

Guidance for Industry
벌크 항생제 원료의약품 DMF
(Drug Mater Files for Bulk Antibiotic Drug
Substances)

gmpeye

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
November 1999

Guidance for Industry
벌크 항생제 원료의약품 DMF
(Drug Mater Files for Bulk Antibiotic Drug
Substances)

Additional copies are available from:

*Office of Training and Communications
Division of Communications Management
Drug Information Branch, HFD-210
5600 Fishers Lane
Rockville, MD 20857
(Tel) 301-827-4573*

(Internet) <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>

**U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
November 1999**

[목차]

- I. 서론(INTRODUCTION)
- II. 배경(BACKGROUND)
- III. DMF란 무엇인가(WHAT IS A DRUG MASTER FILE (DMF)?)
- IV. II형 DMF는 무엇이고 어떤 정보를 포함시켜야 하는가(WHAT IS A TYPE II DMF AND WHAT INFORMATION SHOULD BE INCLUDED IN IT?)
- V. 동의서 필요 시점(WHEN ARE LETTERS OF AUTHORIZATION NEEDED?)
- VI. DMF 처리 및 검토 관련 방침(WHAT ARE THE POLICIES RELATED TO PROCESSING AND REVIEWING DMFs?)
- VII. DMF 보유자의 책임(WHAT ARE MY RESPONSIBILITIES AS A DMF HOLDER?)
 - A. DMF 변경(Changes to your DMF)
 - B. 연간 업데이트(Annual Update)
 - C. DMF 참조 동의자 현황표(Listing of Persons Authorized to Reference your DMF)
 - D. 에이전트 선임(Appointment of an Agent)
 - E. 소유권 이전(Transfer of Ownership)
 - F. 완제의약품 신청 문서에 정보 통합(Incorporation of Information into a Dosage Form Application)

용어 정의(GLOSSARY)

Guidance for Industry¹ Drug Master Files for Bulk Antibiotic Drug Substances

I. 서론(INTRODUCTION)

This guidance is intended for those in industry whose approved applications for bulk antibiotic drug substances (i.e., *bulk applications*) were converted to Type II Drug Master Files (DMFs) when section 507 of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act was repealed as part of the enactment of section 125 of Title I of the Food and Drug Administration Modernization Act on November 21, 1997.² This guidance explains the purpose of DMFs, discusses the type of information expected in a Type II DMF, outlines administrative procedures governing review of DMFs, and clarifies your responsibilities as a DMF holder. The information presented in this guidance is also relevant to the submission of new DMFs for bulk antibiotic drug substances.

이 가이드 문서는 1997년 11월 21일자로 FDA 현대화법 타이틀 I 섹션 125의 발효에 따라 연방식품의약품화장품법 섹션 507의 폐지와 함께 기승인된 벌크 항생제 원료의약품 신청 문서(즉 벌크 신청 문서)가 II형 DMF로 전환된 업체를 위한 것이다. 이 가이드 문서는 DMF의 목적을 설명하고, II형 DMF에 기술할 정보의 종류를 제시하며, DMF의 검토

¹ This guidance has been prepared by the Antibiotic Working Group of the Chemistry, Manufacturing, and Controls Coordinating Committee (CMCCC) in the Center for Drug Evaluation and Research (CDER) at the Food and Drug Administration. This guidance document represents the Agency's current thinking on drug master files for bulk antibiotic drug substances. It does not create or confer any rights for or on any person and does not operate to bind FDA or the public. An alternative approach may be used if such approach satisfies the requirements of the applicable statute, regulations, or both.

이 가이드 문서는 FDA CDER의 CMCCC 산하 항생제실무그룹이 작성했다. 이 가이드 문서는 벌크 항생제 원료의약품 DMF에 대한 FDA의 방침을 제시한다. 이 가이드 문서는 어느 누구에게도 권리를 부여하거나 인정하지 않으며 FDA나 일반 대중을 구속하지 않는다. 관련 법규, 규정 등에 제시된 기준을 만족시키는 경우에는 다른 방법을 채택할 수도 있다.

² See also the guidance for industry and reviewers on *Repeal of Section 507 of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act* (May 1998).

