

# Questions and Answers on Quality Related Controlled Correspondence

## Guidance for Industry

품질 관련 CC에 관한 질문/답변

gmpeye

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

September 2021  
Pharmaceutical Quality

**Questions and Answers on Quality Related  
Controlled Correspondence  
Guidance for Industry**

**품질 관련 CC에 관한 질문/답변**

*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](mailto: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 (CDER)**

**September 2021  
Pharmaceutical Quality**

[목차]

I. 서론(INTRODUCTION)

II. 배경(BACKGROUND)

III. 질문/답변(QUESTIONS & ANSWERS)

1. 브라켓/매트릭스 방법(Bracketing/Matrixing)
2. 용기 마개 변경(Container-Closure Changes)
3. 용출(Dissolution)
4. 미생물학(엔도톡신 시험)(Microbiology (Endotoxin testing))
5. 배치의 수(Number of Batches)
6. 방향(Orientation)
7. 포장(Packaging)
8. 정제 분할/분리 시험( Scoring and Split Tablet Testing)
9. 제네릭 내용 고형제의 크기와 모양(Size and Shape of Generic Solid Oral Dosage Forms)

Questions and Answers on Quality Related Controlled Correspondence  
Guidance for Industry<sup>1</sup>

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 부여하지 않으며 FDA 또는 일반 대중을 구속하지도 않는다. 관련 법규에 제시된 기준을 만족시킬 수 있는 다른 방법이 있다면, 그 방법을 활용할 수도 있다. 다른 방법을 협의하고자 한다면, 이 문서의 표지에 기재된 FDA 담당 부서에 문의한다.

I. 서론(INTRODUCTION)

This questions and answers (Q&A) guidance provides FDA's current thinking on quality-related scientific and regulatory topics that appear frequently in controlled correspondence submissions.

이 Q&A 가이드 문서는 제출된 CC(controlled correspondence)에서 자주 거론된 품질 관련 과학적 주제와 규제 관련 주제에 대한 FDA의 현 방침을 설명하기 위한 것이다.

The contents of this document do not have the force and effect of law and are not meant to bind the public in any way, unless specifically incorporated into a contract. This document

<sup>1</sup> 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. You may submit comments on this guidance at any time. Submit comments to Docket No. FDA-2017-D-6821 (available at <https://www.regulations.gov/docket?D=FDA-2017-D-6821>). See the instructions in that docket for submitting comments on this and other Level 2 guidances.

FDA CDER의 OPQ가 이 가이드 문서를 작성했다. 이 가이드 문서에 대한 의견을 언제든지 제출할 수 있다. 의견서를 Docket No. FDA-2017-D-6821(<https://www.regulations.gov/docket?D=FDA-2017-D-6821>)로 제출하기 바란다. 이 가이드 문서와 다른 레벨 2 가이드 문서에 관한 의견서 제출 방법을 참조한다.

is intended only to provide clarity to the public regarding existing requirements under the law. FDA guidance documents, including this guidance, should be viewed only as recommendations, unless specific regulatory or statutory requirements are cited. The use of the word should in Agency guidance means that something is suggested or recommended, but not required.

이 문서의 내용은 법적 효력과 유효성을 갖지 않으며, 계약서에 구체적으로 통합되어 있지 않으면, 일반 대중을 구속하기 위한 것이 아니다. 이 문서는 법에 따른 기존 기준을 일반 대중에게 명확하게 설명하기 위한 것이다. 구체적인 법적 기준이 제시되어 있지 않으면, 이 가이드 문서를 포함하여 FDA의 가이드 문서는 일종의 권고 사항으로 간주한다. FDA 가이드 문서에서 "should"라는 표현은 어떤 것을 제안 또는 권고한다는 의미이지 반드시 그래야 한다는 의미는 아니다.

## **II. 배경(BACKGROUND)**

The Office of Pharmaceutical Quality (OPQ) reviews correspondence from generic drug manufacturers and related industry or their representatives related to generic drug development (i.e., controlled correspondence submissions) requesting information regarding chemistry, manufacturing, and controls, as well as product quality microbiology for generic drugs. OPQ also reviews controlled correspondence inquiries related to Type II drug master files for drug substances submitted in support of generic drug applications. OPQ has observed that the same questions are frequently received in multiple controlled correspondence submissions. These Q&A are intended to proactively respond to those scientific and regulatory topics that appear frequently in controlled correspondence addressed by OPQ, thereby allowing industry to move forward with certain generic drug development activities without the need to submit controlled correspondence to FDA.

OPQ는 제네릭 의약품 제조업체와 관련 업체 또는 제네릭 의약품 개발과 관련된 업체의 대표자가 제네릭 의약품의 미생물학적 제품 품질과 CMC와 관련된 정보를 요청하기 위해 제출한 공문(CC)을 검토한다. 또한 OPQ는 제네릭 의약품 신청을 뒷받침하는 원료의약품의 II형 DMF와 관련된 CC도 검토한다. 동일한 것을 질문한 CC가 많았다. OPQ가 검토하는 CC에서 자주 언급된 과학적 주제와 규제 관련 주제에 대한 질문의 답변을 정리하여 제공함으로써, 업체가 FDA에 CC를 제출할 필요 없이 제네릭 의약품 개발 활동을 추진하도록 지원하기 위해 이 Q&A 문서를 작성했다.

