

CMC Postapproval Manufacturing Changes for Specified Biological Products To Be Documented in Annual Reports

Guidance for Industry

연차 보고서로 문서화하는 특정 생물학적 제품의 승인 이후

CMC 제조 변경

gmpeye

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)

December 2021
Pharmaceutical Quality/CMC

CMC Postapproval Manufacturing Changes for Specified Biological Products To Be Documented in Annual Reports

Guidance for Industry

연차 보고서로 문서화하는 특정 생물학적 제품의 승인 이후 CMC 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

*<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

<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)**

**December 2021
Pharmaceutical Quality/CMC**

[목차]

- I. 서론(INTRODUCTION)
- II. 배경(BACKGROUND)
- III. 연차 보고서를 이용한 일부 변경의 보고에 대한 권고 사항(RECOMMENDATIONS FOR REPORTING CERTAIN CHANGES IN AN ANNUAL REPORT)
- IV. 연차 보고서를 이용한 변경 신고 시에 기술해야 하는 정보(CONTENTS OF ANNUAL REPORT NOTIFICATION)

APPENDIX: 일반적으로 제품 품질에 부정적인 영향을 미칠 가능성이 최소 수준이라고 FDA가 생각하는 변경(CHANGES THAT FDA GENERALLY CONSIDERS HAVING A MINIMAL POTENTIAL TO HAVE AN ADVERSE EFFECT ON PRODUCT QUALITY)

**CMC Postapproval Manufacturing Changes for Specified Biological Products To Be
Documented in Annual Reports
Guidance for Industry¹**

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

이 가이드 문서는 이 주제에 대한 FDA의 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, 이 문서의 표지에 기재된 FDA 담당 부서에 문의한다.

I. 서론(INTRODUCTION)

This guidance provides recommendations to holders of biologics license applications (BLAs) for specified biological products regarding the types of changes to an approved BLA to be documented in an annual report under 21 CFR 601.12. Specifically, the guidance describes chemistry, manufacturing, and controls (CMC) postapproval manufacturing changes that FDA generally considers to have a minimal potential to have an adverse effect on product quality.² Under FDA regulations, postapproval changes in the product, production process, quality controls, equipment, facilities, or responsible personnel that have a minimal potential to have

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

이 가이드 문서는 FDA CBER과 CDER의 OPQ가 작성했다.

² In this guidance, the term product quality refers to the "identity, strength, quality, purity, or potency of the product as [these factors] may relate to the safety or effectiveness" of the biological product (21 CFR 601.12(d)(1)).

이 가이드 문서에서 "제품 품질"은 생물학적 제품의 "안전성 또는 유효성과 관련이 있을 수 있는 [요소]인 제품의 확인, 함량, 품질, 순도 또는 역가"를 의미한다(21 CFR 601.12(d)(1)).

an adverse effect on product quality must be documented by applicants in an annual report.³ 이 가이드 문서는 21 CFR 601.12에 따라 연차 보고서로 문서화하는 기승인 BLA의 변경 종류와 관련해, 특정 생물학적 제품의 BLA 보유자에게 권고 기준을 제시하기 위한 것이다. 특히 이 가이드 문서는 일반적으로 제품 품질에 부정적인 영향을 미칠 가능성이 최소 수준이라고 FDA가 생각하는 승인 이후 CMC 제조 변경에 관한 것이다. FDA 규정에 따라 제품 품질에 부정적인 영향을 미칠 가능성이 최소 수준인 제품, 생산 공정, 품질 관리, 설비, 시설 또는 책임자의 승인 이후 변경을 신청업체가 연차 보고서를 통해 문서화해야 한다.

This guidance applies to biological products, as defined in 21 CFR 600.3(h), that fall under one of the following categories specified in 21 CFR 601.2(a): therapeutic DNA plasmid products, therapeutic synthetic peptide products of 40 or fewer amino acids, monoclonal antibody products for in vivo use, and therapeutic recombinant DNA-derived products.⁴ It also applies to combination products licensed under a BLA, where the biological product constituent part falls under one of these categories specified in 21 CFR 601.2(a). The guidance does not apply to blood or blood components, blood-derived products, in vitro diagnostics, cellular and gene therapy products, or vaccines and related products⁵; however, a BLA holder

³ See 21 CFR 601.12(d).

21 CFR 601.12(d) 참조.

⁴ Only a product that meets the definition of biological product can fall within the specified categories of biological products described in 21 CFR 601.2(a).

생물학적 제품의 정의에 부합하는 제품만, 21 CFR 601.2(a)에 기술된 생물학적 제품 카테고리 분류할 수 있다.

⁵ For recommendations related to these products, see guidances for industry Changes to an Approved Application: Biological Products: Human Blood and Blood Components Intended for Transfusion or for Further Manufacture (December 2014) and Chemistry, Manufacturing, and Controls Changes to an Approved Application: Certain Biological Products (June 2021). 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>.

