

2001년 3월 1일 런던  
CPMP/QWP/2934/99

**COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS  
(CPMP)**

**사람 의약품의 사용시 안정성 시험에 관한 가이드라인  
(NOTE FOR GUIDANCE ON IN-USE STABILITY TESTING OF  
HUMAN MEDICINAL PRODUCTS)**

Discussion in the Quality Working Party (QWP)	January/October 1999
Transmission to the CPMP	December 1999
Release for Consultation	December 1999
Deadline for Comments	June 2000
Adoption by CPMP	February 2001
Date for Coming into Operation	September 2001

## **NOTE FOR GUIDANCE ON IN-USE STABILITY TESTING OF HUMAN MEDICINAL PRODUCTS**

### **목적(Objective)**

The purpose of in-use stability testing is to establish - where applicable - a period of time during which a multidose product can be used whilst retaining quality within an accepted specification once the container is opened.

사용시 안정성 시험의 목적은 해당되는 경우에 다회 용량 의약품의 용기 개봉 이후 품질이 허용 규격 이내로 유지되는 사용 가능 기간을 설정하는 것이다.

### **적용 범위(Scope)**

This guideline refers to medicinal products in multidose containers which - by nature of their physical form and chemical composition - due to repeated opening and closing, may pose a risk to its content with regard to microbiological contamination, proliferation and/or physicochemical degradation once the closure system has been breached.

이 가이드라인은 다회 용량 의약품을 대상으로 한다. 다회 용량 의약품은 반복적으로 개봉하고 닫기 때문에 제품의 물리적 상태와 화학적 조성의 특성으로 인하여 일단 밀폐 상태가 훼손된 다음에는 미생물학적 오염, 증식, 및/또는 이화학적 품질 저하와 관련된 리스크가 발생할 수 있다.

### **서론(Introduction)**

The continued integrity of products in multidose containers after the first opening is an important quality issue. While this principle is acknowledged in the Ph. Eur. and EU Guidelines, no specific guidance is available on defining test design and conduct of studies to be undertaken to define in-use shelf life in a uniform fashion. Therefore, this document attempts to define a framework for selection of batches, test design, test storage conditions, test parameters, test procedures etc., taking into consideration the broad range of products concerned.

다회 용량 제품의 첫 개봉 이후 완전성의 지속은 매우 중요한 품질 문제이다. 유럽약전과 EU 가이드라인이 이 원칙을 강조하지만, 통일된 방식으로 사용시 유효 기간을 규정하기 위한 시험 디자인과 실시 방법에 관한 구체적인 가이드라인은 없다. 그러므로 이 문서는

다양한 제품을 고려하여 배치 선정, 시험 디자인, 시험 보관 조건, 시험 항목, 시험 절차 등에 대한 전반적인 기준을 제시하고자 한다.

Nevertheless should this Note for guidance also be read in connection with the Notes for guidance on Development pharmaceuticals (CPMP/QWP/155/96), Stability testing of existing active substances and related finished products (CPMP/QWP/556/96) and Stability testing of new drug substances and products (CPMP/ICH/2736/99).

하지만 "의약품 개발(CPMP/QWP/155/96)", "기존 활성 성분 및 관련 최종 제품의 안정성 시험(CPMP/QWP/556/96)", "새로운 원료의약품과 완제의약품의 안정성 시험(CPMP/ICH/2736/99)"과 연계하여 이 문서를 읽고 적용해야 한다.

The registration dossier for a multi-dose product should include either the in-use stability data on which the in-use shelf life is based or a justification why no in-use shelf life is established. This justification can also be based on experimental results. 다회 용량 제품의 등록 문서에 사용시 유효 기간을 뒷받침하는 사용시 안정성 시험 데이터나 사용시 유효 기간을 설정하지 않은 타당한 이유를 기술한다. 이때 실험 결과에 근거하여 타당성을 증명할 수도 있다.

#### **배치 선정(Selection of batches)**

A minimum of two batches, at least pilot scale batches, should be subjected to the test. At least one of the batches should be chosen towards the end of its shelf life. If such results are not available, one batch should be tested at the final point of the submitted stability studies. The batch number, date of manufacture and size of each batch should be stated. The container and closure of the product and, if present, the medicinal device should be equivalent to that proposed for marketing. 최소 2개 배치(최소한 파일럿 스케일 배치)를 시험한다. 적어도 1개 배치는 유효 기간에 가까운 것으로 선택한다. 이와 같은 결과가 없다면, 제출한 안정성 시험의 최종 시점에 1개 배치를 시험해야 한다. 각 배치의 제조 번호, 제조 일자, 규모를 명시한다. 제품의 용기와 마개, 그리고 해당되는 경우에 의료 기기는 시판용과 동등해야 한다.