## **III. 질문/답변(QUESTIONS & ANSWERS)**

The Q&A below were derived from numerous controlled correspondence submissions addressed by OPQ. We recommend that these Q&A be reviewed before submitting a controlled correspondence for one of the scientific and regulatory topics denoted below.

OPQ가 접수하여 검토한 여러 CC의 질문과 관련 답변을 아래에 정리했다. 아래에 기술된 과학적 주제와 규제 관련 주제에 대하여 CC를 제출하기 전에, 이 Q&A를 살펴볼 것을 권고한다.

## 1. 브라켓/매트릭스 방법(Bracketing/Matrixing)

### 질문(Question):

Is it acceptable to use a bracketing approach for the manufacture of the exhibit batches of a generic drug product with multiple strengths produced from common bulk granulations (or blends)? Do all of these exhibit batches need to be put into the stability program?

공통 벌크 과립(또는 블렌드)로 여러 함량의 제네릭 의약품을 제조하는 경우에, 브라켓 방법으로 허가 제출용 배치를 제조할 수 있는가? 모든 허가 제출용 배치를 안정성 프로그램에 포함시킬 필요가 있는가?

### 답변(Answer):

A bracketing approach is acceptable for a drug product with multiple strengths, as long as the active and inactive ingredients are in the same proportion between the different strengths (i.e., the strengths are dose proportional). According to the FDA guidance for industry ANDAs: Stability Testing of Drug Substances and Products Questions and Answers (May 2014), for abbreviated new drug applications (ANDAs), three separate intermediate bulk granulations (or blends) should be manufactured. One batch of bulk granulation (or blend) should be used to manufacture all the strengths proposed. The other two bulk granulations (or blends) can be used to manufacture only the lowest and the highest strengths. Three bulk granulations (or blends) should be used to manufacture the strength(s) tested in the bioequivalence (BE) studies.

제품 함량별로 주성분과 부원료 비율이 동일하다면(투여 용량에 비례하는 함량), 여러 함량으로 제조되는 의약품에 브라켓 방법을 적용할 수 있다. FDA 가이드 문서 "ANDA: 원료의약품과 완제의약품 안정성 시험 - 질문/답변"(2014년 5월)에 따르면, ANDA 신청 시에

벌크 과립(또는 블렌드) 중간 제품을 별도로 3개 제조해야 한다. 벌크 과립(또는 블렌드) 1개 배치를 이용해 모든 함량 제품을 제조한다. 나머지 2개 벌크 과립(또는 블렌드)으로 최저 함량과 최고 함량 제품만 제조할 수 있다. 3개 벌크 과립(또는 블렌드)을 이용해 생물학적동등성 시험에 사용할 함량을 제조한다.

Stability data should be provided for three batches of the highest strength and three batches of the lowest strength, and three batches of the strength(s) tested in the BE studies if the strength used in the BE study was not the highest or lowest strength. Release data should be provided for all the batches that were manufactured.

최고 함량 제품 3개 배치와 최저 함량 제품 3개 배치, 그리고 BE 시험에 사용한 함량 제품 3개 배치(BE 시험에 사용한 함량이 최고 또는 최저 함량이 아닌 경우)의 안정성 데이터를 제출한다. 제조한 모든 배치의 승인 시험 데이터를 제출한다.

#### 참고 문헌(Section Reference):

FDA guidance for industry ANDAs: Stability Testing of Drug Substances and Products Questions and Answers (May 2014)

## 2. 용기 마개 변경(Container-Closure Changes)

### 질문 1(Question 1):

If the reference listed drug (RLD) is a sterile injectable drug product packaged in an ampule, can the generic product be packaged in a vial?

RLD가 앰플에 포장된 무균 주사제 의약품인 경우, 제네릭 제품을 바이알에 포장할 수 있는가?

### 답변 1(Answer 1):

A proposed generic drug product is not required to have the same container closure system (CCS) as the RLD. However, the ANDA generally must contain information to show that the proposed generic drug product has the same conditions of use and the same labeling, with certain permissible differences, as the RLD.<sup>2</sup> Refer to FDA guidance for industry Determining

<sup>2</sup> See section 505(j)(2)(A)(i) and 505(j)(2)(A)(v) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic

Whether to Submit an ANDA or a 505(b)(2) Application (May 2019).

제네릭 의약품이 RLD와 동일한 용기 마개 시스템을 갖춰야 하는 것은 아니다. 하지만 일반적으로 제네릭 의약품의 사용 조건과 표시 사항(일부 차이 허용)이 RLD와 동일함을 보여주는 정보를 ANDA에 포함시켜야 한다. FDA 가이드 문서 "ANDA 또는 505(b)(2) 신청 문서 제출 여부 결정"(2019년 5월)을 참조한다.

The proposed CCS will be evaluated during the review process.<sup>3</sup> In the assessment of an ANDA's proposed CCS, the Agency will, among other things, evaluate any differences in the proposed CCS relative to the RLD CCS and determine whether these differences would result in the proposed generic drug product not having the same conditions of use and the same labeling (with certain permissible differences) as the RLD.

심사 과정에서 예정 CCS를 평가한다. ANDA의 CCS 평가 시에 FDA는 무엇보다도 RLD의 CCS와 비교하여 예정 CCS의 차이를 중점적으로 평가하고, 이 차이 때문에 제네릭 의약품의 사용 조건과 표시 사항(일부 차이 허용)이 RLD와 동일하지 않게 되는지 판단한다.

