avoid expending resources on development avenues that may later be deemed inappropriate.

이들 의약품의 지속적인 품질 및 성능 특성을 보장하기 위해 제공해야 하는 정보를 이 가이드 문서에서 정리한다. 이 가이드 문서는 강제 기준을 부과하지 않으며, CMC 관련 규제 정보를 제출하는데 적절한 방식을 제시한다. 이 가이드 문서는 다양한 질병과 환자 집단의 치료에 사용할 의약품에 대한 권고 사항을 제공한다. 그러므로 CMC 권고 사항은 의약품 종류와 개발 단계에 따라 다를 수 있다. 예를 들어 연구 개발 단계에서 이 가이드 문서의 권고 사항을 고려해야 하며, 핵심 임상 시험(2상과 3상 시험)을 시작하면서 NDA의 근거 문서를 제공할 수 있게 단계적으로 적용해야 한다. 신청업체는 이 가이드 문서에 제시된 방법과 많이 다른 것(권고 사항보다 적은 수준의 CMC 문서를 제시하기로 결정하는 것 포함)이 있으면, 시행에 앞서 해당 FDA 심사 부서와 미리 협의할 필요가 있다. 그래야 나중에 부적절한 것으로 판단될 수 있는 개발 활동에 자원을 낭비하지 않을 수 있다.

흡입제(DPI) 의약품의 CMC 가이드 문서 초안"을 발표했다. 이 문서가 마무리되면, MDI와 DPI에 대한 CMC 권고 사항은 이 가이드 문서를 따른다.

Reference to information in Drug Master Files (DMFs) for particular portions of the CMC section of the application is appropriate if the DMF holder provides written authorization that includes specific reference (e.g., submission date, page number, item name and unique identifier) to the pertinent and up-to-date information (21 CFR 314.420(d)). Refer to FDA's Guideline for Drug Master Files (September 1989) for more information about DMFs.

DMF 보유자가 관련된 최신 정보를 구체적으로 참조 표시한(예, 제출 일자, 페이지 번호, 항목 번호, 고유 식별 표시) 동의서를 제공한다면, 신청 서류의 CMC 섹션 가운데 특정 부분에 대하여 DMF의 정보를 참조하게 하는 방법도 적절하다(21 CFR 314.420(d)). DMF에 관한 자세한 사항은 FDA의 DMF 가이드라인(Guideline for Drug Master Files, 1989년 9월)을 참조한다.

## II. 배경(BACKGROUND)

### A. 비강 스프레이(Nasal Sprays)

Nasal spray drug products contain therapeutically active ingredients (drug substances) dissolved or suspended in solutions or mixtures of excipients (e.g., preservatives, viscosity modifiers, emulsifiers, buffering agents) in nonpressurized dispensers that deliver a spray containing a metered dose of the active ingredient. The dose can be metered by the spray pump or could have been premetered during manufacture. A nasal spray unit can be designed for unit dosing or can discharge up to several hundred metered sprays of formulation containing the drug substance. Nasal sprays are applied to the nasal cavity for local and/or systemic effects.

첨가제(예, 보존제, 점도 조절제, 유화제, 완충제) 혼합물이나 용액에 치료 활성 성분(원료의약품)을 용해 또는 현탁시켜 비강압 분배 장치에 충전하고, 이 장치가 활성 성분 정량을 포함하는 스프레이를 전달하도록 만들어진 제품이 비강 스프레이 의약품이다. 투여 용량을 스프레이 펌프로 정량하거나 제조 과정에서 미리 정해 놓을 수 있다. 단위 용량 투여에 맞게 비강 스프레이 장치를 설계할 수 있으며, 또는 원료의약품을 함유한 제제를 최대 수백 스프레이까지 정량하여 분사할 수도 있다. 국소 및/또는 전신 효과를 위해 비강 스프레이를 비강에 투여한다.

Although similar in many features to other drug products, some aspects of nasal sprays may be unique (e.g., formulation, container closure system, manufacturing, stability, controls of critical steps, intermediates, and drug product). These aspects should be considered carefully

during the development program because changes can affect the ability of the product to deliver reproducible doses to patients throughout the product's shelf life. Some of the unique features of nasal sprays are listed below:

다른 의약품과 유사한 특성이 많이 있지만, 비강 스프레이에는 일부 독특한 면이 있다(예, 제제, 용기 마개 시스템, 제조, 안정성, 중요 단계 관리, 중간 제품, 완제의약품). 개발 단계에서 이러한 부분을 신중하게 검토해야 한다. 변경이 발생하면 제품 유효 기간 전체에 걸쳐 환자에게 투여 용량을 재현성 있게 전달하는 능력이 영향을 받을 수 있기 때문이다. 비강 스프레이의 고유 특성 가운데 일부는 다음과 같다.

- Metering and spray producing (e.g., orifice, nozzle, jet) pump mechanisms and components are used for reproducible delivery of drug formulation, and these can be constructed of many parts of different design that are precisely controlled in terms of dimensions and composition.  
의약품 제제의 재현성 있는 전달을 위하여, 정량 및 스프레이 생산(예, 오리피스, 노즐, 제트) 펌프 메커니즘과 컴포넌트를 사용하며, 치수와 조성 측면에서 정밀하게 제어되는 다양한 디자인의 여러 부품으로 제작할 수 있다.
- Energy is required for dispersion of the formulation as a spray. This is typically accomplished by forcing the formulation through the nasal actuator and its orifice.  
제제를 스프레이로 분산시키기 위해서는 에너지가 필요하다. 일반적으로 비강 액추에이터와 오리피스로 제제를 통과시켜 이 목적을 달성한다.
- The formulation and the container closure system (container, closure, pump, and any protective packaging) collectively constitute the drug product. The design of the container closure system affects the dosing performance of the drug product.  
제제와 용기 마개 시스템(용기, 마개, 펌프, 보호 포장) 모두가 완제의약품을 구성한다. 용기 마개 시스템의 디자인이 완제의약품의 정량 투여 성능에 영향을 준다.
- The concept of classical bioequivalence and bioavailability may not be applicable for all nasal sprays, depending on the intended site of action. The doses administered are typically so small that blood or serum concentrations are generally undetectable by routine analytical procedures. Additional information will be provided in a future guidance for industry on Bioavailability and Bioequivalence



Studies for Nasal Aerosols and Nasal Sprays for Local Action.<sup>3</sup>

일반적인 생물학적동등성 및 생체이용률 개념은 예정 작용 부위에 따라 모든 비강 스프레이에 적용되지 않을 수 있다. 일반적으로 투여 용량이 매우 적기 때문에, 일상 분석 방법으로는 혈액 또는 혈청 농도가 검출되지 않을 수 있다. "국소 작용 비강 에어로졸 및 비강 스프레이 제품의 생체이용률 및 생물학적동등성"에 관한 가이드 문서를 만들어 추가 정보를 제공할 예정이다.

## B. 흡입 용액 및 현탁액(Inhalation Solutions and Suspensions)

Inhalation solution and suspension drug products are typically aqueous-based formulations that contain therapeutically active ingredients and can also contain additional excipients. Aqueous-based oral inhalation solutions and suspension must be sterile (21 CFR 200.51). Inhalation solutions and suspensions are intended for delivery to the lungs by oral inhalation for local and/or systemic effects and are to be used with a specified nebulizer. Unit-dose presentation is recommended for these drug products to prevent microbial contamination during use. The container closure system for these drug products consists of the container and closure, and can include protective packaging such as foil overwrap. Recommendations on overwrapping of inhalation drug products packaged in semipermeable container closure systems are provided in section III.G.5.

흡입 용액 및 현탁액 의약품은 일반적으로 치료 활성 성분을 함유한 수성 제제이며, 첨가제를 추가로 함유할 수 있다. 수성 경구 흡입 용액 및 현탁액은 무균 상태여야 한다(21 CFR 200.51). 흡입 용액 및 현탁액은 경구 흡입을 통해 폐로 전달하여 국소 및/또는 전신 영향을 주기 위한 것으로, 지정 네블라이저를 이용한다. 사용 시에 미생물 오염을 방지하기 위하여, 이들 의약품을 단위 용량 방식으로 만들 필요가 있다. 용기 마개 시스템은 용기와 마개로 구성되며, 호일 오버랩 같은 보호 포장을 포함할 수 있다. 반투성 용기 마개 시스템에 포장된 흡입 의약품의 오버랩에 관한 권고 사항은 섹션 III.G.5를 참조한다.

## C. 흡입 스프레이(Inhalation Sprays)

<sup>3</sup> A notice of availability for the June 1999 draft guidance Bioavailability and Bioequivalence Studies for Nasal Aerosols and Nasal Sprays for Local Action published in the Federal Register on June 24, 1999 (64 FR 33869).

1999년 6월 24일 연방 공보(64 FR 33869)에 게재된 "국소 작용 비강 에어로졸 및 비강 스프레이 제품의 생체이용률 및 생물학적동등성 시험"에 관한 1999년 6월 가이드 문서 초안 공고 참조.

An inhalation spray drug product consists of the formulation and the container closure system. The formulations are typically aqueous based and, by definition, do not contain any propellant. Aqueous-based oral inhalation sprays must be sterile (21 CFR 200.51). Inhalation sprays are intended for delivery to the lungs by oral inhalation for local and/or systemic effects. The products contain therapeutically active ingredients and can also contain additional excipients. The formulation can be in unit-dose or multidose presentations. The use of preservatives or stabilizing agents in inhalation spray formulations is discouraged. If these excipients are included in a formulation, their use should be justified by assessment in a clinical setting to ensure the safety and tolerability of the drug product. The dose is delivered by the integral pump components of the container closure system to the lungs by oral inhalation for local and/or systemic effects. The container closure system of these drug products consists of the container, closure, and pump, and can also include protective packaging.

흡입 스프레이 의약품은 제제와 용기 마개 시스템으로 구성된다. 제제는 일반적으로 수성이며, 정의에 따라 분사제를 함유하지 않는다. 수성 경구 흡입 스프레이는 무균이어야 한다(21 CFR 200.51). 흡입 스프레이는 경구 흡입을 통해 폐로 의약품을 전달하여 국소 및/또는 전신 영향을 주기 위한 것이다. 치료 활성 성분을 함유하며, 첨가제를 추가로 함유할 수 있다. 단위 용량이나 다회 용량 제제로 만들 수 있다. 보존제나 안정화제를 흡입 스프레이 제제에 사용하는 것은 바람직하지 않다. 이들 첨가제를 제제에 포함시키는 경우에는, 의약품의 안전성과 내약성 보증을 위하여 임상 상황에서 평가하여 타당성을 증명해야 한다. 지정 용량을 용기 마개 시스템의 펌프 컴포넌트로 경구 흡입 방식에 의해 폐로 전달해 국소 및/또는 전신에 영향을 준다. 이 의약품의 용기 마개 시스템은 용기, 마개, 펌프로 구성되며, 보호 포장을 포함할 수 있다.

Current container closure system designs for inhalation spray drug products include both premetered and device-metered presentations using mechanical or power assistance and/or energy from patient inspiration for production of the spray plume. Premetered presentations contain previously measured doses or a dose fraction in some type of units (e.g., single or multiple blisters or other cavities) that are subsequently inserted into the device during manufacture or by the patient before use. Typical device-metered units have a reservoir containing formulation sufficient for multiple doses that are delivered as metered sprays by the device itself when activated by the patient.

흡입 스프레이 의약품의 현 용기 마개 시스템 디자인으로는, 스프레이 플룸 생산에 환자

흡기에서 발생하는 에너지 및/또는 기계나 동력을 이용하는 사전 정량 방식과 장치 정량 방식이 있다. 사전 정량 방식은 미리 정해 놓은 투여 용량 또는 투여 용량 분획을 일정 유형의 장치(예, 단일 또는 다회 블리스터 또는 기타 캐비티)에 넣고, 이를 제조 시에 장치에 삽입하거나 사용 전에 환자가 장치에 삽입한다. 일반적인 장치 정량 제품에는 충분한 투여 용량의 제제가 충전된 저장 장치가 있어, 환자가 장치를 작동시키면 장치 자체가 지정 정량 스프레이를 전달한다.

Inhalation spray and nasal spray drug products have many similarities. Therefore, many of the unique features listed in section II.A for nasal sprays are also characteristic of inhalation spray drug products. Moreover, the potential wide array of inhalation spray drug product designs with unique characteristics will present a variety of development challenges. Regardless of the design, the most crucial attributes are the reproducibility of the dose, the spray plume, and the particle/droplet<sup>4</sup> size distribution, since these parameters can affect the delivery of the drug substance to the intended biological target. Maintaining the reproducibility of these parameters through the expiration dating period and ensuring the sterility of the content and the functionality of the device (e.g., spray mechanism, electronic features, sensors) through its lifetime under patient-use conditions will probably present the most formidable challenges. Therefore, changes in components of the drug product or changes in the manufacturer or manufacturing process that can affect these parameters should be carefully evaluated for their effect on the safety, clinical effectiveness and stability of the product. If such changes are made subsequent to the preparation of the batches used in critical clinical, bioequivalence, or primary stability studies, adequate supportive comparative data should be provided to demonstrate equivalency in terms of safety, clinical effectiveness, and stability of the product.

흡입 스프레이와 비강 스프레이 의약품은 유사점이 많다. 그러므로 비강 스프레이에 대해 섹션 II.A에 정리한 특성 가운데 많은 것이 흡입 스프레이 의약품의 특성에 해당된다. 또한 독특한 특성을 지닌 다양한 디자인으로 흡입 스프레이 의약품을 만들 수 있으므로, 개발과 관련된 문제도 다양하다. 디자인에 상관없이 가장 중요한 것은 투여 용량의 재현성, 스프레이 플룸, 입자/드롭릿 크기 분포이다. 이들 파라미터는 생물학적 표적 부위에 원료의약품을 전달하는데 영향을 미칠 수 있기 때문이다. 유효 기간 전체에 걸쳐 이들

<sup>4</sup> The term particle/droplet refers to a combination of droplets and particles or droplets alone, depending on the formulation and conditions of measurement.

입자/드롭릿은 측정 조건과 조제물에 따라 드롭릿과 입자의 조합 또는 드롭릿을 의미한다.

파라미터의 재현성을 유지하고 환자 사용 조건에서 유효 기간 동안 내용물의 무균성과 장치의 기능성(예, 스프레이 메커니즘, 전자적 특징, 센서)을 보장하는 것이 가장 어려운 문제일 수 있다. 그러므로 이들 파라미터에 영향을 줄 수 있는 제조 공정 또는 제조업체의 변경이나 의약품 원료의 변경이 발생하면, 제품 안전성, 임상 유효성, 안정성에 미치는 영향을 신중하게 평가해야 한다. 핵심 임상 시험, 생물학적동등성 시험, 또는 기본 안정성 시험에 사용된 배치를 제조한 다음에 그와 같은 변경이 발생한다면, 안전성, 임상 유효성, 제품 안정성 측면에서 동등성을 증명하는 적절한 비교 데이터를 확보해야 한다.

The remaining portion of this guidance will focus on specific chemistry, manufacturing, and controls information recommended for inclusion in the drug product section of applications for nasal spray and inhalation solution, suspension, and spray drug products.

이 가이드 문서의 나머지 부분은 비강 스프레이 및 흡입 용액, 현탁액, 스프레이 의약품의 신청 문서 가운데 완제의약품 부분에 포함시킬 필요가 있는 CMC 정보에 대한 권고 사항에 집중한다.

### III. 완제의약품(DRUG PRODUCT)

#### A. 제제 원료(Formulation Components)

A list of all components (i.e., ingredients) used in the manufacture of the drug product formulation, regardless of whether they undergo chemical change or are removed during manufacture, should be included in the application. Each component should be identified by its established name, if any, and by its complete chemical name, using structural formulas when warranted for specific identification. If any proprietary preparations or other mixtures are used as components, their identity should be fully described including a complete statement of their composition and other information that will properly identify the material. 제조 시에 화학적 변화를 거치거나 제거되는지 여부와 상관없이, 완제의약품 제조에 사용되는 모든 원료(성분) 리스트를 신청 문서에 포함시킨다. 원료별로 확립된 명칭(해당되는 경우)과 완전한 화학명을 기재하고, 특이적으로 식별하기 위해 필요하다면 구조식을 사용한다. 고유 조제 물질이나 기타 혼합물을 원료로 사용한다면, 조성에 대한 완벽한 설명과 해당 물품을 적절하게 확인할 수 있는 기타 정보를 포함하여 그 원료에 대한 기본 정보를 충분하게 기술한다.

#### B. 제제 조성(Formulation Composition)

The application should include a statement of the quantitative composition of the unit formula of the drug product, specifying the name and amount of each active ingredient and excipient contained in a stated quantity of the formulations. For components in the final formulation, the amounts should be expressed in concentration (i.e., amount per unit volume or weight), as well as amount per container and per spray, where applicable. The target container net content should also be indicated. Similarly, a production batch formula representative of the one to be employed in the manufacture of the drug product should be included. Any calculated overage for an ingredient should be designated as such and the percentage shown. The overage should be scientifically justified and documented in both the unit formula and batch formula. For these products, overages can be included only for justified reproducible manufacturing losses and/or for an ANDA product to match the overage present in the Reference Listed Drug. Any intended change in the formulation of the commercial product from that used in the submitted batches (e.g., critical clinical, biobatch, primary stability, production) should be clearly indicated by providing the composition of each formulation.

의약품 단위 제제의 정량적 조성을 신청 문서에 기술한다. 일정한 양의 제제에 함유된 각 활성 성분과 첨가제의 명칭과 양을 명시한다. 최종 제제에 존재하는 원료의 함량을 농도(단위 부피 또는 중량당 함량)와 해당되는 경우에는 용기 및 스프레이당 함량으로 표기한다. 목표 용기 순 함량도 표시한다. 마찬가지로 완제의약품 제조에 적용되는 것을 대표하는 생산 배치 조성을 포함시킨다. 특정 성분을 계산하여 과다 투입하는 경우에는 과다 투입임을 명시하고 백분율을 표기한다. 과다 투입은 과학적으로 타당성이 있어야 하며, 단위 조성 and 배치 조성 모두에 문서화한다. 타당하고 재현성이 있는 제조 손실인 경우에만 과다 투입을 할 수 있으며, ANDA 제품인 경우에는 RLD 제품의 과다 투입에 맞춰 과다 투입을 할 수 있다. 제출 배치(예, 핵심 임상 배치, 바이오배치, 기본 안정성 배치, 생산 배치)와 비교해 상업용 제품의 조제 방법을 변경하고자 하는 경우에는, 각 제제의 조성을 기재하여 변경 사항을 명확하게 표기해야 한다.

The composition of suspension formulations may be crucial in defining the physical stability and the performance characteristics of the drug product. The density and suspension properties of the solid materials of the formulation and the potential for agglomeration should be considered. Moreover, interaction of the suspended drug substance with the various internal container closure system components can also contribute to a nonhomogeneous distribution of drug substance. The above mentioned phenomena, which

may be exacerbated with time, can contribute to inconsistent particle size distribution and medication dose delivery. See also the discussions in sections III.F.1.c and III.F.2.c.

현탁액 제제의 조성은 완제의약품의 성능 특성과 물리적 안정성을 규정하는데 중요할 수 있다. 제제 가운데 고체 성분의 밀도 및 현탁 특성과 집괴 형성 가능성을 고려해야 한다. 또한 현탁 상태인 원료의약품과 각종 용기 마개 시스템 자재 사이의 상호 작용이 균질하지 않은 원료의약품 분포에 기여할 수 있다. 이러한 현상은 시간 경과에 따라 더 악화될 수 있으며, 일관되지 않은 입자 크기 분포와 투여 용량 전달로 이어질 수 있다. III.F.1.c와 III.F.2.c를 참조한다.

### C. 제제 원료 규격(Specifications for the Formulation Components)

#### 1. 활성 성분(Active Ingredients)

Information regarding the comprehensive characterization of the physical and chemical properties of the drug substance should be included in the application. Important properties of the drug substance used in suspension formulations can include, but are not necessarily limited to, density, particle size distribution, particle morphology, solvates and hydrates, polymorphs, amorphous forms, solubility profile, moisture and/or residual solvent content, microbial quality, dissociation constants (pKa), and specific rotation.

원료의약품의 물리적/화학적 특징에 관한 포괄적인 특성 평가 정보를 신청 문서에 포함시켜야 한다. 현탁 제제에 사용되는 원료의약품의 중요 특징으로는 밀도, 입자 크기 분포, 입자 형태, 용매화물과 수화물, 다형체, 무정형, 용해도 프로파일, 습도 및/또는 잔류 용매 함량, 미생물 품질, 해리 상수(pKa), 비선광도가 있지만, 이에 국한되는 것은 아니다.

Appropriate acceptance criteria and tests for routine control (i.e., release, stability, and retest) should be instituted for those drug substance parameters considered key to ensuring reproducibility of the physicochemical properties of the drug substance. Specification parameters can include, as applicable, color, appearance (visual and microscopic), specific identification, moisture, residue on ignition, specific rotation, assay, impurities, microbial limits (U.S. Pharmacopeia (USP) <61><sup>5</sup>), melting range, particle size distribution, crystalline forms, amorphous content, residual solvents, and heavy metals. Some of these parameters may not be pertinent for drug substances used in solution formulations.

<sup>5</sup> Sample size for microbial limits testing should be 10 grams unless otherwise justified.  
미생물 한도 시험용 검체는 별도로 타당성을 제시할 수 없으면 10 g으로 한다.

원료의약품 이화학적 특성의 재현성을 확인하는데 중요하다고 생각되는 원료의약품 파라미터에 대하여, 일상 품질 관리(승인 시험, 안정성 시험, 재시험) 항목과 적절한 허용 기준을 설정해야 한다. 규격 파라미터로 색, 성상(육안 및 현미경), 특이적 확인, 습도, 강열잔분, 비선광도, 함량, 불순물, 미생물 한도(USP <61>), 용융점, 입자 크기 분포, 결정 형태, 무정형 함량, 잔류 용매, 중금속이 포함될 수 있다. 이 가운데 일부는 용액 제제에 사용되는 원료의약품과 관련이 없을 수 있다.

The purity of the drug substance and its impurity profile should be characterized and controlled with appropriate specifications. Important impurity-related parameters can include organic volatile impurities and/or residual solvents, organic impurities (synthesis-related and degradation products), and inorganic impurities (e.g., heavy metals, reagents, catalysts). Any impurity found in the drug substance at a concentration of 0.10 percent or 1.0 milligram (mg) per day intake (whichever is lower), relative to the parent drug substance, should be identified. Moreover, the drug substance impurities should be appropriately qualified. Justification of acceptance criteria for the drug substance impurities should be based on toxicological considerations and levels of impurities found in the submitted batches (e.g., critical clinical, biobatch, primary stability, production). For guidance on toxicological qualification, the applicant is encouraged to refer to the following guidance documents: (1) ICH Q3A Impurities in New Drug Substances (January 1996)<sup>6</sup>, (2) NDAs: Impurities in Drug Substances (February 2000), and (3) ANDAs: Impurities in Drug Substances (November 1999). The applicant can also contact the responsible review division for guidance on toxicological qualification.

원료의약품의 순도와 불순물 프로파일을 평가하고 적절하게 규격을 설정하여 관리해야 한다. 중요 불순물 관련 파라미터로는 유기 휘발성 불순물 및/또는 잔류 용매, 유기 불순물(합성 관련 및 분해 산물), 무기 불순물(예, 중금속, 시약, 촉매)이 있다. 원료의약품에

<sup>6</sup> The guidance, Q3A Impurities in New Drug Substances, will be superseded by FDA's guidance for industry, Q3A(R) Impurities in New Drug Substances, once it is issued in final form. We update guidances periodically. To make sure you have the most recent version of a guidance, check the CDER guidance page at <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.

FDA의 업계 가이드 문서인 "Q3A(R) 새로운 원료의약품의 불순물"이 최종적으로 발행되면, 이 가이드 문서가 Q3A "새로운 원료의약품의 불순물" 문서를 대체한다. FDA는 가이드 문서를 주기적으로 업데이트한다. CDER의 가이드 문서 페이지(<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>)에서 최신 버전을 확인한다.