이들 제품과 관련된 권고 기준은, 업계 가이드 문서 "승인 받은 신청 문서의 변경: 생물학적 제품: 수혈용 또는 추가 제조용 사람 혈액 및 혈액 성분"(2014년 12월)과 "승인 받은 신청 문서의 CMC 변경: 일부 생물학적 제품"(2021년 6월)을 참조한다. FDA는 가이드 문서를 주기적으로 업데이트한다. FDA 가이드 문서 웹사이트(<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance->

for any other naturally derived biological product should discuss with FDA whether the recommendations in this guidance apply to his or her BLA.

이 가이드 문서는 21 CFR 601.2(a)에 규정된 제품 카테고리(DNA 플라스미드 치료 제품, 아미노산이 40개 이하인 합성 펩타이드 치료 제품, 체내 용도의 단일 클론 항체 제품, 재조합 DNA 유래 치료 제품) 가운데 하나에 속하며, 21 CFR 600.3(h)의 정의에 해당되는 생물학적 제품에 적용된다. 또한 생물학적 제품 구성 부분이 21 CFR 601.2(a)에 규정된 카테고리 가운데 하나에 해당되며, BLA에 따라 허가를 받은 복합 제품에도 적용된다. 혈액 또는 혈액 성분, 혈액 유래 제품, 체외 진단 제품, 세포 및 유전자 치료제 제품 또는 백신 및 관련 제품에는 이 가이드 문서가 적용되지 않는다. 기타 천연 유래 생물학적 제품의 BLA 보유자는 FDA와 협의하여 이 가이드 문서의 권고 기준이 해당 BLA에 적용되는지 확인할 필요가 있다.

This guidance focuses on reporting mechanisms. For information about change management within the pharmaceutical quality system, see International Council for Harmonisation (ICH) guidances for industry Q9 Quality Risk Management (June 2006), Q10 Pharmaceutical Quality System (April 2009), and Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients (September 2016).

이 가이드 문서는 보고 메커니즘에 중점을 둔다. 제약 품질 시스템에 따른 변경 관리에 관한 정보는, ICH 가이드 문서 Q9 "품질 리스크 관리"(2006년 6월), Q10 "제약 품질 시스템"(2009년 4월), Q7 "API GMP"(2016년 9월)을 참조한다.

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 Agency guidance means that something is suggested or recommended, but not required.

이 문서의 내용은 법적 효력과 유효성을 갖지 않으며, 계약서에 구체적으로 통합되지 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 포함한 FDA 가이드 문서는 일종의 권고 사항으로 간주한다. FDA 가이드 문서에서 "should"라는 표현은 어떤 것을 제안 또는 권고한다는 의미이지 반드시 그래야

documents)에서 최신 버전을 확인하기 바란다.

한다는 의미는 아니다.

II. 배경(BACKGROUND)

An applicant must notify FDA of a change to an approved BLA in accordance with all statutory and regulatory requirements—including section 506A of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act) (21 U.S.C. 356a) and 21 CFR 601.12.⁶ Section 506A of the FD&C Act provides requirements for making and reporting manufacturing changes to an approved application or license and for distributing a drug made with such changes. Under 21 CFR 601.12, each postapproval change in the product, production process, quality controls, equipment, facilities, or responsible personnel established in the approved BLA must be reported using the submission type associated with one of three reporting categories: major, moderate, or minor.⁷

⁶ Applicants must also comply with other applicable laws and regulations, including current good manufacturing practice (CGMP) regulations in 21 CFR parts 210 and 211, as well as the applicable requirements in 21 CFR parts 600 through 680. CGMP regulations cover activities such as establishing and following appropriate written procedures reviewed and approved by the quality control unit, qualifying equipment as suitable for its intended use, using validated test methods, and ensuring the manufacturing process's ongoing state of control (which may include additional stability studies depending on the nature of the change).

신청업체는 21 CFR 파트 210과 211의 CGMP 기준과 21 CFR 파트 600~680의 해당 기준을 포함해 다른 관련 법규도 준수해야 한다. CGMP 규정은 품질 관리 조직이 검토하고 승인하는 적절한 절차 문서의 확립과 준수, 설비가 예정 용도에 적합함을 확인하는 적격성평가, 밸리데이션된 시험 방법 사용, 제조 공정의 지속적 관리 상태 확인(변경의 성격에 따라 추가적인 안정성 시험이 포함될 수 있음) 등을 대상으로 한다.

