

Changes to Disposable Manufacturing Materials:

Questions and Answers

Guidance for Industry

일회용 제조 자재 변경: Q&A

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)
Center for Veterinary Medicine (CVM)

July 2022

Pharmaceutical Quality/CMC

Changes to Disposable Manufacturing Materials: Questions and Answers: Guidance for Industry

일회용 제조 자재 변경: Q&A

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>
and/or*

Policy and Regulations Staff, HFV-6

Center for Veterinary Medicine

Food and Drug Administration

7500 Standish Place, Rockville, MD 20855

<https://www.fda.gov/animal-veterinary/guidance-regulations/guidance-industry>

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)

Center for Veterinary Medicine (CVM)

July 2022

Pharmaceutical Quality/CMC

[목차]

I. 서론(INTRODUCTION)

II. 배경(DISCUSSION)

III. 질문/답변(QUESTIONS AND ANSWERS)

Q1: What are some possible changes an applicant can make to disposable manufacturing materials and what reporting categories are applicable?

신청업체가 추진할 수 있는 일회용 제조 자재 변경은 무엇이고, 어떤 보고 카테고리가 적용되는가?

Q2: Are there steps to lower the reporting category of a supplement?

변경 신청 시의 보고 카테고리를 낮추는 방법이 있는가?

Q3: When and how should an applicant contact FDA for feedback on a proposed change?

예정 변경에 대한 의견을 구하려면 신청업체가 FDA에 언제, 어떻게 연락해야 하는가?

APPENDIX A

APPENDIX B

Changes to Disposable Manufacturing Materials: Questions and Answers
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 방침을 제시한다. 이 문서는 어느 누구에게 일체의 권리를 부여하지 않으며 FDA 또는 일반 대중을 구속하지도 않는다. 관련 법규에 제시된 기준을 만족시킬 수 있는 다른 방법이 있다면, 그 방법을 활용할 수도 있다. 다른 방법을 협의하고자 한다면, 이 문서의 표지에 기재된 FDA 담당 부서에 문의한다.

I. 서론(INTRODUCTION)

This guidance describes chemistry, manufacturing, and controls (CMC) postapproval changes related to disposable manufacturing materials² that applicants can pursue in drug and

¹ This guidance has been prepared by the Office of Pharmaceutical Quality in the Center for Drug Evaluation and Research (CDER) in cooperation with the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) and the Center for Veterinary Medicine (CVM). You may submit comments on this guidance at any time. Submit comments to Docket No. FDA-2017-D-6821 (available at <https://www.regulations.gov/docket?D=FDA-2017-D-6821>). See the instructions in that docket for submitting comments on this and other Level 2 guidances.

이 가이드 문서는 CBER 및 CVM과 협력하여 CDER의 OPQ가 작성했다. 이 가이드 문서에 대해 의견이 있으면 언제든지 제출할 수 있다. 의견 제출처: Docket No. FDA-2017-D-6821(<https://www.regulations.gov/docket?D=FDA-2017-D-6821>). 이곳에 있는 의견 제출 방법을 참조하여, 이 문서와 다른 레벨 2 가이드 문서에 대한 의견을 제출하기 바란다.

² For the purposes of this guidance, disposable manufacturing materials include, but are not limited to, single-use system assemblies and parts, filters, mixing bags, bioreactor bags, and tubing.

biological product manufacturing. This guidance applies to biologics license application (BLA) products licensed under section 351(a) or 351(k) of the Public Health Service Act (PHS Act); human drug products marketed as new drug applications (NDAs) or abbreviated new drug applications (ANDAs) under section 505(b)(1), 505(b)(2), or 505(j) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act); and animal drugs marketed as new animal drug applications (NADAs) or abbreviated new animal drug applications (ANADAs) under section 512(b)(1) or 512(b)(2) of the FD&C Act.³ This guidance applies to all manufacturing establishments, including those that perform functions under contract as defined in the guidance for industry Contract Manufacturing Arrangements for Drugs: Quality Agreements (November 2016).⁴

의약품과 생물학적제품 제조에 사용되는 일회용 제조 자재와 관련된 승인 이후 CMC 변경 방법을 설명한다. 이 가이드 문서는 PHS법 섹션 351(a) 또는 351(k)에 따라 허가 받은 BLA 제품, FD&C법 섹션 505(b)(1), 505(b)(2) 또는 505(j)에 따라 NDA 또는 ANDA 제품으로 판매되는 사람 의약품, FD&C법 섹션 512(b)(1) 또는 512(b)(2)에 따라 NADA 또는 ANADA 제품으로 판매되는 동물 의약품에 적용된다. 업계 가이드 문서 "의약품 계약 제조: 품질 합의서"(2016년 11월)에 규정된 바에 따른 계약 제조 시설을 포함해, 모든 제조 시설에 이 가이드 문서가 적용된다.