You should follow the recommendations in the FDA guidance for industry Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics: Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation (July 1999) for the chemistry, manufacturing, and controls (CMC) information that should be submitted in the ANDA.

ANDA에 포함시켜 제출해야 하는 CMC 정보는, FDA 가이드 문서 "사람 의약품과 생물학적제제 포장을 위한 용기 마개 시스템: CMC 문서"(1999년 7월)의 권고 사항을 참조한다.

---

Act (FD&C Act)(21 U.S.C. 355(j)(2)(A)(i) and 21 U.S.C. 355(j)(a)(A)(v)).

FD&C법 섹션 505(j)(2)(A)(i)와 505(j)(2)(A)(v)(21 USC 355(j)(2)(A)(i)와 21 U.S.C. 355(j)(a)(A)(v)) 참조.

<sup>3</sup> In this Q&A, the term review also means assessment, which is the term that CDER's Office of Pharmaceutical Quality and Office of Generic Drugs will generally use in place of review. Assessment means the process of both evaluating and analyzing submitted data and information to determine whether the application meets the requirements for approval and documenting that determination.

이 Q&A 문서에서 "심사"는 CDER OPQ와 OGD가 일반적으로 심사 대신 사용하는 용어인 "평가"를 의미한다. 평가는 제출된 데이터와 정보를 평가하고 분석하여 신청 문서가 승인 기준에 부합하는지 판단하고 이 결정을 문서화하는 과정을 의미한다.



**질문 2(Question 2):**

Should a proposed generic ophthalmic drug product have the same cap color as the RLD when that color is not in line with the American Academy of Ophthalmology (AAO) recommendation?

RLD 캡 색상이 AAO의 권고에 부합하지 않은데, 제네릭 안과 의약품의 캡 색상을 RLD와 동일하게 해야 하는가?

**답변 2(Answer 2):**

As described in the guidance for industry Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics (July 1999), the cap color of ophthalmic drug products should follow AAO color codes, or the applicant should provide adequate justification for deviations from the AAO color coding system. For the proposed generic drug product, the Agency recommends that the color be in accordance with AAO recommendations.

가이드 문서 "사람 의약품 및 생물학적제제 포장을 위한 용기 마개 시스템"(1999년 7월)에 기술된 바와 같이, 안과 의약품의 캡 색상은 AAO 색상 코드를 따라야 하며, 아니면 신청업체가 AAO 색상 코드 시스템과 다르게 하는 이유를 타당하게 제시해야 한다. 제네릭 의약품의 색상을 AAO 권고에 따라 정할 것을 권장한다.

**참고 문헌(Section References):**

Section 505(j)(2)(A)(i) and (j)(2)(A)(v) of the FD&C Act

American Academy of Ophthalmology (AAO) recommendations:  
<https://www.aao.org/about/policies/color-codes-topical-ocular-medications>

FDA guidance for industry Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics: Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation (July 1999)

FDA guidance for industry Determining Whether to Submit an ANDA or a 505(b)(2) Application (May 2019)

**3. 용출(Dissolution)**

**질문(Question):**

If the dissolution method for a proposed generic drug product is not available in the FDA Dissolution Methods Database or in the United States Pharmacopeia (USP), can the Agency provide the dissolution method for the product?

FDA 용출 시험법 데이터베이스나 USP에 예정 제네릭 의약품의 용출 시험 방법이 없으면, FDA가 이 제품의 용출 시험법을 제공할 수 있는가?

**답변(Answer):**

When neither the USP dissolution method nor the FDA's Dissolution Methods Database provide a dissolution method for a product, the Agency recommends that applicants develop an appropriate and discriminating dissolution method for the proposed drug product, taking into consideration the method development and validation principles described in the USP General Chapter <711> Dissolution or General Chapter <724> Drug Release, and USP General Chapter <1092> The Dissolution Procedure: Development and Validation.

USP 용출 시험법이나 FDA 용출 시험법 데이터베이스에 해당 제품의 용출 시험법이 없으면, USP <711> "용출"이나 <724> "약물 방출"과 <1092> "용출 시험법: 개발 및 밸리데이션"에 기술된 시험법 개발과 밸리데이션 원칙을 고려하여, 해당 의약품에 적절하고 변별력을 갖춘 용출 시험법을 신청업체가 개발할 것을 권고한다.

Please note that the Agency considers that dissolution should be product-specific and therefore the selection of the dissolution method and setting of the acceptance criterion/criteria should be based on the dissolution data generated for the proposed drug product. Therefore, for the in vitro dissolution method to be used for quality control (QC) of your proposed drug product, the Agency recommends that irrespective of the source of the proposed dissolution method (USP, FDA, or in-house), additional dissolution studies be conducted to demonstrate the suitability of the selected method for the proposed drug product. For this purpose, the Agency recommends that the report for the development and validation of an in-house method or verification of a USP method being proposed for dissolution QC testing be provided in the drug product's ANDA submission, specifically in

Module 3.2.P.5.<sup>4</sup> The report should include complete information/data on: i) solubility of the drug substance(s); ii) adequacy of the selected dissolution testing conditions (i.e., apparatus, rotation speed, medium, volume, sampling times, etc.); iii) validation/verification of the robustness of the selected dissolution method; iv) validation/verification of the analytical method used to assay the dissolution samples; and v) demonstration of the discriminating ability of the dissolution method [for modified release products and immediate release drug products containing low soluble drug substance(s)].

