

신청 문서 승인 이후 CMC 변경: 특정 생물학적 제품

**Chemistry, Manufacturing, and Controls  
Changes to an Approved Application: Certain  
Biological Products  
Guidance for Industry**

For questions on the content of this guidance, contact the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Office of Communication, Outreach, and Development (OCOD) at 240-402-8010 or 1-800-835-4709, or email [ocod@fda.hhs.gov](mailto:ocod@fda.hhs.gov); or the Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Office of Communications, Division of Drug Information, phone 1-855-543-3784 or 301-796-3400, or email [druginfo@fda.hhs.gov](mailto:druginfo@fda.hhs.gov).

U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Biologics Evaluation and Research  
Center for Drugs Evaluation and Research  
June 2021

신청 문서 승인 이후 CMC 변경: 특정 생물학적 제품

**Chemistry, Manufacturing, and Controls  
Changes to an Approved Application: Certain  
Biological Products  
Guidance for Industry**

*Additional copies of this guidance are available from:*

*Office of Communication, Outreach and Development*

*Center for Biologics Evaluation and Research*

*Food and Drug Administration*

*10903 New Hampshire Avenue, WO71, Room 3128*

*Silver Spring, MD 20993*

*Phone: 1-800-835-4709 or 240-402-8010*

*E-mail: [ocod@fda.hhs.gov](mailto:ocod@fda.hhs.gov)*

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

*or*

*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*

*Phone: 301-796-3400 or 1-855-543-3784; Fax: 301-431-6353*

*E-mail: [druginfo@fda.hhs.gov](mailto:druginfo@fda.hhs.gov)*

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

[목차]

I. 서론(INTRODUCTION)

II. 배경(BACKGROUND)

III. 적용 범위(SCOPE)

IV. 변경 보고(REPORTING CHANGES)

A. 보고 카테고리(Reporting Categories)

1. PAS(Prior Approval Supplement)
2. CBE30/CBE(Changes Being Effected in 30 Days/Changes Being Effected Supplements)
3. AR(Annual Report)

B. 제조 변경 평가 및 추진(Assessing and Implementing Manufacturing Changes)

1. 신청업체의 변경 평가 및 추진(Applicant Assessment and Implementation of Change)
2. FDA의 변경 평가(FDA Assessment of Change)

C. FDA에 변경 문서 제출(Submission of Changes to FDA)

D. 동등성 프로토콜(Comparability Protocols)

E. 권장 보고 카테고리(Recommendations for Reporting Categories)

V. 특별 고려 사항(SPECIAL CONSIDERATIONS)

A. 공정 파라미터의 변경(Change in Process Parameters)

B. 원료 공급업체의 변경(Change in a Supplier of Raw Materials)

C. 첨부에 지정되지 않은 기타 변경(Miscellaneous changes not specified in Appendix)

VI. 용어 정의(GLOSSARY)

VII. 참고 문헌(REFERENCES)

첨부(APPENDIX)

## Chemistry, Manufacturing, and Controls Changes to an Approved Application: Certain Biological Products Guidance for Industry

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 staff 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 담당자에게 문의한다.

### I. 서론(INTRODUCTION)

We (FDA or Agency) are providing guidance intended to assist applicants and manufacturers of certain licensed biological products in determining which reporting category is appropriate for a change in chemistry, manufacturing, and controls (CMC) information to an approved biologics license application (BLA) as specified in Title 21 of the Code of Federal Regulations 601.12 (21 CFR 601.12) (i.e., post-approval changes) (Refs. 1 and 2). The guidance describes general and administrative information on evaluating and reporting changes and recommendations for reporting categories based on a tiered-reporting system for specific changes under 21 CFR 601.12. This guidance finalizes the draft guidance, "Chemistry, Manufacturing, and Controls Changes to an Approved Application: Certain Biological Products" dated December 2017, and supersedes the guidance entitled "Guidance for Industry: Changes to an Approved Application: Biological Products" dated 1997 (July 1997 guidance).

