

단위 용량 재포장 내용 고형제 의약품의 유효기간 설정
(Guidance for Industry: Expiration Dating of
Unit-Dose Repackaged Solid Oral Dosage Form
Drug Products)

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

July 2020
Pharmaceutical Quality/Manufacturing Standards (CGMP)

단위 용량 재포장 내용 고형제 의약품의 유효기간 설정
(Guidance for Industry: Expiration Dating of
Unit-Dose Repackaged Solid Oral Dosage Form
Drug Products)

Additional copies are available from:

Office of Communications, Division of Drug Information

Center for Drug Evaluation and Research

Food and Drug Administration

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

Silver Spring, MD 20993-0002

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

Email: druginfo@fda.hhs.gov

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

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

July 2020

Pharmaceutical Quality/Manufacturing Standards (CGMP)

[목차]

- I. 서론 (INTRODUCTION)
- II. 배경 (BACKGROUND)
- III. 방침 (POLICY)

gmpeye

Expiration Dating of Unit-Dose Repackaged Solid Oral Dosage Form Drug Products Guidance for Industry¹

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

이 가이드 문서는 이 주제에 대한 FDA의 방침을 제시한다. 이 문서는 어느 누구에게 일체의 권리를 부여하거나 인정하지 않으며 FDA 또는 일반 대중을 구속하지도 않는다. 관련 법규에 제시된 기준을 만족시킬 수 있는 다른 방법이 있다면, 그 방법을 활용할 수도 있다. 다른 방법을 채택하고자 한다면, 표지에 기재된 바와 같이 이 가이드 문서를 책임지는 FDA 담당관 또는 담당 부서에 문의한다.

I. 서론(INTRODUCTION)

The last few decades have seen an increasing demand in various health care settings for solid oral dosage form drug products repackaged into unit-dose containers, which hold a quantity of drug for administration as a single dose. The increase in unit-dose repackaging has led to questions regarding stability studies and appropriate expiration dates for these repackaged products. This guidance describes the circumstances under which FDA generally does not intend to take action regarding required stability studies for these repackaged products and appropriate expiration dates under those circumstances.

지난 몇 십 년 동안 다양한 건강 관리 상황에서, 내용 경구 제제 의약품의 단위 용량 용기(단일 투여 용량의 의약품이 들어있는 용기) 재포장 요구가 늘어났다. 단위 용량 재포장 증가에 따라, 재포장 제품의 안정성 시험과 유효 일자의 적절성에 대한 의문이 제기되었다. 이와 같은 상황에서 재포장 제품의 안정성 시험과 유효 일자의 적절성과 관련해 일반적으로 FDA가 행정 조치를 취하지 않는 상황을 이 가이드 문서에서 설명한다.

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

This guidance addresses repackaging of prescription and over-the-counter solid oral dosage form drugs into unit-dose containers by commercial pharmaceutical repackaging firms that are required to register with FDA under section 510 of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act) and to comply with current good manufacturing practice (CGMP) regulations in 21 CFR parts 210 and 211.²

연방식품의약품화장품법(FD&C법) 섹션 510에 따라 FDA에 등록하고 21 CFR 파트 210과 211의 CGMP 기준을 준수해야 하는 상업적 의약품 재포장 업체가 처방 및 OTC 내용고형제 의약품을 단위 용량 용기에 재포장하는 것에 대한 기준을 이 문서에서 정리한다.

The guidance does not address repackaging involving the following:

다음 제품과 관련된 재포장은 이 가이드 문서의 대상이 아니다.

- Other dosage forms (e.g., liquid dosage forms³).

² As described in 21 CFR 207.3(a)(8), manufacturing or processing includes repackaging or otherwise changing the container, wrapper, or labeling of any drug package to further the distribution of the drug from the original place of manufacture to the person who makes final delivery or sale to the ultimate consumer.

21 CFR 207.3(a)(8)에 규정되어 있듯이, 제조 또는 가공은 제조 장소에서 궁극적인 소비자에게 최종적으로 공급하거나 판매하는 자에게 의약품을 유통하기 위해, 재포장 또는 기타의 방법으로 의약품 포장 제품의 용기, 포장 또는 표시 자재를 변경하는 행위를 포함한다.