연방식품의약품화장품법 섹션 507의 폐지(1998년 5월)에 관한 업계와 심사관 가이드 문서를 참조한다.

절차를 개략적으로 설명하고, DMF 보유자의 책임을 명확하게 기술한다. 이 가이드 문서에 제시된 정보는 또한 벌크 항생제 원료의약품의 신규 DMF 제출과도 관련이 있다.

II. 배경 (BACKGROUND)

Prior to the repeal of section 507, bulk antibiotic drug substances were handled differently from other bulk drug substances. Bulk antibiotic drug substances were either batch certified or exempted from batch certification through the approval of an antibiotic drug application. Information about other bulk drug substances, drug substance intermediates, and materials used in their preparation were filed and maintained as Type II DMFs according to 21 CFR 314.420, or drug substance information could be filed as part of the marketing application for the finished dosage form of the drug. With the repeal of section 507 in the Modernization Act, bulk antibiotic drug substances are being handled in the same way as all other bulk drug substances under section 505 of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act.

섹션 507의 폐지 이전에 벌크 항생제 원료의약품은 다른 벌크 원료의약품과 다르게 취급되었다. 벌크 항생제 원료의약품은 배치 인증을 받거나 항생제 의약품 신청 승인을 통해 배치 인증이 면제되었다. 다른 벌크 원료의약품, 원료의약품 중간 제품, 이들 물품의 제조에 사용되는 물품에 대한 정보를 21 CFR 314.420에 따라 II형 DMF로 제출하여 관리했으며, 또는 원료의약품 정보를 완제의약품 판매 허가 신청 문서에 포함시켜 제출할 수 있었다. 현대화법 섹션 507의 폐지에 따라, 벌크 항생제 원료의약품은 연방식품의약품화장품법 섹션 505에 의거하여 다른 벌크 원료의약품과 동일하게 취급된다.

With the implementation of the Modernization Act, the agency administratively converted all bulk antibiotic applications to DMFs. Following the conversion of these applications, the Agency gave each affected holder the newly assigned DMF number. Persons holding bulk applications were not required to take any action for their application to be converted to a DMF. However, following conversion, holders were expected to reference the new DMF number on all letters of authorization (LOAs) or other correspondence relating to the DMF for the bulk antibiotic drug substance and maintain the DMF in accordance with 21 CFR 314.420. Holders who did not wish to maintain a DMF were allowed to incorporate the information into one or more dosage form applications, or close their application in accordance with Agency record keeping practices. The incorporation of DMF information into a dosage form application usually applies to situations where the manufacturer of the

bulk antibiotic drug substance and the dosage form applicant are the same corporate entity.

현대화법의 시행에 따라 FDA는 모든 벌크 항생제 신청 문서를 DMF로 전환시켰다. 이러한 전환에 따라 FDA는 각 해당 보유자에게 DMF 번호를 새로 부여했다. 벌크 신청 문서를 보유한 자는 신청 문서를 DMF로 전환하는데 있어 별다른 조치를 취할 필요가 없다. 그러나 상기 전환 이후에 보유자는 해당 벌크 항생제 원료의약품 DMF와 관련된 모든 동의서(LOA)나 기타 공문에 새로운 DMF 번호를 기재해야 하며, 21 CFR 314.420에 의거하여 DMF를 유지해야 한다. DMF를 유지할 생각이 없는 보유자는 해당 정보를 하나 이상의 완제의약품 신청 문서에 통합시킬 수 있으며, 아니면 FDA의 기록 관리 절차에 따라 신청 문서를 종결시킬 수도 있다. DMF 정보를 완제의약품 신청 문서에 통합시키는 것은, 일반적으로 벌크 항생제 원료의약품 제조업체와 완제의약품 신청업체가 동일 법인인 상황에 적용된다.

III. DMF란 무엇인가(WHAT IS A DRUG MASTER FILE (DMF)?)

A Drug Master File (DMF) is a submission to the Agency of confidential detailed information for the following purposes (21 CFR 314.420(a)):

DMF는 다음과 같은 목적으로 상세한 기밀 정보를 FDA에 제출하는 문서이다(21 CFR 314.420(a)).