대비하여 일일 투여량당 0.10% 또는 1.0 mg(이 가운데 더 적은 것)의 농도로 원료의약품에 존재하는 불순물을 파악해야 한다. 또한 원료의약품 불순물의 안전성 확인을 적절하게 실시해야 한다. 제출 배치(예, 핵심 임상 배치, 바이오배치, 기본 안정성 배치, 생산 배치)에서 발견되는 불순물의 수준과 독성학적 정보에 근거하여, 원료의약품 불순물 허용 기준의 타당성을 제시한다. 독성학적 안전성 확인과 관련하여 다음 가이드 문서를 참조한다. (1) ICH Q3A "새로운 원료의약품의 불순물"(1996년 1월), (2) "NDA: 원료의약품의 불순물"(2000년 2월), (3) "ANDA: 원료의약품의 불순물"(1999년 11월). 또한 신청업체는 독성학적 안전성 확인과 관련해 해당 심사 부서에 문의할 수 있다.

For suspension formulations, the specification for drug substance should include controls for particle size distribution and physical properties (e.g., shape, crystal habit, morphology, surface texture) of the drug substance, parameters that are often critical for reproducible drug product performance. If laser diffraction methodology is used for testing the particle size distribution, it is crucial that test procedure instrumental parameters (e.g., apparatus and accessories, calculation theory, correction principles, software version, sample placement, laser trigger condition, measurement range, beam width) be defined accurately and with sufficient detail for Agency laboratories to validate the adequacy of the methodology. In addition, the potential effect of micronization processes on the levels of amorphous content and foreign particulates in the drug substance should be considered.

현탁액 제제인 경우에 원료의약품의 입자 크기 분포 및 물리적 특징(예, 형태, 결정 습성, 형태, 표면 특성) 등 재현성을 갖춘 완제의약품 성능에 핵심적인 파라미터의 관리를 원료의약품 규격에 포함시켜야 한다. 레이저 회절 방법으로 입자 크기 분포를 시험한다면, FDA 시험 시설이 시험 방법의 적절성을 밸리데이션할 수 있을 정도로, 장치 파라미터(예, 장치 및 액세서리, 계산 방법, 교정 원리, 소프트웨어 버전, 검체 배열, 레이저 시작 조건, 측정 범위, 빔폭)를 정확하게 규정하고 시험 절차를 충분히 자세하게 기술하는 것이 중요하다. 이외에도 마이크로화 공정이 원료의약품 중의 무정형 함량과 이물 수준에 미치는 영향을 고려해야 한다.

In general, acceptance criteria for all parameters defining the physicochemical properties should be based on historical data, thereby providing continuity of quality and reproducible performance of future batches of the drug substance. For additional information on various aspects of drug substance chemistry, manufacturing, and controls documentation, see the FDA Guideline for Submitting Supporting Documentation in Drug Applications for the Manufacture of Drug Substances (February 1987).



일반적으로 과거 데이터를 근거로 이화학적 특징을 규정하는 모든 파라미터의 허용 기준을 설정하여, 미래 원료의약품 배치의 재현성을 갖춘 성능과 품질의 연속성을 확보한다. 원료의약품 CMC 문서에 관한 자세한 사항은, FDA 가이드라인 문서 "의약품 신청 문서의 원료의약품 제조 관련 근거 문서"(1987년 2월)를 참조한다.

## 2. 첨가제(Excipients)

Because of the route of administration and the sensitive nature of various patient populations using oral inhalation (solution, suspension, spray) drug products, more thorough characterization with additional comprehensive controls (e.g., strength, quality, purity), as compared to drug products for other routes of administration, should be considered for excipients used in these drug products. Moreover, for nasal and inhalation suspension formulations, additional controls should be applied to critical excipients to ensure safety and effectiveness of the drug product. Critical excipients for suspension formulations (e.g., microcrystalline cellulose for nasal sprays) are those that can affect the suspension and/or particle characteristics and, therefore, the quality, stability, or performance of the drug product. The suitability of the physicochemical properties of these critical excipients should be thoroughly investigated and documented.

경구 흡입(용액, 현탁액, 스프레이) 의약품을 사용하는 다양한 환자 집단의 감수성과 투여 경로를 감안하면, 다른 투여 경로의 의약품과 비교하여, 이들 의약품에 사용되는 첨가제에 대한 추가적이고 포괄적인 관리(예, 함량, 품질, 순도)와 함께 더욱 철저한 특성 분석을 고려해야 한다. 또한 비강 및 흡입 현탁 제제인 경우에는 의약품의 안전성과 유효성 보증을 위하여 핵심 첨가제를 추가로 관리해야 한다. 현탁 제제의 핵심 첨가제(예, 비강 스프레이용 미세 결정 셀룰로오스)는 현탁액 및/또는 입자 특성에 영향을 줄 수 있는 것이다. 그에 따라 의약품의 품질, 안정성, 또는 성능도 영향을 받을 수 있다. 핵심 첨가제의 이화학적 특성이 적합한지 철저히 조사하고 문서화한다.

Unless otherwise indicated, the comments below regarding excipients pertain to nasal spray and inhalation solution, suspension, and spray drug products.

별다른 언급이 없으면, 첨가제와 관련하여 아래에 기술된 사항은 비강 스프레이 및 흡입 용액, 현탁액, 스프레이 의약품에 적용된다.

The source of each excipient should be assessed, and the material supplied should meet appropriate acceptance criteria that are based on test results from a minimum of one batch

used to prepare the submitted batches of drug product (e.g., critical clinical, biobatch, primary stability, production). However, for critical excipients of suspension formulations, the sources should be identified and test results from multiple batches should be provided. Likewise, when the supplier of an excipient is changed prior to submission of the application, the new supplier's ability to provide material of comparative quality should be assessed and supporting data should be provided.

각 첨가제의 공급처를 평가해야 하며, 공급된 물품은 적절한 허용 기준을 충족해야 한다. 이 허용 기준은 제출 의약품 배치(예, 핵심 임상 배치, 바이오배치, 기본 안정성 배치, 생산 배치)의 제조에 사용된 것 가운데 최소 1개 배치의 시험 결과를 근거로 한다. 그러나 현탁 제제의 핵심 첨가제인 경우에는 공급처를 명시하고 여러 배치의 시험 결과도 제공해야 한다. 마찬가지로 특정 첨가제의 공급업체가 신청 문서 제출 이전에 변경되면, 새로운 공급업체가 동등한 품질의 물품을 제공할 수 있는지 평가하고 근거 데이터를 제공해야 한다.

For noncompendial excipients, appropriate authorization to a DMF that provides information on the noncompendial excipient or an equivalent package of information prepared by the excipient manufacturer should be provided in the application. The information should include analytical procedures, acceptance criteria, and a brief description of the manufacture and controls.

공정서 미수재 첨가제인 경우에는 공정서 미수재 첨가제에 관한 정보를 제공하는 DMF 참조 동의서나 첨가제 제조업체가 작성한 그에 상응하는 정보 패키지를 신청 문서에 포함시킨다. 분석 방법, 허용 기준, 제조 및 관리에 관한 간단한 설명을 포함한다.

When a USP or National Formulary (NF) monograph material is used, the associated specifications may not always provide adequate assurance with regard to the assay, quality, or purity of the material or its performance in the drug product. In these cases, monograph specifications should be supplemented with appropriate controls (e.g., particle size distribution, crystal forms, amorphous content, foreign particulates) to ensure batch-to-batch reproducibility of these components. This can be particularly relevant for compendial excipients that have an impact on the purity of inhalation drug products or performance properties (e.g., droplet and particle size distribution, spray content uniformity) of suspension drug products. The additional test procedures should be included, and the acceptance criteria should reflect the data for the excipients used in the submitted batches (e.g., critical clinical, biobatch, primary stability, production). Acceptance criteria for

physicochemical parameters of a qualified polymeric excipient (e.g., molecular weight distribution, viscosity) that are wider than what is reflective of the data on the submitted batches can be justified by demonstrating that the proposed ranges of the excipient attributes do not adversely affect the quality of the drug product. Justification should be based on adequate release and stability data that is specific to the drug product prepared with the excipient attributes near the limits of the allowable range.

USP 또는 NF 모노그래프 수재 물품을 사용하는 경우, 해당 물품의 함량, 품질, 또는 순도나 완제의약품에서 물품의 성능과 관련된 적절한 보증을 공정서 규격이 항상 제공하지 못할 수도 있다. 이러한 경우에는 원료의 배치간 재현성 보장을 위한 적절한 관리(예, 입자 크기 분포, 결정 형태, 무정형 함량, 이물)로 모노그래프 규격을 보완해야 한다. 현탁 의약품의 성능 특징(예, 드롭릿 및 입자 크기 분포, 스프레이 함량 균일성)이나 흡입 의약품의 순도에 영향을 주는 공정서 수재 첨가제인 경우에 특히 그렇다. 추가 시험 방법을 포함시키고, 제출 배치(예, 핵심 임상 배치, 바이오배치, 기본 안정성 배치, 생산 배치)에 사용된 첨가제의 데이터를 반영하여 허용 기준을 설정한다. 적격 중합체 첨가제의 이화학적 파라미터(예, 분자량 분포, 점도)의 허용 기준이 제출 배치 관련 데이터를 반영한 것보다 더 넓은 경우, 첨가제 특성 항목의 예정 범위가 의약품 품질에 부정적인 영향을 주지 않음을 증명함으로써 타당성을 입증할 수 있다. 허용 범위의 한계에 가까운 품질 수준의 첨가제로 제조한 의약품의 출하 승인 시험 및 안정성 시험 데이터에 근거하여 타당성을 입증한다.

The suitability of the toxicological properties of the excipients for these drug products should be thoroughly investigated and documented. Toxicological qualification of these excipients may be appropriate under various circumstances, including (1) increased concentration of an excipient above that previously used in inhalation and nasal drug products, (2) excipients that have been used previously in humans but not by the inhalation or nasal route, and (3) novel excipients not previously used in humans in the United States. The extent of toxicological investigation to qualify the use of an excipient under such circumstances will vary, and the applicant is encouraged to contact the responsible review division to discuss an appropriate strategy for toxicological qualification.

첨가제의 독성학적 특성이 적합한지 철저하게 조사하고 문서화해야 한다. (1) 흡입 및 비강 의약품에 사용했었던 농도 이상으로 첨가제 농도를 증가시킨 경우, (2) 사람에 사용된 적이 있지만 흡입이나 비강 경로로 사용된 적은 없는 첨가제인 경우, (3) 미국에서 사람에 사용된 적이 없는 새로운 첨가제인 경우를 포함하여, 다양한 상황에서 첨가제의 독성학적 안전성 확인이 필요할 수 있다. 이와 같은 경우에 첨가제 사용의 안전성 확인을 위한 독성학적 연구 수준은 다양하며, 신청업체는 해당 심사 부서와 협의하여 적절한 독성학적 안전성

확인 전략을 논의하는 것이 바람직하다.

If excipients are accepted based on certificates of analysis from the manufacturers with the applicant performing a specific identification test upon receipt, the applicant should also develop validated procedures, have access to all of the manufacturer's analytical and other test procedures, or use contract laboratories to allow them to establish the reliability of the test results at appropriate intervals, as required under 21 CFR 211.84. The applicant should confirm the supplier's results by (1) testing an adequate number of batches of each excipient used in preparing the submitted drug product batches (e.g., critical clinical, primary stability, biobatch, production batches) and (2) providing a commitment to test a predetermined number of batches of each excipient used in preparing postapproval drug product batches.

제조업체 성적서를 토대로 첨가제를 인수하고 신청업체가 첨가제 입고 시에 특이적 확인 시험을 한다면, 신청업체는 21 CFR 211.84에 의거하여 시험 결과의 신뢰성을 적절한 주기로 확립하기 위해, 밸리데이션된 절차를 개발하거나, 제조업체의 분석 및 기타 시험 절차 모두를 확보하거나, 계약 시험 시설을 활용해야 한다. (1) 제출 의약품 배치(예, 핵심 임상 배치, 기본 안정성 배치, 바이오배치, 생산 배치)에 사용된 각 첨가제에 대하여 적절한 수의 배치를 시험하고, (2) 승인 이후 의약품 배치를 제조할 때 사용하는 각 첨가제에 대하여 미리 정한 수의 배치를 시험하겠다고 서약하는 식으로, 신청업체는 공급업체의 결과를 확인해야 한다.

#### D. 제조업체(Manufacturers)

The name, street address, and, if available, registration number<sup>7</sup> of each facility involved in the manufacture of the drug substance should be listed along with a statement of each manufacturer's specific operations and responsibilities. The same information should be provided for each facility involved in the manufacturing, processing, packaging, controls, stability testing, or labeling of the drug product, including all contractors (e.g., test laboratories, packagers, labelers). For sterile drug products, building numbers, filling rooms, and filling lines should also be identified. Manufacturers of critical and novel excipients should be identified by name and address.

<sup>7</sup> Information on when registration is required and how to register is available in 21 CFR 207.

등록이 요구되는 경우와 등록 방법이 21 CFR 207에 규정되어 있다.

원료의약품 제조와 관련된 각 시설의 명칭, 주소, 그리고 가능한 경우에는 등록 번호와, 각 제조업체가 수행하는 구체적인 작업과 책임을 정리하여 기술한다. 모든 계약업체(예, 시험 시설, 포장업체, 라벨 작업 업체)를 포함하여, 의약품 제조, 가공, 포장, 관리, 안정성 시험, 또는 라벨링 관련 각 시설에 대해서도 동일한 정보를 제공한다. 무균 의약품인 경우에는 건물 번호, 충전실, 충전 라인 또한 명기한다. 중요 첨가제 제조업체와 새로운 첨가제 제조업체의 명칭과 주소도 기재한다.

#### E. 제조 및 포장 방법(Method of Manufacture and Packaging)

A detailed description of the manufacturing, processing, and packaging procedures for the drug product should be included.

의약품 제조, 가공, 포장 절차를 상세하게 기술한다.

All aqueous-based oral inhalation drug products must be manufactured as sterile products (21 CFR 200.51), and their sterility should be ensured through the expiration dating period.

모든 수성 경구 흡입 의약품은 무균 제품으로 제조해야 하며(21 CFR 200.51), 유효 기간 전체에 걸쳐 무균성이 보장되어야 한다.

If micronization is used for the drug substance and/or excipients, the process should be fully validated and the equipment, operating conditions, and process controls should be described in detail. For example, the description of the controls for a milling operation could include the rate of feed, air pressure, air flow rate, particle size being fed, number of times a lot is micronized, re-use of carryovers from previous micronized lots. Potential contamination of the material during the micronization process should be controlled with appropriate tests and acceptance criteria. See the discussion of testing attributes specific for micronized material (e.g., particle size distribution, crystal forms, amorphous content, foreign particulates) discussed in section III.C. 1.

원료의약품 및/또는 첨가제 제조 공정에 마이크로화 공정이 있다면, 이 공정을 충분히 밸리데이션해야 하며, 설비, 작업 조건, 공정 관리를 자세하게 기술한다. 예를 들어 밀링 작업 관리와 관련하여 피드 속도, 공기 압력, 공기 유량, 공급 입자 크기, 한 로트의 마이크로화 작업 횟수, 이전 마이크로화 작업 로트에서 이월된 부분의 재사용에 관한 정보를 포함하여 기술할 수 있다. 마이크로화 공정 시의 오염 가능성을 적절한 시험과 허용 기준을 적용해 관리해야 한다. 마이크로화 물품의 시험에 관한 사항(예, 입자 크기 분포, 결정 형태, 무정형 함량, 이물)은 섹션 III.C.1을 참조한다.

A copy of the actual (executed) batch record, including process controls, and controls for critical steps and intermediates should be submitted, as appropriate, for representative batches (e.g., critical clinical, biobatch, primary stability). A schematic diagram of the proposed production process, a list of process controls, and a master batch production and controls record should be submitted. A brief description of the packaging operations and associated process controls for these operations should also be included.

중요 단계 및 중간 제품의 관리와 공정 관리를 포함하여 실제 (실행) 배치 기록서 사본을 제출한다. 대표 배치(예, 핵심 임상 배치, 바이오배치, 기본 안정성 배치)의 배치 기록서 사본을 제출한다. 예정 생산 공정 개략도, 공정 관리 리스트, 마스터 배치 생산 및 관리 기록서를 제출한다. 포장 작업 및 이와 관련된 공정 관리도 간략하게 기술한다.

The manufacturing directions should include control procedures and specific information on processing variables (such as times, mixing speeds, and temperatures) to decrease controllable process variability and increase consistency in the quality of the drug product. Any formulation overfill per container to achieve a labeled deliverable volume should be appropriately justified.

의약품 품질의 일관성을 향상시키고 관리 가능한 공정 편차를 줄이기 위한 관리 절차와 공정 변수에 관한 구체적인 정보(예, 시간, 혼합 속도, 온도)가 제조 지시 문서에 포함되어야 한다. 라벨에 표시된 전달 가능한 용량을 확보하기 위하여 용기별로 제제를 과다 충전한다면, 과다 충전의 타당성을 적절하게 입증해야 한다.

A description of the controls for critical steps and intermediates, a description of the associated analytical procedures, and appropriate data to support the acceptance criteria should be provided. These controls should be performed at specified production steps and can include, for example, assay, osmolality, pH, viscosity, consistency of filling, and quality of sealing.

중요 단계 및 중간 제품 관리와 관련 분석 절차를 기술하고, 허용 기준을 뒷받침하는 적절한 데이터를 제공한다. 이들 관리 작업은 지정 생산 단계에서 실시해야 하며, 예를 들어 함량, 삼투물농도, pH, 점도, 충전 일관성, 밀봉 품질이 관리 항목에 포함될 수 있다.

If protective packaging (such as a foil overwrap) is used for the drug product, the application should include a brief description of the primary and protective packaging operations and relevant process controls. In these cases, proper sealing, in terms of

adhesion (e.g., heat seal, adhesive) or mechanical seal of the protective packaging, should be ensured. Appropriate integrity testing and acceptance criteria for seal completeness and for seal strength should be established to ensure acceptable sealing properties within a batch and among batches.

완제의약품 포장 시에 보호 포장(예, 호일 오버랩)을 한다면, 일차 포장 및 보호 포장 작업과 관련 공정 관리를 신청 문서에 간략하게 기술한다. 이 경우에 보호 포장의 기계적 밀봉 또는 접착(예, 열밀봉, 접착제) 등으로 적절한 밀봉을 확보해야 한다. 배치 내부와 배치 사이에 적합한 밀봉 특성을 보증하기 위하여, 밀봉 완벽성 및 밀봉 강도에 대한 허용 기준과 적절한 완전성 시험을 확립해야 한다.

See section III.G.5 for recommendations on the use of protective packaging and labeling by embossing or debossing for inhalation drug products packaged in semipermeable containers.

반투성 용기로 포장한 흡입 의약품의 엠보싱 또는 디보싱에 의한 보호 포장 및 표시 자재 관련 권고 사항은 III.G.5를 참조한다.

#### F. 완제의약품 규격(Specifications for the Drug Product)

A complete description of the acceptance criteria and analytical procedures with analytical sampling plans (i.e., number of samples tested, individual or composite samples specified, number of replicate analyses per sample) should be provided to ensure the identity, strength, quality, purity, and performance of the drug product throughout its shelf life and during the period of patient use. The proposed validated test procedures should be documented in sufficient detail to permit validation by Agency laboratories<sup>8</sup>.

<sup>8</sup> Guidance relating to validation of analytical procedures is available in the ICH guidances (Q2A) Text on Validation of Analytical Procedures (March 1995) and Q2B Validation of Analytical Procedures: Methodology (November 1996) and CDER's guidance on Submitting Samples and Analytical Data for Methods Validation (February 1987). CDER's 1987 guidance will be superseded by the guidance on Analytical Procedures and Methods Validation, when finalized. A notice of availability for a draft version of this guidance published in the Federal Register on August 30, 2000 (65 FR 52776).

분석 절차 밸리데이션과 관련된 가이드라인은 ICH 가이드라인 "Q2A 분석 절차 밸리데이션: 본문"(1995년 3월)과 "Q2B 분석 절차 밸리데이션: 방법"(1996년 11월),



유효 기간 전체와 환자 사용 기간 동안 의약품의 확인, 함량, 품질, 순도, 성능을 보증하기 위한, 검체 채취 계획과 분석 절차, 허용 기준을 충분하게 기술한다(검체 수, 개별 검체 또는 혼합 검체, 검체별 분석 횟수). FDA 시험 시설이 밸리데이션을 할 수 있도록, 밸리데이션된 예정 시험 방법을 충분히 자세하게 기술한다.

Comprehensive and well-defined in vitro performance characteristics should be established before initiating critical clinical or bioequivalence studies.

핵심 임상 또는 생물학적동등성 시험을 시작하기 전에, 체외 성능 특성을 포괄적으로 충분하게 규정하고 확립해야 한다.

Appropriate, validated test procedures and corresponding acceptance criteria that are reflective of the test results for submitted batches (e.g., critical clinical, biobatch, primary stability, production) are crucial to defining and controlling these characteristics.

적절하고 밸리데이션된 시험 절차와 제출 배치(예, 핵심 임상 배치, 바이오배치, 기본 안정성 배치, 생산 배치)의 시험 결과를 반영한 허용 기준은 이러한 특성을 규정하고 관리하는데 매우 중요하다.

#### 1. 비강 스프레이(Nasal Sprays)

The following test parameters are recommended for nasal spray drug products. Appropriate acceptance criteria and validated test procedures should be established for each test parameter. In general, the acceptance criteria should be reflective of the data obtained from the submitted batches (e.g., critical clinical, biobatch, primary stability, production). Certain tests performed during the manufacturing process (e.g., pH, osmolality, viscosity, net content) can substitute for the release testing, if justified. However, the acceptance criteria should remain a part of the drug product specification.

비강 스프레이 의약품인 경우에 다음과 같은 시험 파라미터가 권장된다. 적절한 허용 기준과 밸리데이션된 시험 절차를 시험 파라미터별로 확립한다. 일반적으로 허용 기준은 제출 배치(예, 핵심 임상 배치, 바이오배치, 기본 안정성 배치, 생산 배치)의 데이터를 반영하여 정한다. 타당한 경우에는 제조 공정 중에 실시하는 일부 시험(예, pH, 삼투물농도,

CDER의 "분석 방법 밸리데이션을 위한 검체 및 분석 데이터 제출 가이드라인"(1987년 2월)"을 참조한다. CDER의 1987년 가이드라인은 "분석 절차 및 분석 방법 밸리데이션 가이드라인"이 마무리되면, 이 문서로 대체된다. 2000년 8월 30일 연방 공보(65 FR 52776)에 게재된 이 가이드 문서 초안 공고 참조.



점도, 순함량)으로 출하 승인 시험을 대체할 수 있다. 그러나 허용 기준은 완제의약품 규격의 한 부분으로 유지되어야 한다.

a.       성상(Description)

The appearance of the content of the container (i.e., formulation) and the container closure system (e.g., pump, container components) should conform to their respective descriptions (e.g., color and clarity of formulation, size and shape of pump components, texture of inside of the container) as an indication of the drug product integrity.

용기 내용물(제제)과 용기 마감 시스템(예, 펌프, 용기 컴포넌트)의 외양은 해당 성상 기준(예, 제제의 색상 및 투명도, 펌프 컴포넌트의 크기 및 형태, 용기 내부 특성)에 부합해야 한다. 이 부분은 의약품의 완전성을 보여 주는 것이다.

If any color is associated with the formulation (either present initially or from degradative processes occurring during shelf life), then a quantitative test with appropriate acceptance criteria should be established for the drug product.

색상이 제제와 관련된 경우(처음부터 존재하거나 유효 기간 도중 발생한 분해의 결과로), 의약품의 정량적 시험 항목과 적절한 허용 기준을 확립해야 한다.

b.       확인(Identification)

A specific identification test or tests should be used to verify the identity of the drug substance in the drug product. Identification using a single chromatographic procedure is not considered to be specific. A second independent and complementary procedure (e.g., UV-spectroscopy, IR), two chromatographic procedures where the separation is based on different principles, or a combination of tests into a single procedure (e.g., HPLC/MS) should be used. If the drug substance is a salt, an identification test should be included for the counterion.