용출은 제품 특이적이므로, 해당 의약품의 용출 데이터를 토대로 용출 시험법을 선정하고 허용 기준을 설정해야 한다. 그러므로 의약품 품질 관리에 사용되는 체외 용출 시험법의 출처가 어디이건(USP, FDA 또는 자체 개발), 용출 시험법이 해당 의약품에 적합함을 증명하는 용출 시험을 추가로 실시해야 한다. 이와 관련하여 FDA는 용출 QC 시험에 사용할 USP 시험법의 베리피케이션이나 자체 시험법의 개발 및 밸리데이션 관련 보고서를 의약품 ANDA(모듈 3.2.P.5)에 포함시켜 제출할 것을 권고한다. i) 원료의약품의 용해성, ii) 용출 시험 조건의 적절성(장치, 회전 속도, 시험액, 부피, 검체 채취 시점 등), iii) 용출 시험법의 완전성 밸리데이션/베리피케이션, iv) 용출 검체 분석에 사용되는 분석 방법의 밸리데이션/베리피케이션, v) 용출 시험법의 변별력 증명[저 용해성 원료의약품을 함유하는 즉시 방출 의약품과 변형 방출 제품]에 관한 완벽한 정보/데이터를 보고서에 기술한다.

Additionally, for generic immediate release solid oral drug products including a highly soluble drug substance (per the Biopharmaceutics Classification System (BCS) definition<sup>5</sup>), the Agency recommends that dissolution QC testing be conducted as described in FDA's guidance for industry Dissolution Testing and Acceptance Criteria for Immediate-Release Solid Oral Dosage Form Drug Products Containing High Solubility Drug Substances (August 2018). The information/data supporting the high solubility of the drug substance(s), as described in the BCS guidance (ICH guidance for industry M9 Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers (May 2021)) should be included in the ANDA submission (Module 3.2.P.5 or Module 3.2.S.1.3), in addition to the proposed drug product's dissolution data.

<sup>4</sup> See FDA guidance for industry ANDA Submissions: Content and Format of Abbreviated New Drug Applications (June 2019).

FDA 가이드 문서 "ANDA 제출: ANDA의 내용과 형식"(2019년 6월) 참조.

<sup>5</sup> See ICH guidance for industry M9 Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers (May 2021).

ICH 가이드 문서 M9 "생물약제학적 분류 체계 기반 바이오웨이버"(2021년 5월)

이외에도 고 용해성 원료의약품을 함유하는 제네릭 즉시 방출 내용 고형제 의약품인 경우(BCS 정의에 따라), FDA 가이드 문서 "고 용해성 원료의약품을 함유하는 즉시 방출 내용 고형제 의약품의 용출 시험 및 허용 기준"(2018년 8월)에 따라 용출 QC 시험을 할 것을 권고한다. BCS 가이드라인(ICH 가이드 문서 M9 "생물약제학적 분류 체계 기반 바이오웨이버"(2021년 5월))에 기술된 바에 따라, 해당 의약품의 용출 데이터 이외에도, 원료의약품의 고 용해성에 관한 근거 정보/데이터를 ANDA 문서(모듈 3.2.P.5 또는 모듈 3.2.S.1.3)에 포함시킨다.

Please note that the acceptability of the proposed dissolution method and acceptance criterion(a) will be determined during the ANDA review process based on the totality of the provided dissolution data/information and additional data/information may be requested during the submission review process.

제출된 용출 데이터/정보 전체를 ANDA 심사 과정에서 평가하여 용출 시험법과 허용 기준의 적합성을 판단하며, 심사 과정에서 추가 데이터/정보를 요청할 수도 있다.

**참고 문헌(Section References):**

USP General Chapter <711> Dissolution

USP General Chapter <724> Drug Release

USP General Chapter <1092> The Dissolution Procedure: Development and Validation.

Guidance for industry ANDA Submissions: Content and Format of Abbreviated New Drug Applications (June 2019)

Guidance for industry Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms (August 1997)

Guidance for industry Dissolution Testing and Acceptance Criteria for Immediate-Release Solid Oral Dosage Form Drug Products Containing High Solubility Drug Substances (August 2018)

International Council for Harmonisation (ICH) guidance for industry M9 Biopharmaceutics

Classification System-Based Biowaivers (May 2021)

#### 4. 미생물학(엔도톡신 시험)(Microbiology (Endotoxin testing))

##### 질문 1(Question 1):

How should a bacterial endotoxins test acceptance criterion be determined for the finished drug product?

완제의약품의 엔도톡신 시험 기준을 어떻게 설정해야 하는가?

##### 답변 1(Answer 1):

The finished drug product bacterial endotoxins test acceptance criterion should be determined based on the maximum dose that can be delivered within one hour as interpreted from the package insert. Special considerations can include:

포장 설명서에 기술된 바와 같이, 1시간 이내에 전달될 수 있는 최대 용량에 근거하여 완제의약품 엔도톡신 시험 기준을 설정한다. 특히 다음 항목을 고려한다.