- A DMF allows you (the holder) to incorporate information by reference when you submit an application (investigational new drug application (IND), new drug application (NDA), abbreviated new drug application (ANDA), another DMF, export application, or amendments and supplements to these).

보유자 자신이 각종 신청 문서(IND, NDA, ANDA, 다른 DMF, 수출 신청 문서, 또는 이들 문서의 변경/보정 문서)를 제출할 때, 참조 표기를 통해 DMF의 정보를 통합시킬 수 있다.

- A DMF allows you to authorize other persons (applicants) to reference information in your DMF in support of a submission to the Agency without having to disclose the information to the applicant.

다른 신청업체가 신청 문서를 FDA에 제출할 때 DMF의 정보를 참조하도록 하여, 다른 신청업체에 정보를 공개하지 않을 수 있다.

IV. II형 DMF는 무엇이고 어떤 정보를 포함시켜야 하는가(WHAT IS A TYPE II DMF AND WHAT INFORMATION SHOULD BE INCLUDED IN IT?)

There are multiple types of DMFs, but you should submit information pertaining to the manufacture of bulk antibiotic drug substances as Type II DMFs (21 CFR 314.420(a)(2)). A Type II DMF is used to provide information on drug substances, drug substance intermediates, and materials used in their preparation. It should include information on the following:

여러 가지 종류의 DMF가 있지만, 벌크 항생제 원료의약품의 제조와 관련된 정보는 II형 DMF로 제출해야 한다(21 CFR 314.420(a)(2)). II형 DMF는 원료의약품, 원료의약품 중간 제품, 이들 물품의 제조에 사용되는 물품에 관한 정보를 제공하는데 사용된다. 이 문서에 다음 정보를 기술한다.

- physical, chemical, biological (e.g., anti-microbial), and stability characteristics of the drug substance;
원료의약품의 물리적, 화학적, 생물학적(예, 항미생물적), 안정성 특성
- the name and location of the manufacturing site(s);
제조소의 명칭과 위치
- the method of manufacture (e.g., microbial strain used, fermentation process, isolation process) and/or synthesis, and purification;
제조 방법(예, 미생물 균주, 발효 공정, 분리 공정) 및/또는 합성 방법, 정제 방법
- the process controls used during manufacturing and packaging; and
제조 및 포장 시의 공정 관리
- the specifications used to ensure the identity, strength and/or potency, quality, and purity of the drug substance.
원료의약품의 확인, 함량 및/또는 역가, 품질, 순도의 보증을 위한 규격

For additional guidance on information that should be submitted in a Type II DMF, see 21 CFR 312.23(a)(7) and 314.50(d)(1)(i) and relevant CDER guidances such as the guidance on *Submitting Supporting Documentation in Drug Applications for*

the Manufacture of Drug Substances (February 1987).³ For guidance on information and data that should be submitted in support of sterility assurance for a sterile bulk antibiotic drug substance, see CDER and CVM's guidance on *Submission of Documentation for Sterilization Process Validation in Applications for Human and Veterinary Drug Products* (November 1994).

II형 DMF로 제출해야 하는 정보에 대해서는, 21 CFR 312.23(a)(7), 314.50(d)(1)(i), "의약품 신청 문서에서 원료의약품 제조에 관한 근거 문서 제출"에 관한 가이드 문서(1987년 2월)를 참조한다. 무균 벌크 항생제 원료의약품인 경우에 무균성 보증의 근거로 제출해야 하는 정보 및 데이터는, CDER과 CVM의 "사람 및 동물 의약품 신청 문서 중 멸균 공정 밸리데이션 문서 제출"에 관한 가이드 문서(1994년 11월)를 참조한다.

In addition to providing the specific information described above, each submission to your DMF should include a transmittal letter and administrative details about the submission. For information on these additional items, as well as the format, assembly and delivery of DMF submissions, see CDER's guidance on *Drug Master Files* (September 1989).⁴

위에서 설명한 정보 이외에도, DMF 제출 시에는 송달서와 제출 문서 관련 행정적 세부 정보를 포함해야 한다. 이에 대한 정보와 DMF의 형식, 구성, 발송 방법 등은 CDER의 "DMF(Drug Master File)" 가이드 문서(1989년 9월)를 참조한다.