특이적 확인 시험으로 완제의약품에 함유된 원료의약품을 확인해야 한다. 1개 크로마토그래피 방법을 이용한 확인은 특이적인 것으로 생각되지 않는다. 또 다른 독립적이고 보완적인 절차(예, UV-분광법, IR), 서로 다른 원리에 근거하여 분리하는 두 가지 크로마토그래피 방법, 또는 여러 시험 방법을 하나의 절차로 조합(예, HPLC/MS)한 것을 채택한다. 원료의약품이 염이라면, 반대 이온의 확인 시험도 포함해야 한다.

c. 함량(Assay)

The assay of the drug substance in the container should be determined analytically with a stability indicating procedure unless the use of a nonstability indicating method is justified. Assay can be performed indirectly by determining concentration and actual net content, if justified. A suitable assay procedure should be designed to address potential stability issues such as degradation of the drug substance, adherence of the drug substance to the container and closure components, and the potential effect of solvent evaporation and/or leakage.

안정성 지시성이 아닌 시험 방법의 사용이 타당함을 입증할 수 있는 경우가 아니면, 안정성 지시 방법으로 용기의 원료의약품 함량을 분석해야 한다. 타당성이 있는 경우에는 실제 순함량과 농도를 측정하여 간접적으로 함량 시험을 실시할 수 있다. 원료의약품의 분해, 용기 및 마개에 원료의약품 부착, 용매 증발 및/또는 유출이 미칠 영향 등 잠재적인 안정성 문제를 감안하여 적합한 함량 분석 방법을 설계한다.

For a drug product that contains a chiral drug substance, an achiral assay can be used when studies have demonstrated that racemization is insignificant during manufacture of the drug product and on storage. Otherwise, a chiral assay or a combination of an achiral assay and a validated procedure to control the presence of the opposite enantiomer should be used.

키랄 원료의약품을 함유한 완제의약품인 경우에는, 의약품 제조 및 보관 시의 라세미화가 경미함이 증명된 경우에 비키랄 함량 분석을 할 수 있다. 또는 키랄 함량 분석 방법이나, 반대 이성질체를 관리하기 위한 밸리데이션된 절차와 비키랄 함량 분석 방법을 조합하여 사용한다.

d. 불순물 및 분해산물(Impurities and Degradation Products)

The levels of impurities and degradation products should be determined by a validated analytical procedure or procedures. Acceptance criteria should be set for individual and total impurities and degradation products. All related impurities appearing at levels of 0.1 percent or greater should be specified. Specified impurities and degradation products are those, either identified or unidentified, that are individually listed and limited in the drug product specification. For identification and qualification thresholds and other relevant information, refer to ICH guidance Q3B Impurities in New Drug Products (November 1996) and, when

finalized, the guidance for industry ANDAs: Impurities in Drug Products (December 1998).<sup>9</sup>  
불순물과 분해산물 수준을 밸리데이션된 분석 절차로 측정해야 한다. 개별 및 총 불순물과  
분해산물 허용 기준을 설정한다. 0.1% 이상의 모든 관련 불순물을 지정해야 한다. 지정  
불순물 및 분해산물은 완제의약품 규격에 개별적으로 나열되고 한도가 지정된 확인 또는  
미확인 불순물/분해산물이다. 확인 및 안전성 확인 한계와 기타 관련 정보는 ICH  
가이드라인 Q3B "새로운 완제의약품의 불순물(1996년 11월)"과 업계 가이드 문서 "ANDA:  
완제의약품의 불순물(1998년 12월)"을 참조한다.

e. 보존제 및 안정화제 함량(Preservatives and Stabilizing Excipients Assay)

If preservatives, antioxidants, chelating agents, or other stabilizing excipients (e.g., benzalkonium chloride, phenylethyl alcohol, edetate) are used in the formulation, there should be a specific assay for these components with associated acceptance criteria. Acceptance criteria for the chemical content of preservatives at the time of product release and through the product shelf life should be included in the drug product specification. For information on preservative effectiveness testing, refer to section IV.L below.

보존제, 항산화제, 킬레이트제, 기타 안정화제(예, benzalkonium chloride, phenylethyl alcohol, edetate)를 제제에 사용한다면, 이들 성분의 특이적 함량 분석과 허용 기준이 있어야 한다. 제품 출하 승인 시와 유효 기간 동안 보존제의 화학적 함량에 대한 허용 기준이 완제의약품 규격에 포함되어야 한다. 보존제 효능 시험에 관한 정보는 아래 IV.L을 참조한다.

f. 펌프 전달(Pump Delivery)

A test to assess pump-to-pump reproducibility in terms of drug product performance and to evaluate the delivery from the pump should be performed. The proper performance of the pump should be ensured primarily by the pump manufacturer, who should assemble the pump with parts of precise dimensions. Pump spray weight delivery should be verified by the applicant for the drug product. In general, pump spray weight delivery acceptance criteria should control the weight of the individual sprays to within 15 percent of the target weight and their mean weight to within 10 percent of the target weight. However, for small dosage pumps (e.g., 20 µL) other acceptance criteria may be justified. Acceptance testing for

<sup>9</sup> A notice of availability for this draft guidance published in the Federal Register on January 5, 1999 (64 FR 516).

1999년 1월 5일 연방 공보(64 FR 516)에 게재된 이 가이드 문서 초안 공고 참조.

pump delivery on incoming pump lots can substitute for the release testing of pump delivery for the drug product, if justified. However, the acceptance criteria for pump delivery should be included in the drug product specification.

의약품 성능 측면에서 펌프간 재현성을 평가하고 펌프에서 전달되는 양을 평가하기 위한 시험을 실시해야 한다. 적절한 펌프 성능은 일차적으로 펌프 제조업체가 보장해야 하는데, 펌프 제조업체는 정밀한 치수의 부품으로 펌프를 조립해야 한다. 펌프 스프레이 중량 전달을 의약품 신청업체가 확인해야 한다. 일반적으로 개별 스프레이 중량을 목표 중량의 15 퍼센트 이내로 하고, 평균 중량을 목표 중량의 10% 이내로 하여 펌프 스프레이 중량 전달 허용 기준을 설정하고 관리한다. 그러나 소용량 펌프인 경우에는(예, 20 µL), 허용 기준을 다르게 설정할 수 있다. 입고 펌프 로트를 대상으로 펌프 전달 시험을 실시하며, 타당성이 입증된 경우에 의약품의 펌프 전달 능력에 대한 승인 시험을 대신할 수 있다. 하지만 완제의약품 규격에 펌프 전달량의 허용 기준을 포함시켜야 한다.

g. 스프레이 함량 균일성(Spray Content Uniformity, SCU)

The spray discharged from the nasal actuator should be thoroughly analyzed for the drug substance content of multiple sprays from beginning to the end of an individual container, among containers, and among batches of drug product. This test should provide an overall performance evaluation of a batch, assessing the formulation, the manufacturing process, and the pump. At most, two sprays per determination should be used except in the case where the number of sprays per minimum dose specified in the product labeling is one. Then the number of sprays per determination should be one spray. To ensure reproducible in vitro dose collection, the procedure should have controls for actuation parameters (e.g., stroke length, actuation force). The test can be performed with units primed following the instructions in the labeling. The amount of drug substance delivered from the nasal actuator should be expressed both as the actual amount and as a percentage of label claim.

비강 액추에이터에서 분사되는 스프레이를 철저하게 분석한다. 개별 용기의 처음부터 끝까지 여러 차례 분사하며 원료의약품 함량을 분석한다. 완제의약품 배치별로, 용기별로 분석한다. 이 시험은 배치의 전반적인 성능을 평가하는 것이며, 제제, 제조 공정, 펌프를 종합적으로 평가한다. 제품 표시 자재에 지정된 최소 투여 용량당 스프레이 횟수가 1회인 경우를 제외하고, 분석당 2회 스프레이를 사용한다. 다음에 분석당 스프레이 횟수는 1회 스프레이로 한다. 체외 투여 용량 수집의 재현성 확보를 위해, 액추에이션 파라미터(예, 스트로크 길이, 액추에이션 힘)를 정하고 관리해야 한다. 표시 자재에 기재된 지시 사항에 따라 준비한 장치로 시험을 할 수 있다. 비강 액추에이터에서 전달되는 원료의약품의 양을

실제 양과 표시량 대비 백분율로 나타낸다.

This test is designed to demonstrate the uniformity of medication per spray (or minimum dose), consistent with the label claim, discharged from the nasal actuator, of an appropriate number ( $n = 10$  from beginning and  $n = 10$  from end) of containers from a batch. The primary purpose is to ensure SCU within the same container and among multiple containers of a batch.

이 시험은 한 배치에서 적절 수의 용기(초기 부분에서  $n = 10$ , 말기 부분에서  $n = 10$ )를 확보하여 비강 액추에이터에서 분사되는 스프레이별로 표시량과 일치하는 약물의 균일성(또는 최소 투여 용량)을 증명하기 위한 것이다. 기본 목적은 동일 용기의 SCU와 한 배치를 구성하는 여러 용기의 SCU를 확인하는 것이다.

The following acceptance criteria are recommended. However, alternative approaches (e.g., statistical) can be proposed and used if they are demonstrated to provide equal or greater assurance of SCU.

다음과 같은 허용 기준이 권장된다. 그러나 SCU를 동등 이상으로 보장할 수 있음이 증명된다면, 다른 방법(예, 통계 방법)을 제시하고 사용할 수 있다.

- For acceptance of a batch (1) the amount of active ingredient per determination is not outside of 80 to 120 percent of label claim for more than 2 of 20 determinations (10 from beginning and 10 from end) from 10 containers, (2) none of the determinations is outside of 75 to 125 percent of the label claim, and (3) the mean for each of the beginning and end determinations are not outside of 85 to 115 percent of label claim.

(1) 10개 용기의 20회 분석(초기 10회, 말기 10회) 시에 활성 성분 함량이 표시량의 80 ~ 120퍼센트를 넘은 것이 2회 이하이고, (2) 표시량의 75 ~ 125퍼센트를 넘는 분석 결과가 하나도 없고, (3) 초기와 말기 분석 각각의 평균이 표시량의 85 ~ 115퍼센트를 벗어나지 않아야 한다.

If the above acceptance criteria are not met because 3 to 6 of the 20 determinations are outside of 80 to 120 percent of the label claim, but none are outside of 75 to 125 percent of label claim and the means for each of the beginning and end determinations are not outside of 85 to 115 percent of label claim, an additional 20 containers should be sampled for second-tier testing.

20회 분석 가운데 3 ~ 6회 분석 결과가 표시량의 80 ~ 120퍼센트를 넘어 상기 허용 기준이 충족되지 않지만, 표시량의 75 ~ 125퍼센트를 벗어나는 것이 하나도 없고 초기와 말기 분석 각각의 평균이 표시량의 85 ~ 115퍼센트를 벗어나지 않으면, 추가로 20개의 용기를 채취하여 2차 시험을 실시한다.

- For the second tier of testing of a batch, the acceptance criteria are met if (1) the amount of active ingredient per determination is not outside of 80 to 120 percent of the label claim for more than 6 of all 60 determinations, (2) none of the 60 determinations is outside of 75 to 125 percent of label claim, and (3) the means for each of the beginning and end determinations are not outside of 85 to 115 percent of label claim.

이차 시험에서 (1) 총 60회 분석 시에 활성 성분 함량이 표시량의 80 ~ 120퍼센트를 넘은 것이 6회 이하이고, (2) 표시량의 75 ~ 125퍼센트를 넘는 분석 결과가 하나도 없고, (3) 초기와 말기 분석 각각의 평균이 표시량의 85 ~ 115퍼센트를 벗어나지 않아야 한다.

h. 스프레이 패턴 및 플룸 기하 구조(Spray Pattern and Plume Geometry)

Characterization of spray pattern and plume geometry are important for evaluating the performance of the pump. Various factors can affect the spray pattern and plume geometry, including the size and shape of the nozzle, the design of the pump, the size of the metering chamber, and the characteristics of the formulation. Spray pattern testing should be performed on a routine basis as a quality control for release of the drug product. However, the characterization of plume geometry typically should be established during the characterization of the product and is not necessarily tested routinely thereafter. (See discussion of plume geometry testing for inhalation spray drug products in section III.F.2.p and for nasal spray drug products in section IV.K.)

스프레이 패턴 및 플룸 기하 구조의 특성 분석은 펌프 성능 평가에 중요하다. 노즐 크기와 형태, 펌프 디자인, 미터링 챔버의 크기, 제제의 특성을 포함해 다양한 요소가 스프레이 패턴과 플룸 기하 구조에 영향을 줄 수 있다. 의약품 출하 승인을 위한 정규 품질 관리 시험으로 스프레이 패턴 시험을 실시한다. 그러나 플룸 기하 구조의 특성 분석은 제품 특성 분석 시에 실시하며, 이후부터는 정기적으로 시험할 필요가 없다. (흡입 스프레이 의약품의 플룸 기하 구조 시험에 관한 사항은 III.F.2.p를 참고하며, 비강 스프레이 의약품은 IV.K를 참조한다.)

The proposed test procedure for spray pattern should be provided in detail to allow duplication by Agency laboratories. For example, in the evaluation of the spray pattern, the spray distance between the nozzle and the collection surface, number of sprays per spray pattern, position and orientation of the collection surface relative to the nozzle, and visualization procedure should be specified. The acceptance criteria for spray pattern should include the shape (e.g., ellipsoid of relative uniform density) as well as the size of the pattern (e.g., no axis is greater than x millimeters and the ratio of the longest to the shortest axes should lie in a specified range, for example, 1.00 – 1.30). Data should be provided to demonstrate that the collection distance selected for the spray pattern test will provide the optimal discriminatory capability. Variability in the test can be reduced by the development of a sensitive detection procedure and by providing procedure-specific training to the analyst.

스프레이 패턴 시험 방법을 자세하게 제공하여, FDA 실험실이 재현할 수 있도록 해야 한다. 예를 들어 스프레이 패턴 평가 시에 노즐과 수집 표면 사이 스프레이 거리, 스프레이 패턴별 스프레이 횟수, 수집 표면의 위치와 방향(노즐 대비), 시각화 방법을 명기한다. 스프레이 패턴의 허용 기준에는 형태(예, 상대 균일 밀도의 타원체)와 패턴의 크기(예, x mL보다 큰 축이 없고, 단축 대비 장축의 비율이 지정 범위(예, 1.00 – 1.30) 이내여야 한다)가 포함되어야 한다. 스프레이 패턴 시험을 위해 선정한 수집 거리가 최적 식별 능력을 갖춘 것임을 증명하는 데이터가 있어야 한다. 민감한 검출 절차를 개발하고 절차 특이적인 교육 훈련을 실시하여 시험의 편차를 줄일 수 있다.

Acceptance testing for spray pattern on incoming pump lots can substitute for the release testing of spray pattern for the drug product, if justified (e.g., spray patterns from pumps with drug product formulation and with the proposed simulating media are the same). However, the acceptance criteria for spray pattern should be included in the drug product specification.

타당한 경우에는(예, 의약품 제제를 활용한 펌프의 스프레이 패턴과 예정 시뮬레이션 매체를 이용한 패턴이 동일한 경우) 입고 펌프 로트의 스프레이 패턴 시험으로, 의약품 승인 시험 시의 스프레이 패턴 시험을 대체할 수 있다. 그러나 완제의약품 규격에 스프레이 패턴 허용 기준을 포함시켜야 한다.

i. 드롭릿 크기 분포(Droplet Size Distribution)



For both suspension and solution nasal sprays, the specifications should include an appropriate control for the droplet size distribution (e.g., 3 to 4 cut-off values) of the delivered plume subsequent to spraying under specified experimental and instrumental conditions. If a laser diffraction method is used, droplet size distribution can be controlled in terms of ranges for the D10, D50, D90, span  $[(D90-D10)/D50]$ , and percentage of droplets less than 10  $\mu\text{m}$ . Appropriate and validated and/or calibrated droplet size analytical procedures should be described in sufficient detail to allow accurate assessment by Agency laboratories (e.g., apparatus and accessories, calculation theory, correction principles, software version, sample placement, laser trigger condition, measurement range, beam width).

현탁액 및 용액 비강 스프레이의 규격에는 지정 시험 조건 및 장치 조건에서 스프레이 이후 전달된 플룸의 드롭릿 크기 분포(예, 3~4 컷오프 값)에 대한 적절한 관리 항목이 포함되어야 한다. 레이저 회절 방법을 활용한다면, D10, D50, D90, 스펠  $[(D90-D10)/D50]$ , 10  $\mu\text{m}$  미만 드롭릿 백분율의 기준을 설정하여 드롭릿 크기 분포를 관리할 수 있다. 적절하고 밸리데이션 및/또는 교정된 드롭릿 크기 분석 방법을 충분히 자세하게 기술하여, FDA 시험 시설이 정확하게 평가할 수 있도록 한다(예, 장치 및 액세서리, 계산 방법, 교정 원리, 소프트웨어 버전, 검체 배열, 레이저 시작 조건, 측정 범위, 빔폭).

For solution nasal sprays, acceptance testing for droplet size distribution on incoming pump lots with placebo formulation can substitute for the release testing of droplet size distribution for the drug product, if justified (i.e., droplet size distributions from pumps with drug product formulation and with the placebo are the same). However, the acceptance criteria for droplet size distribution should be included in the drug product specification.

용액 비강 스프레이는 타당한 경우에(예, 의약품 제제를 활용한 펌프의 드롭릿 크기 분포와 위약을 이용한 것이 동일한 경우), 위약 제제를 이용한 입고 펌프 로트의 드롭릿 크기 분포 시험으로 완제의약품 승인 시험 시의 드롭릿 크기 분포 시험을 대체할 수 있다. 그러나 완제의약품 규격에 드롭릿 크기 분포 허용 기준을 포함시켜야 한다.

j. 입자 크기 분포(현탁액)(Particle Size Distribution (Suspensions))

For suspension nasal sprays, the specification should include tests and acceptance criteria for the particle size distribution of the drug substance particles in the formulation. The quantitative procedure should be appropriately validated, if feasible, in terms of its sensitivity and ability to detect shifts that may occur in the distribution.



제제의 원료의약품 입자 크기 분포 시험과 허용 기준을 현탁액 비강 스프레이 규격에 포함시켜야 한다. 정량 방법을 가능하면 적절하게 밸리데이션해야 한다. 이때 정량 방법의 민감도와 발생 가능한 분포 변화 감지 능력을 밸리데이션한다.

When examining formulations containing suspending agents in the presence of suspended drug substance, and it is demonstrated that the currently available technology cannot be acceptably validated, a qualitative and semiquantitative method for examination of drug and aggregated drug particle size distribution can be used. Supportive data, along with available validation information, should be submitted. For example, microscopic evaluation can be used and such an examination can provide information and data on the presence of large particles, changes in morphology of the drug substance particles, extent of agglomerates, and crystal growth.

현탁 원료의약품 존재 상태에서 현탁제를 함유한 제제를 검사할 때, 그리고 현재 활용 가능한 기술을 적절하게 밸리데이션할 수 없음이 증명될 때, 의약품과 응집 의약품 입자 크기 분포 검사를 위한 정량적 방법과 반정량적 방법을 활용할 수 있다. 밸리데이션 정보와 근거 데이터를 제출해야 한다. 예를 들어 현미경적 평가 방법을 이용할 수 있으며, 이런 검사를 통해 큰 입자의 존재, 원료의약품 입자의 형태 변화, 응집물의 정도, 결정 성장에 관한 정보와 데이터를 확보할 수 있다.

k. 미립자(Particulate Matter)

For both solution and suspension nasal sprays, there should be validated tests and associated acceptance criteria for particulate matter. Particulate matter can originate during manufacturing, from formulation components, and from the container and closure components. Levels of particulate matter in the drug product can increase with time, temperature, and stress. If stability data generated in support of the application demonstrate that levels of particulate matter do not increase with time, this can be sufficient to justify testing of this attribute only on batch release.

용액 및 현탁액 비강 스프레이인 경우에 밸리데이션된 미립자 시험과 허용 기준이 있어야 한다. 미립자는 제조 과정, 제제 성분, 용기 및 마개 자재에서 유래할 수 있다. 시간, 온도, 스트레스 조건에 따라 완제의약품의 미립자 수준이 증가할 수 있다. 신청 문서를 뒷받침하는 안정성 데이터를 통해 미립자가 시간 경과에 따라 증가하지 않음을 증명한다면, 이 특성 요소를 배치 출하 승인 단계에서만 시험하는 것의 타당성을 증명하는데 충분하다고 볼 수 있다.

l. 미생물 한도(Microbial Limits)

The microbial quality should be controlled by appropriate tests and acceptance criteria for total aerobic count, total yeast and mold count, and freedom from designated indicator organisms. For a description of this test, refer to the procedure in USP <61>. Furthermore, appropriate testing should show that the drug product does not support the growth of microorganisms and that microbiological quality is maintained throughout the expiration dating period.

총호기성생균수, 총진균수, 특정 지표 미생물 부정 시험과 허용 기준을 설정하여 미생물 품질을 관리해야 한다. 이 시험을 기술할 때는 USP <61>을 참조한다. 또한 의약품이 미생물 증식을 지지하지 않으며 미생물 품질이 유효 기간 전체에 걸쳐 유지됨을 적절한 시험을 통해 보여 주어야 한다.

m. 순함량(Net Content)

Nasal spray drug products should include acceptance criteria for net content of the formulation in the container. The net content of each test container should be in accordance with the release specification. For a description of this type of testing, refer to the procedure in USP Chapter <755> Minimum Fill.

비강 스프레이 의약품 규격에 용기의 제제 순함량에 대한 허용 기준이 포함되어야 한다. 각 시험 용기의 순함량은 출하 승인 규격에 부합해야 한다. 이 시험을 기술할 때는 USP <755> "최소 충전량"을 참조한다.

n. 중량 손실(안정성)(Weight Loss (Stability))

Nasal spray drug products should include acceptance criteria for weight loss on stability. Since storage orientation plays a role in assessment of the sealing characteristics of the container closure system, weight loss for the drug product stored in upright and inverted or upright and horizontal positions should be evaluated.

비강 스프레이 의약품의 중량 손실 허용 기준이 있어야 한다(안정성 시험). 보관 방향이 용기 마개 시스템의 밀봉 특성을 평가하는데 중요한 역할을 하므로, 똑바로 세운 것과 뒤집어 놓은 것 또는 똑바로 세운 것과 수평으로 놓은 의약품의 중량 손실을 평가한다.

o. 유출물(안정성)(Leachables (Stability))

The drug product should be evaluated for compounds that leach from elastomeric or plastic components of the container closure system. Examples of leachables are nitrosamines, monomers, plasticizers, accelerators, antioxidants, and vulcanizing agents. Refer to Glossary for definition of leachables and extractables. The development of validated analytical procedures to identify, monitor, and quantify leached components in the drug product should be done during investigational and/or development studies. These procedures can, in turn, be used for testing of the drug product throughout the expiration dating period. Appropriate acceptance criteria for the levels of leached compounds in the formulation should be established. For additional discussion, see the container closure system section of this guidance (section III.G). As stated in section III.G, if a correlation is established between levels of leachables in the drug product (through the shelf life or until an equilibrium is demonstrated) and the extractables of a drug product container and closure components, evaluation of leachables in future routine stability studies may not be needed. In general, the levels of extractables should be greater than the levels of leachables for the correlation to be considered valid.

