

## Guidance for Industry

### Postapproval Manufacturing Changes to Biosimilar and Interchangeable Biosimilar Products

### 바이오시밀러 제품과 대체 가능 바이오시밀러 제품의 승인 이후 제조 변경

#### *DRAFT GUIDANCE*

**This guidance document is being distributed for comment purposes only.**

Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 60 days of publication in the Federal Register of the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit electronic comments to <https://www.regulations.gov>. Submit written comments to the Dockets Management Staff (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the Federal Register.

For questions regarding this draft document, contact (CDER) Nidhi Pamidimukkala 301-796-3397 or [Nidhi.Pamidimukkala@fda.hhs.gov](mailto:Nidhi.Pamidimukkala@fda.hhs.gov), or (CBER) Office of Communication, Outreach and Development, 800-835-4709 or 240-402-8010.

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

**July 2024  
Biosimilars**

## Guidance for Industry

### Postapproval Manufacturing Changes to Biosimilar and Interchangeable Biosimilar Products

### 바이오시밀러 제품과 대체 가능 바이오시밀러 제품의 승인 이후 제조 변경

*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>  
and/or*

*Office of Communication, Outreach and Development*

*Center for Biologics Evaluation and Research*

*Food and Drug Administration*

*10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Room 3128*

*Silver Spring, MD 20993-0002*

*Phone: 800-835-4709 or 240-402-8010*

*Email: [ocod@fda.hhs.gov](mailto:ocod@fda.hhs.gov)*

*<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/biologics-guidances>*

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

**July 2024**

**Biosimilars**

[목차]

I. 서론(INTRODUCTION)

II. 배경(BACKGROUND)

- A. PHS법 섹션 351(Section 351 of the PHS Act)
- B. Q&A 가이드 문서 형식(Q&A Guidance Format)

III. 질문/답변(QUESTIONS AND ANSWERS)

- A. 보고 카테고리별 권고 기준(Recommendations for Reporting Categories)
- B. 제품 품질 데이터 관련 권고 기준(Recommendations for Product Quality Data)

**Guidance for Industry**  
**Postapproval Manufacturing Changes to Biosimilar and Interchangeable Biosimilar**  
**Products: Questions and Answers (Draft)<sup>1</sup>**

This draft guidance, when finalized, will represent 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 staff responsible for this guidance as listed on the title page.

이 가이드 문서 초안이 마무리되면, 이 문서는 이 주제에 대한 FDA의 방침에 해당된다. 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, 표지에 기재된 바와 같이 이 가이드 문서를 책임지는 FDA 담당자에게 문의한다.

**I. 서론(INTRODUCTION)**

This guidance provides answers to commonly asked questions from applicants and other interested parties (collectively referred to as applicants throughout this guidance) regarding postapproval manufacturing changes (referred to as manufacturing changes throughout this guidance) made to licensed biosimilars and licensed interchangeable biosimilars.<sup>2</sup> This

<sup>1</sup> This guidance has been prepared by the Office of Pharmaceutical Quality in the Center for Drug Evaluation and Research in consultation with the Center for Biologics Evaluation and Research at the Food and Drug Administration.

이 가이드 문서는 FDA CBER과 협의하여, CDER의 OPQ가 작성했다.

<sup>2</sup> In this guidance, the following terms are used to describe biological products licensed under section 351(k) of the Public Health Service Act (PHS Act) (42 U.S.C. 262(k)): (1) biosimilar or biosimilar product refers to a product that FDA has determined to be biosimilar to an FDA-licensed biological reference product (see section 351(i)(2) (42 U.S.C. 262(i)(2)) and (k)(2) of the PHS Act); and (2) interchangeable biosimilar, interchangeable biosimilar product, or interchangeable product refers to a biosimilar product that FDA has also determined to be interchangeable with the reference product (see section 351(i)(3) and (k)(4) of the PHS Act).

question-and-answer (Q&A) guidance is intended to inform prospective and current applicants of the nature and type of information that applicants should provide in support of manufacturing changes to licensed biosimilars and licensed interchangeable biosimilars in different reporting categories.

이 가이드 문서는 기허가 바이오시밀러와 기허가 대체 가능 바이오시밀러의 승인 이후 제조 변경(이 가이드 문서 전체적으로 "제조 변경"으로 표기)과 관련해 신청업체와 기타 이해관계자(이 가이드 문서에서 통칭하여 "신청업체"로 표기)가 많이 하는 질문에 대한 답변을 제시하기 위한 것이다. 이 Q&A 가이드 문서는 기허가 바이오시밀러와 기허가 대체 가능 바이오시밀러의 제조 변경 시에 변경 보고 카테고리별로 신청업체가 제조 변경을 뒷받침하기 위해 제공해야 하는 정보의 종류와 특성을 예정 신청업체와 현 신청업체 모두에게 제공하기 위한 것이다.

Under § 601.12 (21 CFR 601.12), applicants must inform FDA about each change in the product, production process, quality controls, equipment, facilities, or responsible personnel, established in the approved biologics license application (BLA). Before distributing a product made using a change, an applicant must assess the effects of the change and demonstrate through appropriate validation and/or other clinical and/or nonclinical laboratory studies the lack of adverse effect of the change on the identity, strength, quality, purity, or potency of the product (i.e., product quality) as these factors may relate to the safety or effectiveness of the product.<sup>3,4</sup> In addition, applicants are required to inform FDA about each change in the

PHS법 섹션 351(k)(42 USC 262(k))에 따라 허가 받은 생물학적 제품과 관련해, 이 가이드 문서에서 사용하는 용어는 다음과 같다. (1) "바이오시밀러 또는 바이오시밀러 제품"은 FDA가 허가한 생물학적 참조 제품과 비교해 생물학적으로 유사하다고 FDA가 판단한 제품을 의미한다(PHS법 섹션 351(i)(2)(42 USC 262(i)(2))와 (k)(2) 참조). (2) "대체 가능 바이오시밀러, 대체 가능 바이오시밀러 제품 또는 대체 가능 제품"은 참조 제품을 대체할 수 있다고 FDA가 판단한 바이오시밀러 제품을 의미한다(PHS법 섹션 351(i)(3)과 (k)(4)).

<sup>3</sup> See § 601.12(a) through (d). In this guidance, product quality refers to the identity, strength, quality, purity, and potency of a product as these factors may relate to the safety or effectiveness of the product.

§ 601.12(a) ~ (d) 참조. 이 가이드 문서에서 제품 품질은 제품의 안전성 또는 유효성과 관련된 확인, 함량, 품질, 순도, 역가를 의미한다.

<sup>4</sup> Manufacturers of biosimilars and interchangeable biosimilars must also comply with other statutory and regulatory requirements, including the current good manufacturing practice

labeling established in the approved BLA.<sup>5</sup>

§ 601.12(21 CFR 601.12)에 의거하여 신청업체는 승인 받은 BLA에 규정된 제품, 생산 공정, 품질 관리, 설비, 시설 또는 책임자 변경을 FDA에 보고해야 한다. 변경된 조건에서 만든 제품을 출하하기 전에, 신청업체는 변경의 영향을 평가하고, 적절한 밸리데이션 및/또는 기타 임상 시험 및/또는 비임상 시험을 통해 변경이 제품의 안전성 또는 유효성과 관련된 확인, 함량, 품질, 순도 또는 역가(즉, 제품 품질)에 부정적인 영향을 미치지 않음을 증명해야 한다. 이외에도 신청업체는 승인 받은 BLA에 규정된 표시 사항의 변경을 FDA에 보고해야 한다.

This guidance applies to manufacturing changes made to products licensed under section 351(k) of the Public Health Service Act (PHS Act) (42 U.S.C. 262(k)) determined to be biosimilar to or interchangeable with an FDA-licensed biological reference product.<sup>6</sup>

이 가이드 문서는 FDA가 허가한 생물학적 참조 제품과 생물학적으로 유사하거나 대체하여 사용할 수 있다고 판단되어 PHS법 섹션 351(k)(42 USC 262(k))에 따라 허가 받은 제품의 제조 변경에 적용된다.