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

이 문서에서 "일회용 제조 자재"는 일회용 시스템 어셈블리와 부품, 필터, 혼합백, 바이오리액터, 튜빙을 포함하되 이에 국한되지 않는다.

³ This guidance also applies to combination products with device constituent parts that are the subject of BLAs, NDAs, ANDAs, and application supplements.

또한 이 가이드 문서는 BLA, NDA, ANDA, 변경 신청 대상인 의료기기 구성 부분이 포함된 복합 제품에도 적용된다.

⁴ 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>.

FDA는 가이드 문서를 주기적으로 업데이트 한다. FDA 가이드 문서 페이지에서 최신 버전을 확인한다.

the word should in Agency guidance means that something is suggested or recommended, but not required.

이 문서의 내용은 법적 효력을 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 FDA 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(DISCUSSION)

FDA receives questions about the limited availability of disposable manufacturing materials during periods of increased demand (e.g., public health emergencies or natural disasters). Limited availability of disposable manufacturing materials can affect sterile drugs and biological products. Applicants should use science-based and risk-based principles, and refer to current guidances for industry, to determine the appropriate reporting category to communicate changes to disposable manufacturing materials.

FDA는 수요 증가 시기(예, 공중 보건 위기 상황 또는 자연 재해)에 일회용 제조 자재의 공급 제약과 관련된 질문을 받았다. 일회용 제조 자재의 공급 제약은 무균 의약품과 생물학적 제품에 영향을 줄 수 있다. 신청업체는 과학 및 리스크 기반 원칙을 따르고 현행 가이드 문서를 참고하여, 일회용 제조 자재의 변경을 보고하는 적절한 보고 카테고리를 설정해야 한다.

FDA expects all changes to be appropriately managed by an establishment's pharmaceutical quality system under the statutory requirements in section 501(a)(2)(B) of the FD&C Act and applicable current good manufacturing practice (CGMP) regulations in 21 CFR parts 210, 211, and 600-680, and part 4 for combination products. Additionally, applicants should follow the principles described in FDA's ICH guidances for industry: Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients (September 2016), Q9 Quality Risk Management (June 2006), Q10 Pharmaceutical Quality System (April 2009), and Q12 Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management (May 2021). FD&C법 섹션 501(a)(2)(B), 21 CFR 파트 210, 211, 600-680, 4(복합 제품)의 해당 CGMP 규정에 따라 각 시설의 PQS에 의거하여 모든 변경을 적절하게 관리해야 한다. 또한 신청업체는 FDA의 ICH 가이드 문서 Q7 "API GMP"(2016년 9월), Q9 "품질 리스크

관리"(2006년 6월), Q10 "제약 품질 시스템"(2009년 4월), Q12 "의약품 라이프사이클 관리를 위한 기술과 규제 관련 고려 사항"(2021년 5월)에 기술된 원칙도 준수해야 한다.

Changes to disposable manufacturing materials for application products should be communicated to FDA through postapproval submissions — such as prior approval supplements (PAS) or changes being effected (CBE) supplements — or in annual reports.^{5, 6, 7, 8, 9, 10, 11} Regulations describe types of postapproval changes and associated reporting categories.¹² Under CGMP, any changes to disposable manufacturing materials

⁵ Guidance for industry Chemistry, Manufacturing, and Controls Changes to an Approved Application: Certain Biological Products (June 2021).

가이드 문서: 승인 받은 신청 문서의 CMC 변경: 특정 생물학적 제품(2021년 6월)

⁶ Guidance for industry CMC Postapproval Manufacturing Changes for Specified Biological Products to Be Documented in Annual Reports (December 2021).

가이드 문서: 지정 생물학적 제품의 연차 보고서 대상 승인 이후 CMC 제조 변경(2021년 12월)

⁷ Guidance for industry CMC Postapproval Manufacturing Changes to Be Documented in Annual Reports (March 2014).

가이드 문서: 연차 보고서 대상 승인 이후 CMC 제조 변경(2014년 3월)

⁸ Guidance for industry Chemistry, Manufacturing, and Controls Changes to an Approved NADA/ANADA (May 2007).

가이드 문서: 승인 받은 NADA/ANADA의 CMC 변경(2007년 5월)

⁹ Guidance for industry Changes to an Approved NDA or ANDA (April 2004).

가이드 문서: 승인 받은 NDA 또는 ANDA의 변경(2004년 4월)

¹⁰ Guidance for industry Changes to an Approved Application for Specified Biotechnology and Specified Synthetic Biological Products (July 1997).

가이드 문서: 지정 생명 과학 제품 및 지정 합성 생물학적 제품의 승인 받은 신청 문서 변경(1997년 7월)

¹¹ FDA ICH guidance for industry Q12 Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management (May 2021).