허가 받은 특정 생물학적 제품의 제조업체와 신청업체가 21 CFR 601.12에 규정된 바에 따라 BLA 승인 이후 CMC 정보의 변경(승인 이후 변경)에 적절한 보고 카테고리를 결정하는 것을 지원하기 위해 이 가이드 문서를 발행한다(참고 문헌 1, 2). 21 CFR 601.12에 따른 특정 변경에 대하여 계층적 보고 시스템에 따른 보고 카테고리에 대한

권고 사항과 변경 평가 및 보고에 관한 일반 정보와 관리 정보를 이 문서에서 설명한다. 이 가이드 문서는 2017년 12월에 발행된 초안 문서 "신청 문서 승인 이후 CMC 변경: 특정 생물학적 제품"을 확정한 것이며, 1997년 발행한 "업계 가이드 문서: 신청 문서 승인 이후 변경: 생물학적 제품"(1997년 7월 가이드 문서)를 대체한다.

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 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 FDA guidances 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 명확히 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)**

Applicants and manufacturers ("applicants"), for a variety of reasons, often implement changes to the product, production process, quality controls, equipment, facilities, or responsible personnel, or labeling approved in an application for licensed biological products (for purposes of this document, "manufacturing changes"). An applicant must notify the Agency about each manufacturing change to an approved BLA under 21 CFR 601.12. If the applicant makes a manufacturing change to an approved BLA, the applicant must also conform to other applicable laws and regulations, including the current good manufacturing practice (CGMP) requirements of section 501 of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act) (21 U.S.C. 351(a)(2)(B)) and the regulations in 21 CFR Parts 210, 211, as well as the applicable requirements in 21 CFR Parts 600 through 680 and 820. In addition, section 506A of the FD&C Act (21 U.S.C. 356a) provides requirements for making and reporting manufacturing changes to an approved BLA and for distributing a licensed product made with such a change. Prior to distribution of the

product made with a change, an applicant must assess the effects of the change and demonstrate, through appropriate validation and/or other clinical and/or non-clinical laboratory studies, the lack of an adverse effect of the change on the identity, strength, quality, purity, or potency of the product (for purposes of this guidance, "product quality") as they may relate to safety or effectiveness of the product.<sup>1</sup> In accordance with 21 CFR Parts 210, 211, 600 through 680, and 820, manufacturers must comply with the CGMPs and other applicable requirements and with recordkeeping requirements to ensure that relevant records are readily available for examination by authorized FDA personnel during an inspection.

신청업체와 제조업체("신청업체")가 다양한 이유에서, 생물학적 제품 허가 신청 문서에 기술하여 승인을 받은 제품, 생산 공정, 품질 관리, 설비, 시설 또는 책임자나 표시 사항의 변경(이하 "제조 변경")을 추진한다. 신청업체는 21 CFR 601.12에 따라 승인 받은 BLA의 각 제조 변경을 FDA에 통보해야 한다. 승인 받은 BLA의 제조 변경을 추진하는 신청업체는 FD&C법 섹션 501(21 USC 351(a)(2)(B))의 CGMP 기준과 21 CFR 파트 210/211의 규정, 21 CFR 파트 600~680과 820의 해당 기준을 포함하여 다른 관련 법규도 준수해야 한다. 이외에도 FD&C법 섹션 506A(21 USC 356a)에 승인 받은 BLA의 제조 변경 추진 및 보고와 변경 조건에서 제조된 제품의 유통에 관한 기준이 명시되어 있다. 변경 조건에서 제조된 제품의 유통에 앞서, 신청업체는 변경의 영향을 평가하고 적절한 밸리데이션 및/또는 기타 임상 시험 및/또는 비임상 시험을 통해 제품의 안전성 또는 유효성과 관련된 확인, 함량, 품질, 순도 또는 역가(이하 "제품 품질")에 변경이 부정적인 영향을 미치지 않음을 증명해야 한다. 21 CFR 파트 210, 211, 600~680, 820에 따라, 제조업체는 CGMP 기준과 기타 관련 기준 및 기록 관리 기준을 준수하여, 실사 시에 FDA 담당관이 관련 기록을 용이하게 확보해 검토할 수 있도록 해야 한다.

FDA issued the July 1997 guidance to assist applicants in determining which reporting mechanism is appropriate for reporting a change to an approved application to reduce the burden on applicants when reporting changes and to facilitate the approval process of the change being made. FDA is updating the July 1997 guidance to accommodate advances in manufacturing and testing technology and to clarify the FDA's current thinking on assessing reportable changes.

FDA는 신청업체의 변경 보고에 따른 부담을 줄이고 변경 승인 절차를 개선하기 위하여, 승인 받은 신청 문서의 변경 보고에 어떤 보고 메커니즘이 적절한지 결정하는데 도움을 주기 위하여 1997년 7월 가이드 문서를 발행했다. 그리고 제조 및 시험 기술의 발전을

<sup>1</sup> 21 CFR 601.12(a)(2).