용기 마개 시스템의 엘라스토머 또는 플라스틱 자재에서 유출되는 화합물을 평가해야 한다. 유출물의 예로는 니트로사민, 모노머, 가소제, 촉진제, 항산화제, 가황제가 있다. 유출물과 추출물의 의미는 용어 정의 부분을 참조한다. 연구 개발 단계에서 의약품에 존재하는 유출 성분의 확인, 모니터링, 정량을 위한 밸리데이션된 분석 방법을 개발한다. 이들 절차를 활용하여 유효 기간 동안 의약품을 시험할 수 있다. 제제의 유출 화합물 수준에 대한 허용 기준을 설정해야 한다. 자세한 사항은 이 문서의 용기 마개 시스템 섹션(III.G)을 참조한다. 섹션 III.G에서 설명한 바와 같이, 의약품의 유출물 수준(유효기간 동안 또는 평형 상태가 증명될 때까지)과 의약품 용기 및 마개 자재 추출물 사이의 상관 관계가 확립되면, 이후 안정성 시험 시에 유출물 평가를 하지 않을 수 있다. 일반적으로 추출물 수준이 유출물 수준보다 더 커야, 상관 관계가 유효하다고 간주된다.

p. pH

For both solution and suspension nasal sprays, the pH or apparent pH, as appropriate, of the formulation should be tested and an appropriate acceptance criterion established.

용액 및 현탁액 비강 스프레이 제제의 pH 또는 겉보기 pH를 시험하고 허용 기준을 적절하게 설정한다.

q. 삼투물농도(Osmolality)

For formulations containing an agent to control the tonicity or for products having a label claim regarding tonicity, the osmolality of the formulation should be tested and controlled at release with an appropriate procedure and acceptance criterion.

등장화제를 함유한 제제나 등장성 관련 표시 사항이 있는 제품인 경우에, 적절한 시험 방법과 허용 기준을 갖추고 출하 승인 단계에서 제제의 삼투물농도를 시험하고 관리해야 한다.

r. 점도(Viscosity)

For formulations containing an agent contributing to the viscosity, this parameter should be tested and controlled at release and on stability with an appropriate procedure and acceptance criterion.

점도에 기여하는 물질이 함유된 제제인 경우에, 적절한 방법과 허용 기준을 갖추고 출하 승인 단계와 안정성 시험 시에 이 파라미터를 시험하고 관리해야 한다.

2. 흡입 용액, 현탁액, 스프레이(Inhalation Solutions, Suspensions, and Sprays)

The following test parameters are recommended for inhalation solution, suspension, and spray drug products. Appropriate acceptance criteria and validated test procedures should be established for each test parameter. In general, the acceptance criteria should be reflective of the data obtained from the submitted batches (e.g., critical clinical, biobatch, primary stability, production). Certain tests performed during the manufacturing process (e.g., pH, osmolality, viscosity, net content) can substitute for the release testing if justified. However, the acceptance criteria should remain a part of the drug product specification.

흡입 용액, 현탁액, 스프레이 의약품인 경우에 다음과 같은 시험 파라미터가 권장된다. 적절한 허용 기준과 밸리데이션된 시험 절차를 시험 파라미터별로 확립한다. 일반적으로 허용 기준은 제출 배치(예, 핵심 임상 배치, 바이오배치, 기본 안정성 배치, 생산 배치)의 데이터를 반영하여 정한다. 타당한 경우에는 제조 공정 중에 실시하는 일부 시험(예, pH, 삼투물농도, 점도, 순함량)으로 출하 승인 시험을 대체할 수 있다. 그러나 허용 기준은 완제의약품 규격의 한 부분으로 유지되어야 한다.

a.       성상(Description)

See nasal sprays, section III.F.1.a.

비강 스프레이의 섹션 III.F.1.a를 참조한다.

b.       확인(Identification)

See nasal sprays, section III.F.1.b.

비강 스프레이의 섹션 III.F.1.b를 참조한다.

c.       함량(Assay)

See nasal sprays, section III.F.1.c. For a semipermeable container closure system, the potential for off-setting assay loss from degradation with apparent assay gain from evaporative effects should be considered. For unit dose inhalation solutions and suspensions, test results for content uniformity can be substituted for assay.

비강 스프레이의 섹션 III.F.1.c를 참조한다. 반투성 용기 마개 시스템인 경우에는 증발 효과에 의한 겉보기 함량 증가와 분해에 따른 함량 손실이 상쇄되어 나타날 가능성을 고려해야 한다. 단위 용량 흡입 용액 및 현탁액인 경우에는 함량 균일성 시험 결과로 함량 시험을 대체할 수 있다.

d.       불순물 및 분해산물(Impurities and Degradation Products)

See nasal sprays, section III.F.1.d.

비강 스프레이의 섹션 III.F.1.d를 참조한다.

e.       보존제 및 안정화제 함량(Preservatives and Stabilizing Excipients Assay)

If the use of preservatives or stabilizing excipients is justified (refer to section II.C), see nasal sprays, section III.F.1.e and section IV.L.

보존제 또는 안정화제 사용이 타당하다면(섹션 II.C 참조), 비강 스프레이의 섹션 III.F.1.e와 섹션 IV.L을 참조한다.

f.       무균(Sterility)

All aqueous-based oral inhalation solutions, suspensions, and spray drug products must be sterile (21 CFR 200.51), i.e., labeled as sterile and confirmed by testing. For test methodology, refer to USP <71> Sterility Tests.

모든 수성 경구 흡입 용액, 현탁액, 스프레이 의약품은 무균적이어야 한다(21 CFR 200.51). 즉 무균 상태를 라벨에 표시하고 시험을 통해 확인해야 한다. 시험 방법은 USP <71> "무균 시험"을 참조한다.

g. 미립자(Particulate Matter)

See nasal sprays, section III.F.1.k. The acceptance criteria should include limits for foreign particulate matter less than 10 micrometers ( $\mu\text{m}$ ), greater than 10  $\mu\text{m}$ , and greater than 25  $\mu\text{m}$ .

비강 스프레이의 섹션 III.F.1.k를 참조한다. 이물(10  $\mu\text{m}$  미만, 10  $\mu\text{m}$  초과, 25  $\mu\text{m}$  초과) 허용 기준을 정한다.

h. pH

See nasal sprays, section III.F.1.p.

비강 스프레이의 섹션 III.F.1.p를 참조한다.

i. 삼투물농도(Osmolality)

See nasal sprays, section III.F.1.q.

비강 스프레이의 섹션 III.F.1.q를 참조한다.

j. 순함량(Net Content)

See nasal sprays, section III.F.1.m.

비강 스프레이의 섹션 III.F.1.m을 참조한다.

k. 중량 손실(안정성)(Weight Loss (Stability))

Acceptance criteria for the weight loss of individual units on stability should be included for

inhalation drug products packaged in semipermeable container closure systems. The test is used to assess the moisture transmission properties of the container closure system and protective properties of a secondary packaging, when used.

반투성 용기 마개 시스템으로 포장한 흡입 의약품인 경우에 개별 제품의 중량 손실 허용 기준이 있어야 한다(안정성 시험). 용기 마개 시스템의 습기 투과 특성과 이차 포장을 하는 경우에는 이차 포장의 보호 특성을 평가하기 위한 것이다.

I. 유출물(안정성)(Leachables (Stability))

See nasal sprays, section III.F.1.o. Additionally, for inhalation solutions and suspensions packaged in semipermeable containers (e.g., low density polyethylene) with protective packaging or if the immediate containers are indirectly exposed to components of the packaging that include paper labels (for example, inks, paper, adhesives components), the levels of the leachables originating from the packaging, labels, or related materials should be determined. Refer to section III.G. Procedures used for these determinations should be validated and have suitable detection and quantitation limits for the potential leachables. The associated acceptance criteria for the leached compounds should be toxicologically qualified and documented. Refer to section III.G.

비강 스프레이의 섹션 III.F.1.o를 참조한다. 또한 반투성 용기(예, LDPE)와 보호 포장 자재로 포장한 흡입 용액 및 현탁액이나 직접 용기가 종이 라벨을 포함하는 포장 자재에 간접적으로 노출되는 경우에는(예, 잉크, 종이, 접착제 성분), 포장 자재, 라벨, 또는 관련 물품에서 유래하는 유출물의 수준을 분석해야 한다. 섹션 III.G를 참조한다. 이때의 분석 방법을 밸리데이션하며, 잠재 유출물에 대한 적합한 검출 및 정량 한계를 구비해야 한다. 유출 화합물의 허용 기준은 독성학적으로 적격성을 평가하고 문서화해야 한다. 섹션 III.G를 참조한다.

m. 입자 크기 분포(현탁액)(Particle Size Distribution (Suspensions))

See nasal sprays, section III.F.1.j.

비강 스프레이의 섹션 III.F.1.j를 참조한다.

n. 흡입 스프레이의 펌프 전달(Pump Delivery for Inhalation Sprays)

See nasal sprays, section III.F.1.f.

비강 스프레이의 섹션 III.F.1.f를 참조한다.

- o. 흡입 스프레이의 스프레이 함량 균일성(Spray Content Uniformity (SCU) for Inhalation Sprays)

The recommendations for acceptance criteria and tests for SCU from the actuator/mouthpiece of inhalation sprays under defined optimum test conditions are the same as for nasal sprays (refer to section III.F.1.g). Acceptance criteria and tests would apply to both device-metered (e.g., reservoir) and premetered (e.g., blisters) inhalation spray drug products. For device-metered inhalation spray drug products, the SCU should be established and monitored at the beginning and end of the labeled number of sprays.

지정 최적 시험 조건에서 흡입 스프레이 액추에이터/마우스피스에서 분사되는 스프레이 함량 균일성(SCU) 시험과 허용 기준 권고 사항은 비강 스프레이와 동일하다(섹션 III.F.1.g 참조). 허용 기준과 시험을 장치 정량(예, 저장 장치) 및 사전 정량(예, 블리스터) 흡입 스프레이 의약품 모두에 적용한다. 장치 정량 흡입 스프레이 의약품인 경우에 스프레이 초기와 표시 횟수 말기에 SCU를 확립하고 모니터링해야 한다.

In addition, the content uniformity of the premetered dose units should be controlled by separate test and acceptance criteria.

이외에도 사전 정량 제품의 함량 균일성을 별도 시험과 허용 기준으로 관리해야 한다.

- p. 흡입 스프레이의 플룸 기하 구조(Plume Geometry for Inhalation Sprays)

Characterization of plume geometry is important for evaluating the performance of inhalation sprays. The design of the device and the nature of the formulation are two characteristics that can affect the plume geometry.

플룸 기하 구조의 특성 분석은 흡입 스프레이의 성능 평가에 중요하다. 장치 디자인과 제제 특성이 플룸 기하 구조에 영향을 줄 수 있는 두 가지 요소이다.

Plume geometry can be evaluated by a variety of procedures (e.g., the time sequence sound-triggered high speed flash photography method, videotape recording and taking pictures of different frames). Photographs should be of high quality. The approaches used should allow monitoring the plume development to define the shape (e.g., two side views, at 90° to each other and relative to the axis of the plume) of the individual spray plume



over time.

다양한 방법으로 플룸 기하 구조를 평가할 수 있다(예, 시간 순서 음향 촉발식 고속 플래시 촬영 방법, 비디오테이프 녹화, 서로 다른 프레임의 사진 촬영). 고품질의 사진이어야 한다. 플룸 변화 상황을 모니터링하여 시간 경과에 따른 각 스프레이 플룸의 형태를 규정할 수 있는 방법이어야 한다(예, 양측 촬영, 서로 90°가 되게 촬영, 플룸의 축 방향으로 촬영).

The proposed test procedure for analysis of the geometry of a single spray plume should be provided in detail to allow its validation by Agency laboratories. For example, the procedure should indicate the visualization technique, the specified times (in microseconds) for visualization after spraying, and the examination orientations. The acceptance criteria for plume geometry should include limits that control the shape and size of the evolving spray plume (e.g., measurement after the specified elapsed times of the length, width, spray cone angle from two orientations). Variability in tests involving manual manipulations can be reduced by providing procedure-specific training to the analyst.

단일 스프레이 플룸의 기하 구조 분석을 위한 시험 방법을 상세하게 기술하여, FDA 시험 시설이 밸리데이션할 수 있도록 해야 한다. 예를 들어 시각화 기법, 분사 이후 시각화를 위한 지정 시간(마이크로초 단위), 조사 방향을 명시해야 한다. 스프레이 플룸의 크기와 형태를 관리하는 기준을 플룸 기하 구조 허용 기준에 포함시킨다(예, 지정 시간 경과 이후 두 방향의 스프레이 원추각, 넓이, 길이 측정). 절차 특이적인 교육 훈련을 실시하여, 수작업에 따른 시험 편차를 줄일 수 있다.

q. 흡입 스프레이의 입자/드롭릿 크기 분포(Particle/Droplet<sup>10</sup> Size Distribution for Inhalation Sprays)

The particle/droplet size distribution is a critical parameter, and its control is crucial for maintaining the quality of both solution and suspension formulated inhalation spray drug products. This parameter is dependent on both the formulation and the container closure system. The optimum aerodynamic particle/droplet size distribution for most oral inhalation products has generally been recognized as being in the range of 1 to 5  $\mu\text{m}$ .

입자/드롭릿 크기 분포는 중요한 파라미터이며, 입자/드롭릿 크기 분포 관리는 용액 및

<sup>10</sup> The term particle/droplet refers to a combination of droplets and particles or droplets alone, depending on the formulation and conditions of measurement.

입자/드롭릿은 측정 조건과 제제에 따라 드롭릿과 입자의 조합 또는 드롭릿을 의미한다.

현탁액 흡입 스프레이 의약품의 품질 유지에 매우 중요하다. 이 파라미터는 제제와 용기 마개 시스템과 관련이 있다. 대다수 경구 흡입 제품은 1 – 5  $\mu\text{m}$  범위가 최적의 공기 역학적 입자/드롭릿 크기 분포로 인정된다.

From a pharmaceutical viewpoint, the aerodynamic particle/droplet size distribution of the outgoing spray is one of the most important parameters for an inhalation product. The measurement of the aerodynamic size distribution is influenced by the characteristics of the spray (e.g., shape, velocity) and is not solely determined by the size of the individual droplets/particles initially present in the spray plume.

약학적 관점에서 배출 스프레이의 공기역학적 입자/드롭릿 크기 분포는 흡입 제품의 가장 중요한 파라미터 가운데 하나이다. 공기 역학적 크기 분포 측정은 스프레이의 특성(예, 형태, 속도)에 의해 영향을 받으며, 스프레이 플룸의 초기 드롭릿/입자 크기에 의해서만 결정되는 것은 아니다.

A multistage cascade impactor fractionates and collects droplets/particles of the formulation by aerodynamic diameter through serial multistage impactions. Such a device with all associated accessories should allow determination of a size distribution throughout the whole dose including, in particular, the small particle/droplet size fraction of the dose. It also provides information that allows the complete mass balance of the total labeled dose to be determined. However, to minimize distortions and to ensure reproducibility, it is important to specify certain conditions such as information on the calibration of the equipment, flow rate, duration, size and shape of the expansion chamber or inlet stem, and the procedure, accessories, and adapter that introduce the inhalation spray into a specified impactor. These important parameters should be selected to obtain a complete profile of the dose. The rationale and documentation for selection of the above parameters should be presented. When multiple cascade impactors of the same design are used, data should be provided to demonstrate comparability between impactor units.

다단 캐스케이드 임팩터는 일련의 다단 임팩션을 통해 공기역학적 직경의 제제 드롭릿/입자를 분획하고 수집한다. 모든 관련 액세서리를 구비한 이와 같은 장치는, 특히 작은 입자/드롭릿 크기 분획을 포함하여, 전체 투여 용량에 걸쳐 크기 분포를 측정할 수 있어야 한다. 또한 전체 표시 용량의 완전한 물질 수지를 평가할 수 있는 정보가 확보되어야 한다. 그러나 왜곡을 최소화하고 재현성을 보장하기 위하여, 설비 교정 정보, 유량, 기간, 팽창 챔버 또는 인렛 스템의 크기와 형태, 그리고 흡입 스프레이를 지정 임팩터로 유입하는 절차, 액세서리, 어댑터 등 조건을 지정하는 것이 중요하다. 이러한 중요

파라미터를 완전한 투여 용량 프로파일을 확보할 수 있게 선정한다. 상기 파라미터의 선정 근거와 관련 문서를 제시한다. 동일한 디자인의 캐스케이드 임팩터를 여러 개 사용한다면, 임팩터 장치의 동등성을 증명하는 데이터가 있어야 한다.

The number of sprays used to determine particle/droplet size distribution by multistage cascade impactor should be kept to the minimum justified by the sensitivity of the analytical procedure used to quantitate the deposited drug substance. The amount of drug substance deposited on the critical stages of the cascade impactor should be sufficient for reliable assay, but not so excessive as to bias the results by masking individual spray variation.

다단 캐스케이드 임팩터로 입자/드롭릿 크기 분포를 분석하는데 사용하는 스프레이의 수는, 축적된 원료의약품의 정량하는데 적용하는 분석 절차의 민감성을 고려하여 타당하다고 판단되는 최소 수준으로 한다. 캐스케이드 임팩터의 중요 스테이지에 축적된 원료의약품의 양은 신뢰할 수 있는 함량 분석에 충분해야 하지만, 각 스프레이의 편차를 가려 결과의 편향성을 유발할 수 있을 정도로 과도해서는 안 된다.

The aerodynamic particle/droplet size distribution analysis and the mass balance obtained (drug substance deposited on surfaces from the mouthpiece to the cascade impactor filter) should be reported. The total mass of drug collected on all stages and accessories is recommended to be between 85 and 115 percent of label claim on a per spray basis. If the procedure is based on a single actuation determination, then the range can be broadened to reflect the limits allowed for an individual actuation. At the time of application submission, data for the mass amount of drug substance found on each accessory and each of the various stages of the cascade impactor should be reported. In addition, data can also be presented in terms of the percentage of the mass found on the various stages and accessories relative to the label claim.

공기 역학적 입자/드롭릿 크기 분포 분석 및 물질 수지(마우스피스에서 캐스케이드 임팩터 필터까지의 표면에 축적된 원료의약품)를 보고한다. 모든 스테이지와 액세서리에서 수집된 약물의 총량은 스프레이당 표시량의 85 ~ 115%인 것이 바람직하다. 단일 액추에이션 방식으로 분석하는 경우에는, 각 액추에이션의 허용 한도를 반영해 범위를 넓힐 수도 있다. 신청 문서 제출 시에 캐스케이드 임팩터의 스테이지 각각과 액세서리에서 발견된 원료의약품의 양에 관한 데이터도 보고한다. 이외에도 각종 스테이지와 액세서리에서 발견된 양을 표시량 대비 백분율로 정리하여 제시할 수 있다.

Acceptance criteria expressed in terms of mass median aerodynamic diameter (MMAD) and

geometric standard deviation (GSD) alone, as well as in terms of respirable fraction or respirable dose are not considered adequate to characterize the particle/droplet size distribution of the whole dose. Acceptance criteria can be proposed in terms of mass amount of drug substance found on appropriate groupings of stages and/or accessories. However, if this approach is used, at a minimum there should be three to four groupings to ensure future batch-to-batch consistency of the particle/droplet size distribution.

MMAD 및 GSD와 호흡 가능 분획 또는 호흡 가능 용량으로 표현된 허용 기준은 전체 투여 용량의 입자/드롭릿 크기 분포를 평가하는데 적절하다고 볼 수 없다. 적절한 액세서리 및/또는 스테이지 그룹에서 발견된 원료의약품의 양으로 허용 기준을 제시할 수 있다. 그러나 이 방식을 채택하는 경우에는, 입자/드롭릿 크기 분포의 배치간 일관성 보장을 위해 최소한 3~4개 그룹을 대상으로 해야 한다.

Inhalation spray drug products can vary widely in design and mode of operation. These differences can lead to particle/droplet size distribution properties that are unique for the drug product and that cannot be characterized by cascade impaction alone. Under such conditions, a complementary validated measurement procedure should be used (e.g., light scattering, time-of-flight) for a more definitive delineation of the critical particle/droplet size distribution parameter and assurance of batch-to-batch reproducibility for inhalation spray drug products. For these complementary procedures, it is crucial that instrumental and operational parameters (e.g., apparatus and accessories, calculation theory, correction principles, software version, sample placement, laser trigger condition, measurement range, beam width) be defined accurately and with sufficient detail for Agency laboratories to assess the adequacy of the methodology. The associated specifications should control the particle/droplet size distribution (e.g., three to four size ranges<sup>11</sup>) of the delivered plume subsequent to spraying under specified experimental and instrumental conditions.

흡입 스프레이 의약품은 디자인과 작동 방식이 다양할 수 있다. 이러한 차이로 인하여 의약품별로 고유한 입자/드롭릿 크기 분포가 발생하며, 캐스케이드 임팩션만으로 특성 분석이 불가능할 수 있다. 이런 경우에는 중요 입자/드롭릿 크기 분포 파라미터를 더 확정적으로 분석하고 흡입 스프레이 의약품의 배치간 재현성 보증을 위하여, 밸리데이션된 측정 방법을 보완적으로 사용해야 한다(예, 광분산, TOF). 이들 보완 절차와 관련하여 장치 파라미터와 운전 파라미터(예, 장치 및 액세서리, 계산 원리, 교정 원리, 소프트웨어 버전, 검체 배열, 레이저 시작 조건, 측정 범위, 빔폭)를 정확하게 규정하고 충분히 자세히

<sup>11</sup> Size ranges such as D10, D50, D90, and span  $((D90 - D10)/D50)$ .  
D10, D50, D90, 스펠 $[(D90-D10)/D50]$  등 크기 범위.

기술하여 FDA 시험 시설이 그 방법의 적절성을 평가할 수 있도록 하는 것이 중요하다. 지정 시험 조건과 장치 조건에서 스프레이 이후 전달된 플룸의 입자/드롭릿 크기 분포(예, 3 ~ 4개 크기 범위)를 관리할 수 있는 규격을 설정한다.

#### G. 용기 마감 시스템(Container Closure Systems)

This subsection applies to container closure systems for nasal spray and inhalation solution, suspension, and spray drug products. For these drug products, the container closure system consists of the container, closure, pump, and any protective packaging, if applicable. Comments below apply to all product types unless otherwise specified. Comments pertaining to pumps apply to both nasal and inhalation spray drug products. In this guidance the word pump refers to all components that are responsible for metering, atomization, and delivery of the formulation to the patient. A properly performing pump should repeatedly spray discrete, accurate, small doses of the formulation in the desired physical form.

비강 스프레이 및 흡입 용액, 현탁액, 스프레이 의약품의 용기 마감 시스템을 설명한다. 이들 의약품의 용기 마감 시스템은 용기, 마감, 펌프, 기타 보호 포장으로 구성된다. 별도로 지정하지 않으면, 아래 항목이 모든 제품 유형에 적용된다. 펌프와 관련된 사항은 비강 및 흡입 스프레이 의약품 모두에 적용된다. 이 문서에서 "펌프"는 제제의 정량, 분무, 전달을 책임지는 모든 컴포넌트를 의미한다. 바람직한 원하는 물리적 형태로 뚜렷이 구분되는 정확한 소용량의 제제를 반복적으로 분무할 수 있어야 적절한 성능을 갖춘 펌프라 할 수 있다.

The administered dose of nasal and inhalation spray drug products is directly dependent on the design, reproducibility, and performance characteristics of the container closure system. The selection of a suitable pump for a given set of formulation characteristics (e.g., viscosity, density, surface tension, rheological properties) is of paramount importance for the correct performance of the pump and, ultimately, the drug product. Actuation parameters (e.g., force, speed, hold and return times) should also be considered when selecting the pump. Moreover, the design (e.g., number and dimensions of inlet channels, swirl chambers) and performance of the pump, as well as the compatibility of the pump, container, and closure with formulation components, should be thoroughly investigated and established before initiating critical clinical, bioequivalence, and primary stability studies. The device should be designed to prevent partial metering of the formulation when used according to the patient

instructions for use. The use of some type of actuation counting mechanism for multidose drug products is encouraged to promote patient compliance. If the device includes electronic components that can affect the performance or reliability of the drug product, the applicant should refer to the applicable recommendations outlined in the appropriate guidances from the Center for Devices and Radiological Health (CDRH)<sup>12</sup>.