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 강제성을 갖지 않는다. 다만 가이드 문서는 특정

requirements described in section 501(a)(2)(B) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (21 U.S.C. 351(a)(2)(B)) and regulations in 21 CFR parts 4, 210, 211, 600 through 680, and 820, as applicable to the specific product.

바이오시밀러와 대체 가능 바이오시밀러 제조업체는 FD&C법 섹션 501(a)(2)(B)(21 USC 351(a)(2)(B))에 기술된 CGMP 기준과 21 CFR 파트 4, 210, 211, 600 ~ 680, 820의 규정 가운데 해당 제품에 적용되는 규정을 포함해, 다른 법률과 규정도 준수해야 한다.

<sup>5</sup> See § 601.12(a) and (f).

<sup>6</sup> Reference product means the single biological product licensed under section 351(a) of the PHS Act against which a biological product is evaluated in a 351(k) application (section 351(i)(4) of the PHS Act).

참조 제품은 PHS법 섹션 351(a)에 따라 허가 받은 단일 생물학적 제품으로, 351(k) 신청(PHS법 섹션 351(i)(4)) 대상 생물학적 제품의 평가 시에 기준이 되는 것이다.

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

## **II. 배경(BACKGROUND)**

### **A. PHS법 섹션 351(Section 351 of the PHS Act)**

Section 351 of the PHS Act provides an abbreviated licensure pathway for biological products shown to be biosimilar to or interchangeable with an FDA-licensed biological reference product. Section 351(k) of the PHS Act sets forth the requirements for licensure of such biosimilar products and interchangeable biosimilar products.

FDA가 허가한 생물학적 참조 제품과 생물학적으로 유사하거나 대체하여 사용할 수 있는 것으로 확인된 생물학적 제품의 약식 허가 절차가 PHS법 섹션 351에 규정되어 있다. 그리고 이와 같은 바이오시밀러 제품과 대체 가능 바이오시밀러 제품의 허가 기준이 PHS법 섹션 351(k)에 정리되어 있다.

Section 351(i)(2) of the PHS Act defines biosimilarity to mean "that the biological product is highly similar to the reference product notwithstanding minor differences in clinically inactive components" and that "there are no clinically meaningful differences between the biological product and the reference product in terms of the safety, purity, and potency of the product." To meet the standard for interchangeability, the applicant must: (1) demonstrate biosimilarity to the reference product; (2) demonstrate that the biological product "can be expected to produce the same clinical result as the reference product in any given patient"; and (3) if the biological product "is administered more than once to an individual, the risk in terms of safety or diminished efficacy of alternating or switching between the use of the biological product and the reference product is not greater than the risk of using the reference product without such alternation or switch."<sup>7</sup> Interchangeable products may be substituted for the reference product at the pharmacy level without the intervention of the prescribing health care provider, subject to State law.<sup>8</sup>

PHS법 섹션 351(i)(2)에 따르면, "임상적 비활성 성분의 경미한 차이에도 불구하고 생물학적 제품이 참조 제품과 굉장히 유사"하고 "제품 안전성, 순도, 역가 측면에서 참조 제품과

<sup>7</sup> See section 351(k)(4) of the PHS Act.

<sup>8</sup> See section 351(i)(3) of the PHS Act.

생물학적 제품 사이에 임상적으로 유의미한 차이가 없는" 것이 "생물학적 유사성"이다. 대체 가능성에 대한 기준을 충족하려면, 신청업체는 (1) 참조 제품 대비 생물학적 유사성을 증명하고, (2) 생물학적 제품이 "특정 환자에서 참조 제품과 동일한 임상적 결과를 나타낼 것으로 기대할 수" 있음을 증명하며, (3) 생물학적 제품을 "특정 개인에게 1회 이상 투여"한다면, 안전성이나 유효성 감소 측면에서 참조 제품과 해당 생물학적 제품의 교차 사용 또는 전환 사용에 따른 리스크가 이와 같은 교차 또는 전환 없이 참조 제품만 사용할 때 예상되는 리스크보다 크지 않음"을 증명해야 한다. 주 법률에 따라 처방을 한 건강 관리 제공자의 개입 없이 약국 차원에서 참조 제품을 대체 가능 제품으로 교체할 수 있다.

## **B. Q&A 가이드 문서 형식(Q&A Guidance Format)**

FDA has been using the Q&A guidance format to describe FDA's thinking and to update certain information and recommendations relevant to the development of biosimilar and interchangeable biosimilar products. This guidance discusses recommendations regarding manufacturing changes to licensed biosimilar and licensed interchangeable biosimilar products.<sup>9</sup>

바이오시밀러 제품과 대체 가능 바이오시밀러 제품 개발과 관련된 권고 기준과 정보를 업데이트하고 FDA의 방침을 제시하기 위해 Q&A 형식의 가이드 문서를 작성했다. 기허가 바이오시밀러 제품과 기허가 대체 가능 바이오시밀러 제품의 제조 변경에 대한 권고 기준을 이 가이드 문서에 정리한다.

FDA is publishing this guidance to fulfill the commitment made as part of the negotiations

<sup>9</sup> Postapproval manufacturing changes to biosimilars is the subject of Q&A I.20 in the guidance for industry Questions and Answers on Biosimilar Development and the BPCI Act (September 2021). FDA intends to withdraw Q&A I.20 from that guidance when this guidance becomes final. 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>.

가이드 문서 "BPCI법과 바이오시밀러 개발에 관한 질문/답변"(2021년 9월)의 Q&A I.20 항목이 바이오시밀러 제품의 승인 이후 제조 변경에 관한 것이다. 이 가이드 문서가 확정되면 상기 가이드 문서에서 Q&A I.20 항목을 삭제할 계획이다. FDA는 가이드 문서를 주기적으로 업데이트한다. FDA 가이드 문서 웹페이지에서 최신 가이드 문서를 확인하기 바란다(<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents>).



relating to reauthorization of the Biosimilar User Fee Act (BsUFA).<sup>10</sup> FDA is committed to a focused effort to further advance the development of safe and effective biosimilar and interchangeable biosimilar products through the development of foundational guidances for these products.<sup>11</sup>

BsUFA의 재허가과 관련된 협의 시에 했던 서약을 이행하기 위해 이 가이드 문서를 발행한다. FDA는 바이오시밀러 제품과 대체 가능 바이오시밀러 제품의 기본 가이드 문서 개발을 통해 안전하고 유효한 바이오시밀러 제품과 대체 가능 바이오시밀러 제품 개발을 촉진하는데 중점을 두고 있다.

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

#### **Q1. What is the nature and type of information, for different reporting categories, that FDA recommends to support postapproval manufacturing changes to licensed biosimilar and licensed interchangeable biosimilar products?**

기허가 바이오시밀러 제품과 기허가 대체 가능 바이오시밀러 제품의 승인 이후 제조 변경의 근거 자료로 FDA가 권고하는 정보의 특성과 종류가 보고 카테고리별로 어떻게 되는가?

<sup>10</sup> The Biosimilar User Fee Act of 2012 (BsUFA I) added sections 744G and 744H to the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (21 U.S.C. 379j-51 and 379j-52), authorizing FDA to collect user fees for a 5-year period from persons who develop biosimilar and interchangeable biosimilar products. BsUFA was reauthorized for a 5-year period for a third time on September 30, 2022 (Biosimilar User Fee Amendments of 2022 (BsUFA III)), Title IV—Fees Relating to Biosimilar Biological Products, Public Law 112-144) for fiscal years 2023 through 2027.

BsUFA I에 따라 FD&C법에 섹션 744G와 744H가 추가되어(21 USC 379j-51과 379j-52), 바이오시밀러 제품과 대체 가능 바이오시밀러 제품을 개발하는 자로부터 FDA가 5년 동안 사용자 수수료를 징수할 수 있다. 2022년 9월 30일에 세 번째로 BsUFA가 5년 동안(2023년 회계 연도부터 2027년 회계 연도까지) 재허가되었다(BsUFA III, 타이틀 IV - 바이오시밀러 생물학적 제품 관련 수수료, 공법 112-114).