FDA ICH 가이드 문서 Q12 "의약품 라이프사이클 관리를 위한 기술과 규제 관련 고려 사항"(2021년 5월)

¹² See 21 CFR §§ 314.70, 314.97, 514.8, and 601.12.

21 CFR §§ 314.70, 314.97, 514.8, 601.12 참조.

should be documented within the pharmaceutical quality system¹³ and available upon request during an inspection, including when the element being changed is not specifically described in an application. Changes to drug products for administration to humans or animals must be approved by the quality unit.¹⁴

신청 대상 제품의 제조에 사용되는 일회용 제조 자재를 변경하고자 할 때는, PAS나 CBE 변경 신청 같은 승인 이후 신청 절차나 연차 보고서 절차를 통해 FDA에 보고해야 한다. 승인 이후 변경의 종류와 관련 보고 카테고리가 규정되어 있다. 일회용 제조 자재 변경을 CGMP에 따라 제약 품질 시스템에 의거하여 문서화하고, 변경 대상 요소가 신청 문서에 구체적으로 기술되어 있지 않은 경우를 포함하여, 실사 시에 요청하면 관련 문서를 제공할 수 있어야 한다. 사람이나 동물에 투여되는 의약품의 변경을 품질 조직이 승인해야 한다.

Changes to disposable manufacturing materials for nonapplication products, including nonprescription drug products, should be documented under the pharmaceutical quality system¹⁵ and must be approved by the quality unit.¹⁶

비처방 의약품을 포함해 신청 대상이 아닌 제품의 일회용 제조 자재 변경 시에 PQS에 따라 문서화하고 품질 조직이 승인해야 한다.

III. 질문/답변(QUESTIONS AND ANSWERS)

The following questions and answers provide information about making changes to disposable manufacturing materials.

일회용 제조 자재 변경에 관한 정보를 아래의 질문/답변에서 정리한다.

Q1: What are some possible changes an applicant can make to disposable manufacturing materials and what reporting categories are applicable?

신청업체가 추진할 수 있는 일회용 제조 자재 변경은 무엇이고, 어떤 보고 카테고리가

¹³ FDA ICH guidance for industry Q10 Pharmaceutical Quality System (April 2009).

FDA ICH 가이드 문서 Q10 "제약 품질 시스템"(2009년 4월)

¹⁴ 21 CFR 211.22

¹⁵ See footnote 13.

각주 13 참조.

¹⁶ See footnote 14.

각주 14 참조.

적용되는가?

A1: Changes to disposable manufacturing materials can include, but are not limited to, the following: (1) changing suppliers, with or without a change in product-contacting material; (2) using similar materials that differ in composition or design; (3) reducing the number of materials used or extending the use of materials in manufacturing by increasing throughput; and (4) reusing a disposable manufacturing material. Current guidances for industry provide examples of relevant changes and corresponding reporting categories.¹⁷ Refer to Appendix A and Appendix B of this guidance for a summary of examples. These examples are not intended to be comprehensive.

일회용 제조 자재 변경은 (1) 공급업체 변경(제품 접촉 자재가 변경되거나 변경되지 않는 경우 모두 포함), (2) 비슷하지만 조성이나 디자인이 다른 자재 사용, (3) 사용하는 자재의 수 감소 또는 생산량 증가에 따른 자재 사용 확대, (4) 일회용 제조 자재 재사용을 포함하되 이에 국한되지 않는다. 관련 변경과 해당 보고 카테고리의 예가 현 업계 가이드 문서에 제시되어 있다. 이 가이드 문서의 부록 A와 B에 일부 예가 요약되어 있다. 여기에 기술된 것이 전부는 아니다.

Factors to be considered when assessing risks to product quality and determining the reporting category for the change include the following: (1) intended use of the disposable manufacturing material in the manufacturing process; (2) whether a disposable manufacturing material is used upstream or downstream; (3) use of redundant steps within the manufacturing process; (4) enhanced product and process knowledge gained since application approval; (5) whether in-process and release/stability controls meet current regulations for detecting differences in product quality attributes; and (6) the extent of existing validation data.

다음 요소를 고려하여 제품 품질 리스크를 평가하고 변경 보고 카테고리를 결정한다. (1) 제조 공정에서 일회용 제조 자재의 예정 용도, (2) 일회용 제조 자재가 사용되는 공정 단계(업스트림 또는 다운스트림), (3) 제조 공정에 중복 단계의 존재 여부, (4) 신청 승인 이후 획득한 제품 및 공정 이해, (5) IPC와 출하 승인/안정성 관리가 제품 품질 특성의 차이 감지에 대한 현 규정에 부합하는지 여부, (6) 기존 밸리데이션 데이터의 정도.

For approved BLAs, NDAs, ANDAs, NADAs, and ANADAs, applicants should consider factors

¹⁷ See footnotes 5-11.