⁷ The ICH guidance for industry Q12 Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management (May 2021) outlines terminologies and concepts, including established conditions, that may impact how an applicant reports postapproval CMC changes. FDA considers established conditions to include the description of the product, manufacturing process, facilities and equipment, and elements of the associated control strategy, as defined in an application, that assure process performance and quality of an approved product, and that can be specifically identified and proposed by the sponsor and approved as part of a BLA. Changes to the established conditions must be reported to FDA (21 CFR 601.12). CMC information in an application

21 CFR 601.12와 연방식품의약품화장품법(FD&C법) 섹션 506A(21 USC 356a)를 포함하여, 모든 법적 기준에 의거하여, 신청업체는 승인 받은 BLA의 변경 사항을 FDA에 신고해야 한다. 승인 받은 신청 문서 또는 허가 문서의 제조 변경 추진과 보고, 그리고 그와 같은 변경 조건에서 만든 의약품의 유통에 대한 기준이 FD&C법 섹션 506A에 규정되어 있다. 승인 받은 BLA에 설정된 제품, 생산 공정, 품질 관리, 설비, 시설 또는 책임자의 승인 이후 변경 각각은 21 CFR 601.12에 따라 3개 보고 카테고리(중요, 중등 또는 경미) 가운데 하나와 관련된 제출 절차에 따라 보고해야 한다.

If a change is considered to be major, an applicant must submit and receive FDA approval of a supplement to the BLA before the product produced with the manufacturing change is distributed (also known as a prior approval supplement (PAS)).⁸ If a change is considered to be moderate, an applicant must submit a supplement at least 30 days before the product is distributed (CBE-30 supplement) or, in some cases, the product may be distributed immediately upon FDA's receipt of the supplement (CBE-0 supplement).⁹ If a change is considered to be minor, an applicant may proceed with the change but must notify FDA of the change in an annual report.¹⁰ For any change, applicants must assess the effects of the change on product quality through appropriate validation and/or other studies.¹¹ For additional background information regarding the reporting categories for BLAs, see the guidance for industry Changes to an Approved Application for Specified Biotechnology and

that is not considered an established condition may be changed postapproval without the submission of a supplement or documentation in an annual report.

ICH 가이드 문서 Q12 "의약품 라이프사이클 관리를 위한 기술과 규제 관련 고려 사항"(2021년 5월)에, "EC"를 포함하여 신청업체가 승인 이후 CMC 변경을 보고하는 방법과 관련된 용어와 개념이 정리되어 있다. 승인 받은 제품의 품질과 공정 성능을 보증하며, 신청업체가 구체적으로 파악하여 제시하고 BLA의 한 부분으로 승인 받는, 제품, 제조 공정, 시설 및 설비, 관련 관리 전략 요소 등 신청 문서에 규정된 것들이 EC에 해당된다고 볼 수 있다. EC 변경을 FDA에 보고해야 한다(21 CFR 601.12). 신청 문서의 CMC 정보 가운데 EC로 생각되지 않는 것은 변경 신청 문서 제출이나 연차 보고서를 통한 보고 없이 승인 이후 변경을 추진할 수 있다.

⁸ 21 CFR 601.12(b).

⁹ 21 CFR 601.12(c). CBE is changes being effected.
21 CFR 601.12(c). CBE는 "변경 발효"를 의미한다.

¹⁰ 21 CFR 601.12(d).

¹¹ 21 CFR 601.12(a)(2).

Specified Synthetic Biological Products (July 1997).

중요 변경이라고 생각되는 경우, 신청업체는 제조 변경 조건에서 생산된 제품의 출하에 앞서, BLA 변경 신청 문서를 제출하고 FDA 승인을 받아야 한다(PAS). 중등 변경이라고 생각되는 경우, 신청업체는 제품을 출하하기 최소 30일 전에 변경 신청 문서를 제출하거나(CBE-30 변경 신청), 변경 신청 문서를 FDA가 접수한 직후 제품을 출하할 수 있다(CBE-0 변경 신청). 경미 변경인 경우에는 신청업체가 변경을 추진할 수 있으나, 연차 보고서를 통해 변경 사항을 FDA에 신고해야 한다. 모든 변경 사안에 대하여 신청업체는 적절한 밸리데이션 및/또는 기타 시험을 통해 변경이 제품 품질에 미칠 영향을 평가해야 한다. BLA의 보고 카테고리에 관한 추가적인 배경 정보는, 다른 가이드 문서인 "특정 생명공학 제품 및 특정 합성 생물학적 제품의 승인 받은 신청 문서 변경"(1997년 7월)을 참조한다.

The number of CMC manufacturing supplements for BLAs has increased over the last several years. In keeping with a risk-based approach to CMC review,¹² FDA has evaluated the types of changes that have been submitted in postapproval manufacturing supplements and determined that certain changes being reported generally present minimal risk to the quality of the product (i.e., they generally have minimal potential to have an adverse effect on product quality).