³ Liquid dosage forms are excluded from this guidance because they are substantially more susceptible to degradation than solid dosage forms. For example, their components, including active ingredients, are more likely to interact with each other, light, reactive gases, and the primary container-closure system. See guidance for industry Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics (May 1999). We update guidances periodically. For the most recent version of a guidance, check the FDA guidance web page at <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents>

액체 제형은 고체 제형보다 분해에 더 민감하므로 이 가이드 문서의 적용 대상에서 제외한다. 예를 들어 액체 제형의 성분(주성분 포함)은 빛, 반응성 기체, 일차 용기-마개 시스템과 반응하거나 제제 성분끼리 반응할 가능성이 크다. "사람 의약품 및

기타 제형(예, 액체 제형)

- Products repackaged by State-licensed pharmacies, Federal facilities, and outsourcing facilities as defined under section 503B of the FD&C Act.⁴

FD&C법 섹션 503B에 따라 주 정부의 허가를 받은 약국, 연방 시설, 아웃소싱 시설이 재포장하는 제품.

In general, FDA's guidance documents do not establish legally enforceable responsibilities. Instead, guidances describe the Agency's current thinking on a topic and should be viewed only as recommendations, unless specific regulatory or statutory requirements are cited. The use of the word *should* in Agency guidances means that something is suggested or recommended, but not required.

일반적으로 FDA 가이드 문서는 법적 강제성이 없다. 가이드 문서는 특정 주제에 대한 FDA의 생각을 기술한 것이며, 구체적인 법적 기준이 제시되어 있지 않으면 일종의 권고 사항으로 간주한다. FDA 가이드 문서에서 "should"라는 표현은 어떤 것을 제안 또는 권고한다는 의미이지 반드시 그래야 한다는 것은 아니다.

II. 배경(BACKGROUND)

FDA's CGMP regulations for finished pharmaceuticals require that each drug product bear an expiration date determined by appropriate stability testing and that the date must be related to any storage conditions stated on the labeling, as determined by stability studies (§§ 211.137(a) and (b)).⁵ The expiration date for a

생물학적제제의 용기 마개 시스템" 가이드 문서(1999년 5월)를 참조한다. FDA는 가이드 문서를 주기적으로 업데이트한다. FDA의 가이드 문서 웹페이지에서 최신 버전의 가이드 문서를 확인한다.

- ⁴ Repackaging by state-licensed pharmacies, Federal facilities, and outsourcing facilities is addressed by separate guidance. See, for example, guidance for industry Repackaging of Certain Human Drug Products by Pharmacies and Outsourcing Facilities (January 2017).

주 정부의 허가를 받은 약국, 연방 시설, 아웃소싱 시설의 재포장 작업은 별도 가이드 문서에서 다룬다. 예를 들어 "약국과 아웃소싱 시설의 특정 사람 의약품 재포장"(2017년 1월) 가이드 문서를 참조한다.

- ⁵ Expiration dating requirements are in § 211.137, which exempts certain drugs (homeopathic and some over-the-counter drugs) from bearing an expiration

drug product packaged in a single-dose container should be placed on the primary container unless it is not feasible to do so.⁶

FDA의 완제의약품 CGMP 규정에 의하면, 완제의약품마다 적절한 안정성 시험 결과를 토대로 유효 일자를 설정하고, 이 일자는 안정성 시험을 통해 결정하여 표시 자재에 명시한 보관 조건과 관련이 있어야 한다 (§§ 211.137(a), (b)). 불가능한 경우가 아니라면, 단일 용량 용기에 포장한 의약품의 유효 일자를 일차 용기에 표시한다.

Samples used for stability testing must be in the same container-closure system as that in which the drug product is marketed (§ 211.166(a)(4)). This is to ensure the drug product's safety and efficacy over its intended shelf life and to ensure that data representing the marketed product are available in case quality issues arise during the drug product's intended shelf life.

안정성 시험 검체의 용기-마개 시스템은 의약품 판매용 용기-마개 시스템과 동일해야 한다 (§ 211.166(a)(4)). 예정 유효 기간 동안 의약품의 안전성과 유효성을 확인하고, 의약품의 예정 유효 기간 동안 품질 문제가 발생하는 경우에 대비하여 시판 제품을 대표하는 데이터를 확보하기 위하여 동일한 용기-마개 시스템을 사용한다.

For unit-dose repackaged products, United States Pharmacopeia (USP) General Chapter <1178> Good Repackaging Practices recommends that the expiration date "not exceed (1) 6 months from the date of repackaging; or (2) the manufacturer's expiration date; or (3) 25% of the time between the date of repackaging and the expiration date shown on the manufacturer's bulk article container of the drug being repackaged, whichever is earlier."⁷

date on the label. Stability testing and stability studies are described in § 211.166.

§ 211.137에 유효 일자 기준이 있는데, 유효 일자의 라벨 표시 기준이 일부 의약품(동종 요법 의약품, 일부 OTC 의약품)에는 적용되지 않는다. 안정성 시험 기준은 § 211.166에 기술되어 있다.