<sup>11</sup> See Section II.D.2.d. of Biosimilar Biological Product Reauthorization Performance Goals and Procedures Fiscal Years 2023 Through 2027 (BsUFA III commitment letter) available at <https://www.fda.gov/media/152279/download>.

"2023년부터 2027년까지 바이오시밀러 생물학적 제품 재허가 성과 목표와 절차"(BsUFA III 이행 서약서)의 섹션 II.D.2.d 참조(<https://www.fda.gov/media/152279/download>).

**A. 보고 카테고리별 권고 기준(Recommendations for Reporting Categories)**

Similar to manufacturing changes to biological products licensed under section 351(a) of the PHS Act, applicants must report manufacturing changes to a biosimilar or an interchangeable biosimilar licensed under section 351(k) of the PHS Act according to the requirements in § 601.12. Applicants must evaluate the potential impact of the proposed changes on the identity, strength, quality, purity, or potency of the product as they may relate to the safety and effectiveness of a licensed biosimilar or a licensed interchangeable biosimilar and report manufacturing changes to FDA using the appropriate reporting category, as described in § 601.12.<sup>12</sup>

PHS법 섹션 351(a)에 따라 허가 받은 생물학적 제품의 제조 변경과 마찬가지로, 신청업체는 § 601.12의 기준에 따라 PHS법 섹션 351(k)에 의거해 허가 받은 바이오시밀러 또는 대체 가능 바이오시밀러의 제조 변경을 보고해야 한다. 신청업체는 예정 변경이 기허가 바이오시밀러 또는 기허가 대체 가능 바이오시밀러의 안전성 및 유효성과 관련된 확인, 함량, 품질, 순도 또는 역가에 미치는 영향을 평가하고, § 601.12에 기술된 바에 따라 적절한 보고 카테고리를 적용해 제조 변경을 FDA에 보고해야 한다.

For recommendations regarding postapproval reporting categories for commonly reported manufacturing changes for specified biological products<sup>13</sup> (a category that includes currently licensed biosimilar or interchangeable biosimilar products), applicants should refer to the guidances for industry Changes to an Approved Application for Specified Biotechnology and Specified Synthetic Biological Products (July 1997) and CMC Postapproval Manufacturing Changes for Specified Biological Products To Be Documented in Annual Reports (December 2021). Applicants can also refer to the International Council for Harmonisation (ICH) guidance for industry Q12 Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management (May 2021)<sup>14</sup> for a framework to facilitate the management of postapproval

<sup>12</sup> See § 601.12(a)(1), (2), and (b) through (e).

<sup>13</sup> Specified biological products are biological products, as defined in 21 CFR 600.3(h), that fall under one of the categories specified in § 601.2(a) (21 CFR 601.2(a)).

특정 생물학적 제품은 21 CFR 600.3(h)에 정의된 바와 같이, § 601.2(a)(21 CFR 601.2(a))에 지정된 카테고리 가운데 하나에 해당되는 생물학적 제품이다.

<sup>14</sup> See also the draft guidance for industry ICH Q12: Implementation Considerations for FDA-Regulated Products (May 2021). When final, this guidance will represent the FDA's

manufacturing changes for drug substances and drug products, including biological products. Additionally, as applicable, applicants can consider the recommendations in the guidance for industry Chemistry, Manufacturing, and Controls Changes to an Approved Application: Certain Biological Products (June 2021).<sup>15</sup>

특정 생물학적 제품과 관련해 일반적으로 보고되는 제조 변경의 승인 이후 보고 카테고리(현재 허가 받은 바이오시밀러 제품 또는 대체 가능 바이오시밀러 제품을 포함하는 카테고리)에 대한 권고 기준은, 가이드 문서 "특정 생명 공학 제품과 특정 합성 생물학적 제품의 승인 받은 신청 문서 변경"(1997년 7월)과 "특정 생물학적 제품의 연차 보고 대상 승인 이후 CMC 제조 변경"(2021년 12월)을 참조한다. 또한 생물학적 제품을 포함해 원료의약품과 완제의약품의 승인 이후 제조 변경 관리를 촉진하는 프레임워크는, ICH 가이드 문서 Q12 "의약품 라이프사이클 관리를 위한 기술과 규제 관련 고려 사항"(2021년 5월)을 참조한다. 이외에도 해당되는 경우에 가이드 문서 "승인 받은 신청 문서의 CMC 변경: 특정 생물학적 제품"(2021년 6월)의 권고 기준도 참고한다.

As described in § 601.12, the reporting categories for manufacturing changes to an approved application are provided below:

§ 601.12에 기술된 바와 같이, 승인 받은 신청 문서의 제조 변경 보고 카테고리는 다음과 같다.

current thinking on this topic.

가이드 문서 초안 "FDA 규제 대상 제품에 ICH Q12를 적용하기 위한 고려 사항"(2021년 5월)도 참조한다. 이 가이드 문서 초안이 마무리되면, 이 문서는 이 주제에 대한 FDA의 방침에 해당된다.

- <sup>15</sup> Products licensed under a 351(k) application (i.e., licensed biosimilars and licensed interchangeable biosimilars) are outside the scope of the guidance for industry Chemistry, Manufacturing and Controls Changes to an Approved Application: Certain Biological Products (June 2021). However, the scientific principles regarding reporting categories and recommendations described in that guidance might also help inform which reporting categories are appropriate for manufacturing changes to licensed biosimilars and licensed interchangeable biosimilars.

351(k) 신청에 따라 허가된 제품(즉, 기허가 바이오시밀러와 기허가 대체 가능 바이오시밀러)은 가이드 문서 "승인 받은 신청 문서의 CMC 변경: 특정 생물학적 제품"(2021년 6월)의 적용 범위를 벗어난다. 하지만 이 가이드 문서에 기술된 보고 카테고리 및 권고 기준에 관한 과학적 원칙은, 기허가 바이오시밀러와 기허가 대체 가능 바이오시밀러의 제조 변경에 적절한 보고 카테고리를 정하는데 도움이 될 수 있다.

- **Prior Approval Supplement (PAS):** An applicant must submit a PAS for major changes and must obtain approval of the PAS from FDA before distribution of the product manufactured using the change(s).<sup>16</sup> A major change is one that has a substantial potential to have an adverse effect on the identity, strength, quality, purity, or potency of the product as these factors may relate to the safety or effectiveness of the product. Applicants can submit a comparability protocol in a PAS to propose specified types of postapproval chemistry, manufacturing, and controls (CMC) change(s), which, if approved, may justify a reduced reporting category for the particular change because the use of the protocol for that type of change reduces the potential risk of an adverse effect.<sup>17</sup>

**사전 승인 변경 신청(PAS):** 중요 변경인 경우에 PAS를 제출하고 변경 조건에서 제조된 제품을 출하하기 전에 FDA 승인을 확보해야 한다. 제품 안전성 또는 유효성과 관련된 확인, 함량, 품질, 순도 또는 역가에 부정적인 영향을 미칠 실질적인 가능성이 있는 것이 중요 변경이다. 신청업체는 PAS에 동등성 프로토콜을 포함시켜 제출하고, 이때 승인 이후 CMC 변경의 종류를 규정하여 제시할 수 있다. 승인을 받고 나면, 특정 변경에 대하여 완화된 보고 카테고리를 적용할 수 있다. 해당 변경 유형을 프로토콜에 따라 추진하면 부정적인 영향을 미칠 리스크가 감소되기 때문이다.

- **Changes Being Effectuated in 30 Days (CBE-30)/Changes Being Effectuated (CBE-0) Supplements:** An applicant must request approval for moderate changes that require

<sup>16</sup> See § 601.12(b).

<sup>17</sup> See § 601.12(e). In this guidance, comparability protocol is synonymous with postapproval change management protocol in the ICH guidance for industry Q12 Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management (May 2021). For recommendations pertaining to the submission of comparability protocols for postapproval CMC changes, see the guidance for industry Comparability Protocols for Postapproval Changes to the Chemistry, Manufacturing, and Controls Information in an NDA, ANDA, or BLA (October 2022).