비강 및 흡입 스프레이 의약품의 투여 용량은 용기 마개 시스템의 디자인, 재현성, 성능 특성과 직접적인 관련이 있다. 특정 제제 특성(예, 점도, 밀도, 표면 장력, 유동학적 특성)에 적합한 펌프를 선정하는 것이, 펌프와 궁극적으로는 의약품의 정확한 성능에 매우 중요하다. 펌프를 선정할 때는 액추에이션 파라미터(예, 힘, 속도, 유지 및 복귀 시간)도 고려해야 한다. 또한 제제 성분과 펌프, 용기, 마개의 조화성, 그리고 펌프 성능 및 디자인(예, 인릿 채널의 수와 크기, 스왈 챔버)을 핵심 임상, 생물학적동등성, 기본 안정성 시험을 시작하기 전에 철저하게 조사하고 확립해야 한다. 환자 사용 설명서에 따라 사용할 때, 제제의 부분적 정량을 방지할 수 있도록 장치를 설계해야 한다. 다용량 의약품인 경우에는 환자의 올바른 사용을 촉진하기 위하여 액추에이션 카운팅 메커니즘을 구비하는 것이 권장된다. 의약품 신뢰성 또는 성능에 영향을 줄 수 있는 전자 컴포넌트가 포함된 장치인 경우, CDRH의 해당 가이드라인에 기술된 권고 사항을 참조한다.

For device-metered nasal or inhalation spray drug products designed for use with replaceable reservoirs, the device should be specific for the intended formulation reservoir only and should not allow use of an alternate reservoir that contains a different formulation. It is also recommended that a mechanism that would prevent unintentional multiple dosing be included, if applicable.

교체형 저장 장치를 사용하도록 설계된 장치 정량 비강 또는 흡입 스프레이 의약품인 경우, 장치는 예정 제제 저장 장치에 특이적인 것이어야 하며, 다른 제제가 들어 있는 다른 저장 장치를 사용할 수 없어야 한다. 또한 우발적으로 여러 차례 투여하지 못하게 하는

<sup>12</sup> Contact CDRH for additional guidance and copies of (1) Reviewer Guidance for Premarket Notification Submissions (November 1993), Anesthesiology and Respiratory Devices Branch, Division of Cardiovascular, Respiratory, and Neurological Devices and (2) Reviewer Guidance for Computer Controlled Medical Devices Undergoing 510(K) Review (August 1991).

(1) 시판전 신고 문서 심사 가이드라인(1993년 11월, Anesthesiology & Respiratory Devices Branch, Division of Cardiovascular, Respiratory, & Neurological Devices)과 (2) 510(k) 심사 대상 컴퓨터 제어 의료기기 심사 가이드라인(1991년 8월) 사본과 다른 가이드라인이 필요하면 CDRH에 문의한다.

메커니즘을 갖추는 것이 권장된다.

The composition and quality of the materials used in the manufacture of the container closure system components should be carefully selected. For safety considerations, materials should be chosen that minimize or eliminate leachables without compromising the integrity or the performance of the drug product.

용기 마개 시스템 컴포넌트 제조에 사용되는 물품의 조성과 품질을 신중하게 선정한다. 안전성을 고려하여 의약품 성능이나 완전성을 훼손하지 않으면서 유출물을 최소화하거나 배제할 수 있는 것을 선정해야 한다.

The identity and concentration of recurring leachables in the drug product or placebo formulation (i.e., drug product formulation without drug substance) should be determined through the end of the drug product's shelf life. If possible, the results should be correlated with the extractables profiles of the container closure components determined under the various control extraction study conditions. Evaluation of leachables in the drug product formulation in future routine stability studies may not be needed when such a correlation exists. In general, the levels of extractables should be greater than the levels of leachables for the correlation to be considered valid. For ANDAs, the applicant can compare the extraction profiles of the container and closure components with the leachables profiles of the drug product (or placebo) after storage under accelerated stability conditions for 3 months. If equilibrium is not reached by 3 months, real-time long-term data should be used to establish an appropriate expiration dating period. A commitment should be provided to confirm the results for the drug product (or placebo) on initial production stability batches at or near expiry. If the compared results are within the applicant's acceptance criteria but there are qualitative differences, the results should be discussed with the responsible review division.

의약품이나 위약 제제(즉, 원료의약품이 없는 완제의약품 제제)에 반복적으로 발생하는 유출물의 종류와 농도를 의약품 유효기간 말기까지 조사한다. 가능하면 다양한 관리 추출 시험 조건에서 확인된 용기 마개 컴포넌트의 추출물 프로파일과 연계하여 결과를 분석한다. 그와 같은 상관 관계가 존재한다면, 추후 안정성 시험 시에 의약품 제제의 유출물 평가가 필요하지 않을 수 있다. 일반적으로 추출물 수준이 유출물보다 더 커야, 상관 관계가 유효하다고 볼 수 있다. ANDA 신청업체는 용기 및 마개 컴포넌트의 추출물 프로파일과, 가속 안정성 조건에서 3개월간 보관한 의약품(또는 위약)의 유출물 프로파일을 비교할 수 있다. 3개월까지도 평형 상태에 도달하지 않으면, 실시간 장기 데이터를 활용하여



유효기간을 설정해야 한다. 초기 생산 배치를 유효기간 시점까지 평가하여 의약품(또는 위약)의 결과를 확인하겠다는 서약을 제공해야 한다. 비교 결과가 신청업체의 허용 기준 이내이나 정성적 차이가 있다면, 결과를 해당 심사 부서와 협의해야 한다.

Relevant information (see below) should be provided on the characteristics of each of the critical components of the container closure system to ensure its suitability for manufacturing the drug product. Information should also be provided on acceptance criteria, test procedures, and analytical sampling plans (i.e., number of samples tested, individual or composite samples specified, number of replicate analyses per sample) for the critical components. Critical components are defined as (1) those that contact the patient (mouth or nose) or the formulation, (2) those that affect the mechanics of the overall performance of the device, or (3) any protective packaging. For additional information on container closure systems, refer to FDA's guidance for industry on Container Closure Systems for packaging Human Drugs and Biologics (May 1999).

의약품 제조에 적합함을 보증하기 위하여, 용기 마개 시스템의 중요 컴포넌트 각각의 특성에 관한 관련 정보(아래 참조)를 제공해야 한다. 또한 중요 컴포넌트의 허용 기준, 시험 방법, 검체 채취 계획(즉, 검체의 수, 개별 검체 또는 혼합 검체, 검체별 분석 횟수)에 관한 정보를 제공해야 한다. 중요 컴포넌트는 (1) 환자(입 또는 코)나 제제와 접촉하는 것, (2) 장치의 전반적인 성능 역학에 영향을 주는 것, 또는 (3) 보호 포장 자재를 의미한다. 용기 마개 시스템에 관한 자세한 사항은, FDA 가이드 문서 "사람 의약품 및 생물학적제제 포장용 용기 마개 시스템(1999년 5월)"을 참조한다.

The following information should be included in the application. Reference to information in Drug Master Files (DMFs) for container, closure, and pump information is acceptable if the DMF holder provides written authorization that includes specific reference (e.g., submission date, page number, item name and unique identifier) to the pertinent and up-to-date information (21 CFR 314.420(d)). However, CDER recommends that, at a minimum, the information identified below (with asterisks) be included in the application so that the applicant can ensure continued product quality with respect to the container closure system. 다음 정보가 신청 문서에 포함되어야 한다. DMF 보유자가 관련 최신 정보에 대한 특정 참고 정보(예, 제출 일자, 페이지 번호, 항목 번호, 고유 식별 부호)를 포함한 동의서를 제공한 경우에는, 용기, 마개, 펌프에 관한 DMF의 정보를 참고하도록 하는 것도 가능하다(21 CFR 314.420(d)). 그러나 용기 마개 시스템과 관련하여 신청업체가 지속적인 제품 품질을 보장할 수 있도록, 최소한 아래의 정보(별표)를 신청 문서에 포함시킬 것을

CDER은 권고한다.

- Fabricators of the container, closure, and the assembled pump\*  
용기, 마개, 조립 펌프 제작업체\*
- Fabricators for each part of the pump  
각 펌프 부품 제작업체
- Unique identifiers for different parts of the pump  
여러 펌프 부품의 고유 식별 정보
- Unique identifiers of the container, closure, and the assembled pump\*  
용기, 마개, 조립 펌프의 고유 식별 정보\*
- Engineering drawings of the container, closure, and pump components  
용기, 마개, 펌프 컴포넌트의 엔지니어링 도면
- Precise dimensional measurements of the container, closure, pump, and pump components\*  
용기, 마개, 펌프, 펌프 컴포넌트의 정밀한 치수 정보\*
- Composition and quality of materials of the container, closure, and pump components\*  
용기, 마개, 펌프 컴포넌트 재질 조성 및 품질\*
- Control extraction methods and data for elastomeric and plastic components\*  
엘라스토머 및 플라스틱 컴포넌트의 관리 추출 방법 및 데이터\*
- Toxicological evaluation of extractables\*  
추출물의 독성학적 평가\*
- Acceptance criteria, test procedures, and analytical sampling plans\*  
허용 기준, 시험 방법, 검체 채취 계획\*

- Physicochemical parameters and dimensional measurements of the container, closure, and pump components\*  
용기, 마개, 펌프 컴포넌트의 이화학적 파라미터 및 치수 측정\*
- Qualitative and quantitative extractable profiles from the container, closure, and pump components\*  
용기, 마개, 펌프 컴포넌트의 정량적/정성적 추출물 프로파일
- Performance characteristics of the pump\*  
펌프 성능 특성\*

Additional information on select topics is provided below.

특정 주제별로 설명하면 아래와 같다.

1. 제작업체, 화학적 조성, 물리적 치수(Fabricator, Chemical Composition, and Physical Dimensions)

The fabricator, chemical composition (e.g., resins, additives, colorants, adhesives, inks), and physical dimensions of each component and the assembled pump should be specified. The composition of the container, closure, coating material (if applicable), and individual pump components should be provided. For the materials used in fabrication of the critical components of the container closure system, specific citations should be made, where applicable, to the indirect food additive regulations in Title 21 of the Code of Federal Regulations. The dimensional measurements of metering pump components should be held to very tight tolerances through precision measurements. The applicant can rely on the certificate of analysis for the dimensional controls for the individual pump components for each incoming shipment of assembled pumps. Devices with unique or new delivery mechanisms should be accompanied by a description and drawings that clarify the device operation. Moreover, it is recommended that assembled and disassembled components of the container closure system for all drug products be available, if requested by the Agency, to facilitate the review process.

각 컴포넌트 및 조립 펌프의 제작업체, 화학적 조성(예, 레진, 첨가제, 착색제, 접착제, 잉크), 물리적 치수를 규정해야 한다. 용기, 마개, 코팅 자재(해당되는 경우), 각 펌프 컴포넌트의 조성을 기술한다. 용기 마개 시스템 중요 컴포넌트의 제작에 사용되는 물품에 대하여,

해당되는 경우에 21 CFR의 간접 식품 첨가제 규정을 구체적으로 인용한다. 정량 펌프 컴포넌트의 치수 측정 결과는 정밀한 측정을 통하여 매우 엄격하게 정한 허용치 이내여야 한다. 신청업체는 조립 펌프 입고 시에 성적서에 명기된 치수 정보를 활용하여 각 펌프 컴포넌트의 치수를 관리할 수 있다. 독특하거나 새로운 전달 메커니즘을 갖춘 장치인 경우에는 장치 작동에 관한 사항을 명확히 기술하고 도면을 제공해야 한다. 또한 FDA가 요청하는 경우에는 모든 의약품의 용기 마개 시스템을 구성하는 조립 및 분해 컴포넌트를 제공하여 심사가 원활하게 진행될 수 있도록 하는 것이 바람직하다.

## 2. 관리 추출 시험(Control Extraction Studies)

The purpose of the control extraction study is to define quantitative extractable profiles for elastomeric or plastic packaging components under specified test conditions and to establish an acceptance criterion for each of the extractables from the container, closure, and critical components of the pump used for the submitted batches (e.g., critical clinical, preclinical, biobatch, primary stability, production). For critical components that affect the mechanics of the overall performance of the device but do not contact either the patient (mouth or nose) or the formulation, a qualitative approach for control of the extractable profile may suffice. The extractable profiles of the specified container, closure, and pump components should be established and documented under defined experimental conditions. The documentation should include the sample size, type and amount of solvents, temperature, duration, extraction procedures, analysis procedures, and data. Solvents of various polarities should be used for initial determination of the profiles (e.g., water and appropriate organic solvents).

관리 추출 시험의 목적은 지정 시험 조건에서 엘라스토머 또는 플라스틱 포장 자재의 정량적 추출물 프로파일을 규명하고, 제출 배치(예, 핵심 임상 배치, 전임상 배치, 바이오배치, 기본 안정성 배치, 생산 배치)에 사용된 펌프의 중요 컴포넌트와 용기, 마개에서 추출되는 물질 각각에 대한 허용 기준을 설정하는 것이다. 장치의 전반적인 성능 역학에 영향을 주지만 환자(입 또는 코)나 제제와 접촉하지 않는 중요 컴포넌트인 경우, 추출물 프로파일의 정성적 관리 방식이면 충분할 수 있다. 지정 용기, 마개, 펌프 컴포넌트의 추출물 프로파일을 지정 시험 조건에서 확립하고 문서화한다. 이때 검체 규모, 용매의 종류와 양, 온도, 기간, 추출 방법, 분석 방법, 데이터를 포함해 문서화한다. 최초 프로파일 평가 시에 다양한 극성의 용매를 사용한다(예, 물과 적절한 유기 용매).

Extraction studies should be performed, and the profile of each extract should be evaluated

both analytically and toxicologically. The application should provide adequate analytical information, obtained using a variety or combination of procedures (e.g., chromatography with mass spectroscopy), to identify and quantify each extractable and establish appropriate acceptance criteria. A toxicological evaluation should be made of the extractables from the container, closure, and critical pump components, and the results submitted in the application. For critical components that only affect the mechanics of the overall performance of the pump, a toxicological evaluation of extractables is not necessary. The appraisal should include appropriate in vitro and in vivo tests and can also be supported by applicable citations and additional safety data. The results of USP Biological Reactivity Tests (USP <87> and <88>) should be submitted. A rationale, based on available toxicological information, should be provided to support acceptance criteria for components in terms of the extractable profiles. Special attention should be paid to elastomeric components because of the potential for release of additional leachables (e.g., PNAs (polynuclear aromatics), nitrosamines, vulcanization accelerators) into the formulation, which can alter the toxicological profile of the drug product. Since some extractables may be carcinogenic, appropriate risk assessment models may be warranted to establish acceptance criteria. Applicants are encouraged to contact the responsible review division for further guidance.

추출 시험을 실시하고 각 추출물의 프로파일을 분석적/독성학적으로 평가한다. 각 추출물을 확인하고 정량하며 적절한 허용 기준을 설정하기 위하여, 다양한 방법으로 또는 여러 방법을 조합하여(예, 크로마토그래피 + MS) 확보한 분석 정보를 신청 문서에 기술한다. 용기, 마개, 중요 펌프 컴포넌트에서 발생한 추출물의 독성학적 평가를 실시하고, 평가 결과를 신청 문서에 기술한다. 펌프의 전반적인 성능 역학에만 영향을 주는 중요 컴포넌트인 경우에는 추출물의 독성학적 평가가 필요하지 않다. 적절한 체내 및 체외 시험을 통해 평가를 실시하며, 관련 참고 자료와 추가적인 안전성 데이터로 뒷받침할 수 있다. USP "생물학적 반응성 시험"(USP <87>과 <88>) 결과를 제출한다. 활용 가능한 독성학적 정보에 근거하여, 추출물 프로파일 측면에서 컴포넌트의 허용 기준에 대한 근거를 제출한다. 엘라스토머 컴포넌트에 특히 주의를 기울여야 하는데, 이러한 컴포넌트는 추가적인 유출물(예, PNA, 니트로사민, 가황 촉진제)을 제제로 방출하여 의약품의 독성학적 프로파일을 변화시킬 수 있기 때문이다. 일부 추출물은 발암성일 수 있으므로, 적절한 리스크 평가 모델을 활용하여 허용 기준을 확립할 필요도 있다. 자세한 사항은 해당 심사 부서에 문의하는 것이 권장된다.

### 3. 정기 추출(Routine Extraction)

Based on the analytical and toxicological evaluation of the extractables from the control extraction studies, the applicant should establish discriminatory test procedures and set appropriate acceptance criteria for the extractable profiles for routine testing for each critical component of the container closure system. This testing will provide continued assurance of the batch-to-batch consistency of the composition and purity of the container and closure components. An extraction test should be performed on every incoming component batch using water and other suitable solvents selected from the control extraction studies, to determine the individual and total extractables. For nasal spray drug products, if the level of extractables for each component is relatively low, it may be appropriate to establish a limit only for the total weight of extractables from each individual critical component.

관리 추출 시험에서 실시한 추출물의 분석적/독성학적 평가 결과에 근거하여, 신청업체는 변별력을 갖춘 시험 방법을 개발하고 추출물 프로파일에 대하여 적절한 허용 기준을 설정해, 용기 마개 시스템의 중요 컴포넌트 각각에 대하여 정기 시험을 실시한다. 이 시험을 통해 용기 마개 컴포넌트의 조성도와 순도가 배치별로 일관됨을 지속적으로 보증할 수 있다. 관리 추출 시험을 통해 선정한 물과 기타 적합한 용매를 사용해 매 입고 컴포넌트에 대하여 추출 시험을 실시하여 개별 추출물과 총 추출물을 분석한다. 비강 스프레이 의약품인 경우에 각 컴포넌트의 추출물 수준이 상대적으로 낮다면, 각 중요 컴포넌트에 대하여 총 추출물 양에 대한 기준만 설정할 수도 있다.

If a correlation is established between the extractables from the raw materials used for fabrication of the container and closure components and those emanating from the molded components, and assurance is provided that no additional additives are introduced during the fabrication process, then routine extraction studies can be performed on each raw material batch, with a reduced testing schedule of individual component batches.

용기 마개 컴포넌트의 제작에 사용된 원료에서 유래한 추출물과 성형 컴포넌트에서 유래한 추출물 사이의 상관 관계가 확립되고 제작 중에 첨가제가 추가로 투입되지 않음이 보증되면, 각 컴포넌트 배치의 시험 스케줄을 축소하고 각 원료 배치의 정기 추출 시험을 실시할 수 있다.

Test procedures and analytical sampling plans (i.e., number of samples tested, individual or composite samples specified, number of replicate analyses per sample) should be provided. The specificity, linearity, range, accuracy, precision, detection limit, quantitation limit, and robustness of the proposed validated test procedures, including system suitability testing, should be documented with proper standards during validation in the control extraction

studies.<sup>13</sup>

시험 방법과 검체 채취 계획(즉, 검체 수, 개별 또는 혼합 검체, 검체별 분석 횟수)을 제출해야 한다. 밸리데이션된 예정 시험 방법의 특이성, 직선성, 범위, 정확성, 정밀성, 검출 한계, 정량 한계, 완건성(시스템 적합성 시험 포함)을, 관리 추출 시험 시의 밸리데이션 과정에서 적절한 표준을 활용해 평가하고 문서화한다.

#### 4. 허용 기준(Acceptance Criteria)

The application should include specifications for the container, closure, each component of the pump, the assembled pump, labels, adhesives, ink, and protective packaging, as applicable. The specifications should include dimensional measurements, particulate matter, physicochemical parameters, and individual and total extractables as outlined above in #3 under the discussion of the routine extraction studies. In addition, the specifications should include performance attributes of the pump (e.g., functionality, pump or spray weight delivery, particle/droplet size distribution, spray pattern, minimum actuation force to achieve desired spray characteristics). Data should be collected using defined actuation parameters (e.g., force, speed, hold and return times). All proposed acceptance criteria should reflect the test results of the pumps used in the submitted drug product batches (e.g., critical clinical, primary stability, biobatch, and production batches, all using same pumps). If the information outlined above is generated by the pump manufacturer through authorized

<sup>13</sup> Guidance relating to validation of analytical procedures is available in the ICH guidances (Q2A) Text on Validation of Analytical Procedures (March 1995) and Q2B Validation of Analytical Procedures: Methodology (November 1996) and CDER's guidance on Submitting Samples and Analytical Data for Methods Validation (February 1987). CDER's 1987 guidance will be superseded by the guidance on Analytical Procedures and Methods Validation, when finalized. A notice of availability for a draft version of this guidance published in the Federal Register on August 30, 2000 (65 FR 52776).

분석 방법 밸리데이션과 관련된 가이드라인은 ICH 가이드라인 "Q2A 분석 절차 밸리데이션: 본문"(1995년 3월)과 "Q2B 분석 절차 밸리데이션: 방법(1996년 11월)", CDER의 "분석 방법 밸리데이션을 위한 검체 및 분석 데이터 제출 가이드라인"(1987년 2월)을 참조한다. CDER의 1987년 가이드라인은 "분석 절차 및 분석 방법 밸리데이션 가이드라인"이 마무리되면, 이 문서로 대체된다. 2000년 8월 30일 연방 공보(65 FR 52776)에 게재된 이 가이드 문서 초안 공고 참조.



DMFs and is reported by certificate of analysis, applicants should also develop or have access to the analytical and other procedures to verify the reliability of the supplier's test results at appropriate intervals (21 CFR 211.84).

용기, 마개, 각 펌프 컴포넌트, 조립 펌프, 라벨, 접착제, 잉크, 보호 포장의 규격을 신청 문서에 포함시켜야 한다. 상기 #3의 정기 추출 시험에서 설명한 바와 같이, 개별 추출물과 총 추출물, 이화학적 파라미터, 미립자, 치수 측정이 규격에 포함되어야 한다. 이외에도 펌프의 성능 특성 항목(예, 기능성, 펌프 또는 스프레이 중량 전달, 입자/드롭릿 크기 분포, 스프레이 패턴, 바람직한 스프레이 특성 확보를 위한 최소 액추에이션 힘)이 규격에 포함되어야 한다. 지정 액추에이션 파라미터(예, 힘, 스피드, 유지 및 복귀 시간)를 활용하여 데이터를 수집한다. 모든 예정 허용 기준은 제출 의약품 배치(예, 핵심 임상 배치, 기본 안전성 배치, 바이오배치, 생산 배치, 모두 동일 펌프를 사용한 것)에 사용된 펌프의 시험 결과를 반영한 것이어야 한다. 위에 제시된 정보를 DMF를 통해 펌프 제작업체가 생산하고 COA로 보고한다면, 신청업체는 공급업체 시험 결과의 신뢰성을 적절한 주기로 확인하는 분석 방법과 기타 절차를 개발하거나 이에 접근할 수 있어야 한다(21 CFR 211.84).

For the extractables profiles and the physicochemical parameters, a reduced acceptance testing schedule can be considered once the applicant establishes the reliability of the supplier's test results. If a reduced acceptance testing schedule is proposed, the applicant should confirm the supplier's results by testing multiple incoming batches of individual components (e.g., container, closure, pump components), some of which were used in preparing the submitted drug product batches (e.g., critical clinical, primary stability, biobatch, production). Also, a commitment should be provided to test a predetermined number of batches of each component used in preparing postapproval drug product batches.

추출물 프로파일과 이화학적 파라미터인 경우에, 일단 신청업체가 공급업체 시험 결과의 신뢰성을 확보한 다음에는 축소 승인 시험 스케줄을 고려할 수 있다. 축소 승인 시험 스케줄을 제시한다면, 신청업체는 컴포넌트(예, 용기, 마개, 펌프 컴포넌트)별로 여러 입고 배치를 시험하여 공급업체의 결과를 확인해야 한다. 이때 일부 배치는 제출 의약품 배치(예, 핵심 임상 배치, 기본 안정성 배치, 바이오배치, 생산 배치) 제조에 사용된 것으로 한다. 또한 승인 이후 의약품 배치 제조에 사용되는 각 컴포넌트에 대하여, 미리 배치 수를 지정해 시험하겠다는 서약을 해야 한다.