- Additional doses that may be administered after the initial dose,  
최초 투여 이후 추가로 투여할 수 있는 용량.
- Maintenance doses administered after an initial bolus dose,  
최초 일시 투여 이후 투여하는 유지 용량
- Incremental dose increases, and  
점진적 용량 증가
- For anesthetics or other drugs for which repeat doses are administered until a desired clinical outcome is achieved, the maximum number of potential doses at the minimum specified time interval between doses that could be administered in a one-hour period.  
바람직한 임상 결과가 확보될 때까지 반복해서 투여되는 의약품이나 마취제인 경우,  
최소 지정 투여 간격으로 1시간 안에 투여될 수 있는 최대 투여 용량

The USP General Chapter <85> Bacterial Endotoxins Test recommended maximum

endotoxin exposure is NMT 5 EU/kg (interpreted as within 1 hour) for most drugs based on an average patient weight of 70 kg. For drugs administered to pediatric patients, consult the WHO-CDC growth charts<sup>6</sup> for average weight at the youngest patient age for the proposed generic drug.

USP <85> "엔도톡신 시험"에 따르면, 평균 환자 체중 70 kg을 기준으로 대다수 의약품의 권장 최대 엔도톡신 노출 기준은 NMT 5 EU/kg(1시간 이내)이다. 소아 환자에게 투여되는 의약품인 경우에는, WHO-CDC 성장 차트를 참고하여 해당 제네릭 의약품이 투여되는 환자 가운데 가장 어린 환자의 평균 체중을 적용한다.

For drug products administered topically on a body surface area basis, the recommended maximum endotoxins exposure is 100 EU per square meter.

신체 표면적을 기준으로 국소 투여되는 의약품인 경우, 최대 권장 엔도톡신 노출 기준은 100 EU/m<sup>2</sup>이다.

For drug products administered intrathecally (or epidurally due to risk of inadvertent intrathecal administration), the maximum recommended exposure is 0.2 EU/kg (in 1 hour).

척추강내(또는 실수에 의한 척추강내 투여 리스크 때문에 경막외) 투여 의약품인 경우, 권장 최대 노출 기준은 0.2 EU/kg(1시간 이내)이다.

Please note that USP monographs may contain historical bacterial endotoxins test acceptance criteria that may not reflect the maximum dose that can be interpreted from the current drug package insert of the RLD. The proposed endotoxin limit for a proposed generic product should be based on dosing in the current RLD package insert. If the calculated limit is higher than the USP monograph limit, we recommend that applicants submit a controlled correspondence to confirm acceptability with the Agency prior to submission of the ANDA.

RLD의 현행 포장 설명서에 따른 최대 용량을 반영하지 못한 과거 엔도톡신 시험 기준이 USP 모노그래프에 제시되어 있을 수 있다. 현행 RLD 포장 설명서의 용법/용량을 토대로 제네릭 제품의 엔도톡신 기준을 설정한다. 계산한 기준이 USP 모노그래프의 기준보다 더 높으면, ANDA 제출에 앞서 CC를 제출해 기준의 적합성을 확인할 것을 권고한다.

#### 질문 2(Question 2):

<sup>6</sup> See [https://www.cdc.gov/growthcharts/who\\_charts.htm](https://www.cdc.gov/growthcharts/who_charts.htm) for growth charts.

성장 차트는 [https://www.cdc.gov/growthcharts/who\\_charts.htm](https://www.cdc.gov/growthcharts/who_charts.htm)를 참조한다.

Is it acceptable to omit bacterial endotoxin limits in the proposed specification for a topical ophthalmic drug product?

국소 안과 의약품의 규격에서 엔도톡신 기준을 제외해도 되는가?

**답변 2(Answer 2):**

Topical ophthalmic drug products are generally not required to be tested for bacterial endotoxins. Therefore, the finished product release and stability specifications for topical ophthalmic products are not required to include testing for bacterial endotoxins unless the labeling indicates that the product is nonpyrogenic. However, if the labeling for a topical ophthalmic product includes directions for use on an abraded eye and/or use during surgery, a bacterial endotoxin specification for the drug product may be appropriate.<sup>7</sup>

국소 안과 의약품은 일반적으로 엔도톡신 시험이 요구되지 않는다. 그러므로 제품이 발열성이 아님을 표시 자재에 기재하지 않으면, 국소 안과 제품의 출하 승인 규격과 안정성 규격에 엔도톡신 시험을 포함시켜야 하는 것은 아니다. 하지만 상처가 난 눈에 사용하거나 수술 시에 사용하는 방법이 국소 안과 제품의 표시 자재에 포함되어 있다면, 엔도톡신 기준을 설정하는 것이 적절하다고 볼 수 있다.

Please note that this answer is specific to this question and does not address other ophthalmic drug products, dosage forms, or combination products that include an ophthalmic drug product component.

이상은 이 질문에 대한 답변이며, 다른 안과 의약품, 제형 또는 안과 의약품 성분을 포함하는 복합 제품에 대한 것이 아니다.

**참고 문헌(Section References):**

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) growth charts:  
[https://www.cdc.gov/growthcharts/who\\_charts.htm](https://www.cdc.gov/growthcharts/who_charts.htm)

USP General Chapter <85> Bacterial Endotoxins Test

<sup>7</sup> See FDA guidance for industry Pyrogen and Endotoxins Testing: Questions and Answers (June 2012).

FDA 가이드 문서 "발열성물질과 엔도톡신 시험: 질문/답변"(2012년 6월)을 참조한다.