§ 601.12(e) 참조. 이 가이드 문서에서 동등성 프로토콜은 ICH 가이드 문서 Q12 "의약품 라이프사이클 관리를 위한 기술과 규제 관련 고려 사항"(2021년 5월)의 승인 이후 변경 관리 프로토콜과 같은 것이다. 승인 이후 CMC 변경에 대한 동등성 프로토콜 제출과 관련된 권고 기준은 "NDA, ANDA, BLA의 승인 이후 CMC 정보 변경을 위한 동등성 프로토콜"(2022년 10월)을 참조한다.

a CBE-30 supplement to FDA, and the supplement must be received by FDA at least 30 days before distribution of the product made using the change.<sup>18</sup> A moderate change is one that has a moderate potential to have an adverse effect on the identity, strength, quality, purity, or potency of the product as these factors may relate to the safety or effectiveness of the product. If FDA informs the applicant within 30 days after receipt of the supplement that the change requires approval prior to distribution or any of the information required to be included in the supplement is missing, the applicant must not distribute the product made using the change until FDA determines that compliance with § 601.12 is achieved.<sup>19</sup> In certain circumstances, FDA may determine that, based on FDA's experience with a particular type of change, the supplement for such a change is usually complete and provides the proper information, and there are particular assurances that the proposed change has been appropriately submitted, such as when the change has been validated in accordance with a previously approved comparability protocol. In these circumstances, FDA may determine that the product made using the change may be distributed at the time of receipt of the supplement (CBE-0 supplement) by FDA.<sup>20,21</sup>

---

<sup>18</sup> See § 601.12(c).

<sup>19</sup> See § 601.12(c)(4).

<sup>20</sup> See § 601.12(c)(5). Changes that, in FDA's experience, have been submitted properly with the appropriate information and could be implemented under § 601.12(c)(5) at the time of receipt of the supplement by FDA without a previously approved comparability protocol are described in the guidances for industry Changes to an Approved Application for Specified Biotechnology and Specified Synthetic Biological Products (July 1997) and Chemistry, Manufacturing, and Controls Changes to an Approved Application: Certain Biological Products (June 2021), as applicable.

§ 601.12(c)(5) 참조. FDA 경험을 토대로 적절한 정보를 포함해 적절하게 제출되었고, 승인 받은 동등성 프로토콜이 없어도 FDA가 변경 신청 문서를 접수한 시점에 § 601.12(c)(5)에 의거하여 추진할 수 있는 변경 항목이 가이드 문서 "특정 생명 공학 제품과 특정 합성 생물학적 제품의 승인 받은 신청 문서 변경"(1997년 7월)과 "승인 받은 신청 문서의 CMC 변경: 특정 생물학적 제품"(2021년 6월)에 정리되어 있다.

<sup>21</sup> Where the applicant has an approved comparability protocol under § 601.12(e) for the use of a CBE-0 supplement and presents evidence in the CBE-0 supplement that the change has been validated in accordance with the approved protocol, the product made using the change may be distributed immediately upon receipt of the supplement by

**CBE-30/CBE-0 변경 신청:** CBE-30 변경 신청 문서를 FDA에 제출해야 하는 중등 변경에 대하여 신청업체가 승인을 요청해야 하며, 변경 조건에서 만든 제품을 출하하기 최소 30일 전에 변경 신청 문서가 FDA에 접수되어야 한다. 제품의 안전성 또는 유효성과 관련된 확인, 함량, 품질, 순도 또는 역가에 부정적인 영향을 미칠 가능성이 중등 수준인 것이 중등 변경에 해당된다. 변경 신청 문서 접수 이후 30일 이내에 FDA가 제품 출하에 앞서 변경 승인이 필요하거나 변경 신청 문서에 포함시켜야 하는 정보가 누락되었다고 신청업체에 통보하면, 신청업체는 § 601.12 준수가 달성되었다고 FDA가 판단할 때까지 변경 조건에서 만든 제품을 출하해서는 안 된다. 상황에 따라서는 특정 변경 유형과 관련된 FDA의 경험을 토대로, 해당 변경에 대한 신청 문서가 전반적으로 완벽하고 적절한 정보를 포함하며, 예정 변경에 대한 정보가 적절하게 제출되었음이 특히 보증된다고 FDA가 판단할 수 있다(예, 동등성 프로토콜을 제출하여 승인을 받고 이 프로토콜에 따라 변경을 밸리데이션한 경우). 이러한 경우에는 변경 조건에서 만든 제품을 변경 신청 문서를 FDA가 접수한 시점에 출하할 수 있다고 판단할 수 있다(CBE-0 변경 신청).

- **Annual Report:** An applicant must document minor changes in an annual report.<sup>22</sup> A minor change is one that has a minimal potential to have an adverse effect on the identity, strength, quality, purity, or potency of the product as these factors may relate to the safety or effectiveness of the product.

**연차 보고:** 신청업체는 경미 변경 사항을 연차 보고서에 기술해야 한다. 제품의 안전성 또는 유효성과 관련된 확인, 함량, 품질, 순도 또는 역가에 부정적인 영향을 미칠 가능성이 최소 수준인 것이 경미 변경에 해당된다.

When reporting a manufacturing change to a licensed biosimilar or a licensed interchangeable biosimilar to FDA, the applicant should clearly identify the reporting category under which the change is being reported. If the manufacturing change requires a supplement submission (i.e., PAS, CBE-30, or CBE-0), the applicant should specify the supplement as a CMC supplement and identify the reporting category in the submission. Additionally, the cover letter must

FDA.

신청업체가 CBE-0 신청 절차 활용에 대하여 § 601.12(e)에 따른 승인 받은 동등성 프로토콜을 보유하고, 승인 받은 프로토콜에 따라 해당 변경이 밸리데이션되었다는 증거를 CBE-0 변경 신청 문서에 포함시켜 제출하는 경우, 변경 조건에서 만든 제품은 FDA가 변경 신청 문서를 접수한 직후에 출하할 수 있다.

<sup>22</sup> See § 601.12(d).



include a complete list of all the changes contained in the supplement.<sup>23</sup> For manufacturing changes that impact labeling, the applicant should include the corresponding labeling changes with the CMC supplement.<sup>24</sup>

기허가 바이오시밀러 또는 기허가 대체 가능 바이오시밀러의 제조 변경을 FDA에 보고할 때, 신청업체는 해당 변경에 적용되는 보고 카테고리를 명확히 확인해야 한다. 변경 신청 문서(즉, PAS, CBE-30, CBE-0)를 제출해야 하는 제조 변경이라면, 신청업체는 CMC 변경 신청으로 규정하고 제출 문서에 보고 카테고리를 명시한다. 또한 변경 신청 문서에 포함된 모든 변경 항목을 표지에 정리한다. 표시 사항에 영향을 주는 제조 변경인 경우, 신청업체는 CMC 변경 신청 문서에 해당 표시 사항 변경도 포함시킨다.

## **B. 제품 품질 데이터 관련 권고 기준(Recommendations for Product Quality Data)**

<sup>23</sup> See § 601.12(a)(5).

<sup>24</sup> See § 601.12(a) and (f) for the requirements pertaining to reporting labeling changes to FDA. If applicants have questions about the reporting classification recommendations for submissions that include both manufacturing and labeling changes, FDA advises applicants to consult with the appropriate FDA review division. For recommendations on labeling for biosimilars and interchangeable biosimilars, see the draft guidance for industry Labeling for Biosimilar and Interchangeable Biosimilar Products (September 2023). When final, this guidance will represent the FDA's current thinking on this topic. For recommendations on classification categories A through F for certain supplement submissions, as established in BsUFA III, see the draft guidance for industry Classification Categories for Certain Supplements Under BsUFA III (August 2023). When final, this guidance will represent the FDA's current thinking on this topic.