## 5. 반투성 용기 마개 시스템(Semipermeable Container Closure Systems)

Protective packaging (e.g., foil overwrap) is recommended for inhalation drug products packaged in semipermeable containers (e.g., low density polyethylene (LDPE)). The protective packaging mitigates conditions such as ingress of foreign contaminants, loss of solvent, exposure to oxygen. Furthermore, labeling of these products by embossing or debossing is recommended to avoid the potential ingress from other types of labels (e.g., volatile organic chemicals from inks, paper, adhesive, components). The levels of the leachables originating from indirect exposure to labels or related materials should be determined with validated methodology that has suitable detection and quantitation limits for the potential leachables. The levels of leached compounds should be appropriately qualified and documented and acceptance criteria established.<sup>14</sup>

반투성 용기(예, LDP)로 포장한 흡입 의약품인 경우에 보호 포장(예, 호일 오버랩)이 권장된다. 보호 포장은 외래성 오염 물질의 유입, 용매 손실, 산소 노출 등을 완화한다. 또한 다른 종류의 라벨에서 유입되는 것을 피하기 위해(예, 잉크, 종이, 접착제, 컴포넌트 유래 휘발성 유기 화학 물질), 엠보싱 또는 디보싱 방식으로 제품 표시 사항을 기재하는 것이 권장된다. 라벨 또는 관련 자재에 간접 노출되면서 발생한 유출물의 수준을, 잠재 유출물에 적합한 검출 한계 및 정량 한계를 갖춘 밸리데이션된 방법으로 분석한다. 유출 화합물의 수준을 적절하게 평가하고 기록하며, 허용 기준을 설정해야 한다.

## H. 의약품 안정성(Drug Product Stability)

Stability studies provide a means for checking the physical and chemical stability of the drug product at various storage conditions, including the compatibility of the formulation with the components of the device, as well as performance of nasal and inhalation spray drug products. The application should contain (1) a complete, detailed stability protocol, (2) stability report and data, and (3) information regarding the suitability of the test procedures employed.

안정성 시험은 비강 및 흡입 스프레이 의약품의 성능 및 장치 컴포넌트와 제제의 조화성을

<sup>14</sup> In June 2002, FDA made available a draft guidance for industry on inhalation Drug Products Packaged in Semipermeable Container Closure Systems. When finalized, this guidance will provide additional information on inhalation drug products packaged in semipermeable container closure systems.

"반투성 용기 마개 시스템 포장 흡입 의약품"에 관한 가이드라인 초안을 2002년 6월에 공표했다. 이 문서가 마무리되면, 반투성 용기 마개 시스템으로 포장된 흡입 의약품에 관한 추가 정보를 제공하게 된다.

포함해, 여러 보관 조건에서 의약품의 물리적 및 화학적 안정성을 점검하는 수단이다. (1) 완벽하고 자세한 안정성 프로토콜, (2) 안정성 보고서와 데이터, (3) 시험 방법의 적합성 관련 정보를 신청 문서에 포함해야 한다.

1. 프로토콜, 서약, 데이터 보고(Protocols, Commitment, and Data Reporting)

A stability protocol is a detailed plan described in an application that is used to generate and analyze stability data to support the retest or expiration dating period for a drug substance or the expiration dating period for a drug product.

안정성 프로토콜은 원료의약품의 재시험기간 또는 유효기간이나 완제의약품의 유효기간을 뒷받침하는 안정성 데이터를 생산하고 분석하기 위한 구체적인 계획 문서로, 신청 문서에 포함시켜야 한다.

The applicant should verify and ensure continued stability of the drug product by placing production batches into the applicant's routine stability testing program. The applicant should provide appropriate statements in the stability protocol committing to conduct and/or complete prescribed studies on production batches of a drug after approval.

신청업체는 생산 배치를 정기 안정성 시험 프로그램에 투입하여 의약품의 안정성을 지속적으로 확인하고 보증해야 한다. 신청업체는 승인 이후 의약품 생산 배치에 대하여 지정 시험을 실시하거나 완료하겠다는 문구를 안정성 프로토콜에 포함시켜야 한다.

For detailed information on the stability protocol, commitment, and data reporting, refer to Submitting Documentation for the Stability of Human Drugs and Biologics (the stability guidance) (February 1987).<sup>15</sup> For nasal spray and inhalation solution, suspension, and spray drug products, the stability report should also include the grade, batch number, and source of critical and novel excipients.

안정성 프로토콜, 서약, 데이터 보고에 관한 자세한 사항은, "사람 의약품 및 생물학적제제의 안정성 문서 제출"(안정성 가이드라인)(1987년 2월)을 참고한다. 비강 스프레이 및 흡입 용액, 현탁액, 스프레이 의약품인 경우, 중요 첨가제와 새로운 첨가제의 등급, 배치 번호,

<sup>15</sup> In June 1998, FDA made available a draft guidance document for industry on Stability Testing of Drug Substances and Drug Products. When finalized, this guidance will supersede the 1987 stability guidance.

FDA는 "원료의약품 및 완제의약품 안정성 시험" 가이드 문서 초안을 1998년 6월에 공표했다. 이 문서가 마무리되면, 1987년 안정성 가이드라인을 대체한다.

공급처에 관한 정보를 안정성 보고서에 포함시켜야 한다.

The following additional discussion elaborates on specific aspects of stability information for nasal spray and inhalation solution, suspension, and spray drug products that should be included in the application.

비강 스프레이 및 흡입 용액, 현탁액, 스프레이 의약품의 안정성과 관련해 신청 문서에 포함시켜야 할 사항을 아래에서 자세히 설명한다.

a. 규격(Specification)

The stability test parameters, with appropriate acceptance criteria, should include those test parameters identified in the drug product specification (refer to section III.F) but can exclude the following: for nasal sprays, identity of the drug substance, spray pattern, osmolality, and net content; for inhalation products, identity, osmolality, net content, and content uniformity of the premeasured dose units (SCU is not exempt). Test procedures should be stability indicating where applicable. For the parameter of drug content (assay), refer to information provided in sections III.F.1.c and III.F.2.c above. A single primary stability batch of the drug product stored under long-term stability conditions should be tested for antimicrobial preservative effectiveness at the proposed shelf life for verification purposes.

안정성 시험 파라미터와 적절한 허용 기준은 완제의약품 규격에 지정된 시험 파라미터(섹션 III.F 참조)를 포함해야 하지만, 다음 항목을 제외할 수 있다. 비강 스프레이인 경우에는 원료의약품 확인, 스프레이 패턴, 삼투물농도, 순함량, 흡입 제품인 경우에는 확인, 삼투물농도, 순함량, 사전 정량 단위의 함량 균일성(SCU는 제외되지 않음)을 제외할 수 있다. 해당되는 경우에 안정성 지시성 시험 방법을 사용한다. 원료의약품 함량 파라미터인 경우에는 상기 III.F.1.c와 III.F.2.c를 참조한다. 장기 안정성 조건에 보관한 1개 기본 완제의약품 안정성 배치를 대상으로, 예정 유효 기한에 항미생물 보존제 효능 시험을 하여 확인한다.

b. 시험 시점(Test Time Points)

The stability test intervals should be indicated in the protocol. For NDAs, long-term, accelerated, and, if applicable, intermediate test intervals should be used that are consistent with the recommendations in the ICH guidance Q1A(R) Stability Testing of New Drug Substances and Products (November 2000). For ANDAs, the long-term and intermediate

intervals should be consistent with the ICH guidance, but intervals at 0, 1, 2, and 3 months can be used for accelerated testing. Tabular presentation of test intervals can be used to add clarity.

안정성 시험 주기를 프로토콜에 명기한다. NDA인 경우에는 ICH Q1A(R) "새로운 원료의약품과 완제의약품의 안정성 시험(2000년 11월)"의 권고 기준에 따라 장기, 가속, 그리고 해당되는 경우에는 중간 시험 주기를 적용한다. ANDA인 경우에는 ICH 가이드라인에 따라 장기 및 중간 시험 주기를 적용하지만, 가속 시험인 경우에는 0, 1, 2, 3개월 주기를 적용할 수 있다. 시험 주기를 표로 정리하여 명확히 할 수 있다.

c. 용기 보관 방향(Container Storage Orientations)

The stability of nasal and inhalation drug products can be affected by storage under differing orientations. For example, leachable levels, pump appearance, weight loss, assay, particle size distribution, and SCU can be affected by orientation. Primary stability studies should include storage under different orientations (e.g., upright and inverted or upright and horizontal) to characterize any differences in the behavior under storage and to define optimum storage orientation, if any. Once sufficient data demonstrate that orientation does not affect the product quality, routine stability studies can be conducted on product stored in only one orientation.

비강 및 흡입 의약품의 안정성은 보관 방향의 영향을 받을 수 있다. 예를 들어 유출물 수준, 펌프 성상, 중량 손실, 함량, 입자 크기 분포, SCU가 방향의 영향을 받을 수 있다. 기본 안정성 시험 시에 여러 방향에서 보관(예, 똑바로 세운 상태와 뒤집은 상태 또는 똑바로 세운 상태와 수평으로 놓은 상태)하여, 보관 조건별 차이를 평가하고 최적 보관 방향을 규정한다. 보관 방향이 제품 품질에 영향을 미치지 않음을 증명하는 데이터가 충분하게 확보되면, 한 방향으로만 보관하여 안정성 시험을 할 수 있다.

Stability storage under multiple orientations may not be necessary for some drug products (e.g., blow-fill mold unit-dose inhalation solutions).

여러 방향으로 보관하여 안정성 시험을 할 필요가 없는 의약품도 있다(예, 블로우-충전 성형 단위 용량 흡입 용액).

d. 보관 조건(Test Storage Conditions)

Stability studies should be performed on the drug product with the packaging configuration

(i.e., primary, protective) for which approval is sought, using the appropriate test storage conditions. CDER's recommendations on appropriate test storage conditions can be found in the ICH guidance Q1A(R) Stability Testing of New Drug Substances and Products (November 2000). A summary of these recommendations is provided below.

승인을 받고자 하는 포장 구성(즉, 일차, 보호)의 완제의약품으로 적절한 보관 조건에서 안정성 시험을 실시한다. 적절한 보관 조건에 관한 CDER의 권고 사항은, ICH 가이드 문서 Q1A(R) "새로운 원료의약품과 완제의약품의 안정성 시험(2000년 11월)을 참조한다. 이 권고 사항을 요약하면 아래와 같다.

Usually, the test storage conditions in the stability protocol for a drug product intended for storage under controlled room temperature conditions should include (1) accelerated ( $40 \pm 2^{\circ}\text{C}/75 \pm 5\%\text{RH}$ ), (2) intermediate ( $30 \pm 2^{\circ}\text{C}/60 \pm 5\%\text{RH}$ ), if applicable, and (3) long-term ( $25 \pm 2^{\circ}\text{C}/60 \pm 5\%\text{RH}$ ) conditions. Stability studies under the various storage conditions can be initiated concurrently. Accelerated stability studies alone may not be predictive of the product performance throughout the extrapolated expiration dating period.

일반적으로 (1) 가속( $40 \pm 2^{\circ}\text{C}/75 \pm 5\%\text{RH}$ ), (2) 중간( $30 \pm 2^{\circ}\text{C}/60 \pm 5\%\text{RH}$ )(해당되는 경우), (3) 장기( $25 \pm 2^{\circ}\text{C}/60 \pm 5\%\text{RH}$ ) 보관 조건을 의약품 안정성 프로토콜에 포함시킨다. 다양한 보관 조건에서 안정성 시험을 동시에 실시할 수 있다. 가속 안정성 시험만으로는 외삽한 유효 기간 동안 제품 성능을 예측하기 어려울 수 있다.

For drug products packaged in semipermeable containers (e.g., low density polyethylene) without protective packaging that are intended for storage under controlled room temperature conditions, the test storage conditions in the stability protocol should include (1) accelerated ( $40 \pm 2^{\circ}\text{C}/\text{NMT } 25\%\text{RH}$ ), (2) intermediate ( $30 \pm 2^{\circ}\text{C}/60 \pm 5\%\text{RH}$ ), if applicable, and (3) long-term ( $25 \pm 2^{\circ}\text{C}/40 \pm 5\%\text{RH}$ ). Additional approaches for testing of drug products packaged in semipermeable containers are described in the ICH guidance Q1A(R) Stability Testing of New Drug Substances and Products (November 2000).

반투성 용기(예, LDPE)에 포장하며 보호 포장은 없는 의약품을 관리 실온 조건에서 보관하는 경우, 안정성 프로토콜의 보관 조건은 (1) 가속( $40 \pm 2^{\circ}\text{C}/\text{NMT } 25\%\text{RH}$ ), (2) 중간( $30 \pm 2^{\circ}\text{C}/60 \pm 5\%\text{RH}$ )(해당되는 경우), (3) 장기( $25 \pm 2^{\circ}\text{C}/40 \pm 5\%\text{RH}$ )로 한다. 반투성 용기로 포장한 의약품의 시험에 관한 자세한 사항은 ICH 가이드 문서 Q1A(R) "새로운 원료의약품과 완제의약품의 안정성 시험(2000년 11월)을 참조한다.

For drug products intended for storage in a refrigerator, the test storage conditions in the

stability protocol should include (1) accelerated ( $25 \pm 2^{\circ}\text{C}/60 \pm 5\%\text{RH}$ ), and (2) long-term ( $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$ ).

냉장 보관 의약품인 경우에는 안정성 프로토콜의 보관 조건을 (1) 가속( $25 \pm 2^{\circ}\text{C}/60 \pm 5\%\text{RH}$ )과 (2) 장기( $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$ )로 한다.

For drug products using sealed glass ampules, humidity control during stability studies is not necessary.

밀봉 유리 앰플에 충전하는 의약품인 경우에는 안정성 시험 시에 습도 관리가 필요하지 않다.

For NDAs, the first three production batches manufactured postapproval should be placed in the accelerated, intermediate (if applicable), and long-term stability testing program using the approved stability protocol. If stability data for the first three production batches were submitted with the original application using the approved protocol and the above cited storage conditions, then it may not be necessary for the first three production batches manufactured postapproval to be placed on stability.

NDA인 경우에 승인 이후 제조된 첫 3개 생산 배치를 대상으로 승인된 안정성 프로토콜에 의거하여 가속, 중간(해당되는 경우), 장기 안정성 시험을 실시해야 한다. 승인된 프로토콜에 의거하여 상기 보관 조건에서 실시한 첫 3개 생산 배치의 안정성 데이터를 최초 신청 문서에 포함시켜 제출했다면, 승인 이후 제조된 첫 3개 생산 배치의 안정성 시험이 필요하지 않을 수 있다.

For ANDAs, refer to the stability guidance.

ANDA인 경우에는 안정성 가이드 문서를 참조한다.

- e. 배치, 제조 공정, 시설, 원료, 용기 마개 시스템 관련 고려 사항(Batches, Manufacturing Process, Facilities, Components, and Container Closure System Considerations)

To determine drug product stability, a minimum of three batches should be studied to provide an evaluation of batch-to-batch variability. The formulation and container closure system components of the three primary stability batches should be the same as those intended for distribution, which should be the same as those used in the other submitted batches (e.g., critical clinical, biobatch, production). For ANDAs, see the stability guidance for



recommendations regarding the number of batches. Stability batches identified in the application should be described in terms of the size, manufacturing method, manufacturing site, testing procedures and acceptance criteria, and packaging. Applications should indicate the type, size, and source of various container and closure components that were used in generating stability data for the identified stability batches (e.g., IND, NDA, ANDA).

의약품 안정성을 확인하려면, 최소 3개 배치를 시험하여 배치간 편차를 평가해야 한다. 3개 기본 안정성 배치의 제제와 용기 마개 시스템 컴포넌트는 판매용 제품과 동일해야 한다. 또한 다른 제출 배치(예, 핵심 임상 배치, 바이오배치, 생산 배치)에 사용된 것과 동일해야 한다. ANDA인 경우에 배치의 수와 관련된 권고 사항은 안정성 가이드 문서를 참조한다. 신청 문서에 명시된 안정성 배치의 제조 규모, 제조 방법, 제조소, 시험 방법 및 허용 기준, 포장에 관한 정보를 기술해야 한다. 또한 지정 안정성 배치의 안정성 데이터 생산에 사용된 각종 용기 및 마개 컴포넌트의 종류, 크기, 공급처가 신청 문서에 명시되어야 한다(예, IND, NDA, ANDA).

- f. 원료의약품 및 첨가제의 품질, 순도, 공급처(Quality, Purity, and Source of Drug Substance and Excipients)

Data should be provided to demonstrate the quality and purity of drug substance and excipient batches used in the drug product stability batches. The source (e.g., manufacturer, site) of the drug substance used in these drug product batches should be specified. The sources of the excipients used in these drug product batches should be specified where formulations are suspensions or the excipients have a direct impact on the drug product performance. The information on these drug substance batches should include but may not be limited to the purity, synthetic method, synthesis site, micronization site, micronization procedure, and testing. Similar information, such as purity, micronization site and procedure, and testing, should also be provided for excipients that affect the suspension and/or particle characteristics. For inhalation solution, suspension, and spray drug products, purity information should be provided for compendial excipients where purity is not controlled through the associated monographs. This information for the drug substance and the excipients can be duplicated in the stability report or referenced to the specific pertinent section or sections of the drug application.

완제의약품 안정성 배치 제조에 사용된 원료의약품 및 첨가제 배치의 품질과 순도를 증명하는 데이터를 제공해야 한다. 이들 완제의약품 배치에 사용된 원료의약품의 구입처(예, 제조업체, 제조소)를 명시한다. 제제가 현탁액이거나 첨가제가 완제의약품 성능에 직접적인



영향을 미치는 경우에는, 완제의약품 배치에 사용된 첨가제의 구입처도 명시한다. 순도, 합성 방법, 합성 장소, 마이크로화 장소, 마이크로화 방법, 시험을 포함하되 이에 국한하지 않고 원료의약품 배치에 관한 정보를 기술한다. 현탁액 및/또는 입자 특성에 영향을 주는 첨가제에 대해서도 순도, 마이크로화 장소 및 절차, 시험 등 유사한 정보를 제공한다. 흡입 용액, 현탁액, 스프레이 의약품인 경우, 순도가 공정서 모노그래프를 통해 관리되지 않는 공정서 수재 첨가제에 대하여 순도 정보를 제공해야 한다. 원료의약품과 첨가제에 대한 이러한 정보는 안정성 보고서에 다시 기재하거나, 의약품 신청 문서의 특정 관련 섹션을 참고하도록 할 수 있다.

- g. 검체 채취 계획 및 통계적 분석 방법과 평가(Sampling Plans and Statistical Analysis Approaches and Evaluation)

Refer to the stability guidance.  
안정성 가이드 문서를 참조한다.

- h. 유효 기간(Expiration Dating Period)

For NDAs, the expiration dating period should be based upon the accelerated, intermediate (if applicable), and long-term stability data from at least three batches of drug product. The data should be statistically analyzed, as appropriate. These primary stability batches should be manufactured, preferably, from three different batches of the drug substance and with different batches of container and closure components, to ensure a statistically acceptable level of confidence for the proposed expiration dating period. See the stability guidance for the determination of the expiration date and for additional recommendations regarding expiration dating periods for ANDAs.

NDA인 경우에 최소 3개 의약품 배치의 가속, 중간(해당되는 경우), 장기 안정성 데이터에 근거하여 유효 기간을 설정한다. 데이터를 적절하게 통계적으로 분석한다. 기본 안정성 배치를 서로 다른 세 개의 원료의약품 배치와 서로 다른 용기 및 마개 배치로 제조하여, 예정 유효 기간의 통계적으로 적합한 신뢰 수준을 확보한다. 유효 기간 설정 및 ANDA의 유효 기간 관련 권고 사항은 안정성 가이드 문서를 참조한다.

2. 기타 안정성 고려 사항(Other Stability Considerations)

Changes in the manufacturing facility; manufacturing procedure; source, synthesis, or

micronization of the drug substance; source or type (design or composition) of container and closure components; or grade of excipient may affect the stability of the drug product. In addition, for excipients used in suspension formulations that may have direct impact on the performance, a change in the source of such excipients may affect the stability of the drug product. After such changes, additional stability data should be generated for the drug product so that comparability can be assessed and linkages established between the various batches.

제조 시설, 제조 절차, 원료의약품 공급처, 합성, 또는 마이크로화, 용기 및 마개 컴포넌트의 공급처 또는 유형(디자인 또는 조성), 또는 첨가제 등급의 변경이 완제의약품의 안정성에 영향을 줄 수 있다. 이외에도 성능에 직접적인 영향을 줄 수 있는 현탁액 제제의 첨가제인 경우, 첨가제 공급처 변경이 완제의약품의 안정성에 영향을 줄 수 있다. 이와 같은 변경 이후에 안정성 데이터를 추가로 확보하여, 동등성을 평가하고 배치 사이의 연관성을 확립한다.

If multiple manufacturing facilities, manufacturing processes, or sources of the components (container and closure or formulation) are intended to be used in the manufacturing of the drug product, adequate data should be provided to support the different facilities, manufacturing processes, and sources. See the stability guidance for additional guidance.

의약품 제조에 여러 제조 시설, 제조 공정, 또는 원자재 공급처(용기 및 마개 또는 제제)를 활용할 계획인 경우, 여러 시설, 제조 공정, 공급처 활용을 뒷받침하는 적절한 데이터를 제공해야 한다. 안정성 가이드 문서를 참조한다.

Appropriate bracketing and matrixing protocols can be used in stability programs for some of these drug products (e.g., solution-based formulations). However, additional justification should be provided for certain complex drug delivery systems where there are a large number of potential drug-device interactions. Applicants are encouraged to contact the appropriate review team for further guidance on bracketing or matrixing before implementing such protocols.<sup>16</sup>

<sup>16</sup> In September 2001 (66 FR 49029), the Agency made available a draft guidance on ICH Q1D Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of Drug Substances and Drug Products. Applicants can consult this guidance once issued by FDA in its final form.

ICH Q1D "원료의약품과 완제의약품 안정성 시험을 위한 브라켓 방법과 매트릭스 방법"에 관한 가이드 문서 초안을 2001년 9월(66 FR 49029)에 공표했다. 이 가이드

일부 의약품(예, 용액 기반 제제)은 적절한 브라켓 방식과 매트릭스 방식으로 안정성 시험을 할 수 있다. 그러나 약물-장치 상호 작용 가능성이 큰 경우에는, 일부 복잡한 약물 전달 시스템에 대하여 추가적인 타당성 입증에 있어야 한다. 신청업체는 상기 방식의 프로토콜을 시행하기 전에 브라켓 방법이나 매트릭스 방법을 해당 심사 부서와 협의하는 것이 바람직하다.

For additional stability considerations, refer to section IV below on drug product characterization studies and the stability guidance.

안정성 관련 추가 고려 사항은 의약품 특성 분석 시험에 관한 섹션 IV와 안정성 가이드 문서를 참조한다.

#### IV. 의약품 특성 분석 시험(DRUG PRODUCT CHARACTERIZATION STUDIES)

For nasal spray and inhalation solution, suspension, and spray drug products, certain studies should be performed to characterize the performance properties of the drug product and to provide support in defining the optimal labeling statements regarding use (e.g., storage, cleaning, shaking). Delivery systems for nasal and inhalation spray drug products can vary in both design and mode of operation, and these characteristics may be unique to a particular drug product. Studies to define these characteristics will help facilitate correct use and maintenance of the drug product and contribute to patient compliance. For the most part, these should be one-time studies, preferably performed on multiple batches (e.g., two or three) of drug product representative of the product intended for distribution. Additionally, this information provide a baseline for comparison if, at a later time, the performance characteristics of a drug product are in question. For ANDAs, the applicability of each of the characterization studies outlined below for a given drug product can be discussed with the responsible review division.

비강 스프레이와 흡입 용액, 현탁액, 스프레이 의약품인 경우에 의약품의 성능 특성을 분석하고 사용과 관련한 최적의 표시 사항(예, 보관, 세척, 흔들기)을 규정하기 위한 시험을 실시해야 한다. 비강 및 흡입 스프레이 의약품의 전달 시스템은 디자인과 작동 방식이 다양할 수 있으며, 이러한 특성은 의약품별로 독특할 수 있다. 이와 같은 특성을 규정하기 위한 시험은 의약품의 올바른 사용과 유지관리에 도움이 되고 환자의 투여 기준 준응에도 기여한다. 대부분 판매 예정 제품을 대표하는 여러 배치의 의약품(예, 2~3개)을 대상으로 이 시험을 일회성으로 실시한다. 이외에도 이 정보는 나중에 의약품의 성능 특성에 문제가

문서가 최종적으로 마무리되면, 신청업체는 이 가이드 문서를 참조한다.