USP <771> Ophthalmic Products — Quality Tests

FDA guidance for industry Pyrogen and Endotoxins Testing: Questions and Answers (June 2012)

## 5. 배치의 수(Number of Batches)

### 질문 1(Question 1):

If an applicant intends to have more than one drug product manufacturing site in an abbreviated new drug application (ANDA), how many exhibit batches should be provided for each site?

ANDA에 1곳 이상의 의약품 제조소를 포함시키고자 한다면, 제조소별로 허가 제출용 배치를 몇 개 만들어야 하는가?

### 답변 1(Answer 1):

Stability data from three exhibit batches manufactured at each drug product manufacturing site for each strength should be submitted in the ANDA, or a bracketing approach as described in Section 2 above should be used. The applicant should submit data from at least three batches of drug product that can include any one of the following batch sizes:

함량별로 각 의약품 제조소에서 제조한 3개 허가 제출용 배치의 안정성 데이터를 ANDA에 포함시켜 제출하거나, 섹션 2에서 기술한 바와 같이 브라켓 방법을 사용한다. 신청업체는 다음과 같은 배치 규모 가운데 하나를 포함하여 최소 3개 배치의 데이터를 제출해야 한다.

- Three pilot scale batches, three batches that meet the minimum dosage form batch recommendations, whichever is larger, or three commercial scale batches  
3개 파일럿 스케일 배치, 최소 제제 배치 권고 기준에 부합하는 3개 배치(이 가운데 더 큰 것) 또는 3개 상업적 스케일 배치
- Two pilot scale batches or two batches that meet the minimum dosage form batch recommendations, whichever is larger, and one small scale batch  
2개 파일럿 스케일 배치 또는 최소 제제 배치 권고 기준에 부합하는 2개 배치(이



가운데 더 큰 것), 그리고 1개 소규모 배치.

- Two commercial scale batches and one small scale batch  
2개 상업적 스케일 배치와 1개 소규모 배치

This data should be submitted from each drug product manufacturing site.  
이 데이터를 의약품 제조소별로 제출해야 한다.

**참고 문헌(Section References):**

FDA guidance for industry ANDAs: Stability Testing of Drug Substances and Products (June 2013)

FDA guidance for industry ANDAs: Stability Testing of Drug Substances and Products Questions and Answers (May 2014)

FDA guidance for industry on Q1A(R2): Stability Testing of New Drug Substances and Products (November 2003)

**6. 방향(Orientation)**

**질문 1(Question 1):**

If the generic drug product is a "for injection" (sterile lyophilized powder), can stability data for exhibit batches be generated using only one orientation?

"주사용" 제네릭 의약품(무균 동결 건조 분말)인 경우, 1개 방향으로만 허가 제출용 배치의 안정성 시험 데이터를 생산해도 되는가?

**답변 1(Answer 1):**

According to the FDA guidance for industry ANDAs: Stability Testing of Drug Substances and Products Questions and Answers (May 2014), "For primary batches of liquids, solutions, semi-solids, and suspensions, the product should be placed into an inverted (or horizontal) position and an upright (or vertical) position." Since lyophilized powders do not fall under

one of these categories, exhibit batches for drug products that are sterile lyophilized powders may be placed on stability in one orientation alone, provided that the ANDA submission includes an adequate justification for the orientation selected.

FDA 가이드 문서 "ANDA: 원료의약품과 완제의약품의 안정성 시험 - 질문/답변"(2014년 5월)에 따르면, "액제, 용액, 반고형제, 현탁제 기본 배치를 뒤집은(또는 수평) 상태와 똑바로 세운(또는 수직) 상태로 보관"해야 한다. 동결 건조 분말 제품은 이 카테고리 가운데 하나에 속하지 않으므로, 무균 동결 건조 분말 의약품의 허가 제출용 배치를 1개 방향으로만 보관하여 안정성 시험을 할 수 있다. 다만 방향 선택의 근거를 ANDA 문서에 적절하게 기술해야 한다.

**질문 2(Question 2):**

If a product is packaged using blow-fill-seal technology and the container is composed of a single material, can stability data for exhibit batches be generated using only horizontal or upright orientation?

BFS 방법으로 제품을 포장하고, 용기가 단일 재질로 만든 것이라면, 수평 방향이나 똑바로 세운 방향으로만 허가 제출용 배치의 안정성 데이터를 생산할 수 있는가?

**답변 2(Answer 2):**

For products packaged using blow-fill-seal technology, stability studies on exhibit batches may be performed in one orientation alone, as long as the orientation provides maximal contact for the drug product with container closure system components, including the seal and neck. See guidance for industry Nasal Spray and Inhalation Solution, Suspension, and Spray Drug Products — Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation (July 2002).

BFS 방법으로 포장되는 제품인 경우, 밀봉 부위와 목 부분을 포함해 용기 마개 시스템과 의약품이 최대한 접촉하는 방향이라면, 1개 방향으로만 허가 제출용 배치의 안정성 시험을 진행할 수 있다. 가이드 문서 "비강 스프레이와 흡입 액제, 현탁제, 스프레이 의약품 - CMC 문서"(2002년 7월)를 참조한다.

Therefore, stability testing conducted in the horizontal position would be acceptable if adequate justification is provided in the submission to demonstrate that the position selected represents the maximum contact of the drug product and container closure system components. Stability testing conducted only in the upright or vertical position would

generally be unacceptable due to the lack of exposure of the drug product to the seal and the twist-off neck area.