각주 5-11 참조.

such as those described above to determine the potential scope and risk to product quality of the proposed change (i.e., major, moderate, or minor), considering the specific product and/or process affected by the change to disposable manufacturing material. The outcome of this assessment, in conjunction with regulations and guidances for CMC changes, can help determine which reporting category is appropriate for a proposed change. Changes that require an application supplement should be filed at the appropriate reporting category, commensurate with the level of risk to product quality. Additionally, as described in the FDA ICH guidance for industry Q9 Quality Risk Management (June 2006), the robustness of the data submitted in support of such a supplement should be commensurate with the level of risk to product and process. For a description of major, moderate, and minor changes, see 21 CFR §§ 601.12 (BLAs), 314.70 (NDAs), 314.97 (ANDAs), and 514.8 (NADAs and ANADAs). For elaboration on the potential risk to product quality for different changes to disposable manufacturing materials, including high-risk changes that could potentially affect critical quality attributes such as product sterility, see Appendix A and Appendix B of this guidance. Applicants should review the FDA ICH guidance for industry Q12 Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management (May 2021) and the draft guidance for industry ICH Q12: Implementation Considerations for FDA-Regulated Products (May 2021)¹⁸ for risk-based tools to facilitate streamlined change implementation.

승인 받은 BLA, NDA, ANDA, NADA, ANADA인 경우에 신청업체는 앞서 정리한 것과 같은 요소를 고려하고, 일회용 제조 자재 변경의 영향을 받는 특정 제품 및/또는 공정을 감안해, 예정 변경의 범위와 제품 품질 리스크를 결정한다(즉, 중요, 중등 또는 경미). 이 평가 결과와 CMC 변경에 대한 규정 및 가이드 문서를 바탕으로, 예정 변경에 적절한 보고 카테고리를 정할 수 있다. 변경 신청이 필요한 변경인 경우에는 제품 품질 리스크 수준에 비례하는 적절한 보고 카테고리에 따라 신청 문서를 제출한다. 이외에도 FDA ICH 가이드 문서 Q9 "품질 리스크 관리"(2006년 6월)에 기술되어 있듯이, 이와 같은 변경 신청을 뒷받침하는 데이터의 견고성은 제품 및 공정 리스크 수준에 비례해야 한다. 중요 변경, 중등 변경, 경미 변경에 대한 정보는 21 CFR §§ 601.12(BLA), 314.70(NDA), 314.97(ANDA), 514.8(NADA와 ANADA)를 참조한다. 제품 무균성 같은 CQA에 영향을 줄 수 있는 고 리스크 변경을 포함하여, 일회용 제조 자재의 변경 종류별 제품 품질 리스크는 이 문서의 부록 A와 B를 참조한다. FDA ICH 가이드 문서 Q12 "의약품 라이프사이클 관리를 위한 기술과 규제 관련 고려 사항"(2021년 5월)과 업계 가이드 문서 초안 "FDA 규제 대상 제품에 ICH Q12를

¹⁸ When final, this guidance will represent the FDA's current thinking on this topic.
최종 확정되면 이 가이드 문서는 이 주제에 대한 FDA의 방침에 해당된다.

적용하기 위한 고려 사항"(2021년 5월)에 기술된 리스크 기반 도구를 참조하여 변경 추진 절차를 효율적으로 진행할 수 있다.

Q2: Are there steps to lower the reporting category of a supplement?

변경 신청 시의 보고 카테고리를 낮추는 방법이 있는가?

A2: A comparability protocol (CP) could be used as a tool for making changes to disposable manufacturing materials because a change to one material can be implemented to many products. As described in the guidance for industry Comparability Protocols – Chemistry, Manufacturing, and Controls Information for New Animal Drugs (April 2016) and draft guidance for industry Comparability Protocols for Human Drugs and Biologics: Chemistry, Manufacturing, and Controls Information (April 2016),¹⁹ a CP is a comprehensive, prospectively written plan for assessing the effect of a proposed CMC postapproval change on the identity, strength, quality, purity, or potency of a drug product or a biological product.²⁰

1개 자재의 변경이 여러 제품에 적용될 수 있으므로, 일회용 제조 자재 변경을 위한 도구로 동등성 프로토콜을 이용할 수 있다. 업계 가이드 문서 "동등성 프로토콜 - 새로운 동물 의약품의 CMC 정보"(2016년 4월)와 업계 가이드 문서 초안 "사람 의약품 및 생물학적제제 동등성 프로토콜: CMC 정보"(2016년 4월)에 기술된 바와 같이, CP는 의약품 또는 생물학적 제품의 확인, 함량, 품질, 순도 또는 역가에 대한 승인 이후 CMC 변경의 영향을 평가하기 위해 종합적으로 미리 작성하는 계획 문서이다.