지난 몇 년 사이에 BLA의 CMC 제조 변경 신청 건수가 증가했다. 리스크 기반 CMC 심사 방식에 따라, FDA는 승인 이후 제조 변경 신청 절차에 따라 제출된 변경 사례를 평가해 변경 유형을 분석하고, 일부 변경은 제품 품질에 미치는 리스크가 최소 수준임을 파악했다(일반적으로 제품 품질에 부정적인 영향을 미칠 가능성이 최소 수준).

III. 연차 보고서를 이용한 일부 변경의 보고에 대한 권고 사항(RECOMMENDATIONS FOR REPORTING CERTAIN CHANGES IN AN ANNUAL REPORT)

Examples of changes that have minimal potential to have an adverse effect on product quality and therefore must be submitted in an annual report are found in 21 CFR 601.12(d). Additionally, FDA provides examples in the Appendix of changes that it generally considers to have a minimal potential to have an adverse effect on product quality, which are categorized according to the type of manufacturing change. BLA holders may, based on their

¹² See FDA's Pharmaceutical CGMPs for the 21st Century—A Risk-Based Approach (September 2004).

FDA의 "21세기 의약품 CGMP - 리스크 기반 방식"(2004년 9월) 참조.

specific circumstances, determine that a change described in the Appendix would appropriately be submitted as a supplement rather than in an annual report. If FDA disagrees with the categorization, FDA generally intends to notify the applicant of the correct category and may request additional information.

제품 품질에 부정적인 영향을 미칠 가능성이 최소 수준이고, 그러므로 연차 보고서로 제출하는 변경의 예가 21 CFR 601.12(d)에 정리되어 있다. 또한 제품 품질에 부정적인 영향을 미칠 가능성이 최소 수준이라고 일반적으로 생각되는 변경의 예를 제조 변경 유형별로 분류하여 부록에 정리했다. BLA 보유자가 각자의 상황을 고려하여 부록에 정리된 변경에 대하여 연차 보고서가 아니라 변경 신청 문서를 제출하는 것이 더 적절하다고 판단할 수도 있다. FDA가 카테고리 분류에 동의하지 않으면, 일반적으로 올바른 카테고리를 신청업체에 통보하고 추가 정보를 요청할 수 있다.

The examples of changes in the Appendix include modified versions of relevant CMC changes included in the guidance for industry Changes to an Approved Application for Specified Biotechnology and Specified Synthetic Biological Products. Thus, before submitting a supplement based on the guidance for industry Changes to an Approved Application for Specified Biotechnology and Specified Synthetic Biological Products, an applicant should also refer to the examples listed in the Appendix of this guidance, which are intended to help clarify whether submission of a supplement or documentation of the change in an annual report may be appropriate.

부록에 정리된 변경의 예는 가이드 문서 "특정 생명 공학 제품 및 특정 합성 생물학적 제품의 승인 받은 신청 문서 변경"에 기술된 관련 CMC 변경의 여러 가지 종류를 포함한다. 그러므로 가이드 문서 "특정 생명 공학 제품 및 특정 합성 생물학적 제품의 승인 받은 신청 문서 변경"에 따라 변경 신청 문서를 제출하기 전에, 이 가이드 문서의 부록에 정리된 예를 살펴볼 필요가 있다. 이 예는 변경 신청 문서 제출 절차나 연차 보고서를 이용한 변경 문서화 가운데 어떤 절차가 적절한지 명확하게 이해하는데 도움을 주기 위한 것이다.

When considering the correct reporting category for a submission, the applicant should ensure that the highest risk change determines the reporting category that is chosen for the submission.

정확한 보고 카테고리를 정할 때, 신청업체는 가장 리스크가 큰 변경을 토대로 보고 카테고리를 결정하고 문서를 제출해야 한다.

For example, there may be several minor-risk changes associated with one major-risk change,

in which case the reporting category for the major-risk change should define the appropriate submission type (i.e., PAS).

예를 들어 1개 중요 리스크 변경과 관련하여 여러 개의 경미 리스크 변경이 있을 수 있고, 이 경우에 중요 리스크 변경의 보고 카테고리에 따라 문서 제출 유형을 결정한다(즉, PAS).

If unsure whether a change should be submitted to FDA in a supplement or documented in an annual report,¹³ applicants should contact the Office of Pharmaceutical Quality in CDER or the Office of Communication, Outreach and Development in CBER.

변경 사안에 대하여 변경 신청 문서를 FDA에 제출해야 하는지, 아니면 연차 보고서로 보고해도 되는지 확실하지 않으면, CDER OPQ 또는 CBER OCOD에 문의한다.