그러므로 의약품과 용기 마개 시스템이 최대한 접촉하는 방향을 선정했다는 근거를 신청 문서에 타당하게 기술한다면, 수평 방향으로만 안정성 시험을 하는 것도 인정될 수 있다. 똑바로 세운 상태 또는 수직 상태로만 안정성 시험을 하는 것은, 밀봉 부위와 트위스트오프 목 부위에 의약품이 노출되지 않기 때문에 일반적으로 적합하다고 볼 수 없다.

**참고 문헌(Section References):**

FDA guidance for industry ANDAs: Stability Testing of Drug substances and Products – Questions and Answers (May 2014)

FDA guidance for industry Nasal Spray and Inhalation Solution, Suspension, and Spray Drug Products — Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation (July 2002)

**7. 포장(Packaging)**

**질문 1(Question 1):**

Should the three exhibit batches for a generic product be fully packaged in the proposed marketed packaging?

제네릭 제품의 3개 허가 제출용 배치를 예정 시판 포장 자재로 완전하게 포장해야 하는가?

**답변 1(Answer 1):**

In accordance with FDA guidances for industry on Q1A(R2): Stability Testing of New Drug Substances and Products (November 2003) and ANDAs: Stability Testing of Drug Substances and Products Questions and Answers (May 2014), one of the three exhibit batches should be completely packaged using all the proposed marketed configurations. This batch could be either a pilot scale or a small scale batch. The other two exhibit batches should be packaged in sufficient quantity to comply with 21 CFR 211.166(a)(1-5) and 211.166(b). All batches, including the small scale batch, should be packaged using commercial packaging equipment or similar equipment. Different batches of packaging material should be used where the packaging material could affect drug product performance and/or delivery.

FDA 가이드 문서 Q1A(R2) "새로운 원료의약품과 완제의약품의 안정성 시험"(2003년 11월)과 "ANDA: 원료의약품과 완제의약품의 안정성 시험 - 질문/답변"(2014년 5월)에 따라, 3개 허가 제출용 배치 가운데 하나는 예정 시판 구성으로 완전하게 포장해야 한다. 이 배치는 파일럿 스케일 배치이거나 소규모 배치에 해당될 수 있다. 나머지 2개 허가 제출용 배치는 21 CFR 211.166(a)(1-5)와 211.166(b)에 따라 충분한 양을 포장한다. 소규모 배치를 포함한 모든 배치를 상업적 포장 설비나 이와 유사한 설비를 이용해 포장한다. 포장 자재가 의약품 성능 및/또는 전달에 영향을 줄 수 있는 경우에는 포장 자재 배치를 다르게 하여 포장한다.

**질문 2(Question 2):**

For a combination product consisting of a pen injector device with an injectable drug product filled in a cartridge, is it acceptable to package only the amount required for stability into the cartridges and pen injector device for the three exhibit batches submitted in the ANDA?

카트리지에 충전된 주사제 의약품과 펜 주사 장치로 구성된 복합 제품인 경우, 안정성 시험에 필요한 양만 카트리지와 펜 주사 장치에 포장해 3개 허가 제출용 배치를 만들어 ANDA를 제출하는 방법도 가능한가?

**답변 2(Answer 2):**

For a pen injector device used with an injectable drug product filled in a cartridge and other similar products, we recommend that all three of the exhibit batches be completely filled into cartridges. As described in FDA guidances for industry Q1A(R2): Stability Testing of New Drug Substances and Products (November 2003) and ANDAs: Stability Testing of Drug Substances and Products Questions and Answers (May 2014), one of the three batches should be entirely assembled into the pen injector devices. The other two primary stability batches should have a sufficient number of samples packaged and assembled into the pen injector devices for stability and reserve samples, in accordance with 21 CFR 211.166(a)(1-5), 211.166(b), and 211.170.

카트리지에 충전된 주사제 의약품과 함께 사용되는 펜 주사 장치와 기타 유사한 제품인 경우, 3개 허가 제출용 배치 모두를 카트리지에 충전하여 제조할 것을 권고한다. FDA 가이드 문서 Q1A(R2) "새로운 원료의약품과 완제의약품의 안정성 시험"(2003년 11월)과 "ANDA: 원료의약품과 완제의약품의 안정성 시험 - 질문/답변"(2014년 5월)에 기술된 바와

같이, 3개 배치 가운데 1개 배치는 펜 주사 장치와 완전히 조립되어야 한다. 나머지 2개 기본 안정성 배치는 21 CFR 211.166(a)(1-5), 211.166(b), 211.170에 따라, 안정성 시험과 보관 검체 용도로 충분한 양의 검체를 펜 주사 장치와 함께 조립하여 포장해야 한다.

**참고 문헌(Section References):**

FDA guidance for industry on Q1A(R2): Stability Testing of New Drug Substances and Products (November 2003)

FDA guidance for industry ANDAs: Stability Testing of Drug Substances and Products Questions and Answers (May 2014)

21 CFR 211.166(a)(1-5), 211.166(b), and 211.170

**8. 정제 분할/분리 시험( Scoring and Split Tablet Testing)**

**질문 1(Question 1):**

Is the reference listed drug (RLD) considered to have functional scoring when it is not mentioned in the labeling and half the tablet does not match the lowest labeled dose?

표시 자재에 분할에 대한 언급이 없고, 정제 절반이 최저 표시 용량에 부합하지 않는데, RLD가 기능성 분할선을 가진 것으로 볼 수 있는가?