표시 사항 변경을 FDA에 보고하는 것과 관련된 기준은 § 601.12(a)과 (f)를 참조한다. 제조 변경과 표시 사항 변경을 모두 포함하는 변경 신청의 보고 분류 기준과 관련해 궁금한 것이 있으면, 해당 FDA 심사 부서에 문의한다. 바이오시밀러와 대체 가능 바이오시밀러의 표시 사항에 대한 권고 기준은, 가이드 문서 초안 "바이오시밀러와 대체 가능 바이오시밀러 제품의 표시 사항"(2023년 9월)을 참조한다. 이 가이드 문서 초안이 마무리되면, 이 문서는 이 주제에 대한 FDA 방침에 해당된다. BsUFA III에 규정된 바와 같이 특정 변경 신청 문서의 분류 카테고리 A ~ F에 대한 권고 기준은, 가이드 문서 초안 "BsUFA III에 따른 특정 변경 신청의 분류 카테고리"(2023년 8월)을 참조한다. 이 가이드 문서가 마무리되면, 이 문서는 이 주제에 대한 FDA 방침에 해당된다.

An applicant who intends to make a manufacturing change to a licensed biosimilar or a licensed interchangeable biosimilar should follow the principles outlined in the ICH guidance for industry Q5E Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process (June 2005). When changes are made to the manufacturing process, the applicant should evaluate the comparability of the biosimilar or interchangeable biosimilar product before and after the manufacturing change (comparability exercise). The extent of data and information necessary to establish comparability should be commensurate with the type of manufacturing change and its overall potential to adversely affect the quality, safety, and efficacy of the product. The design of the comparability exercise, including the quality attributes<sup>25</sup> to be compared and analytical methods to be used, should address the risks of the manufacturing change(s) and should provide sufficient data and information to demonstrate the comparability of the biosimilar or interchangeable biosimilar product premanufacturing and postmanufacturing change. In addition to comparability data, other product quality data and information, such as process validation data, should be included in the supplement, as applicable.<sup>26</sup>

기허가 바이오시밀러 또는 기허가 대체 가능 바이오시밀러의 제조 변경을 추진하고자 하는 신청업체는, ICH 가이드 문서 Q5E "제조 공정 변경 대상 생명공학/생물학적 제품의 동등성"(2005년 6월)에 기술된 원칙을 준수해야 한다. 제조 공정 변경 시에 신청업체는 제조

<sup>25</sup> The ICH guidance for industry Q5E Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process (June 2005) defines quality attribute as "[a] molecular or product characteristic that is selected for its ability to help indicate the quality of the product. Collectively, the quality attributes define identity, purity, potency, and stability of the product, and safety with respect to adventitious agents. . . ." (See page 13 of ICH Q5E.)

ICH 가이드 문서 Q5E "제조 공정 변경 대상 생명공학/생물학적 제품의 동등성"(2005년 6월)에 품질 특성 요소가 "제품의 품질을 보여주는 데 도움이 되는 능력을 근거로 선정된 분자적 특성 또는 제품 특성이며, 집합적으로 제품의 확인, 순도, 역가, 안정성, 그리고 외래성 인자와 관련된 안전성을 규정한다"고 정의되어 있다.

<sup>26</sup> For general principles and approaches that FDA considers appropriate elements of process validation for the manufacture of drugs, including biological products, see the guidance for industry Process Validation: General Principles and Practices (January 2011). 생물학적 제품을 포함하여 의약품 제조 공정 밸리데이션의 요소로 FDA가 적절하다고 생각하는 일반 원칙과 방법은, 가이드 문서 "공정 밸리데이션: 일반 원칙과 실제"(2011년 1월)를 참조한다.



변경 전/후 바이오시밀러 또는 대체 가능 바이오시밀러 제품의 동등성을 평가해야 한다(동등성 평가 시험). 동등성 확립에 필요한 데이터와 정보의 양은, 제조 변경의 종류와 제품 품질, 안전성, 유효성에 부정적인 영향을 미칠 전반적인 가능성에 비례하여 정한다. 비교 대상 품질 특성 요소와 분석 방법을 포함해, 동등성 평가 시험 디자인은 제조 변경 리스크를 감안하여 정하며, 변경 전/후에 제조된 바이오시밀러 또는 대체 가능 바이오시밀러 제품의 동등성을 증명하기에 충분한 데이터와 정보를 확보할 수 있어야 한다. 동등성 데이터 이외에도 다른 제품 품질 데이터와 정보(예, 공정 밸리데이션 데이터)를 변경 신청 문서에 포함시킨다.

Data and information submitted in support of manufacturing changes should demonstrate that quality attributes remain comparable among prechange and postchange products and should demonstrate that consistency in the quality, safety, and efficacy of the postchange product is predictable. The postchange biosimilar or interchangeable biosimilar product should be evaluated at the process step most appropriate to detect a change in the quality attributes. This may entail evaluating the product at multiple stages of manufacture. For instance, in some cases, it might be appropriate to compare prechange and postchange data on intermediates most affected by the manufacturing change in addition to the drug substance and the drug product to support the determination of comparability.

변경 전/후 제품의 품질 특성이 동등하고 변경 이후 제품이 일관된 품질, 안전성, 유효성을 나타낼 것으로 예측됨을 증명하는 제조 변경 근거 데이터와 정보를 제출한다. 품질 특성 요소의 변화를 검출하기에 가장 적절한 공정 단계에서, 변경 이후 바이오시밀러 제품 또는 대체 가능 바이오시밀러 제품을 평가한다. 여러 제조 단계에서 평가할 수도 있다. 예를 들어 원료의약품과 완제의약품 이외에도 제조 변경의 영향을 가장 많이 받는 중간 제품의 변경 전/후 데이터를 비교하여 동등성 평가를 뒷받침하는 방식이 적절한 경우도 있다.

The goal of the comparability exercise is to ensure that manufacturing process changes do not lead to an adverse impact on the quality, safety, and efficacy of the licensed biosimilar or the licensed interchangeable biosimilar. The comparability exercise should include a side-by-side analytical comparison of a sufficient number of lots of prechange and postchange material, including stability data, as appropriate. As described in ICH Q5E, for certain manufacturing process changes, even slight modifications of the production and procedures might cause changes in the stability of the postchange product, and appropriate studies should be considered to confirm that suitable storage conditions and controls are selected. Comparative stability studies conducted under relevant storage conditions (e.g., accelerated

testing, stress testing) among prechange and postchange materials can detect subtle differences that may not be readily detectable by characterization studies and may, therefore, provide greater insight into differences between the prechange and the postchange product. These comparative stability studies are especially important when the proposed manufacturing changes can alter protein structure or purity and impurity profiles.<sup>27</sup> The selection of the conditions for the stability studies should be justified based on relevance to the product and risks associated with the manufacturing change. A comparison of analytical data from the postchange material to the historical analytical data (i.e., prechange material) may be sufficient to support a manufacturing change if the quality attributes of the prechange and the postchange material are comparable. The historical analytical data should include results from biosimilar or interchangeable biosimilar lots used in the comparative analytical assessment (CAA),<sup>28</sup> biosimilar or interchangeable biosimilar lots used in the clinical development of the biosimilar or the interchangeable biosimilar, lots used to support process consistency, and commercial materials manufactured after approval, as applicable. When a subset of all available historical data is selected for the comparison, a scientific justification should be provided. If an analytical assay has changed since licensure of the biosimilar or the interchangeable biosimilar, adequate assay bridging data on assay performance should be provided.

동등성 평가 시험의 목적은 제조 공정 변경이 기허가 바이오시밀러 또는 기허가 대체 가능

---

<sup>27</sup> See page 8 of ICH Q5E. For further information, see the guidances for industry Q5C Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products (July 1996) and Q1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products (November 2003).

ICH Q5E의 8페이지 참조. 자세한 사항은 가이드 문서 Q5C "생명 공학 제품의 품질: 생명공학/생물학적 제품의 안정성 시험"(1996년 7월)과 Q1A(R2) "새로운 원료의약품과 완제의약품의 안정성 시험"(2003년 11월)을 참조한다.

<sup>28</sup> For recommendations on the design and evaluation of comparative analytical studies, see the draft guidance for industry Development of Therapeutic Protein Biosimilars: Comparative Analytical Assessment and Other Quality-Related Considerations (May 2019). When final, this guidance will represent the FDA's current thinking on this topic.

비교 분석 시험의 디자인과 평가에 관한 권고 기준은, 가이드 문서 초안 "치료 단백질 바이오시밀러 개발: 비교 분석 평가와 기타 품질 관련 고려 사항"(2019년 5월)을 참조한다. 이 가이드 문서 초안이 마무리되면, 이 문서는 이 주제에 대한 FDA 방침에 해당된다.