V. 동의서 필요 시점(WHEN ARE LETTERS OF AUTHORIZATION NEEDED?)

Before the Agency can review information in your DMF, you must send an LOA to the applicant who is incorporating information by reference from your DMF (21 CFR 314.420(b)). The applicant must include a copy of the LOA in their submission (21 CFR 314.50(g)(1)). The LOA permits FDA to access the information in your DMF. The LOA is required even if the applicant is also the holder of the DMF. A copy of the LOA should also be submitted to your DMF. For details on information that

³ For relevant CDER guidances see <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>

관련 CDER 가이드 문서: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>

⁴ CDER's guidance on *Drug Master Files* (September 1989) is currently being revised. Applicants should refer to the updated guidance when it is finalized. "DMF" 가이드 문서(1989년 9월)는 현재 개정 중에 있다. 개정 작업이 마무리되면 최신 가이드 문서를 참조한다.

should be included in the LOA see CDER's guidance on *Drug Master Files*.

FDA가 DMF를 검토하기 전에, DMF 보유자는 DMF의 정보를 참조 표기함으로써 그 정보를 통합시키고자 하는 신청업체에게 LOA를 발송해야 한다(21 CFR 314.420(b)). 신청업체는 문서 제출 시에 이 LOA 사본을 포함시킨다(21 CFR 314.50(g)(1)). 이 LOA는 FDA가 DMF의 정보에 접근해도 좋다고 허용하는 것이다. 신청업체가 DMF 보유자인 경우에도 LOA가 필요하다. LOA 사본을 해당 DMF에도 포함시킨다. LOA에 포함시켜야 할 세부 사항은 CDER의 "DMF(Drug Master File)" 가이드 문서(1989년 9월)를 참조한다.

VI. DMF 처리 및 검토 관련 방침(WHAT ARE THE POLICIES RELATED TO PROCESSING AND REVIEWING DMFs?)

Ordinarily, the information in your DMF is reviewed only in conjunction with an application that references the information through an LOA. The Agency neither approves or disapproves your DMF, but makes a judgment on the adequacy of the referenced information in support of the application that references it (21 CFR 314.420(a)). If upon review, the information provided in your DMF is determined to be inadequate, you will receive a letter from the Agency describing the deficiencies. At the same time, the Agency will notify the applicant who relies on information in your DMF of the inadequate status, but details of the deficiencies are not disclosed to the applicant. When you submit the requested information to your DMF in response to the Agency's letter, a copy of the transmittal letter should be sent to the FDA review division issuing the letter, and the affected applicant should be notified that the response was submitted. This provides notice to the applicant and review division that the DMF has been amended and the deficiencies have been addressed.

일반적으로 LOA를 통해 DMF의 정보를 언급하고 있는 신청 문서와 연계하여 DMF의 정보를 검토한다. FDA는 DMF를 승인하거나 불승인하지 않는다. 다만 해당 DMF를 언급한 신청 문서의 근거로써 DMF의 정보가 적절한지 판단한다(21 CFR 314.420(a)). DMF의 정보가 부적절하다고 판단되면, FDA는 문제점을 기술한 서신을 발송한다. 동시에 DMF의 정보에 근거하여 신청 문서를 제출한 신청업체에도 그 사실을 통지한다. 다만 신청업체에게는 문제점을 자세하게 공개하지 않는다. FDA의 서신에 따라 추가 정보를 제출할 때, 그 서신을 발행한 FDA 심사 부서에 송달서 사본을 제출하며, 해당 신청업체에도 답변서 제출 사실을 통보한다. DMF를 수정하였고 문제를 해결했다는 통지를 신청업체와 심사 부서에 하는 것이다.

VII. DMF 보유자의 책임(WHAT ARE MY RESPONSIBILITIES AS A DMF HOLDER?)

As a DMF holder you have a number of obligations. Failure to meet these obligations may delay approval of applications that rely on the information in your DMF or result in the Agency closing your DMF. The following discusses your responsibilities.