IV. 연차 보고서를 이용한 변경 신고 시에 기술해야 하는 정보(CONTENTS OF ANNUAL REPORT NOTIFICATION)

To document changes in an annual report in accordance with 21 CFR 601.12(d), the applicant must include the following information for each change¹⁴:

21 CFR 601.12(d)에 따라 연차 보고서로 변경을 문서화하는 신청업체는 변경별로 다음 정보를 기술해야 한다.

- A full description of the CMC change, including:
다음 항목을 포함해 CMC 변경을 충분하게 기술한다.
 - The manufacturing sites or areas involved.
관련 제조 시설 또는 지역
 - The date the change was made.

¹³ For example, the change is not listed in the Appendix, or multiple related changes being implemented simultaneously increases the potential to have an adverse effect on product quality.

예: 해당 변경이 부록에 정리된 것이 아닌 경우 또는 여러 연관 변경의 동시 추진에 따라 제품 품질에 부정적인 영향을 미칠 가능성이 커지는 경우.

¹⁴ 21 CFR 601.12(d)(3) describes the information for each change that must be contained in the annual report.

연차 보고서에 포함시켜야 하는 변경별 정보가 21 CFR 601.12(d)(3)에 기술되어 있다.

변경 추진 일자

- o A cross-reference to relevant validation protocols and/or standard operating procedures.

관련 밸리데이션 프로토콜 및/또는 SOP 상호 참조 정보

- o Relevant data from studies and tests performed to assess the effect of the change on product quality.

변경이 제품 품질에 미치는 영향을 평가하기 위해 실시한 관련 시험/실험 데이터

- A list of all products involved.

관련 제품 전체 리스트

- A statement that the effects of the change have been assessed.

변경의 영향을 평가했다는 진술서

The applicant should describe each change in an annual report in enough detail to allow FDA to evaluate the change and determine whether the appropriate reporting category has been used.¹⁵ If the submitted change is inappropriate for documentation in an annual report, FDA generally intends to notify the applicant of the correct category and may request additional information. However, applicants should only use this mechanism of reporting a change when they are confident that documentation in an annual report is appropriate.

¹⁵ Under 21 CFR part 211, manufacturers are required to retain certain records, including records related to batch production and control, and to make those records readily available for inspection during the retention period. Other documentation and data that support reporting the change in an annual report should also be retained and made available to FDA on request (e.g., during an inspection or in responding to a request for information in advance or in lieu of an inspection, in accordance with section 704(a)(4) of the FD&C Act).

21 CFR 파트 211에 따라 제조업체는 배치 생산 및 관리 관련 기록서를 포함하여 지정 기록서를 보관하고, 보관 기간 동안 실사 시에 기록서를 용이하게 활용할 수 있도록 해야 한다. 연차 보고서로 보고한 변경의 근거가 되는 기타 문서와 데이터도 보관하고, 요청이 있으면 FDA에 제공해야 한다(예, 실사 도중 또는 FD&C법 섹션 704(a)(4)에 따라 실사에 앞서 또는 실사를 대신한 정보 요청 시에).

FDA가 변경을 평가하고 적절한 보고 카테고리를 적용했는지 판단할 수 있도록, 각 변경 사안을 연차 보고서에 충분히 자세하게 기술한다. 해당 변경이 연차 보고서를 통한 문서화 대상으로 적절하지 않다고 판단되면, FDA는 일반적으로 신청업체에 정확한 카테고리를 통보하고 추가 정보를 요청할 수 있다. 신청업체는 연차 보고서를 이용한 문서화가 적절하다고 확신할 때만 이 변경 보고 절차를 이용해야 한다.

gmpeye

**APPENDIX: 일반적으로 제품 품질에 부정적인 영향을 미칠 가능성이 최소 수준이라고
FDA가 생각하는 변경(CHANGES THAT FDA GENERALLY CONSIDERS HAVING A MINIMAL
POTENTIAL TO HAVE AN ADVERSE EFFECT ON PRODUCT QUALITY)**

This appendix provides examples of chemistry, manufacturing, and controls postapproval manufacturing changes that FDA generally considers having a minimal potential to have an adverse effect on product quality. Changes that have a minimal potential to have an adverse effect on product quality must be submitted in an annual report in accordance with 21 CFR 601.12(d).

일반적으로 제품 품질에 부정적인 영향을 미칠 가능성이 최소 수준이라고 FDA가 생각하는 승인 이후 CMC 제조 변경의 예를 정리한다. 제품 품질에 부정적인 영향을 미칠 가능성이 최소 수준인 변경은 21 CFR 601.12(d)에 따라 연차 보고서로 제출한다.

1. Components and Composition

원료와 조성

1.1. Elimination or reduction of an overage from the drug product manufacturing batch formula that was previously used to compensate for manufacturing losses. Note that this does not apply to loss of potency during storage.

제조 손실 보상을 위해 적용했던 의약품 제조 배치 조성의 "오버리지" 부분 삭제 또는 감소. 보관 시의 역가 손실에는 적용되지 않는다.