바이오시밀러의 품질, 안전성, 유효성에 부정적인 영향을 미치지 않음을 확인하는 것이다. 적절한 경우에는 안정성 데이터를 포함해, 충분한 수의 변경 전/후 제품 로트를 나란히 비교하여 분석하는 방식으로 동등성 평가 시험을 실시한다. ICH Q5E에 기술되어 있듯이, 생산 공정과 절차가 조금만 달라져도 변경 이후 제품의 안정성이 달라질 수 있는 제조 공정 변경도 있다. 이러한 경우에는 적합한 보관 조건과 관리 방법을 선정했는지 확인하는 적절한 시험을 고려해야 한다. 관련 보관 조건(예, 가속 시험, 스트레스 시험)에서 변경 전/후 제품의 비교 안정성 시험을 실시하여, 특성 평가 시험에서는 용이하게 검출되지 않는 미묘한 차이를 찾아낼 수도 있다. 그러므로 변경 전/후 제품의 차이를 더 자세히 파악하는데 도움이 될 수 있다. 예정 제조 변경 때문에 단백질 구조나 순도와 불순물 프로파일의 달라질 수 있는 경우에, 이러한 비교 안정성 시험이 특히 중요하다. 제조 변경과 관련된 리스크 및 제품과 연관성을 토대로, 안정성 시험 조건을 타당하게 선정한다. 변경 전/후 제품의 품질 특성 요소가 동등하다면, 과거 분석 데이터(즉, 변경 이전 제품)와 변경 이후 제품의 분석 데이터를 비교하는 방식으로 제조 변경을 충분히 뒷받침할 수 있다. 과거 분석 데이터에는 비교 분석 평가(CAA)에 사용된 바이오시밀러 또는 대체 가능 바이오시밀러 로트의 결과, 바이오시밀러 또는 대체 가능 바이오시밀러의 임상 개발에 사용된 바이오시밀러 또는 대체 가능 바이오시밀러 로트의 결과, 공정 일관성 확인에 사용된 로트의 결과, 승인 이후 제조된 상업적 제품의 결과가 포함된다. 활용 가능한 모든 과거 데이터 가운데 일부를 비교 대상으로 선정한다면, 과학적 타당성을 제시해야 한다. 바이오시밀러 또는 대체 가능 바이오시밀러 허가 이후에 분석 방법이 변경되었다면, 분석 성능에 대하여 적절한 분석 가교 데이터를 제출해야 한다.

**Q2. What reference materials should applicants include in the comparability exercise?  
동등성 평가 시험에 어떤 참조 물질을 사용해야 하는가?**

In general, an applicant should include a well-qualified, in-house reference material in the comparability exercise to evaluate whether a postchange biosimilar or interchangeable biosimilar remains comparable to the prechange product. The in-house reference material serves as an important calibration point for the evaluation(s) conducted in a comparability exercise.<sup>29</sup>

<sup>29</sup> In this guidance, in-house reference material refers to the appropriately characterized material prepared in-house by the manufacturer from a representative lot(s) for the purpose of biological assay and physicochemical testing of subsequent lots. For further information on in-house reference materials, see the ICH guidance for industry Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological

일반적으로 신청업체는 적절하게 적격성평가를 완료한 자체 참조 물질을 사용해 동등성 평가를 실시하여, 변경 전/후 바이오시밀러 또는 대체 가능 바이오시밀러가 동등한지 평가한다. 자체 참조 물질은 동등성 평가 시험에서 실시하는 평가의 중요한 교정 포인트 역할을 한다.

If applicants submit sufficient data to enable an informed prediction that no adverse impact on the quality, safety, or efficacy of the postchange product is expected, FDA may consider the data adequate to support the change without the inclusion of reference materials beyond the in-house reference material in the comparability exercise. However, demonstration of comparability to support manufacturing change(s) should provide adequate assurance that a postchange product remains biosimilar to or interchangeable with the reference product. When differences in the quality attributes are observed between the prechange and the postchange material, comparison to the data from the reference product submitted to support licensure should be considered to help assess the potential impact and acceptability of these differences.

변경 이후 제품의 품질, 안전성 또는 유효성에 부정적인 영향을 미치지 않을 것으로 예상됨을 적절한 정보를 바탕으로 예측하기에 충분한 데이터를 신청업체가 제출하면, FDA는 동등성 평가 시험에 자체 참조 물질 이상의 참조 물질을 사용하지 않아도 해당 변경을 뒷받침하기에 적절한 데이터라고 평가할 수 있다. 하지만 제조 변경을 뒷받침하는 동등성 증명 데이터는, 변경 이후 제품이 참조 제품과 생물학적으로 유사하거나 대체 가능한 상태를 유지함을 적절하게 보증해야 한다. 변경 이전 제품과 변경 이후 제품의 품질 특성 차이가 발견되면, 이러한 차이의 적절성과 파급 영향을 평가하기 위하여, 허가 당시 제출한 참조 제품 관련 데이터와 비교하는 것을 고려한다.

**Q3. How should proposals to introduce a licensed biosimilar and/or licensed interchangeable biosimilar product into a multiproduct manufacturing area or a multiproduct contract manufacturing facility be reported?**

기허가 바이오시밀러 제품 및/또는 기허가 대체 가능 바이오시밀러 제품을 다제품 제조 지역 또는 다제품 계약 제조 시설에 도입하는 방안을 어떻게 보고해야 하는가?

Products (August 1999).

이 가이드 문서에서 "자체 참조 물질"은 제조 로트의 생물학적 분석과 이화학적 시험을 위해, 제조업체가 대표적인 제조 로트 가운데 선정하여 적절하게 특성 평가를 실시한 것을 의미한다. 자체 참조 물질에 관한 자세한 사항은, ICH 가이드 문서 Q6B "규격: 생명공학/생물학적 제품의 시험 절차와 허용 기준"(1999년 8월)을 참조한다.

An applicant proposing to introduce its licensed biosimilar or licensed interchangeable biosimilar into a multiproduct manufacturing area or a multiproduct contract manufacturing facility<sup>30</sup> should refer to the guidances for industry Changes to an Approved Application for Specified Biotechnology and Specified Synthetic Biological Products (July 1997), CMC Postapproval Manufacturing Changes for Specified Biological Products To Be Documented in Annual Reports (December 2021), and Chemistry, Manufacturing, and Controls Changes to an Approved Application: Certain Biological Products (June 2021), as applicable, for recommendations on the appropriate postapproval reporting category to report such changes. The reporting category should be determined based on risks associated with product introduction(s) to the quality attributes of the licensed biosimilar or the licensed interchangeable biosimilar.

---

<sup>30</sup> As recognized in 21 CFR 200.10(b) and § 211.22(a) (21 CFR 211.22(a)), FDA is aware that some drug manufacturing activities may be performed at contract facilities. When a drug manufacturer uses a contract facility, the drug manufacturer's quality control unit is responsible for approving or rejecting drug products manufactured, processed, packed, or held under contract by another company (§ 211.22(a)). Additionally, FDA's biological product regulations define manufacturer in 21 CFR 600.3(t) to include an applicant for a licensed product where the applicant assumes responsibility for compliance with the applicable product and facility standards. See 21 CFR 210.3(b)(15) for the definition of quality control unit, § 211.22 for the requirements and responsibilities of the quality control unit, and 21 CFR 600.10 through 600.15 for establishment standards for biological product facilities. For further information, see also the guidances for industry Cooperative Manufacturing Arrangements for Licensed Biologics (November 2008) and Contract Manufacturing Arrangements for Drugs: Quality Agreements (November 2016).