Applicants can use a CP to obtain feedback from FDA on prospective scientific approaches submitted as part of an original application or PAS to facilitate expeditious implementation of postapproval changes. CPs allow FDA to review a description of one or more proposed CMC postapproval changes covering approved products at one or more manufacturing establishments, supporting information (including any developmental batch data, analysis and

¹⁹ When final, this guidance will represent the FDA's current thinking on this topic.
최종 확정되면 이 가이드 문서는 이 주제에 대한 FDA의 방침에 해당된다.

²⁰ Additional information specific to biological products can be found in the FDA ICH guidance for industry Q5E Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process (June 2005).
생물학적 제품에 관한 추가 정보는 FDA ICH 가이드 문서 Q5E "제조 공정 변경 대상 생명 공학/생물학적 제품의 동등성"(2005년 6월)을 참조한다.

risk assessment activities), the plan for implementing the change(s), and, if appropriate, a proposed reduced reporting category. If the original application or PAS containing the CP is approved, the change can be implemented under a lower reporting category than would ordinarily be expected based on current guidances for industry (e.g., changes otherwise requiring a PAS could be implemented under a CBE-30).

신청업체는 최초 신청 문서나 PAS에 포함시켜 제출한 예측적 과학적 방식에 대한 FDA의 의견을 구하고 승인 이후 변경을 신속하게 추진하는데 CP를 이용할 수 있다. CP를 제출하면 FDA는 1개 이상의 제조 시설에서 제조되는 승인 제품과 관련된 하나 이상의 승인 이후 CMC 변경, 근거 정보(개발 배치 데이터, 분석 결과, 리스크 평가 결과 포함), 변경 추진 계획, 그리고 적절한 경우에 완화된 보고 카테고리를 심사할 수 있다. CP가 포함된 최초 신청 문서나 PAS가 승인되면, 통상적인 상황에서 현 업계 가이드 문서에 따라 예상되는 것보다 완화된 보고 카테고리를 적용하여 변경을 추진할 수 있다(예를 들어, 통상적으로 PAS 절차를 거쳐야 하는 변경을 CBE-30으로 추진할 수 있다).

An approved CP can be used for a one-time change or be used repeatedly for a specified type of change over the lifecycle of a product. A CP can also be submitted to cover an identical change that affects multiple applications (e.g., grouped supplements, trans-BLA submissions). A CP is the same as a Postapproval Change Management Protocol as described in the FDA ICH guidance for industry Q12 Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management (May 2021).

승인 받은 CP를 일회성 변경에 사용하거나, 제품 라이프사이클 동안 특정 유형의 변경에 반복해서 사용할 수 있다. 또한 여러 신청 문서에 영향을 주는 동일한 변경을 대상으로 CP를 제출할 수 있다(예, 그룹화 변경 신청, 트랜스-BLA 신청). CP는 FDA ICH 가이드 문서 Q12 "의약품 라이프사이클 관리를 위한 기술과 규제 관련 고려 사항"(2021년 5월)에 기술된 "승인 이후 변경 관리 프로토콜"과 동일한 것이다.

The use of CPs can be limited for certain changes (e.g., major changes), where a reduced reporting category is not adequate or appropriate to ensure product quality and patient safety. Examples of such circumstances include insufficient understanding of the effect of the change on the product or process; when the CGMP compliance status of an establishment at the time of change impacts the reporting category; or whether data from nonclinical safety, pharmacokinetic/pharmacodynamic, or safety and efficacy studies are needed to evaluate the effect of changes on product quality. Even if a reduced reporting category is not justified, FDA can implement flexible assessment practices, such as expediting assessment of supplements,

when warranted.^{21,22,23,24}

완화된 보고 카테고리가 제품 품질 및 환자 안전 보증에 적당하거나 적절하지 않은 경우에는, 일부 변경(예, 중요 변경)에만 CP 활용이 제한될 수 있다. 변경이 제품이나 공정에 미치는 영향에 대한 이해가 충분하지 않거나, 변경 당시 시설의 CGMP 준수 상태가 보고 카테고리에 영향을 주거나, 변경이 제품 품질에 미치는 영향을 평가하려면 비임상 안전성 시험, PK/PD 시험 또는 안전성/유효성 시험이 필요한 경우 등이 이와 같은 상황에 해당된다. 보고 카테고리 완화의 타당성을 제시하지 못하더라도, FDA는 필요한 경우에 변경 신청의

²¹ For FDA policies describing expedited review requests related to prior approval supplements for NDAs and BLAs, see 21 CFR 314.70(b)(4) and 601.12(b)(4). See also CDER Manual of Policies and Procedures (MAPP) 5310.3 Rev. 2: Requests for Expedited Review of New Drug Application and Biologics License Application Prior Approval Supplements Submitted for Chemistry, Manufacturing, and Controls Changes (April 2021).