2. Manufacturing Sites¹

¹ Manufacturing site changes that are submitted in annual reports should only be effected in facilities that meet current good manufacturing practice (CGMP) requirements. Where FDA's current classification is "official action indicated," the facility is considered to be in an unacceptable state of compliance with regard to CGMP requirements. FDA posts inspection classification decisions in a publicly available database updated every 30 days; see Inspection Classification Database at <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-classification-database>. Applicants should consider the status in the database and request and use information from the proposed new manufacturing site if more current than that posted by FDA.

CGMP 기준에 부합하는 시설인 경우에만 연차 보고서로 제출하는 제조 사업장 변경이 유효하다. FDA의 현 분류 결과가 "공식 조치 대상"인 경우, 해당 시설은 CGMP 기준

제조 사업장

2.1. Site change for testing. This includes:

다음 항목을 포함한 시험 사업장 변경:

- Testing of process-related impurities whose risk has been mitigated (e.g., residual solvents) when the method has been successfully validated at the new site.
새로운 사업장에서 시험 방법이 성공적으로 밸리데이션되었고 리스크가 완화된 공정 관련 불순물 시험(예, 잔류 용매).
- Compendial methods that are of low complexity (e.g., pH, osmolality).
복잡성이 적은 공정서 방법(예, pH, 삼투압)

This does not include:

다음 항목은 포함되지 않는다.

- Testing for conformance to quality control specifications, including potency and impurities (except those whose risk has been mitigated, such as residual solvents).
역가와 불순물(잔류 용매 등 리스크가 완화된 것 제외)을 포함해 품질 관리 규격에 부합하는지 확인하는 시험
- Testing for quality attributes for which the robustness of the analytical method may be critical (e.g., sterility and virus testing) unless the new site is registered with and has been inspected by FDA for the type of testing being transferred and the methods and specifications for testing quality attributes are the same as for the original testing site.

준수와 관련해 부적합 상태라 할 수 있다. FDA는 30일마다 관련 데이터베이스를 업데이트하여 실사 분류 결과를 공개한다. 실사 분류 결과 데이터베이스는 <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-classification-database>를 참조한다. 신청업체는 이 데이터베이스의 정보를 참조하고, FDA가 공개한 것보다 더 최신 정보가 있으면 예정 신규 제조 사업장에 정보를 요청하여 활용해야 한다.

이전 대상 시험 종류에 대하여 새로운 사업장이 등록되어 FDA 실사를 받은 곳이 아니고 품질 특성 시험 방법과 규격이 최초 시험 사업장과 동일하지 않은 경우, 시험 방법의 완전성이 매우 중요한 품질 특성 요소 시험(예, 무균, 바이러스 시험).

2.2. Site change for labeling or secondary packaging.

라벨링 또는 이차 포장 사업장 변경

2.3. Change in the location of manufacturing steps within a manufacturing area that is already listed in an approved biologics license application (BLA) where those steps are part of a nonsterile drug substance production process and the new location will have no impact or will lower the risk of contamination or cross-contamination (e.g., improved air classification, better process flow, enhanced segregation of pre- and post-viral inactivation steps).

비무균 원료의약품 생산 공정의 일부에 해당되는 공정 단계이고 승인 받은 BLA에 이미 수재된 제조 지역에서 그 제조 공정 단계를 실행하는 위치를 변경하되, 새로운 위치는 오염 또는 교차 오염 리스크를 낮추거나 영향을 주지 않는 경우(예, 공기 청정도 분류 등급 개선, 더 좋은 공정 흐름, 바이러스 불활화 전/후 단계 분리 강화).

2.4. Modification of a manufacturing facility listed in an approved BLA that does not increase the risk of contamination (e.g., affect sterility assurance) or otherwise present a meaningful risk of affecting product quality.

오염 리스크를 증가시키지 않거나(예, 무균성 보증에 영향) 기타 방식으로 제품 품질에 영향을 주는 유의미한 리스크를 유발하지 않는, 기승인 BLA에 수재된 제조 시설의 변형.

2.5. Introduction of an additional drug product in a multiple-product area, or a multiple-product contract manufacturing site, that is listed in an approved BLA and producing other products, if:

다음 조건을 모두 충족하는 경우에 승인 받은 BLA에 등재되고 다른 제품을 생산하는 다제품 지역 또는 다제품 계약 제조 사업장에 의약품 추가 도입.