생길 때, 비교를 위한 기준 역할을 한다. ANDA인 경우에 의약품별로 아래에 기술된 특성 분석 시험 각각의 적용 여부를 해당 심사 부서와 협의할 수 있다.

**A. 여러 방향의 프라이밍과 재프라이밍(Priming and Repriming in Various Orientations)**

For multiple-dose nasal and inhalation spray drug products, studies should be performed to characterize the priming and repriming required for the product after storage in multiple orientations (upright and inverted or upright and horizontal) and after different periods of non-use. SCU and other pertinent parameters should be evaluated. The following information should be established.

다용량 비강 및 흡입 스프레이 의약품인 경우, 여러 가지 미사용 기간 이후와 여러 방향(똑바로 세운 상태와 뒤집은 상태 또는 똑바로 세운 상태와 수평 상태)에서 보관한 이후에 제품의 프라이밍 및 재프라이밍 특성을 평가하기 위한 시험을 실시해야 한다. SCU와 기타 관련 파라미터를 평가한다. 다음 정보를 확보해야 한다.

- the approximate interval that can pass before the drug product should be reprimed to deliver the labeled amount of medication  
표시량의 약물을 전달하기 위하여 의약품을 재프라이밍해야 하는 순간까지 대략적인 경과 기간.
- the number of sprays recommended to prime or reprime the unit  
장치 프라이밍 또는 재프라이밍을 위해 권고되는 스프레이 수.

Multiple orientation studies should be performed with initial sprays and with sprays near the label claim number. Priming and repriming information will be used to support the proposed labeling statements.

초기 스프레이와 표시 횟수 근처의 스프레이를 대상으로 여러 방향으로 시험한다. 프라이밍과 재프라이밍 정보를 활용하여 예정 표시 사항을 뒷받침한다.

**B. 레스팅 시간의 영향(Effect of Resting Time)**

For multiple-dose inhalation spray drug products, a study is recommended to determine the effect of increasing resting time on the first spray of unprimed units, followed immediately

by the second and the third sprays. Units should be primed only before initiation of the study. After resting for increasing periods of time (e.g., 6, 12, 24, 48 hours), uniformity of the medication delivered in the first, second, and third sprays (no priming) should be determined. Testing should be performed on units that have been stored in different orientations (i.e., upright and inverted or upright and horizontal). To shorten the length of the study, testing can be performed concurrently on separate samples with progressively longer resting periods.

다용량 흡입 스프레이 의약품인 경우, 레스팅 시간 증가가 프라이밍을 하지 않은 장치의 첫 스프레이와 직후 2차 및 3차 스프레이에 미치는 영향을 평가하기 위한 시험을 실시한다. 시험을 시작하기 전에만 장치를 프라이밍한다. 레스팅 시간 경과에 따라(예, 6, 12, 24, 48시간) 1차, 2차, 3차 스프레이(프라이밍 없이) 시에 전달되는 약물의 균일성을 평가한다. 여러 방향(똑바로 세운 상태와 뒤집은 상태 또는 똑바로 세운 상태와 수평 상태)으로 보관한 장치를 시험한다. 시험 기간을 단축하기 위해, 레스팅 시간을 늘려가며 준비한 별도 검체를 동시에 시험할 수 있다.

### C. 온도 사이클링(Temperature Cycling)

For nasal spray, inhalation suspension, and inhalation spray drug products, a stress temperature cyclic study should be performed to evaluate the effects of high and low temperature variations that may be encountered during shipping and handling on the quality and performance of the drug product. Such a study can consist of 12-hour cycles, with temperatures ranging between freezer temperature (-10 to -20°C) and 40°C for a period of at least 4 weeks. Alternative conditions and duration can be used with appropriate justification. Periodically throughout the study, at the end of a predetermined number of cycles, the samples should be analyzed for appropriate parameters and compared with the control drug product. Test parameters for cycling studies should include, where applicable, droplet size distribution, particle size distribution, microscopic evaluation, appearance, color, clarity, assay, SCU, sterility, and functionality of pump components. A validated container closure integrity test, instead of sterility testing, can be used to assess sterility and demonstrate maintenance of the integrity of the microbial barrier provided by the container closure system. With regard to appearance of the nasal spray and inhalation drug products, one should consider, as applicable, the discoloration of the formulation, distortion of pump components, pump clogging, and adherence of the drug to the walls of the container, closure, and/or pump components.

비강 스프레이, 흡입 현탁액, 흡입 스프레이 의약품인 경우, 운송 및 취급 시의 온도 편차(고온 및 저온)가 의약품 품질과 성능에 미치는 영향을 평가하기 위하여, 스트레스 온도 사이클 실험을 실시해야 한다. 냉동 온도(-10 ~ -20°C)와 40°C 사이의 온도 범위에서 최소 4주 동안 12시간 사이클로 시험을 실시한다. 적절한 타당성이 있으면 다른 조건과 기간을 적용할 수 있다. 시험 기간 동안 주기적으로, 미리 정한 사이클 말기에 검체를 대상으로 적절한 파라미터를 분석하고, 분석 결과를 대조 의약품과 비교한다. 해당되는 경우에 드롭릿 크기 분포, 입자 크기 분포, 현미경적 평가, 색상, 색상, 투명도, 함량, SCU, 무균, 펌프 컴포넌트의 기능을 사이클링 시험 시의 시험 파라미터로 선정한다. 무균 시험 대신 밸리데이션된 용기 마개 완전성 시험을 실시하여 무균성을 평가하고 용기 마개 시스템이 제공하는 미생물 배리어의 완전성 유지를 증명할 수 있다. 비강 스프레이 및 흡입 의약품의 색상과 관련하여, 해당되는 경우에 제제의 변색, 펌프 컴포넌트의 변형, 펌프 막힘, 그리고 용기, 마개, 및/또는 펌프 컴포넌트 벽에 약물이 부착되는 문제를 고려해야 한다.

#### D. 체외 용량 비례성(In Vitro Dose Proportionality)

For nasal and inhalation spray drug products with multiple strength suspension formulations, studies should address in vitro dose proportionality between strengths by determining SCU and particle/droplet size distribution.

여러 함량의 현탁액 제제로 구성된 비강 및 흡입 스프레이 의약품인 경우, SCU와 입자/드롭릿 크기 분포를 분석함으로써 함량 사이의 체외 용량 비례성을 시험해야 한다.

#### E. 세척 설명(Cleaning Instructions)

For nasal and inhalation spray drug products, in-use studies should be performed to determine the frequency of cleaning and related instructions to be included in the labeling.

비강 및 흡입 스프레이 의약품인 경우, 표시 자재에 기재할 세척 주기와 관련 정보를 정하기 위한 사용 시험을 실시해야 한다.

#### F. 장치 견고성(Device Robustness)

Device robustness should be studied for nasal and inhalation spray drug products and should address the following:

비강 및 흡입 스프레이 의약품의 장치 견고성을 시험하며, 이때 다음 사항을 고려해야 한다.

- For devices that can be reused repeatedly with replaceable reservoirs, a study should be conducted to establish the product performance characteristics in terms of SCU and particle/droplet size distribution throughout the nominal number of sprays of the device.  
저장 장치를 교체하며 반복해서 재사용할 수 있는 장치인 경우, 장치의 명목 스프레이 횟수 동안 SCU와 입자/드롭릿 크기 분포 등 제품 성능 특성을 평가하는 시험을 실시해야 한다.
- Limits of use related to failure of critical device mechanisms should be studied to determine the appropriate replacement intervals for the device.  
장치의 적정 교체 주기를 정하기 위하여, 중요 장치 메커니즘의 고장과 관련된 사용 한계를 시험해야 한다.
- The performance characteristics of the device should be studied after different handling situations (e.g., dropping, shaking, vibrating).  
다양한 취급 상황(예, 떨어트림, 흔들기, 진동)에서 장치의 성능 특성을 조사해야 한다.

For additional information on studies relating to device robustness, see documentation from the Center for Devices and Radiological Health (CDRH).<sup>17</sup>

장치 견고성 관련 시험에 관한 자세한 사항은 CDRH의 문서를 참조한다.

#### G. 투여 방향의 영향(Effect of Dosing Orientation)

For nasal and inhalation spray drug products, studies should be undertaken to determine

<sup>17</sup> Contact CDRH for additional guidance and copies of (1) Reviewer Guidance for Premarket Notification Submissions (November 1993), Anesthesiology and Respiratory Devices Branch, Division of Cardiovascular, Respiratory, and Neurological Devices and (2) Reviewer Guidance for Computer Controlled Medical Devices Undergoing 510(K) Review (August 1991).

(1) 시판전 신고 문서 심사 가이드라인(1993년 11월, Anesthesiology & Respiratory Devices Branch, Division of Cardiovascular, Respiratory, & Neurological Devices)과 (2) 510(k) 심사 대상 컴퓨터 제어 의료기기 심사 가이드라인(1991년 8월) 사본과 다른 가이드라인이 필요하면 CDRH에 문의한다.



the comparative performance of the devices in terms of SCU and particle/droplet size distribution at various dosing orientations.

비강 및 흡입 스프레이 의약품의 경우에, 각종 투여 방향에서 SCU 및 입자/드롭릿 크기 분포 등 장치의 비교 성능을 조사해야 한다.

#### H. 유량의 영향(Effect of Varying Flow Rates)

The effect of varying flow rate should be studied for inhalation spray drug products and should address the following:

흡입 스프레이 의약품인 경우에 유량의 영향을 조사하며, 이때 다음 사항을 고려해야 한다.

- For breath-activated drug products or those that are intended to be marketed with an expansion or holding chamber, spacer, or similar component, a study should be undertaken to determine the SCU and the particle/droplet size distribution as a function of different testing flow rates at a constant volume. The total volume should be limited to 2 liters. This study assesses the sensitivity of the device to widely varying flow rates generated by patients of different age and gender and with different severity of disease.  
호흡 작동식 의약품이나 팽창 또는 유지 챔버, 스페이서, 또는 유사한 컴포넌트와 함께 판매되는 의약품인 경우, 부피가 일정한 상태에서 유량을 달리 하여 SCU와 입자/드롭릿 크기 분포를 분석하는 시험을 실시한다. 총 부피를 2리터로 제한한다. 다양한 연령대, 성별, 질병 심각성 상태의 환자별 유량 차이에 대한 장치의 민감도를 평가한다.
- Another study for breath-activated products should assess the triggering ranges of flow rates that generate the amount of delivered dose and the corresponding particle/droplet size distribution.  
호흡 작동식 제품인 경우에 전달 투여 용량을 발생시키는 유량 범위와 그에 따른 입자/드롭릿 크기 분포도 평가한다.
- For drug products with an expansion or holding chamber, spacer, or similar component, a separate study is encouraged to assess the effect of increasing waiting periods (e.g., 0, 5, 10 seconds) between actuation and initiation of inflow, at a specified flow rate, on the SCU and particle/droplet size distribution.



팽창 또는 유지 챔버, 스페이서, 또는 유사한 컴포넌트와 함께 판매되는 의약품인 경우, 지정 유량에서 액추에이션과 유입 개시 사이의 대기 시간 증가(예, 0, 5, 10초)가 SCU와 입자/드롭릿 크기 분포에 미치는 영향을 평가하는 별도 시험을 실시한다.

**I. 용기 소진 무렵의 스프레이 프로파일(테일오프 특성)(Profiling of Sprays Near Container Exhaustion (Tail Off Characteristics))**

For nasal and inhalation spray drug products, a study should be conducted to determine the profiles of SCU and droplet (solution) or particle/droplet (suspension) size distribution of each individual spray after the point at which the labeled number of sprays have been dispensed until no more sprays are possible (i.e., the container is empty). SCU testing can be replaced by pump delivery testing for solution formulations. These studies help determine if the target fill and any proposed overfill of the containers are justified, since the tail off characteristics can vary as a function of pump design, container geometry, and formulation. A graphical representation of the findings is also recommended. Refer to sections III.F.1.g, III.F.1.i, III.F.2.o, and III.F.2.q.

비강 및 흡입 스프레이 의약품인 경우, 표시 스프레이 횟수가 지난 시점부터 스프레이가 더 이상 나오지 않을 때까지(용기가 빈 상태), 각 스프레이의 드롭릿(용액) 또는 입자/드롭릿(현탁액) 크기 분포와 SCU 프로파일을 평가하기 위한 시험을 실시한다. 펌프 디자인, 용기 기하 구조, 제제에 따라 테일오프 특성이 다양하므로, 목표 충전량과 예정 과다 충전량의 타당성을 파악하는데 이 시험이 도움이 될 수 있다. 결과를 그래프 방식으로 정리하는 것이 권장된다. III.F.1.g, III.F.1.i, III.F.2.o, III.F.2.q를 참조한다.

**J. 보관이 입자 크기 분포에 미치는 영향(Effect of Storage on the Particle Size Distribution)**

For suspension spray drug products, the stability studies on the primary stability batches should determine the effect of storage time and conditions on particle size distribution through unit life (beginning to end for device-metered products). If stability studies demonstrate an effect on the particle size distribution within unit life, then the routine stability protocol should include particle size distribution testing through unit life. Refer to sections III.F.1.j and III.F.2.m.

현탁액 스프레이 의약품인 경우에 기본 안정성 배치의 안정성 시험을 통해, 장치 수명 기간

동안(장치 정량 제품인 경우에 시작부터 끝까지) 보관 시간 및 조건이 입자 크기 분포에 미치는 영향을 파악해야 한다. 안정성 시험을 통해 장치 수명 기간 동안 입자 크기 분포에 미치는 영향이 증명된다면, 정기 안정성 프로토콜에 장치 수명 기간 동안 입자 크기 분포 시험을 포함시켜야 한다. III.F.1.j와 III.F.2.m을 참조한다.

#### K. 플룸 기하 구조(Plume Geometry)

For nasal spray drug products, plume geometry of the spray should be characterized. For discussion of this test, refer to section III.F.2.p for inhalation sprays. Plume geometry does not distinguish between drug substance particles and formulation droplets in the spray or indicate any density gradient for the drug substance, but determines the shape of the entire plume. Therefore, this test is complementary to the spray pattern test (see section III.F.1.h and III.F.2.p). The plume geometry characteristics can be used as a baseline to compare similar nasal spray drug products by different manufacturers or when certain changes are introduced to an already approved drug product.

비강 스프레이 의약품인 경우에 스프레이의 플룸 기하 구조를 분석해야 한다. 흡입 스프레이의 이 시험에 대한 사항은 III.F.2.p를 참조한다. 플룸 기하 구조로는 스프레이의 원료의약품 입자와 제제 드롭릿을 구분하지 못하거나 원료의약품의 밀도 구배를 확인하지 못하며, 대신 전체 플룸의 형태를 파악할 수 있다. 그러므로 이 시험은 스프레이 패턴 시험을 보완하는 것이다(III.F.1.h와 III.F.2.p 참조). 서로 다른 제조업체의 유사한 비강 스프레이 의약품을 비교하거나 기승인 의약품의 변경 시에 플룸 기하 구조 특성 분석 결과를 베이스라인으로 활용할 수 있다.

#### L. 보존제 효능과 무균성 유지(Preservative Effectiveness and Sterility Maintenance)

If preservatives are used in the formulation, the minimum content limit should be demonstrated as microbiologically effective by performing a microbial challenge assay of the drug formulated with an amount of preservative equal to or less than the minimum amount specified. For details for this characterization, see the stability guidance.

제제에 보존제가 사용된다면, 지정 최소량 이하의 보존제로 조제한 의약품을 대상으로 미생물 챌린지 분석을 실시하여, 최소 함량 한도에서도 미생물학적 효과가 있음을 증명해야 한다. 이에 관한 자세한 사항은 안정성 가이드 문서를 참조한다.

For device-metered, aqueous-based inhalation spray drug products (as defined in section II.C), studies should be performed to demonstrate the appropriate microbiological quality through the life of the reservoir and during the period of reservoir use. Such testing could assess the ability of the container closure system to prevent microbial ingress into the formulation and/or the growth inhibiting properties of the formulation.

장치 정량 수성 흡입 스프레이 의약품(II.C 참조)인 경우, 저장 장치 사용 기간 동안과 저장 장치 수명 기간 동안 미생물학적 품질이 적절하게 유지됨을 증명하는 시험을 해야 한다. 이때 용기 마개 시스템이 제제에 미생물이 유입되는 것을 방지할 수 있는 능력 및/또는 제제의 성장 억제 특성을 평가해야 한다.

#### **M. 표시 사항에 지정된 네블라이저의 특성 분석(Characterization of Nebulizer Specified in the Labeling)**

For inhalation solution and suspension drug products, a study should be undertaken to determine the delivered dose and the particle/droplet size distribution as per the specified operating parameters and ranges for a given nebulizer.

흡입 용액 및 현탁액 의약품인 경우, 특정 네블라이저의 지정 작동 파라미터와 범위별로 전달 용량 및 입자/드롭렛 크기 분포를 평가하는 시험을 실시해야 한다.

#### **N. 광안정성(Photostability)**

Photostability studies should be performed using appropriate test conditions, if warranted by the immediate container, i.e., the formulation in the primary container can receive light exposure. These studies should be conducted in the absence of any additional packaging (e.g., foil overwrap). For additional guidance, applicants can refer to the ICH guidance Q1B Photostability Testing of New Drug Substances and Products (November 1996)<sup>18</sup>.

직접 용기 상태를 고려할 때 필요하다고 판단되면(일차 용기의 제제가 빛에 노출될 수 있는 경우), 적절한 시험 조건에서 광안정성 시험을 실시해야 한다. 추가 포장(예, 호일 오버랩)이 없는 상태에서 실시한다. 자세한 사항은 ICH 가이드라인 Q1B "새로운 원료의약품과

<sup>18</sup> Additional information on photostability testing will be available in FDA's forthcoming guidance for industry Stability Testing of Drug Substances and Drug Products (draft published June 1998) when it is finalized.

광안정성 시험에 관한 사항은 앞으로 발행될 FDA 가이드 문서 "원료의약품과 완제의약품의 안정성 시험"(1998년 6월 초안 발행)을 참조한다.

완제의약품의 광안정성 시험"(1996년 11월)을 참조한다.

#### O. 일차 (미보호) 포장의 안정성(Stability of Primary (Unprotected) Package)

For a drug product labeled for storage at room temperature, if additional packaging (e.g., foil overwrap for LDPE-contained product) is used to protect the drug product from degradation and/or evaporative effects, adequate stability data conducted at a minimum of 25°C and a maximum of 40 percent RH should be generated for these units without the protective packaging for pertinent parameters. This data can support the establishment of the maximum length of time for product use after the protective packaging is removed. Drug products both newly manufactured and near the end of the proposed expiration dating period should be evaluated.

실온 보관 표시 의약품인 경우에 분해 및/또는 증발 영향으로부터 의약품을 보호하기 위해 추가 포장(예, LDPE 포장 제품의 호일 오버랩)을 한다면, 최소 25°C와 최대 40%RH에서 적절한 안정성 시험을 실시한다. 보호 포장이 없는 상태에서 관련 파라미터를 평가한다. 이 데이터는 보호 포장 제거 이후 최대 제품 사용 기간을 정하는데 도움이 된다. 새로 제조한 의약품과 예정 유효기간 말기 근처의 의약품을 평가한다.

#### V. 표시 관련 고려 사항(LABELING CONSIDERATIONS)

To achieve consistency and uniformity in the content, the product title, and the format of the labeling of nasal spray and inhalation solution, suspension, and spray drug products, the following pertinent information is recommended in the labeling. These comments are not all inclusive, and they are directed mainly at labeling issues unique to NDAs for prescription nasal spray and inhalation solution, suspension, and spray drug products. For additional information regarding the labeling of drug products, see part 201 (21 CFR part 201). In general, labeling for ANDAs should be the same as the reference listed drug.<sup>19</sup>

비강 스프레이 및 흡입 용액, 현탁액, 스프레이 의약품의 함량, 제품명, 표시 사항 형식의 일관성과 통일성을 위해, 다음과 같은 관련 정보를 표시할 것을 권고한다. 아래에 기술된 정보가 모든 것을 포함하지 않으며, 주로 비강 및 흡입 용액, 현탁액, 스프레이 처방

<sup>19</sup> For additional information regarding labeling for ANDAs, see §314.94(a)(8) (21 CFR 314.94(a)(8)).

ANDA 의약품의 표시 사항에 관한 자세한 사항은 §314.94(a)(8)(21 CFR 314.94(a)(8))를 참조한다.

의약품의 NDA와 관련된 표시 사항을 대상으로 한다. 의약품 표시 사항에 관한 자세한 정보는 21 CFR 파트 201을 참조한다. 일반적으로 ANDA 의약품의 표시 사항은 RLD 제품과 동일해야 한다.

#### A. 비강 및 흡입 스프레이 의약품(Nasal and Inhalation Spray Drug Products)

##### 1. 제품명(Product Title)

To standardize the nomenclature for oral inhalation sprays, the established name of all such drug products should include the designation (Drug Substance) Inhalation Spray. For nasal sprays, the drug product would include the name (Drug Substance) Nasal Spray. The established name should be followed by a phrase such as For Oral Inhalation Only, or For Nasal Use Only, as appropriate.

제품 명칭의 표준화를 위하여, 경구 흡입 스프레이 의약품의 제품명에 (원료의약품) 흡입 스프레이라는 표현을 포함해야 한다. 비강 스프레이 의약품인 경우에는 (원료의약품) 비강 스프레이라는 표현을 포함해야 한다. 이와 같은 제품명 다음에 "경구 흡입용" 또는 "비강용"을 추가한다.

##### 2. 라벨(Label)

The label should bear the following information:

라벨에 다음 정보를 기재한다.

- Established name of the drug product  
완제의약품의 지정 명칭
- Amounts of the drug substance delivered from the pump nasal actuator or mouthpiece  
펌프 비강 액추에이터 또는 마우스피스에서 전달되는 원료의약품의 양
- Number of medication sprays per container  
용기별 투약 스프레이 횟수
- Net content (fill) weight

순함량(충전량)

- Usual dosage  
일반 용법 용량
- Excipients (established names)  
첨가제(지정 명칭)
- Route of administration  
투여 경로
- Recommended storage conditions including any warning statements regarding  
temperature or light exposure  
권장 보관 조건(온도 또는 빛 노출 관련 경고문 포함)
- Manufacturer's and/or distributor's name and address  
제조업체 및/또는 공급업체 명칭과 주소
- "Rx Only" or "Px Only" statement  
"Rx용" 또는 "Px용" 문구
- Lot number  
제조 번호
- Expiration date  
유효기한
- Use period once drug product is removed from protective packaging (if  
applicable)  
보호 포장 제거 이후 제품 사용 기간(해당되는 경우)
- Instructions regarding shaking of suspension drug products  
현탁 의약품을 흔드는 방법

- NDC number (recommended)  
NDC 번호(권장)

For nasal and inhalation spray drug product devices that can be reused repeatedly with multiple reservoirs, each reservoir should be labeled adequately.

여러 저장 장치로 반복하여 재사용할 수 있는 비강 및 흡입 스프레이 의약품 장치인 경우, 저장 장치마다 적절하게 표시해야 한다.

In the case of small labels, only some of the information listed above must be included in the label (21 CFR 201.10(i)). However, all labeling information required by the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (the Act) and the regulations in Title 21 of the Code of Federal Regulations must be included on the carton, outer container, wrapper, and leaflet as appropriate.

작은 라벨인 경우에는 상기 정보 가운데 일부만 라벨에 기재한다(21 CFR 201.10(i)). 그러나 연방식품의약품화장품법(FD&C법)과 21 CFR 규정에서 요구하는 모든 표시 정보를 카톤, 외포장, 래퍼, 설명서에 적절하게 포함시켜야 한다.