NDA와 BLA의 PAS 신속 심사 요청 관련 FDA 정책은 21 CFR 314.70(b)(4)와 601.12(b)(4)를 참조한다. 또한 CDER MAPP 5310.3 Rev. 2 "NDA와 BLA의 CMC 변경 관련 PAS의 신속 심사 요청"(2021년 4월)을 참조한다.

²² For FDA policies describing expedited review requests related to prior approval supplements for NDAs and ANADAs, see CVM Program Policy and Procedures Manual 1243.3020: Review of Submissions in the Submission Tracking and Reporting System (STARS) Queue (May 2021).

NADA와 ANADA의 PAS 신속 심사 요청 관련 FDA 정책은 CVM PPM 1243.3020 "STARS 큐의 제출 문서 심사"(2021년 5월)를 참조한다.

²³ For FDA policies on drug shortage management, see CDER MAPP 4190.1 Rev. 3: Drug Shortage Management (November 2018), and CBER SOPP 8506, Management of Shortages of CBER-Regulated Products (February 2022).

의약품 공급 부족 관리에 관한 FDA 정책은, CDER MAPP 4190.1 Rev. 3 "의약품 공급 부족 관리"(2018년 11월)와 CBER SOPP 8506 "CBER 규제 대상 제품의 공급 부족 관리"(2022년 2월)를 참조한다.

²⁴ For FDA policies describing prioritization of the review related to original ANDAs, amendments, and supplements thereof, see MAPP 5240.3 Rev. 5: Prioritization of the Review of Original ANDAs, Amendments, and Supplements (January 2020).

최초 ANDA, 보정 문서, 변경 문서 관련 심사의 우선순위 설정에 관한 FDA 정책은, MAPP 5240.3 Rev. 5 "최초 ANDA, 보정 문서, 변경 문서 심사 우선순위"(2020년 1월)를 참조한다.

신속 평가 등 유연한 평가 절차를 적용할 수 있다.

**Q3: When and how should an applicant contact FDA for feedback on a proposed change?
예정 변경에 대한 의견을 구하려면 신청업체가 FDA에 언제, 어떻게 연락해야 하는가?**

A3: Applicants should review existing regulations and guidances for industry to determine the appropriate reporting category for a proposed change. Because the examples in guidances are not comprehensive and may not address novel situations, applicants should contact FDA for feedback on a proposed change, especially before submitting a supplement with a lower reporting category than what is required in existing regulations or recommended in existing guidance. FDA intends to provide timely assessment of and feedback on these types of proposed changes to meet urgent public health needs.

신청업체가 관련 규정과 업계 가이드 문서를 검토하여 예정 변경의 적절한 보고 카테고리를 결정해야 한다. 가이드 문서가 모든 사례를 포함하지 않고 새로운 상황을 다루지 못할 수 있으므로, 신청업체는 FDA에 연락하여 예정 변경에 대한 의견을 구해야 한다. 특히 기존 규정에서 요구하거나 기존 가이드 문서에서 권장하는 것보다 낮은 보고 카테고리로 변경 신청 문서를 제출할 때는, FDA에 연락하여 의견을 구해야 한다. FDA는 공중 보건 측면의 긴급성을 고려하여 이와 같은 종류의 변경을 적시에 평가하고 의견을 제공한다.

When contacting FDA about initiating changes to disposable manufacturing materials, the applicant should be ready to provide relevant information, including: (1) any affected products and processes; (2) proposed changes to mitigate effects of the component shortage on product quality and supply; (3) involvement of other products and/or manufacturing establishments (including contract manufacturing organizations); and (4) any information related to potential or actual drug shortage concerns. BLA, NDA, NADA, and ANADA applicants who want to request a meeting with FDA to discuss a particular product or application should contact the appropriate review team.²⁵

²⁵ For additional questions, contact the appropriate product center: CDER at CDER-OPQ-Inquiries@fda.hhs.gov or CVM at AskCVM@fda.hhs.gov. For CBER-regulated products, applicants should contact the appropriate CBER review office. If a regulated product could enter or is currently in drug shortage, the applicant should also communicate with drugshortages@fda.hhs.gov (for products regulated by CDER), cbershortage@fda.hhs.gov (for products regulated by CBER), or animaldrugshortages@fda.hhs.gov (for products

일회용 제조 자재의 변경과 관련해 FDA에 문의하기 전에, 신청업체는 (1) 변경의 영향을 받는 제품과 공정, (2) 자재 부족이 제품 품질 및 공급에 미치는 영향을 완화하기 위한 변경, (3) 다른 제품 및/또는 제조 시설의 관련성(계약 제조 시설 포함), (4) 의약품 부족 관련 실제 문제 또는 잠재 문제에 대한 정보를 포함하여 관련 정보를 제공할 준비가 되어 있어야 한다. 특정 제품 또는 신청 사안을 협의하기 위한 회의를 FDA에 요청하고자 하는 BLA, NDA, NADA, ANADA 신청업체는 해당 심사팀에 문의한다.

regulated by CVM).