**답변 1(Answer 1):**

Any scoring on the RLD should be considered functional scoring, and therefore, the generic product should have similar scoring. According to FDA guidance for industry Tablet Scoring: Nomenclature, Labeling, and Data for Evaluation (March 2013), "scoring configuration of generic drug products should be the same as the RLD." We recommend that split tablet testing be performed and the data submitted in the ANDA; otherwise, the Agency may refuse to receive the ANDA due to inconsistent scoring configuration between the RLD and the test product. (FDA guidance for industry ANDA Submissions – Refuse-to-Receive Standards, Rev. 2 (December 2016)).

RLD의 모든 분할선은 기능성 분할선으로 간주하며, 그러므로 제네릭 제품도 마찬가지로

분할선을 구비해야 한다. FDA 가이드 문서 "정제 분할: 명칭, 표시 사항, 평가 대상 데이터"(2013년 3월)에 따르면, "제네릭 의약품의 분할 구조는 RLD와 동일해야 한다". 정제 분할 시험을 실시하고 ANDA에 시험 데이터를 포함시킬 것을 권고한다. 그렇지 않으면 RLD와 시험 제품 사이의 분할선 구성이 일관되지 않아 FDA가 ANDA 접수를 거절할 수 있다. (FDA 가이드 문서 "ANDA 제출 - 접수 거절 기준"(2개정)(2016년 12월) 참조.)

**질문 2(Question 2):**

If the RLD has partial score lines, can the proposed generic product have a full score line(s)?  
RLD에 부분 분할선이 있다면, 예정 제네릭 제품에 전체 분할선을 갖춰도 되는가?

**답변 2(Answer 2):**

When the RLD has partial score lines, the generic can have a full score line(s) to produce partial doses equivalent to that of the RLD as indicated in the approved labeling. Scoring between the RLD and generic products should be consistent to ensure that the patient is able to adjust the dose by breaking the tablet in the same manner, such that the patient can switch from the RLD to the generic product without encountering problems related to the dose. Additionally, consistent scoring assures that neither the generic product nor the RLD has an advantage in the marketplace because one is scored and one is not. For additional information, see FDA guidance for industry Tablet Scoring: Nomenclature, Labeling, and Data for Evaluation (March 2013).

RLD에 부분 분할선이 있는 경우에, 승인 받은 표시 자재에 표기된 바와 같이 RLD와 동등한 부분 용량을 만들기 위하여 전체 분할선을 제네릭 제품에 구비할 수 있다. 환자가 동일한 방식으로 정제를 절단하여 용량을 조정할 수 있게 RLD와 제네릭 제품의 분할선이 일치해야 한다. 그래야 환자가 투여 용량과 관련된 문제 없이 RLD 제품에서 제네릭 제품으로 바꿀 수 있다. 이외에도 일관된 분할선을 갖추면 제품 차이(분할선이 있는 제품과 없는 제품)로 인해 제네릭 제품이나 RLD가 시장에서 더 경쟁력을 갖는 상황이 발생하지 않을 것이다. 자세한 사항은 FDA 가이드 문서 "정제 분할: 명칭, 표시 사항, 평가 대상 데이터"(2013년 3월)를 참조한다.

**참고 문헌(Section References):**

FDA guidance for industry ANDA Submissions – Refuse-to-Receive Standards, Rev. 2

(December 2016)

FDA guidance for industry Tablet Scoring: Nomenclature, Labeling, and Data for Evaluation  
(March 2013)

**9. 제네릭 내용 고형제의 크기와 모양(Size and Shape of Generic Solid Oral Dosage Forms)**

**질문(Question):**

If the reference listed drug (RLD) has been discontinued and there is no information on its shape and size, is it acceptable to use the shape and size of the FDA designated reference standard to design the generic product?

RLD 판매가 중단되었고 RLD의 모양과 크기에 대한 정보가 없으면, FDA가 지정한 참조 표준의 모양과 크기 정보를 이용해 제네릭 제품을 설계할 수 있는가?

**답변(Answer):**

In cases where the RLD is not available because it has been discontinued for reasons not associated with safety and efficacy, FDA may have designated a reference standard. The FDA designated reference standard is recommended to be used in in-vivo bioequivalence studies as well as comparative in-vitro studies. In this situation, if information on the size and shape of the RLD are not available, it is acceptable to use the size and shape of the FDA designated reference standard to develop the generic product provided it meets the recommendations in the size and shape guidance.

안전성 및 유효성과 관련되지 않은 이유로 RLD 판매가 중단되어 RLD를 구할 수 없는 경우, FDA가 참조 표준을 지정할 수 있다. FDA가 지정한 참조 표준을 체내 생물학적 동등성 시험과 체외 비교 시험에 사용할 것을 권고한다. 이러한 경우에 RLD의 크기와 모양에 관한 정보가 없으면, FDA 지정 참조 표준의 크기와 모양 정보를 이용하여 제네릭 제품을 개발할 수 있다. 다만 크기와 모양에 관한 가이드 문서의 권고 기준에 부합해야 한다.

**참고 문헌(Section References):**

FDA guidance for industry Referencing Approved Drug Products in ANDA Submissions (Oct

2020)

FDA guidance for industry Size, Shape, and Other Physical Attributes of Generic Tablets and Capsules (June 2015)

gmpeye