DMF 보유자가 준수해야 할 사항이 많다. 이 의무를 준수하지 못하면, 해당 DMF의 정보에 근거하여 제출한 신청의 승인이 지체될 수 있고, 아니면 해당 DMF를 FDA가 종결 처리할 수도 있다. DMF 보유자의 책임은 다음과 같다.

A. DMF 변경(Changes to your DMF)

Any addition, deletion, or change to information in your DMF is required to be submitted to the Agency in duplicate (21 CFR 314.420(c)). This includes changes you formerly reported to the Agency under 21 CFR 314.70 when the information was part of an approved bulk application. The submission describing the change should include appropriate cross-references to the affected information in previous submissions, including the date(s), volume(s), section(s), and/or page number(s). Additionally, you must notify each person (applicant) authorized to reference information in your DMF of pertinent changes (21 CFR 314.420(c)). Notification should be provided well in advance to give the affected persons (applicants) ample time to amend or supplement their applications as necessary under 21 CFR 314.70.

DMF 정보의 추가, 삭제, 변경 시에는, 2부를 작성하여 FDA에 제출한다(21 CFR 314.420(c)). 이 정보가 승인 받은 벌크 신청 문서의 한 부분이었고 21 CFR 314.70에 의거하여 FDA에 보고했던 변경도 이에 포함된다. 변경 문서를 제출할 때는 이전 제출 문서에서 어떤 부분이 영향을 받는지 적절하게 표시한다(일자, 볼륨, 섹션, 페이지 번호 포함). 이외에도 DMF의 정보를 참조하도록 허용한 자(신청업체)에게도 관련 변경을 통지한다(21 CFR 314.420(c)). 사전에 통지하여 관련자(신청업체)가 21 CFR 314.70에 의거하여 필요한 경우에는 관련 신청 문서를 변경하거나 보정할 시간을 충분히 갖도록 해야 한다.

B. 연간 업데이트(Annual Update)

You should update your DMF on an annual basis. The update should identify all

changes and additional information incorporated into your DMF since the previous update. If no changes were made to your DMF, you should provide a statement that the information remains current. For more information on annual updates see CDER's guidance on *Drug Master Files*.

DMF는 매년 업데이트해야 한다. 이때 이전 업데이트 이후로 DMF에 추가된 정보와 모든 변경을 표시한다. 아무런 변경이 없어도, 해당 DMF의 정보가 최신 상태라는 문서를 제출한다. 연간 업데이트에 대한 자세한 사항은 CDER의 "DMF(Drug Master File)" 가이드 문서를 참조한다.

C. DMF 참조 동의자 현황표(Listing of Persons Authorized to Reference your DMF)

Your DMF must contain a complete list of persons currently authorized to reference information in your DMF (21 CFR 314.420(d)). For more information on this topic see CDER's guidance on *Drug Master Files*.

DMF에는 해당 DMF의 정보를 참조할 수 있도록 허용된 자의 현황표가 포함되어야 한다(21 CFR 314.420(d)). 이에 관한 자세한 사항은 CDER의 "DMF(Drug Master File)" 가이드 문서를 참조한다.

D. 에이전트 선임(Appointment of an Agent)

If you have an appointed agent for your DMF, you should include a signed letter of appointment in your DMF that includes the agent's name, address, and scope of responsibility (administrative and/or scientific).

DMF 에이전트를 선임했다면, 에이전트의 이름, 주소, 책임 범위(행정적 및/또는 과학적)를 기재하고 서명한 선임서를 제출해야 한다.

E. 소유권 이전(Transfer of Ownership)

If you intend to transfer ownership of your DMF to another party, you should notify the Agency and persons authorized to reference the DMF (applicants) in writing. Details regarding information to be included in the letter are provided in CDER's guidance on *Drug Master Files*.

DMF 소유권을 제3자에게 이전하는 경우, 보유자는 그 사실을 FDA와 관련자에게 문서로 통지해야 한다. 통지서에 포함시켜야 할 정보에 관한 자세한 사항은 CDER의 "DMF(Drug

Master File)" 가이드 문서를 참조한다.