- Specific identity tests exist to prevent cross-contamination and other errors;² and
교차 오염과 기타 오류를 방지할 수 있는 특이적 확인 시험을 실시한다.
- Changeover procedure between manufacturing processes does not require new changes in cleaning procedures; and
제조 공정 교체 시에 실시하는 세척 절차의 변경이 필요하지 않다.
- The products do not represent an additional level of risk. Additional levels of risk might include, but are not limited to, the manufacture of highly toxic or potent products (e.g., botulinum toxin), highly immunogenic or allergenic products (e.g., penicillin), products that can accelerate degradation of another product (e.g., proteases), products that represent a new or added risk for adventitious agents, or a product for adults added to a line manufacturing pediatric products.
추가적인 수준의 리스크를 유발하는 제품이 아니다. 추가적인 수준의 리스크는 매우 강한 독성이나 역가를 나타내는 제품(예, 보툴리눔 독소), 면역원성이나 알레르기 유발성이 강한 제품(예, 페니실린), 다른 제품의 분해를 가속화할 수 있는 제품(예, 단백질 분해 효소), 외래성 인자 관련 리스크가 새로 생기거나 리스크가 더 커질 수 있는 제품, 또는 소아 제품 제조 라인에 추가되는 성인용 제품을 포함하되 이에 국한되지 않는다.

3. Manufacturing Process, Batch Size, and Equipment³

² In multiple-product contract manufacturing sites, if the identity tests are qualitative in nature, they should be specific to the additional product in its designated labeling and packaging configuration and should distinguish that product from others being processed at the same site (e.g., labeling and packaging configuration may be part of the identity testing of the product but should not be the standalone identity test).

다제품 계약 제조 사업장인 경우, 확인 시험이 정성적인 것이라면, 지정 라벨링 및 포장 구성 상태의 추가 제품에 특이적이고, 해당 제품과 동일 시설에서 처리하는 다른 제품을 구분할 수 있어야 한다(예, 라벨링 및 포장 구성이 제품 확인 시험의 한 부분이 될 수 있지만, 확인 시험을 이것만 해서는 안 된다).

³ FDA generally considers these changes to have a minimal potential to have an adverse effect on product quality only when they are implemented in licensed areas for the same

제조 공정, 배치 규모, 설비

3.1. Manufacturing batch size or scale change caused by minor changes in the size of pooled or separated batches to perform the next step in the manufacturing process if all batches meet the approved in-process control limits and the critical process parameter ranges for the next step remain unaffected.

모든 배치가 승인 받은 IPC 기준에 부합하고 다음 단계의 CPP 범위가 영향을 받지 않는 경우, 제조 공정에서 다음 단계를 수행하기 위해 풀링하거나 분리한 배치의 규모를 경미하게 변경함으로써 발생하는 제조 배치 규모나 스케일의 변경.

3.2. Changes to batch sizes that do not involve use of different equipment (e.g., minor changes in roller bottle number, fermenter volume, or load volumes for chromatography columns).

다른 설비 사용과 관련이 없는 배치 규모 변경(예, 롤러 바틀 수, 발효기 부피 또는 크로마토그래피 칼럼 적재량의 경미한 변경).

3.3. Addition of an identical duplicate process chain or unit process in the drug substance and drug product manufacturing process with no change to equipment, process methodology, in-process control limits, process parameter ranges, or product specifications, with the exception of addition of major equipment used in aseptic processing (e.g., new aseptic filling line, new lyophilizer).

설비, 공정 방법, IPC 기준, 공정 파라미터 범위 또는 제품 규격을 변경하지 않고 원료의약품 및 완제의약품 제조 공정에 동일한 이중 공정 체인 또는 단위 공정 추가: 무균 공정에 사용되는 중요 설비 추가는 예외(예, 새로운 무균 충전 라인, 새로운 동결 건조기).

3.4. Reduction of open-handling steps if there is a reduction in product exposure that represents improvement in the assurance of product protection (e.g., implementation of sterilize-in-place connections to replace aseptic connections, automated weight checks, installation of a barrier to protect product, replacement of a manual stopper

type of operation or testing and/or dosage form.

FDA는 일반적으로 동일한 유형의 작업이나 시험 및/또는 제형에 대하여 허가 받은 지역에서 추진하는 경우에만, 제품 품질에 부정적인 영향을 미칠 가능성이 최소 수준인 변경으로 간주한다.

recharging step with an automated recharging step).

제품 노출을 줄여 제품 보호 보증을 개선하는 경우에 개방형 취급 단계 축소(예, 무균 연결을 대체한 SIP 연결 방식 구축, 자동화 중량 점검, 제품 보호를 위한 배리어 설치, 수동 마개 투입 단계를 자동 투입 단계로 대체).

- 3.5. For sterile drug products, change from a qualified sterilization chamber (e.g., ethylene oxide, autoclave) to another of the same design and operating principle for preparation of the container closure system when the new chamber and load configurations are validated to operate within the previously validated parameters.

무균 의약품인 경우에 적격성평가가 완료된 멸균 챔버(예, EO, 오토클레이브)를 동일한 디자인과 운전 원리의 다른 설비(용기 마개 시스템 준비 용도)로 변경: 새로운 챔버와 적재 구성을 앞서 밸리데이션된 파라미터 이내에서 밸리데이션 실시.