문의할 것이 있으면 해당 제품 센터로 연락한다. CDER: CDER-OPQ-Inquiries@fda.hhs.gov, CVM: AskCVM@fda.hhs.gov. CBER 규제 대상 제품은 해당 CBER 심사 부서에 문의한다. 규제 대상 제품의 공급 부족 상황이 발생할 수 있거나 현재 공급 부족 상황이라면, drugshortages@fda.hhs.gov(CDER 규제 제품), cbershortage@fda.hhs.gov(CBER 규제 제품), animaldrugshortages@fda.hhs.gov(CVM 규제 제품)에도 연락해야 한다.

APPENDIX A

The following are examples of potentially relevant changes¹ and corresponding reporting categories for a new drug application (NDA), abbreviated new drug application (ANDA), new animal drug application (NADA), and abbreviated new animal drug application (ANADA) products. Note: this does not include biologics license application (BLA) products. These examples come from the following guidances for industry: Changes to an Approved NDA or ANDA: Questions and Answers (January 2001), Changes to an Approved NDA or ANDA (April 2004), Chemistry, Manufacturing and Controls Changes to Approved NADA/ANADA (May 2007), and CMC Postapproval Manufacturing Changes to be Documented in Annual Reports (March 2014).

NDA, ANDA, NADA, ANADA 제품의 관련 변경과 해당 보고 카테고리의 예를 아래에서 정리한다. 주: BLA 제품은 제외했다. 아래의 예는 업계 가이드 문서 "승인 받은 NDA 또는 ANDA의 변경: 질문/답변"(2001년 1월), "승인 받은 NDA 또는 ANDA의 변경"(2004년 4월), "승인 받은 NADA/ANADA의 CMC 변경"(2007년 5월), "연차 보고서 대상 승인 이후 CMC 제조 변경"(2014년 3월)에 기술된 사례를 선정하여 정리했다.

PAS(Prior Approval Supplement):

- Change from sterile filtration to moist heat sterilization for products containing heat-stable active pharmaceutical ingredients.
열 안정성 API 함유 제품의 제조 방법을 제균 여과에서 습열 멸균으로 변경.
- Deletion or substitution of a filtration step in an aseptic processing operation.
무균 공정에서 여과 단계 삭제 또는 대체.
- Change to a product contact component in an aseptic filling line from a disposable plastic component to a reusable stainless-steel component.

¹ For the examples listed in Appendix A, the term "change" refers to a change in a disposable manufacturing material or a change to a manufacturing process or process parameter that reduces the amount of a disposable manufacturing material needed to complete that process.

부록 A의 사례에서 "변경"은 일회용 제조 자재 변경 또는 공정 진행에 필요한 일회용 제조 자재의 사용량 감소로 이어지는 제조 공정이나 공정 파라미터 변경을 의미한다.

무균 충전 라인의 제품 접촉 자재를 일회용 플라스틱 자재에서 재사용 스테인리스스틸 자재로 변경.

- Changes to the pore size rating of a filter used in aseptic processing.
무균 공정에 사용되는 필터의 공경 등급 변경.

CBE(Changes Being Effectuated):

CBE-30:

- Increase of the flow rate filtration parameter for aseptic processing without a change to the filter materials or pore size rating.
필터 재질이나 공경 등급은 변경하지 않고, 무균 공정 시의 여과 유량 파라미터 증가.
- Reduction of the number of redundant sterilizing filters in series for repeated filtration of a bulk.
벌크 반복 여과에 일렬로 사용되는 중복 제균 필터의 수 감소.
- Increase in the bulk solution storage time for a terminally sterilized drug product by more than 50 percent beyond the validated limits in the approved application when bioburden limits are unchanged.
바이오버든 기준은 변경하지 않은 상태에서 승인 받은 신청 문서에 기술되어 있는 밸리데이션된 기준의 50%를 초과하여, 사후 멸균 의약품 제조 시의 벌크 약액 보관 시간 증가.

CBE-0:

- Elimination of an in-process filtration step for a terminally sterilized drug product.
사후 멸균 의약품 제조 공정에서 여과 단계 삭제.

연차 보고서(Annual Report):

- Within a currently validated process parameter range, a change in the range of filtration volume for a sterile drug product.

현재 밸리데이션된 공정 파라미터 범위 안에서 무균 의약품의 여과량 범위 변경.

- Increase in the bulk solution storage time for a terminally sterilized drug product by no more than 50 percent beyond the validated limits in the approved application when bioburden limits are unchanged.

바이오버든 기준은 변경하지 않은 상태에서 승인 받은 신청 문서에 기술되어 있는 밸리데이션된 기준의 50% 이하로, 사후 멸균 의약품 제조 시의 벌크 약액 보관 시간 증가.