21 CFR 200.10(b)와 21 CFR 211.22(a)에서 인정하듯이, 일부 의약품 제조 업무를 계약 시설에서 할 수 있다. 의약품 제조업체가 계약 시설을 활용한다면, 계약에 의거하여 다른 회사가 제조, 가공, 포장 또는 보관한 의약품의 적/부 판정을 해당 의약품 제조업체의 품질 관리 조직이 책임진다(211.22(a)). 또한 FDA의 생물학적 제품 규정에 따르면, 신청업체가 해당 제품과 시설 기준의 준수를 책임지는 경우에 허가 받은 제품의 신청업체도 21 CFR 600.3(t)에 규정된 제조업체에 포함된다. 품질 관리 조직의 정의는 21 CFR 210.3(b)(15)를 참조하고, 생물학적 제품 시설 기준은 21 CFR 600.10 - 600.15를 참조한다. 자세한 사항은 가이드 문서 "허가 받은 생물학적제제의 협력적 제조"(2008년 11월)와 "의약품 계약 제조: 품질 합의서"(2016년 11월)를 참조한다.

기허가 바이오시밀러 제품 또는 기허가 대체 가능 바이오시밀러 제품을 다제품 제조 지역이나 다제품 계약 제조 시설에 도입하고자 하는 신청업체는, 가이드 문서 "특정 생명공학 제품과 특정 합성 생물학적 제품의 승인 받은 신청 문서 변경"(1997년 7월), "특정 생물학적 제품의 연차 보고 대상 승인 이후 CMC 제조 변경"(2021년 12월), "승인 받은 신청 문서의 CMC 변경: 특정 생물학적 제품"(2021년 6월)에 권고된 적절한 승인 이후 보고 카테고리를 참조하여 상기 변경을 보고한다. 제품 도입이 기허가 바이오시밀러 또는 기허가 대체 가능 바이오시밀러의 품질 특성에 미치는 영향과 관련된 리스크를 토대로 보고 카테고리를 정한다.

Risks associated with introducing a licensed biosimilar or a licensed interchangeable biosimilar into a multiproduct manufacturing area or a multiproduct contract manufacturing facility depend on the type of product being introduced and the potential addition of further control measures to ensure that the product meets its intended quality characteristics, including purity. Identity testing is one tool used to detect and control such risks.<sup>31</sup>

기허가 바이오시밀러 또는 기허가 대체 가능 바이오시밀러를 다제품 제조 지역이나 다제품 계약 제조 시설에 도입하는 것과 관련된 리스크는, 해당 제품의 종류, 그리고 순도를 포함해 예정 품질 특성에 부합하는 제품을 제조하기 위한 추가적인 관리 대책의 필요성에 따라 달라진다. 이와 같은 리스크를 감지하고 통제하는데 사용되는 한 가지 도구가 확인 시험이다.

The introduction of a licensed biosimilar or a licensed interchangeable biosimilar into a multiproduct manufacturing area or a multiproduct contract manufacturing facility — where the reference product is manufactured and/or another applicant's biosimilar or interchangeable biosimilar product(s) referencing the same reference product is manufactured — poses risks such as cross-contamination or product mix-ups. In these cases, a respective single identity test for each product might not always be able to distinguish the different products. Therefore, in addition to identity tests for each product, current good manufacturing practice requirements, including applicable manufacturing and procedural controls (e.g., separate manufacturing areas, control of personnel, process, and material flow, and control of materials, as applicable) to prevent cross-contamination or mix-ups, must be followed.<sup>32</sup> Such manufacturing and procedural controls should be described in sufficient detail to enable FDA to evaluate whether the proposed controls are adequate to address such risks.

<sup>31</sup> See § 610.14 (21 CFR 610.14).

<sup>32</sup> See, e.g., 21 CFR 211.42, 211.80, 211.100 and §§ 601.2(d) and 610.14.



기허가 바이오시밀러 또는 기허가 대체 가능 바이오시밀러를 다제품 제조 지역이나 다제품 계약 제조 시설(참조 제품이 제조되거나 참조 제품이 동일한 다른 신청업체의 바이오시밀러 또는 대체 가능 바이오시밀러가 제조되는 시설)에 도입하는 경우, 교차 오염이나 제품 혼입 같은 리스크가 발생할 수 있다. 이러한 경우에 각 제품의 해당 1개 확인 시험으로는 여러 제품을 식별하지 못할 수 있다. 그러므로 각 제품의 확인 시험 이외에도, 제조 관리와 절차적 관리(예, 별도 제조 지역, 작업자/공정/물품 흐름 관리, 물품 관리 등)를 포함해, 교차 오염이나 혼입 방지를 위한 CGMP 기준을 준수해야 한다. 이와 같은 제조 관리와 절차적 관리를 충분히 자세하게 기술하여, 예정 관리 방법이 상기 리스크에 대처하기에 적절한지 FDA가 평가할 수 있도록 해야 한다.

**Q4. What is the nature and type of CMC information that FDA recommends to support the approval of a supplement for a dosage form or a strength that has not previously been licensed under the 351(k) BLA?**

**351(k) BLA에 따라 허가 받은 적이 없는 제형이나 함량에 대한 변경 승인을 위해 FDA가 권고하는 CMC 정보의 특성과 종류는 무엇인가?**

When submitting a supplement to a BLA submitted under section 351(k) of the PHS Act (a 351(k) BLA) that proposes a new dosage form or a new strength (i.e., a dosage form or strength not previously licensed in the 351(k) BLA), applicants must include information demonstrating, among other things, that the dosage form and the strength of the proposed biosimilar or the proposed interchangeable biosimilar product "are the same as those of the reference product."<sup>33,34</sup> In addition, to support approval of a supplement to a 351(k) BLA proposing a new dosage form or a new strength, the supplement must include information demonstrating that the proposed biosimilar or the proposed interchangeable biosimilar is "highly similar to the reference product notwithstanding minor differences in clinically inactive

<sup>33</sup> See section 351(k)(2)(A)(i)(IV) of the PHS Act.

<sup>34</sup> As noted in Q&A I.21 of the guidance for industry Questions and Answers on Biosimilar Development and the BPCI Act, "an applicant may not seek approval, in a 351(k) application or a supplement to an approved 351(k) application, for a route of administration, a dosage form, or a strength that is different from that of the reference product."

가이드 문서 "BPCI법과 바이오시밀러 개발에 관한 질문/답변"의 Q&A I.21에 기술되어 있듯이, "참조 제품과 다른 투여 경로, 제형 또는 함량인 경우에, 신청업체는 351(k) 신청이나 승인 받은 351(k) 신청 문서의 변경 신청 방식으로 승인을 구할 수 없다".

components” and “there are no clinically meaningful differences between the biological product and the reference product in terms of the safety, purity, and potency of the product.”<sup>35</sup> Further, to support approval of a supplement for a new dosage form or a new strength as an interchangeable biosimilar product, information submitted in the supplement needs to be sufficient to show that the proposed product meets the interchangeability standards described in section 351(k)(4) of the PHS Act.<sup>36</sup> The proposal of a new dosage form or a new strength that has not previously been licensed under the 351(k) BLA is generally considered a major change; therefore, the appropriate reporting category for these changes would generally be a PAS.

PHS법 섹션 351(k)에 따라 제출된 BLA(351(k) BLA)에 새로운 제형이나 새로운 함량(즉, 351(k) BLA를 통해 허가 받지 않은 제형이나 함량)을 추가하는 변경 신청 문서를 제출할 때, 무엇보다도 예정 바이오시밀러 또는 예정 대체 가능 바이오시밀러 제품의 제형과 함량이 "참조 제품과 동일"함을 증명하는 정보를 포함시켜야 한다. 이외에도 새로운 제형이나 새로운 함량에 대한 351(k) BLA 변경 신청을 승인 받으려면, 예정 바이오시밀러 또는 예정 대체 가능 바이오시밀러가 "임상적 비활성 성분의 경미한 차이에도 불구하고 참조 제품과 상당히 유사"하고 "제품의 안전성, 순도, 역가 측면에서 해당 생물학적 제품과 참조 제품 사이에 임상적으로 유의미한 차이가 없음"을 증명하는 정보를 변경 신청 문서에 포함시켜야 한다. 또한 대체 가능 바이오시밀러 제품으로써 새로운 제형이나 새로운 함량에 대한 변경 신청을 승인 받으려면, 예정 제품이 PHS법 섹션 351(k)(4)에 기술된 대체 가능성 기준에 부합함을 보여 주기에 충분한 정보를 변경 신청 문서에 포함시킬 필요가 있다. 351(k) BLA에 따라 허가 받은 적이 없는 새로운 제형이나 새로운 함량은 일반적으로 중대 변경으로 간주된다. 그러므로 이와 같은 변경의 적절한 보고 카테고리는 PAS라 할 수 있다.