반영하고 보고 대상 변경의 평가에 관한 FDA의 현 방침을 명확히 하기 위하여 1997년 7월 가이드 문서를 개정한다.

On August 21, 2002, FDA launched the initiative, Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practices (cGMPs) for the 21st Century - A Risk-Based Approach<sup>2</sup> (FDA initiative) to stay abreast of new technological advances and enable the Agency to regulate pharmaceutical manufacturing and allocate regulatory resources more effectively. As part of this FDA initiative, the Agency determined that, to provide the most effective public health protection, the CMC regulatory review should be based on an understanding of product risk and how best to manage this risk.

2002년 8월 21일에 FDA는 기술적 발전을 반영하고 더욱 효과적으로 의약품 제조를 규제하고 규제 자원을 배정하기 위하여, "21세기 의약품 CGMP - 리스크 기반 방식"이라는 이니셔티브(FDA 이니셔티브)를 추진했다. 이 FDA 이니셔티브의 일환으로 FDA는 가장 효과적인 공중 보건 보호를 위하여 제품 리스크에 대한 이해와 이 리스크의 관리에 가장 적합한 방법을 토대로 CMC 규제 심사를 해야 한다고 결정했다.

We have conducted a review and evaluation of manufacturing changes reported across licensed biological products that are within the scope of this guidance. To determine the appropriate reporting category based on a tiered-reporting system for a specific change, we applied principles of quality risk assessment and risk management consistent with the FDA initiative and the general recommendations outlined in the Guidance for Industry: Q9 Quality Risk Management (Ref. 3). Based on this evaluation and our overall experience from inspections and review of manufacturing changes, we have revised the recommendations contained in the July 1997 guidance for reporting categories by reclassifying the risks associated with specific changes. Moreover, we have provided additional examples of manufacturing changes to provide further guidance to applicants and manufacturers and assist with making more informed decisions when reporting and implementing post-approval changes. In some instances, these updated recommendations will result in a less burdensome approach for reporting changes, thereby accelerating

<sup>2</sup> The final report on the FDA initiative can be found at

<https://www.fda.gov/media/77391/download>.

FDA 이니셔티브 최종 보고서: <https://www.fda.gov/media/77391/download>

distribution of the product made with the change. These updated recommendations are expected to promote continual improvement and innovation over the product lifecycle and minimize the risks for product shortages. These revisions are consistent with the risk-based regulatory review approach applied by the FDA to the regulation of biological product manufacturing.

FDA는 이 가이드 문서의 적용 범위에 포함되는 허가 받은 생물학적 제품의 제조 변경을 검토하고 평가했다. 계층적 보고 시스템에 따라 특정 변경에 적절한 보고 카테고리를 결정하기 위해, FDA는 FDA 이니셔티브와 업계 가이드 문서 "Q9 품질 리스크 관리"(참고 문헌 3)에 기술된 일반 권고 기준에 부합하는 품질 리스크 평가 및 리스크 관리 원칙을 적용했다. 이 평가 결과와 FDA의 제조 변경 실사 및 검토 경험을 토대로, 특정 변경과 관련된 리스크를 다시 분류하여 1997년 7월 가이드 문서에 기술된 보고 카테고리 관련 권고 사항을 수정했다. 또한 신청업체와 제조업체에 추가적인 가이드라인을 제공하고 승인 이후 변경 보고와 추진 시에 충분한 정보를 바탕으로 의사 결정을 할 수 있게 지원하기 위하여, 제조 변경의 예를 추가했다. 이와 같은 권고 기준의 개정에 따라 변경 보고에 따른 부담이 줄어들고 변경 조건에서 제조된 제품의 유통이 더욱 빨라질 것이다. 그리고 개정된 권고 기준은 제품 라이프사이클 전반에 걸친 지속적 개선과 혁신을 촉진하고, 제품 공급 부족 리스크를 최소화할 것이다. 이와 같은 개정은 생물학적 제품 제조의 규제에 FDA가 적용하는 리스크 기반 규제 심사 방식에 부합한다.

**총 87페이지입니다.**

**파일(Printable PDF) 구입을 원하시면 [gmpeye@hanmail.net](mailto:gmpeye@hanmail.net)으로 연락 바랍니다.**