**F. 완제의약품 신청 문서에 정보 통합(Incorporation of Information into a
Dosage Form Application)**

If you do not wish to maintain a DMF, the information may be filed as part of one or more dosage form applications (IND, NDA, or ANDA). The dosage form applicant is then responsible for ensuring this information meets regulatory requirements. If the information is certified as being current and there have been no changes, it may be submitted to the dosage form application(s) as an annual report. If the information is not current or changes have been made, the DMF information should be filed as (1) a prior approval supplement, changes being effected supplement, or annual report for an NDA or ANDA or (2) an information amendment or annual report for an IND. The reporting category would depend on the nature of the change.

DMF를 유지할 생각이 없다면, 정보를 하나 이상의 완제의약품 신청 문서(IND, NDA, ANDA)에 포함시켜 제출할 수 있다. 이때 완제의약품 신청업체는 이 정보가 규제 기준에 부합하는지 확인할 책임이 있다. 정보가 최신 정보로 확인되고 아무 변경이 없다면, 연차 보고서로 완제의약품 신청업체에게 제출할 수 있다. 정보가 최신 상태가 아니며 변경이 있었다면, DMF 정보를 (1) NDA나 ANDA인 경우에 연차 보고서, CBE(changes being effected) 보정 문서, 또는 PAS(prior approval supplement)로 제출하거나 (2) IND인 경우에 정보 변경 또는 연차 보고서로 제출한다. 보고 카테고리는 변경의 종류에 따라 다르다.

용어 정의(GLOSSARY)

FDA(Agency): The Food and Drug Administration.

에이전트(Agent): Any person who is appointed by a DMF holder to serve as the contact for the holder.

DMF 보유자가 지정한 자로써, 그 보유자를 대리하여 연락 창구 역할을 하는 자를 의미한다.

신청업체(Applicant): Any person who submits an application or abbreviated application or an amendment or supplement to them to obtain FDA approval of a new drug or an antibiotic drug (21 CFR 314.3(b)).

새로운 의약품이나 항생제에 대한 FDA의 승인을 얻기 위해 신청 문서나 약식 신청 문서 또는 이들 신청 문서의 변경 또는 보정 문서를 제출하는 자를 의미한다(21 CFR 314.3(b)).

신청 문서(Application): The investigational new drug application (IND), new drug application (NDA), abbreviated new drug application (ANDA), other DMF or export application that references the DMF.

특정 DMF를 참조하여 작성되는 IND, NDA, ANDA, 다른 DMF 또는 수출 신청 문서를 의미한다.

원료의약품(Drug Substance): An active ingredient that is intended to furnish pharmacological activity or other direct effect in the diagnosis, cure, mitigation, treatment, or prevention of disease or to affect the structure or any function of the human body, but does not include intermediates used in the synthesis of such ingredient (21 CFR 314.3(b)).

질병의 진단, 치유, 경감, 치료, 또는 예방에 약리학적 활성을 제공하거나 기타 직접적인 영향을 주거나 인체의 구조 또는 기능에 영향을 주는 활성 성분을 의미하지만, 그러한 성분의 합성에 사용된 중간 제품은 이에 포함되지 않는다(21 CFR 314.3(b)).

수출 신청(Export Application): An application submitted under section 802 of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act to export a drug that is not approved for marketing in the United States.

연방식품의약품화장품법 섹션 802에 의거하여, 미국에서의 판매용으로 승인되지 않은 의약품의 수출을 위해 제출되는 신청 문서를 의미한다.

보유자(Holder): Any person who submits a DMF.

DMF를 제출한 자를 의미한다.

동의서(Letter of Authorization): A written statement by the holder or designated agent permitting other persons to refer to information in a DMF in support of applications.

보유자 또는 그의 지정 에이전트가 발급하는 문서로, 다른 사람이 제출한 신청 문서의 근거로 DMF에 포함된 정보를 참조할 수 있게 허용하는 것이다.

사람(Person): Includes individual, partnership, corporation, and association (Section 201(e) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act).

개인, 조합, 법인, 협회를 포함한다(연방식품의약품화장품법 섹션 201(e)).