A supplement proposing a new dosage form or a new strength generally should include the following CMC-related information: (1) adequate comparability data between a licensed biosimilar or interchangeable biosimilar (i.e., prechange product) and the proposed biosimilar or interchangeable biosimilar with the new dosage form or strength (i.e., postchange product), (2) CAA data, and (3) manufacturing data (e.g., process validation) to support the proposed postchange product. The extent of the comparability data and the CAA data should be justified based on a risk assessment of the differences between the prechange product and the postchange product. In some cases, additional data (such as pharmacokinetic studies) should be submitted to support approval of the supplement for the proposed dosage form or

<sup>35</sup> See section 351(k)(3) and (i)(2) of the PHS Act.

<sup>36</sup> See section 351(k)(3) and (i)(3) of the PHS Act.



strength.<sup>37</sup> It may be considered reasonable for the design of the CAA studies used to support the proposed dosage form or strength to leverage the CAA data previously submitted in the 351(k), without additional CAA studies comparing the proposed new dosage form or strength to its reference product. However, applicants should assess whether additional CAA studies with the new dosage form or the new strength are appropriate to address the potential impact of the differences in the dosage form or strength on product quality. Applicants should also consider how the proposed product would be used (e.g., whether the dosage form or strength is indication- and/or population-specific for the reference product).

새로운 제형이나 새로운 함량에 관한 변경 신청 문서에 다음과 같은 CMC 관련 정보를 포함시켜야 한다. (1) 기허가 바이오시밀러 또는 대체 가능 바이오시밀러(즉, 변경 이전 제품)와 새로운 제형이나 함량에 해당되는 예정 바이오시밀러 또는 대체 가능 바이오시밀러(즉, 변경 이후 제품)의 적절한 동등성 데이터, (2) CAA 데이터, (3) 변경 이후 제품을 뒷받침하는 제조 데이터(예, 공정 밸리데이션). 변경 이전 제품과 변경 이후 제품의 차이에 대한 리스크 평가 결과를 토대로, 동등성 데이터와 CAA 데이터의 정도를 타당하게 결정한다. 예정 제형이나 함량의 변경 승인을 뒷받침하기 위해, 추가 데이터(예, PK 시험)를 제출해야 하는 경우도 있다. 예정 제형이나 함량을 뒷받침하기 위한 CAA 시험의 설계 시에, 새로운 예정 제형이나 함량을 참조 제품과 비교하는 CAA 시험을 추가로 하지 않고, 351(k) 신청 문서로 제출한 적이 있는 CAA 데이터를 활용하는 방식으로 설계하는 것이 합리적인 경우도 있다. 하지만 신청업체는 제형이나 함량 차이가 제품 품질에 미칠 영향과 관련해 새로운 제형이나 새로운 함량 제품의 CAA 시험을 추가로 실시하는 것이 적절한지 평가해야 한다. 또한 신청업체는 예정 제품이 어떻게 사용될지 고려해야 한다(예, 제형 또는 함량이 참조 제품 가운데 특정 적응증 및/또는 특정 집단을 대상으로 하는지 여부).

Consider the following illustrative examples to help applicants determine when leveraging the CAA data previously submitted in the 351(k) BLA may be appropriate. The provided examples presume that the same drug substance is used to manufacture the prechange and postchange products.

351(k) BLA를 통해 제출했던 CAA 데이터를 활용하는 것이 적절한지 판단하는데 도움이

<sup>37</sup> This guidance does not address the circumstances under which such additional data should be submitted or provide recommendations on the nature and type of information (other than CMC information) that should be submitted in those circumstances.

이 가이드 문서는 추가 데이터를 제출해야 하는 상황을 다루지 않으며, 그와 같은 상황에서 제출해야 하는 정보의 특성과 종류(CMC 정보 이외)에 대한 권고 기준을 제시하지 않는다.

되는 예를 아래에 정리했다. 변경 이전 제품과 변경 이후 제품 제조에 사용되는 원료의약품이 동일하다고 가정했다.

- The applicant submits a supplement proposing a new strength that has the same route of administration, dosage form, and excipients, and the same patient population and indication as a biosimilar or an interchangeable biosimilar product licensed under the 351(k) BLA. In this case, leveraging the CAA previously submitted in the 351(k) BLA along with a risk-based comparability exercise between the prechange strength(s) and the proposed postchange strength may be reasonable.  
투여 경로, 제형, 첨가제와 환자 집단, 적응증이 351(k) BLA 허가를 받은 바이오시밀러 제품이나 대체 가능 바이오시밀러 제품과 동일하지만, 새로운 함량을 추가하는 변경 신청 문서를 제출하는 경우. 이러한 경우에는 351(k) BLA에 포함시켜 제출한 CAA 데이터, 그리고 변경 이전 함량과 변경 이후 함량의 리스크 기반 동등성 평가 결과를 활용하는 것이 합리적일 수 있다.
- The applicant submits a supplement proposing a new dosage form and a new strength intended for a different patient population or indication than the biosimilar or interchangeable biosimilar product(s) licensed under the 351(k) BLA. In this case, although the CAA data previously submitted in the 351(k) BLA may be leveraged, the applicant should also include a risk-based targeted CAA between the proposed product with the new dosage form and strength and its reference product and include a risk-based comparability exercise between the prechange and postchange products.  
351(k) BLA 허가를 받은 바이오시밀러 또는 대체 가능 바이오시밀러 제품과 다른 환자 집단이나 적응증을 대상으로 하는 새로운 제형과 새로운 함량에 대한 변경 신청 문서를 제출하는 경우. 이러한 경우에는 351(k) BLA에 포함시켜 제출했던 CAA 데이터를 활용할 수 있지만, 신청업체는 새로운 제형과 함량의 예정 제품과 참조 제품 사이의 리스크 기반 표적식 CAA 데이터와 변경 이전 제품과 변경 이후 제품의 리스크 기반 동등성 평가 결과를 포함시켜야 한다.

In both cases, in addition to the comparability exercise and potentially new CAA data, the applicant should include all relevant manufacturing information for the proposed strength or dosage form in the supplement, including process validation data. As with other changes requiring CMC data, the extent of product quality data and information that should be submitted would be dependent on the proposed change.

두 경우에 동등성 평가 데이터와 새로운 CAA 데이터 이외에도, 신청업체는 공정 밸리데이션 데이터를 포함해 예정 함량이나 제형에 대한 모든 관련 제조 정보를 변경 신청 문서에 포함시켜야 한다. CMC 데이터가 요구되는 다른 변경과 마찬가지로, 제출해야 하는 제품 품질 데이터와 정보의 수준은 예정 변경에 따라 다르다.

Various additional scenarios are possible, and the data and information appropriate to support each unique scenario may be different. FDA recommends that applicants discuss<sup>38</sup> with the appropriate FDA review division the adequacy of the analytical and manufacturing data that should be provided to support approval of a supplement for a dosage form or a strength that has not previously been licensed under the 351(k) BLA before submitting the supplement.

상황이 다양하며, 시나리오별로 적절한 데이터와 정보도 다르다. 신청업체가 변경 신청 문서를 제출하기 전에, 351(k) BLA 허가를 받은 적이 없는 제형이나 함량에 대한 변경 신청 문서를 승인 받기 위해 제출해야 하는 분석/제조 데이터의 적절성을 해당 FDA 심사 부서와 협의할 것을 권장한다.

---

<sup>38</sup> See the draft guidance for industry Formal Meetings Between the FDA and Sponsors or Applicants of BsUFA Products (August 2023). When final, this guidance will represent the FDA's current thinking on this topic.

가이드 문서 초안 "BsUFA 제품의 신청업체 또는 시험 의뢰자와 FDA의 공식 회의"(2023년 8월)를 참조한다. 이 가이드 문서 초안이 마무리되면, 이 문서는 이 주제에 대한 FDA 방침에 해당된다.