⁶ Under 21 CFR 201.17, when single-dose containers are packed in individual cartons, the expiration date may properly appear on the individual carton instead of the immediate product container.

21 CFR 201.17에 의거하여, 단일 용량 용기를 각 카톤에 포장할 때, 직접 용기 대신 각 카톤에 유효 일자를 적절하게 표시할 수 있다.

⁷ Here and elsewhere in this guidance, the USP version referenced is USP 42-NF 37 (NF=National Formulary).

USP 총칙 <1178> "우수 재포장 기준"에 의하면, 단위 용량 재포장 제품의 유효 일자 (1) 재포장 일자로부터 6개월 또는 (2) 제조업체가 정한 유효 일자 또는 (3) 재포장 일자부터 재포장 대상 의약품 벌크 용기에 제조업체가 표시한 유효 일자까지 기간의 25%에 해당되는 기간 가운데 가장 이른 일자를 넘지 않아야 한다.

III. 방침(POLICY)

At this time and based on our current understanding of the risks involved, for solid oral dosage form drugs repackaged into unit-dose containers, FDA generally does not intend to take action regarding nonconformance with the requirements of §§ 211.137 and 211.166 (i.e., expiration dating determined by stability studies) if these products are assigned, and labeled with, an expiration date that does not exceed (1) 6 months from the date of repackaging, or (2) 25 percent of the time between the date of repackaging and the expiration date on the container of the original manufacturer's product, whichever time period is shorter, and if all the following circumstances are present:

내용 고형제 의약품의 단위 용량 용기 재포장과 관련된 리스크에 대한 현재의 이해를 바탕으로 현 시점에서, (1) 재포장 일자로부터 6개월 또는 (2) 재포장 일자부터 최초 제조업체 제품 용기에 표시된 유효 일자까지 기간의 25% 가운데 더 짧은 기간을 초과하지 않는 유효 일자를 재포장 제품에 부여하여 표시하고, 다음 조건 모두가 충족되는 경우에, FDA는 일반적으로 §§ 211.137과 211.166의 기준(안정성 시험 결과에 근거한 유효 일자 설정) 미준수와 관련해 조치를 취하지 않는다.

- (1) The unit-dose container complies with Class A or Class B standards as described in USP General Chapter <671> Containers—Performance Testing.

단위 용량 용기가 USP <671> "용기 - 성능 시험"에 기술된 클래스 A 또는 클래스 B 기준에 부합해야 한다.

Repackagers should use containers complying with the Class B standard only if (a) appropriate data on the moisture permeability of the Class B material and the moisture sensitivity of the drug product are available, and (b) a risk assessment of these data provides them with a high level of confidence that use of such containers will not compromise the quality of the product

이 가이드 문서에서 USP는 USP 42-NF 37을 의미한다.

throughout the assigned expiration dating.⁸

(a) 클래스 B 재료의 습기 투과성과 의약품의 습기 민감성에 관한 데이터가 있고, (b) 이 데이터의 리스크 평가 결과에 따르면 이와 같은 용기를 사용해도 지정 유효 기간 동안 제품 품질이 훼손되지 않으리라는 높은 수준의 신뢰가 있는 경우에, 재포장 업체는 클래스 B 기준에 부합하는 용기를 사용해야 한다.

- (2) If the drug product is sensitive to light as indicated by the manufacturer (e.g., "Protect from light" on its labeling), the unit-dose repackaging container-closure system provides light protection equal to or greater than that of the drug product's original container-closure system.

제조업체가 표시한 바와 같이(예, 표시 자재에 "차광"으로 표시) 의약품이 빛에 민감하다면, 단위 용량 재포장 용기-마개 시스템은 의약품의 최초 용기-마개 시스템과 비교해 동등 이상의 차광 효과를 갖춰야 한다.

- (3) The drug product's original container has not been opened previously and the entire contents are repackaged in one operation.

의약품의 최초 용기가 개봉된 적이 없고, 전체 내용물이 1회 작업으로 재포장되어야 한다.

- (4) Repackaging and storage occur in an environment that is consistent with the conditions described in the original drug product's labeling. If temperature and humidity are not specified in the original labeling, the product should be maintained at "controlled room temperature" and in a "dry place" (as defined in USP <659> Packaging and Storage Requirements) during the repackaging process, including storage.