### 3. 포장 인서트의 "서론" 항목(DESCRIPTION Section of the Package Insert)

In addition to the information typically required by FDA regulations for the description of the drug substance and formulation (21 CFR part 201), the package insert should include the following information that is specific for nasal and inhalation spray drug products:

원료의약품 및 제제의 주요 사항 기술과 관련해 FDA 규정에서 일반적으로 요구하는 정보 이외에도(21 CFR 파트 201), 비강 및 흡입 스프레이 의약품별로 다음 정보를 포장 인서트에 포함시켜야 한다.

- The medication dose delivered to the patient should be expressed by a statement in this section, such as: *Each spray delivers "x" mcg of drug substance in "w" mg of suspension or solution equivalent to "y" mcg of drug substance base (if applicable) from the nasal actuator or mouthpiece.* The term *approximately* should not be used to modify the medication dose delivered.  
환자에게 전달되는 투여 용량을 이 섹션에 다음과 같이 기술한다. "비강 액추에이터 또는 마우스피스에서 분사되는 각 스프레이는 원료의약품 염기 'y' mcg에 해당되는 'x' mcg의 원료의약품을 함유한 현탁액 또는 용액 'w' mg을



전달한다." 전달되는 투여 용량이 달라질 수 있으므로, "대략"이라는 표현을 사용해서는 안 된다.

- For suspension formulations, if the drug substance forms solvates or hydrates, this formation should be clearly specified with proper conversion for the active drug shown.

현탁 제제인 경우에 원료의약품이 용매화물이나 수화물을 형성한다면, 이와 같은 용매화물이나 수화물 형성을 명확하게 기재하고 활성 약물의 전환을 적절하게 표기한다.

- A list of all excipients should be included. Substances should be identified by their established names.

모든 첨가제 목록을 포함해야 한다. 성분별로 지정 명칭을 사용해 기재한다.

- The number of priming sprays before using the unit for the first time should be included. The number of priming sprays for a unit that has not been used for more than a specified period of time (e.g., 24 hours, 48 hours) should be included. 장치를 처음 사용하기 전에 해야 하는 스프레이 프라이밍 횟수를 기재한다. 지정 기간(예, 24시간, 48시간) 이상 사용하지 않은 장치의 프라이밍 횟수도 기재한다.

4. 포장 인서트의 "취급 및 보관 방법" 항목(HOW SUPPLIED Section of the Package Insert)

The following should be included in nasal and inhalation spray drug product labeling:

비강 및 흡입 스프레이 의약품의 표시 자재에 다음 정보가 포함되어야 한다.

- The net content (fill) weight of the container should be stated.  
용기의 순함량(충전량)을 명시한다.
- The number of medication sprays expected throughout the shelf life of the drug product should be indicated for each container fill weight.  
의약품 유효 기간 동안 예상되는 투약 스프레이 횟수를 용기 충전량별로 표시한다.

- Qualifying terms such as at least and approximately should not be used.  
"최소한"이나 "대략" 같은 표현을 사용하지 않는다.
- The color and appearance of the container, closure, and pump components should be included.  
용기, 마개, 펌프 컴포넌트의 색상과 색상을 기재한다.
- A statement should be provided that the correct amount of medication in each spray cannot be ensured after the labeled number of sprays from the unit even though the unit may not be completely empty. In addition, for reusable devices with replacement cartridges or refill units, a statement should be included that these units should be discarded when the labeled number of sprays have been dispensed and this labeling should be applied to these unit, not the device. The device should be labeled with an appropriate replacement or service interval.  
장치가 완전히 빈 상태가 아니더라도, 표시 스프레이 횟수만큼 사용한 다음에는 각 스프레이에 포함된 투여 약물의 양이 정확함을 보장할 수 없다는 문구를 기재한다. 또한 교체 카트리지가 리필 부품을 갖춘 재사용 장치인 경우, 표시 스프레이 횟수만큼 사용하면 해당 부품을 버려야 한다는 문구가 있어야 한다. 이 표시 사항은 분무 장치 자체가 아니라 교체 부품에만 적용된다. 장치 자체에는 적절한 교체 또는 서비스 주기를 표시한다.
- Storage conditions should be clearly stated including any warning statements regarding temperature and light exposure.  
보관 조건을 명확히 기술한다(온도 및 빛 노출 관련 경고문 포함).
- Any preferred storage orientation should be indicated.  
바람직한 보관 방향을 기술한다.
- If protective packaging (e.g., foil overwrap) is warranted to ensure product quality and is used for the drug product, this should be clearly stated. In addition, appropriate statements should be included that the contents of the protective packaging should not be used after a specified number of days (e.g., 2 weeks, 30 days) from the date the protective packaging was removed. The length of time specified should be supported by data in the application (refer to section IV.O).

제품 품질을 위해 보호 포장(예, 호일 오버랩)이 필요하고 의약품 포장에 사용하는 경우, 이 사실을 명확하게 기술한다. 또한 보호 포장을 제거한 날로부터 일정 기간(예, 2주, 30일)이 지나면 보호 포장의 내용물을 사용해서는 안 된다는 문구를 적절하게 포함시킨다. 이때 지정 기간을 뒷받침하는 근거 데이터를 신청 문서에 포함시켜야 한다(섹션 IV.O 참조).

- A statement should be included regarding recommendations for shaking, if warranted (i.e., for suspension products).  
필요한 경우(즉, 현탁액 제품인 경우)에는 흔드는 방법에 관한 권장 사항을 기술한다.
- NDC number or numbers (recommended)  
NDC 번호(권장)
- 5. 환자 포장 인서트(Patient Package Insert)

The instructions to the patient should include the following if applicable:  
환자 설명서에 다음 정보를 포함시켜야 한다(해당되는 경우).

- Detailed, step-by-step, appropriately illustrated instructions for patient use should be included. The following information is also recommended:  
구체적인 단계별 환자 사용 방법을 적절한 그림과 함께 기술한다. 다음 정보가 권장된다.
  - A figure that displays the various elements of the container closure system.  
용기 마개 시스템의 여러 구성 요소를 보여 주는 그림.
  - Instructions for initial priming and for repriming of the unit.  
최초 장치 프라이밍과 재프라이밍 방법.
  - A statement cautioning against spraying the eyes with the formulation.  
제제를 눈에 분사하지 않도록 주의해야 한다는 문구.
  - For inhalation spray drug products, a statement instructing the patient to

confirm the absence of foreign objects in the mouthpiece before using the product and after removing the protective mouthpiece cap, where applicable.

흡입 스프레이 의약품인 경우에는 제품 사용 전과 보호 마우스피스 캡 제거 이후, 마우스피스에 외래성 이물질이 없음을 확인해야 한다는 문구(해당되는 경우).

- Storage conditions should be clearly stated, including any warning statements regarding temperature and light exposure. A statement should be included regarding recommendations for shaking, if warranted (i.e., for suspension products). Any preferred storage orientation should be noted.  
보관 조건을 명확하게 기술한다(온도 및 빛 노출 관련 경고문 포함). 필요한 경우(즉, 현탁액 제품)에는 흔드는 방법에 관한 권장 사항을 기술한다. 바람직한 보관 방향을 기재한다.
- If protective packaging was used for the drug product, appropriate statements should be included that the contents of the protective packaging should not be used after a specified number of days (e.g., 2 weeks, 30 days) from the date the protective packaging was removed (refer to section IV.O).  
의약품에 보호 포장을 사용하면, 보호 포장을 제거한 날로부터 일정 기간(예, 2주, 30일)이 지나면 보호 포장의 내용물을 사용해서는 안 된다는 문구를 적절하게 포함시킨다(섹션 IV.O 참조).
- Appropriate cleaning instructions should be included (if applicable).  
적절한 세척 방법을 기술한다(해당되는 경우).
- A statement should be included that the correct amount of medication in each spray cannot be ensured after the labeled number of sprays even if there is evidence that the unit is not completely empty. A statement instructing the patient to keep track of the number of sprays used from the container should also be included unless a counter mechanism is incorporated into the device.  
완전히 빈 상태가 아니라는 증거가 있어도, 표시 스프레이 횟수만큼 사용한 다음에는 각 스프레이에 포함된 투여 약물의 양이 정확함을 보장할 수 없다는 문구를 기재한다. 장치 자체에 카운터 메커니즘이 구비된 경우가 아니라면, 환자가

사용 스프레이 횟수를 관리해야 한다는 문구를 기재한다.

## B. 흡입 용액 및 현탁액(Inhalation Solutions and Suspensions)

### 1. 제품명(Product Title)

To standardize the nomenclature for inhalation solutions, the established name of all such drug products should include the designation (Drug Substance) Inhalation Solution. For inhalation suspensions, the drug product would include the name (Drug Substance) Inhalation Suspension. The established name should be followed by a phrase such as For oral inhalation only.

제품 명칭의 표준화를 위하여, 흡입 용액 의약품의 제품명에 (원료의약품) 흡입 용액이라는 표현을 포함해야 한다. 흡입 현탁액 의약품인 경우에는 (원료의약품) 흡입 현탁액이라는 표현을 포함해야 한다. 이와 같은 제품명 다음에 "경구 흡입용" 같은 구절을 추가한다.

### 2. 라벨(Label)

The label should bear the following information:

라벨에 다음 정보를 기재한다.

- Established name of the drug product  
완제의약품의 지정 명칭
- Amounts of the drug substance per container and concentration of drug substance in the formulation  
제제의 원료의약품 농도와 용기별 원료의약품 함량
- Net content (fill) weight  
순함량(충전량)
- Usual dosage  
일반 용법 용량
- Excipients (established names)

첨가제(지정 명칭)

- Route of administration  
투여 경로
- Recommended storage conditions including any warning statements regarding temperature and light exposure  
권장 보관 조건(온도 및 빛 노출 관련 경고문 포함)
- Manufacturer's and/or distributor's name and address  
제조업체 및/또는 공급업체 명칭과 주소
- "Rx Only" or "Px Only" statement  
"Rx용" 또는 "Px용" 문구
- Lot number  
제조 번호
- Expiration date  
유효기한
- Use period once drug product is removed from protective packaging (if applicable)  
보호 포장 제거 이후 제품 사용 기간(해당되는 경우)
- Instructions regarding shaking of suspension drug products  
현탁 의약품을 흔드는 방법
- NDC number (recommended)  
NDC 번호(권장)

In the case of small labels, only some of the information listed above must be included in the label (21 CFR 201.10(i)). However, all labeling information required by the Act and the regulations in Title 21 of the Code of Federal Regulations must be included on the carton,

outer container, wrapper, and leaflet as appropriate.

작은 라벨인 경우에는 상기 정보 가운데 일부만 라벨에 기재한다(21 CFR 201.10(i)). 그러나 FD&C법과 21 CFR의 규정에서 요구하는 모든 표시 정보를 카톤, 외포장, 래퍼, 설명서에 적절하게 포함시켜야 한다.

3. 포장 인서트의 "서론" 항목(DESCRIPTION Section of the Package Insert)

In addition to the information typically required by FDA regulations for the description of the drug substance and formulation (21 CFR part 201), the package insert should include the following information that is specific for inhalation solution and suspension drug products:

원료의약품 및 제제의 주요 사항 기술과 관련해 FDA 규정에서 일반적으로 요구하는 정보 이외에도(21 CFR 파트 201), 흡입 용액 및 현탁액 의약품별로 다음 정보를 포장 인서트에 포함시켜야 한다.

- For suspension formulations, if the drug substance forms solvates or hydrates, this formation should be clearly specified with proper conversion for the active drug shown.  
현탁 제제인 경우에 원료의약품이 용매화물이나 수화물을 형성한다면, 이와 같은 용매화물이나 수화물 형성을 명확하게 기재하고 활성 약물의 전환을 적절하게 표기한다.
- A list of all excipients should be included. Substances should be identified by their established names.  
모든 첨가제 목록을 포함해야 한다. 성분별로 지정 명칭을 사용해 기재한다.
- Delivered dose and description of particle/droplet size distributions that could be expected from an identified nebulizer under specific and defined operating conditions should be provided (refer to section IV.M).  
구체적으로 지정된 작동 조건에서 지정 네블라이저로부터 분사될 때 예상되는 전달 용량 및 입자/드롭릿 크기 분포에 대한 정보를 기술해야 한다(섹션 IV.M 참조).

4. 포장 인서트의 "취급 및 보관 방법" 항목(HOW SUPPLIED Section of the Package



Insert)

The following should be included in inhalation solution and suspension drug product labeling:

흡입 용액 및 현탁액 의약품의 표시 자재에 다음 정보가 포함되어야 한다.

- The net content (fill) weight of the container should be stated.  
용기의 순함량(충전량)을 명시한다.
- Storage conditions should be clearly stated including any warning statements regarding temperature and light exposure.  
보관 조건을 명확히 기술한다(온도 및 빛 노출 관련 경고문 포함).
- A statement should be included indicating that the contents of any partially used container should be discarded (e.g., unit dose presentations).  
부분적으로 사용한 용기 내용물은 버려야 한다는 문구를 포함시킨다(예, 단위 용량 제품).
- If protective packaging (e.g., foil over-wrap) is used for the drug product, this should be clearly stated. In addition, appropriate statements should be included that the drug product should not be used after a specified number of days (e.g., 2 weeks, 30 days) from the date the protective packaging was removed. The length of time specified should be supported by data in the application (refer to section IV.O).  
의약품에 보호 포장(예, 호일 오버랩)을 사용하는 경우, 이 사실을 명확하게 기술한다. 또한 보호 포장을 제거한 날로부터 일정 기간(예, 2주, 30일)이 지나면 의약품을 사용해서는 안 된다는 문구를 적절하게 포함시킨다. 이때 지정 기간을 뒷받침하는 근거 데이터를 신청 문서에 포함시켜야 한다(섹션 IV.O 참조).
- A statement regarding any recommendations for shaking should be included, if warranted (i.e., for suspension products).  
필요한 경우(즉, 현탁액 제품인 경우)에는 흔드는 방법에 관한 권장 사항을 기술한다.

- Any preferred storage orientation should be noted for inhalation suspensions, if applicable.

바람직한 보관 방향을 기술한다.

- NDC number or numbers (recommended)  
NDC 번호(권장)

5. 환자 포장 인서트(Patient Package Insert)

The instructions to the patient for inhalation solution and suspension drug products should include the following if applicable:

흡입 용액 및 현탁액 의약품의 환자 설명서에 다음 정보를 포함시켜야 한다(해당되는 경우).

- Instructions for proper opening of containers and transfer of formulation to the specified nebulizer should be included.

용기의 적절한 개봉과 제제를 지정 네불라이저로 옮기는 방법을 기술한다.

- A statement that the contents of any partially used container should be discarded should be included in this section.

부분적으로 사용한 용기 내용물은 버려야 한다는 문구를 포함시킨다.

- Storage conditions should be clearly stated, including any warning statements regarding temperature and light exposure. A statement should be included regarding recommendations for shaking, if warranted (i.e., for suspension products).

보관 조건을 명확하게 기술한다(온도 및 빛 노출 관련 경고문 포함). 필요한 경우(즉, 현탁액 제품)에는 흔드는 방법에 관한 권장 사항을 기술한다.

- Any preferred storage orientation should be noted for inhalation suspensions, if applicable.

흡입 현탁액의 바람직한 보관 방향을 기재한다(해당되는 경우).

- If protective packaging was used, appropriate statements should be included that the drug product should not be used after a specified number of days (e.g., 2

weeks, 30 days) from the date the protective packaging was removed.

보호 포장을 사용하면, 보호 포장을 제거한 날로부터 일정 기간(예, 2주, 30일)이  
지나면 의약품을 사용해서는 안 된다는 문구를 적절하게 포함시킨다.

gmpeye

## 용어 정의(GLOSSARY OF TERMS)

**Acceptance Criteria:** Numerical limits, ranges, or other criteria for the test described.

허용 기준: 해당 시험에 적용할 수치 한도, 범위 또는 기타 기준.

**Batch:** A specific quantity of a drug or other material that is intended to have uniform character and quality, within specified limits, and is produced according to a single manufacturing order during the same cycle of manufacture (21 CFR 210.3(b)(2)).

배치: 지정 범위 이내에서 균일한 특성과 품질을 구비하고, 단일 제조 지시에 따라 동일한 제조 사이클을 거쳐 생산된 일정한 분량의 의약품 또는 기타 물품(21 CFR 210.3(b)(2)).

**Container Closure System:** The sum of packaging components that together contain, protect, and deliver 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 (e.g., foil overwrap). The container closure system also includes the pump for nasal and inhalation sprays. For nasal spray and inhalation solution, suspension, and spray drug products, the critical components of the container closure system are those that contact either the patient or the formulation, components that affect the mechanics of the overall performance of the device, or any protective packaging.

용기 마개 시스템: 제제를 수용하고 보호하고 전달하는 모든 포장 자재의 합을 의미한다. 일차 포장 자재와 의약품의 추가적 보호를 위한 이차 포장 자재(예, 호일 오버랩)가 있다. 또한 비강 및 흡입 스프레이의 펌프도 용기 마개 시스템에 포함된다. 비강 스프레이 및 흡입 용액, 현탁액, 스프레이 의약품인 경우, 용기 마개 시스템의 주요 컴포넌트는 환자나 제제와 접촉하는 것, 장치의 전반적인 성능 역학에 영향을 주는 것, 또는 보호 포장을 의미한다.

**Drug Product:** The finished dosage form and the container closure system.

완제의약품: 최종 제형 및 용기 마개 시스템

**Drug Substance:** An active ingredient that is intended to furnish pharmacological activity or other direct effect in the diagnosis, cure, mitigation, treatment, or prevention of disease or to affect the structure or any function of the human body (21 CFR 314.3(b)).

원료의약품: 인체의 구조나 기능에 영향을 주거나 질병의 진단, 치유, 완화, 치료, 또는 예방에 직접적인 영향을 주거나 약리학적 활성을 제공하는 활성 성분(21 CFR 314.3(b)).

**Excipient:** Any intended formulation component other than the drug substance.

첨가제: 원료의약품 이외의 다른 제제 성분.

**Extractables:** Compounds that can be extracted from elastomeric or plastic components of the container closure system when in the presence of a solvent.

추출물: 용매 존재 시에 용기 마개 시스템의 엘라스토머 또는 플라스틱 성분에서 추출될 수 있는 화합물.

**Expiration Dating Period:** The time period during which a drug product is expected to remain within the approved shelf life specification, provided that it is stored under the conditions defined on the container label.

유효 기간: 용기 라벨에 지정된 조건에서 보관할 때, 승인 받은 유효 기간 규격을 의약품이 충족하리라고 예상되는 기간.

**Inhalation Solutions, Suspensions, and Sprays:** Drug products that contain active ingredients dissolved or suspended in a formulation, typically aqueous-based, which can contain other excipients and are intended for use by oral inhalation. Aqueous-based drug products for oral inhalation must be sterile (21 CFR 200.51). Inhalation solutions and suspensions are intended to be used with a specified nebulizer. Inhalation sprays are combination products where the components responsible for metering, atomization, and delivery of the formulation to the patient are a part of the container closure system.

흡입 용액, 현탁액, 스프레이: 일반적으로 수성 제제에 활성 성분을 용해하거나 현탁시킨 의약품. 다른 첨가제를 함유할 수 있으며 경구 흡입 용도로 사용된다. 경구 흡입을 위한 수성 의약품은 무균 상태여야 한다(21 CFR 200.51). 지정 네블라이저를 사용해 흡입 용액 및 현탁액을 투여한다. 흡입 스프레이는 제제를 정량하고 분무하여 환자에게 전달하는 컴포넌트가 용기 마개 시스템의 한 부분으로 포함된 복합 제품이다.

**Leachables:** Compounds that leach into the formulation from elastomeric or plastic components of the drug product container closure system.

유출물: 의약품 용기 마개 시스템의 엘라스토머 또는 플라스틱 컴포넌트에서 제제로 유출되는 화합물.

**Nasal Sprays:** Drug products that contain active ingredients dissolved or suspended in a

formulation, typically aqueous-based, which can contain other excipients and are intended for use by nasal inhalation. Container closure systems for nasal sprays include the container and all components that are responsible for metering, atomization, and delivery of the formulation to the patient.

비강 스프레이: 일반적으로 수성 제제에 활성 성분을 용해하거나 현탁시킨 의약품. 다른 첨가제를 함유할 수 있으며 비강 흡입 용도로 사용된다. 비강 스프레이의 용기 마감 시스템은 제제를 정량하고 분무하여 환자에게 전달하는 모든 컴포넌트와 용기를 포함한다.

**Overfill:** For the purposes of this guidance, the excess of theoretical deliverable volume or weight of the drug product formulation that ensures (1) transfer of the dose of drug product declared in the labeling (unit dose) or (2) delivery of the number of dosage units declared in the labeling (multiple-dose).

과다 충전: (1) 표시 자재에 명시된 의약품 투여 용량 전달(단위 용량) 또는 (2) 표시 자재에 명시된 횟수의 용량 전달(복합 용량)을 보증하기 위하여 이론적으로 전달 가능한 의약품 제제 부피 또는 중량을 초과하여 충전하는 것.

**Packaging Component:** Any single part of a container closure system.

포장 자재: 용기 마감 시스템의 한 부분.

**Placebo:** A dosage form that is identical to the drug product except that the drug substance is absent or replaced by an inert ingredient.

위약: 원료의약품이 없거나 다른 비활성 성분으로 대체된 점을 제외하면, 완제의약품과 동일한 제형.

**Primary Packaging Component:** A packaging component that is or may be in direct contact with the dosage form.

일차 포장 자재: 제제와 직접 접촉하거나 접촉할 가능성이 있는 포장 자재.

**Primary Stability Batch:** A batch of a drug substance or drug product used in a formal stability study, from which stability data are submitted in an application for the purpose of establishing the expiration dating period.

기본 안정성 배치: 공식 안정성 시험에 사용되는 원료의약품 또는 완제의약품 배치. 여기서 확보된 안정성 데이터로 유효 기간을 확립하며 신청 문서에 포함시켜 제출한다.

**Primary Stability Data:** Data on the drug product stored in the proposed container closure system for marketing and under storage conditions that support the proposed shelf life.

기본 안정성 데이터: 판매용으로 사용할 예정 용기 마개 시스템에 포장하여 예정 유효 기간을 뒷받침하는 보관 조건에서 보관한 완제의약품의 안정성 데이터.

**Protective Packaging:** The secondary packaging component that provides protection essential for product quality. This packaging (such as a foil overwrap) can provide, for example, protection from light, ingress of moisture, oxygen, foreign contaminants, or loss of solvent.

보호 포장: 제품 품질에 필수적인 보호 기능을 제공하는 이차 포장 자재. 예를 들어 이 보호 포장(예, 호일 오버랩)이 빛, 습기 침투, 산소, 외래성 오염 물질, 또는 용매 손실로부터 제품을 보호할 수 있다.

**Pump:** All components of the container closure system that are responsible for metering, atomization, and delivery of the formulation to the patient.

펌프: 제제를 정량하고 분무하여 환자에게 전달하는 용기 마개 시스템의 모든 컴포넌트.

**Secondary Packaging Component:** A packaging component that is not and will not be in direct contact with the dosage form.

이차 포장 자재: 제제와 직접 접촉하지 않으며 앞으로도 직접 접촉하지 않는 포장 자재.

**Specification:** The quality standard (i.e., tests, analytical procedures, and acceptance criteria) provided in the approved application to confirm the quality of drug substances, drug products, intermediates, raw material reagents, components, in-process materials, container closure systems, and other materials used in the production of drug substances or drug products.

규격: 원료의약품, 완제의약품, 중간 제품, 원료 시약, 성분, 공정 물품, 용기 마개 시스템, 그리고 원료의약품이나 완제의약품 생산에 사용되는 기타 물품의 품질 확인을 위해, 신청 문서에 기술하여 승인 받은 품질 표준(시험 항목, 분석 절차, 허용 기준).

**Specified Impurity:** An identified or unidentified impurity that is selected for inclusion in the drug substance or drug product specification and is individually listed and limited to ensure the reproducibility of the quality of the drug substance and/or drug product.

지정 불순물: 원료의약품 및/또는 완제의약품 품질의 재현성을 보증하기 위하여, 원료의약품



또는 완제의약품 규격에 포함 시키고 각 한도를 정해 관리하는 확인 또는 미확인 불순물.

gmpeye