- Deletion of a reprocessing protocol for refiltrations of a sterile drug product to control bioburden because of filter integrity test failures.

필터 완전성 시험 결과 부적합 시에 바이오버든 관리를 위해 무균 의약품을 다시 여과하는 재가공 프로토콜 삭제.

APPENDIX B

The following are examples of potentially relevant changes¹ and corresponding reporting categories for biologics license application (BLA) products. Note: this does not include new drug application (NDA), abbreviated new drug application (ANDA), new animal drug application (NADA), and abbreviated new animal drug application (ANADA) products. These examples come from the following guidances for industry: Changes to an Approved Application for Specified Biotechnology and Specified Synthetic Biological Products (July 1997), Changes to an Approved Application: 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 (December 2017).

BLA 제품의 관련 변경과 해당 보고 카테고리의 예를 아래에서 정리한다. 주: NDA, ANDA, NADA, ANADA 제품은 제외했다. 아래의 예는 업계 가이드 문서 "지정 생명 과학 제품 및 지정 합성 생물학적 제품의 승인 받은 신청 문서 변경"(1997년 7월), "승인 받은 신청 문서 변경: 생물학적 제품"(1997년 7월), "지정 생물학적 제품의 연차 보고서 대상 승인 이후 CMC 제조 변경"(2021년 12월), "승인 받은 신청 문서의 CMC 변경: 특정 생물학적 제품"(2017년 12월)에 기술된 사례를 선정하여 정리했다.

PAS(Prior Approval Supplement):

Drug substance:

원료의약품

- Change from a stainless-steel to disposable (e.g., bag) bioreactor or vice versa.
스테인리스스틸을 일회용(예, 백) 바이오리액터로 변경하거나 그 반대로 변경.
- Increase in the number of cycles of resin and membrane re-use without an approved

¹ For the examples listed in Appendix B, the term "change" refers to a change in a disposable manufacturing material or a change to a manufacturing process or process parameter that reduces the amount of a disposable manufacturing material needed to complete that process.

부록 B의 사례에서 "변경"은 일회용 제조 자재 변경 또는 공정 진행에 필요한 일회용 제조 자재의 사용량 감소로 이어지는 제조 공정이나 공정 파라미터 변경을 의미한다.

protocol.

승인 받은 프로토콜 없이 레진과 멤브레인의 재사용 사이클 횟수 증가.

- New or revised purification process (e.g., change in the resin or filter material, loading scale, column size, or elution rate of a chromatographic column).
새로운 정제 공정 또는 정제 공정 변경(예, 레진 또는 필터 재질, 로딩 스케일, 칼럼 크기, 크로마토그래피 칼럼 용출 속도 변경).
- Change in the method(s) for virus or adventitious agent removal or inactivation.
바이러스 또는 외래성 인자 제거 또는 불활화 방법 변경.

Drug product:

완제의약품

- Addition, deletion, or substitution of unit operation(s) or change in their sequence.
단위 작업 추가, 삭제 또는 대체나 순서 변경.
- Change in scale of the manufacturing process.
제조 공정 스케일 변경.
- Changes that affect product sterility assurance, such as changes in product or component sterilization method(s), or an addition, deletion, or substitution of steps in an aseptic processing operation.
제품 무균성 보증에 영향을 주는 변경: 예) 제품 또는 원자재 멸균 방법 변경, 무균 공정 단계 추가, 삭제 또는 대체.
- Change in a membrane material or dimensions of the final sterilization filter.
최종 제균 필터의 멤브레인 재질이나 크기 변경.

CBE(Changes Being Effectuated):

CBE-30:

Drug substance:

원료의약품

- Change in the filter or resin supplier with no change in the resin material, operating or performance parameters.
레진 재질, 운전 또는 성능 파라미터 변경 없이 필터나 레진 공급업체 변경.

Drug Product:

완제의약품

- Replacement of equipment with that of similar, but not identical, design and operating principle that does not affect the process methodology, process operating parameters or aseptic processing.
디자인과 운전 원리가 비슷하지만 동일하지 않고, 공정 방법, 공정 운영 파라미터 또는 무균 공정에 영향을 미치지 않는 설비의 교체.
- Change to a final sterilization filter supplier with no change in material, dimensions, or sterilization method.
재질, 치수 또는 멸균 방법은 변경이 없고 최종 멸균 필터 공급업체 변경.
- Changes to sterilization cycles for sterile product contact equipment.
무균 제품 접촉 설비의 멸균 사이클 변경.

연차보고서(Annual Report):

- Addition or replacement of equipment of the same size and material of construction used in harvesting and pooling with no change in the process parameters specified in the approved BLA.
승인 받은 BLA에 지정된 공정 파라미터의 변경 없이, 수확 및 풀링에 사용되는 설비를 크기와 재질이 동일한 설비로 교체하거나 추가.