- 3.6. For sterile drug products, changes to the ranges of filtration process parameters (such as flow rate, pressure, time, or volume, but not filter pore size) that are within previously validated parameters.

무균 의약품인 경우에 밸리데이션된 파라미터 이내의 여과 공정 파라미터 범위로 변경(예, 유량, 압력, 시간 또는 부피; 필터 구멍 크기 제외).

4. Specifications

규격

- 4.1. Addition of tests and acceptance criteria to specification for approved excipients.

승인 받은 첨가제의 규격에 시험 항목과 허용 기준 추가.

- 4.2. Change to a drug substance or drug product to comply with an official compendial test, except for changes described in 21 CFR 601.12(c)(2)(iv).

21 CFR 601.12(c)(2)(iv)에 기술된 변경을 제외하고, 공식 공정서 기준을 준수하기 위한 원료의약품 또는 완제의약품 변경.

- 4.3. Change in the analytical procedure described in the approved application if the acceptance criteria remain unchanged and the revised method maintains basic test methodology (e.g., change in the flow rate or change in the sample preparation for

an HPLC⁴ method) and provides equivalent or increased assurance that the drug substance or drug product will have the characteristics of identity, strength, quality, purity, or potency that it claims to have or is represented to possess.⁵

허용 기준은 변경되지 않고 개정된 시험법의 기본 시험 방법론은 그대로이며(예, HPLC 시험법의 검체 준비 절차 변경 또는 유량 변경) 원료의약품이나 완제의약품이 보유하거나 보유하는 것으로 표시된 확인, 함량, 품질, 순도 또는 역가 특성을 동등 이상으로 보증하는 경우, 승인 받은 신청 문서에 기술된 분석 절차 변경.

- 4.4. Replacement of a nonspecific identity test with a discriminating identity test that includes a change in acceptance criteria (e.g., replacing SDS-PAGE⁶ with peptide mapping).

비특이적 확인 시험을 변별력이 있는 확인 시험으로 대체: 허용 기준 변경 포함(예, SDS-PAGE를 펩타이드 매핑으로 대체).

- 4.5. Addition of an in-process test.

공정 시험 추가.

- 4.6. Addition of a test for packaging material to provide increased quality assurance.

품질 보증 강화를 위해 포장 자재 시험 추가.

- 4.7. Tightening of an existing acceptance criterion.

기존 허용 기준 강화.

- 4.8. Extension of the drug substance retest dating period or drug product expiration dating period based on full shelf-life stability data following an approved stability protocol.

승인 받은 안정성 프로토콜에 따라 전체 유효 기간에 걸쳐 실시하여 확보한

⁴ HPLC stands for high-performance liquid chromatography.

HPLC는 "고성능액체크로마토그래피"의 약자이다.

⁵ See 21 CFR 601.12(d)(2)(vii).

21 CFR 601.12(d)(2)(vii) 참조.

⁶ SDS-PAGE stands for sodium dodecyl sulphate polyacrylamide gel electrophoresis.

SDS-PAGE는 "도데실황산나트륨 폴리아크릴아미드 겔 전기 영동법"의 약자이다.

안정성 데이터를 토대로, 원료의약품 재시험 기한 또는 완제의약품 유효 기한 연장.

5. Container Closure System

용기 마개 시스템

5.1. Change in the container closure system for the storage of a nonsterile drug substance when the proposed container closure system has no increased risk of leachable substances (based on the extractables and/or leachables profile and whether stability data are consistent with historical trends), and the new container offers equivalent or greater protection properties (e.g., from air, moisture, and light (for light-sensitive products)).

예정 용기 마개 시스템이 유출물 성분 리스크를 증가시키지 않고(추출물 및/또는 유출물 프로파일과 과거 경향과 일치하는 안정성 데이터에 근거), 새로운 용기가 동등 이상의 보호 특성(예, 공기, 습기, 빛(광 민감성 제품))을 제공하는 경우, 비무균 원료의약품 보관용 용기 마개 시스템의 변경.

5.2. Use of a contract manufacturing organization to wash the drug product's container closure system in accordance with the original acceptance criteria for the washing process.

세척 절차에 대한 원래 허용 기준에 따라 완제의약품 용기 마개 시스템 세척에 CMO 활용.

5.3. Changes to a crimp cap (ferrule and cap/overseal), provided that there are no changes to the labeling or the color and that container closure integrity has been demonstrated using a validated test method.

크림프 캡(페룰 및 캡/오버실) 변경. 다만 표시 사항이나 색상은 변경되지 않고, 밸리데이션된 시험 방법으로 용기 마개 완전성이 증명되어야 한다.