의약품의 표시 자재에 기술된 조건에 부합하는 환경에서 재포장과 보관을 해야 한다. 최초 표시 자재에 온도와 습도 조건이 명시되어 있지 않으면, 보관을 포함해 재포장 작업 시에 "관리 실온"과 "건조한 곳"(USP <659> "포장 및 보관 기준")에서 제품을 유지한다.

- (5) The drug product's labeling does not caution against repackaging.⁹

⁸ Containers meeting USP <671> Class C and Class D standards do not fit the circumstances described in (1).

USP <671> 클래스 C와 클래스 D 기준에 부합하는 용기는 (1)의 상황에 해당되지 않는다.

재포장을 해서는 안 된다는 주의 문구가 의약품에 표시되어 있지 않아야 한다.

In addition, FDA generally does not intend to take action regarding nonconformance with the requirements of §§ 211.137 and 211.166 for an expiration date exceeding the ones described above (i.e., (1) 6 months from the date of repackaging, or (2) 25 percent of the time between the date of repackaging and the expiration date on the container of the original manufacturer's product, whichever time period is shorter), provided that:

또한 FDA는 앞서 설명한 기간((1) 재포장 일자부터 6개월 또는 (2) 재포장 일자부터 최초 제조업체 제품 용기에 표시된 유효 일자까지 기간의 25% 가운데 더 짧은 기간)을 넘지 않게 유효 일자를 설정하고 다음 조건이 충족되는 경우에, FDA는 일반적으로 §§ 211.137과 211.166의 기준 미준수와 관련해 조치를 취하지 않는다.

- (1) The above five circumstances are present.

상기 5개 조건이 충족되어야 한다.

- (2) Supportive data from appropriate studies, using an adequate number of samples, demonstrate that the container-closure system used for repackaging is at least as protective of the drug product as is the original packaging. Appropriate studies must be based on sound science¹⁰ and should be supported by a risk-based assessment to ensure that product quality is maintained up to

⁹ Directions in the package insert such as "Keep these tablets in the original container" and "Do not repackage" are examples of a caution against repackaging in the product's labeling.

"이 정제 제품을 원래 용기에 보관하십시오", "재포장 금지" 같은 포장 설명서의 문구가 제품 표시 자재에 기재되는 재포장 금지 정보의 예에 해당된다.

¹⁰ 21 CFR 211.166(a) requires that sample size and approach be statistically based and "reliable, meaningful, and specific test methods" be used for stability testing; and §§ 211.160(a) and (b) require "scientifically sound and appropriate" test methods and sampling plans, among other requirements.

21 CFR 211.166(a)에 의하면, 검체량과 방법을 통계적으로 정하고 "신뢰성이 있고 유의미하며 특이적인 시험 방법"을 안정성 시험에 사용해야 한다. 또한 §§ 211.160(a)과 (b)는 무엇보다도 "과학적으로 타당하고 적절한" 시험 방법과 검체 채취 계획을 요구한다.

the expiration date.¹¹

적절한 수의 검체를 이용해 적절하게 시험하여, 재포장에 사용된 용기-마개 시스템이 최소한 최초 포장과 동등한 수준으로 의약품 보호한다는 근거 데이터를 확보해야 한다. 적절한 시험을 과학적으로 설정해 실시하며, 리스크 기반 평가를 통해 유효 기간 동안 제품 품질이 유지됨을 확인한다.

- (3) The expiration date of the repackaged product does not exceed the original manufacturer's expiration date.

재포장 제품의 유효 일자 는 원 제조업체가 설정한 유효 일자를 넘지 않아야 한다.

¹¹ Satisfactory comparison of container-closure systems is possible through several methods, e.g., testing for protection from moisture, oxygen, and light, as appropriate; comparing the properties of the original container-closure system to a new system by stress testing, which refers to product testing after storage under exaggerated conditions (e.g., high temperature and high humidity); degradation testing after storage under long-term or accelerated conditions. Approaches such as those described in ICH guidance for industry Q1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products (November 2003) (e.g., bracketing or matrixing) may be used, if justified.

가혹 조건(예, 고온, 고습)에서 보관하고 제품 시험을 하는 가혹 시험 방법으로 원래 용기-마개 시스템의 특성과 새로운 시스템의 특성을 비교하거나 장기 또는 가속 조건에서 보관하고 분해 시험을 하는 방법 등 여러 가지 방법(예, 습기, 산소, 빛 보호성 시험)으로 용기-마개 시스템을 비교할 수 있다. 타당성을 제시할 수 있으면, ICH 가이드라인 Q1A(R2) "새로운 원료의약품과 완제의약품의 안정성 시험"(2003년 11월)에 기술된 방법(예, 브라케팅 또는 매트릭스 방법)을 사용할 수 있다.