If the product is to be supplied in more than one container size or in different strengths, the in-use stability test should be applied to the product which presents the greatest susceptibility to change. The choice of the tested product should

always be justified.

제품을 여러 함량이나 하나 이상의 용기 크기로 공급한다면, 변화에 대한 민감성이 가장 큰 제품을 대상으로 사용시 안정성 시험을 실시한다. 제품 선정의 타당성을 증명한다.

### **시험 디자인(Test design)**

As far as possible the test should be designed to simulate the use of the product in practice taking into consideration the filling volume of the container and any dilution/reconstitution before use. At intervals comparable to those which occur in practice appropriate quantities should be removed by the withdrawal methods normally used and described in the product literature. Sampling should take place under normal environmental conditions of use.

사용 전의 희석/복원과 용기의 충전량을 고려하여, 실제 제품 사용 상황을 최대한 시뮬레이션해 시험 방법을 설계한다. 실제 상황과 동등한 주기로 적절한 양을 제품 설명서에 기술된 정해진 방법으로 채취한다. 정상적인 사용 환경 조건에서 검체를 채취한다.

The appropriate physical, chemical and microbial properties of the product susceptible to change during storage should be determined over the period of the proposed in-use shelf life.

보관 시의 변화에 민감한 제품의 물리적, 화학적, 미생물학적 특성을 예정 사용시 유효 기간 동안 분석한다.

If possible, testing should be performed at intermediate time points and at the end of the proposed in-use shelf life on the final remaining amount of the product in the container.

가능하면 중간 시점에 시험하고, 예정 사용시 유효 기간의 종료 시점에 남은 제품 잔량으로 시험한다.

### **시험 보관 조건(Test storage conditions)**

The product should be stored under the conditions as recommended in the product literature (SPC and PIL) throughout the in-use stability test period.

사용시 안정성 시험 기간 동안 제품 설명서(SPC와 PIL)에 제시된 조건에서 제품을 보관한다.

Any other storage conditions should be justified.

다른 보관 조건을 적용한다면, 타당성을 제시해야 한다.

### 시험 항목(Test parameters)

The appropriate physical, chemical and microbial properties of the product susceptible to change during use should be monitored. The tests used must be appropriate to individual dosage forms, however, examples of parameter types which may need to be studied are given below:

사용 과정에서 변화에 민감한 물리적, 화학적, 미생물학적 특성을 모니터링한다. 제품에 따라 적절한 항목을 시험해야 하지만, 조사할 필요가 있는 시험 항목의 예는 아래와 같다.

Physical: colour, clarity, closure integrity, particulate matter, particle size

물리적: 색상, 투명도, 밀봉 완전성, 미립자, 입자 크기

Chemical: active substance assay(s), antimicrobial preservative and antioxidant content(s), degradation product level(s), pH

화학적: 주성분 함량, 항미생물 보존제 및 항산화제 함량, 분해 산물 함량, pH

Microbial: Total viable count, sterility

미생물: 총생균수, 무균

### 분석 방법(Analytical procedures)

The analytical procedures used in the study should be described and fully validated. Stability indicating assays should be employed.

분석 방법을 기술하며, 충분하게 밸리데이션해야 한다. 안정성 지시성 방법을 사용한다.

### 결과의 정리(Presentation of the results)

The results should be summarized and tabulated.

결과를 요약하고 표로 정리한다.

If relevant, the results should be presented graphically.

관련성이 있을 때는 그래프로 결과를 정리한다.

### **평가(Evaluation)**

Conclusions reached based on the data provided should be stated. In the case of anomalous results these should be explained.

데이터를 토대로 도출한 결론을 기술한다. 비정상적인 결과가 발생하는 경우에는 그에 대해 설명한다.

Where applicable and justified an in-use shelf life specification should be given.

타당한 이유가 있는 경우에는 사용시 유효 기간 규격을 제시한다.

In-use stability data should be used to determine whether or not a declaration of an in-use shelf life and additional storage conditions are necessary.

사용시 안정성 시험 데이터를 바탕으로 사용시 유효 기간과 추가적인 보관 조건을 명시할 필요가 있는지 결정한다.

### **일차 용기의 표시(Labelling of the primary container)**

The in-use shelf life should be stated on the label. In addition (if space allows) there should be a space for the user to write the date of opening or the "use-by" date.

사용시 유효 기간을 라벨에 표시한다. 또한 (공간이 있으면) 사용자가 개봉 일자 또는 "사용 기한"을 적을 수 있는 공간을 두어야 한다.

### **SPC, 설명서, 이차 용기의 표시(SPC, leaflet and labelling of the secondary container)**

The in-use shelf life and in-use storage recommendations - if applicable - should be included in SPC, leaflet and outer carton text.

사용시 유효 기간과 사용시 보관 조건(해당되는 경우)을 SPC, 설명서, 외부 카톤 문구에 포함시킨다.