

의약품 및 생물학적제제 분석 절차와 시험법 밸리데이션

Analytical Procedures and Methods Validation for

Drugs and Biologics

Guidance for Industry

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)

July 2015

Pharmaceutical Quality/CMC

의약품 및 생물학적제제 분석 절차와 시험법 밸리데이션

Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics Guidance for Industry

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

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

Email: druginfo@fda.hhs.gov

*<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
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

Phone: 800-835-4709 or 240-402-7800

Email: ocod@fda.hhs.gov

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

U.S. Department of Health and Human Services

Food and Drug Administration

Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

July 2015

Pharmaceutical Quality/CMC

[목차]

- I. 서론(INTRODUCTION)
- II. 배경(BACKGROUND)
- III. 분석 방법 개발(ANALYTICAL METHODS DEVELOPMENT)
- IV. 분석 절차(CONTENT OF ANALYTICAL PROCEDURES)
 - A. 원리/적용 범위(Principle/Scope)
 - B. 장비/설비(Apparatus/Equipment)
 - C. 시험 파라미터(Operating Parameters)
 - D. 시약/표준품(Reagents/Standards)
 - E. 검액 조제(Sample Preparation)
 - F. 표준 대조액 조제(Standards Control Solution Preparation)
 - G. 절차(Procedure)
 - H. 시스템 적합성(System Suitability)
 - I. 계산(Calculations)
 - J. 데이터 보고(Data Reporting)
- V. 참조 표준품과 참조 물질(REFERENCE STANDARDS AND MATERIALS)
- VI. 분석 방법 밸리데이션(ANALYTICAL METHOD VALIDATION)
 - A. 공정서 미수재 분석 절차(Noncompendial Analytical Procedures)
 - B. 밸리데이션 특성 항목(Validation Characteristics)
 - C. 공정서 수재 분석 절차(Compendial Analytical Procedures)
- VII. 통계 분석과 모델(STATISTICAL ANALYSIS AND MODELS)
 - A. 통계(Statistics)
 - B. 모델(Models)
- VIII. 분석 절차의 라이프사이클 관리(LIFE CYCLE MANAGEMENT OF ANALYTICAL PROCEDURES)
 - A. 재밸리데이션(Revalidation)
 - B. 분석 방법 동등성 시험(Analytical Method Comparability Studies)
 - 1. 대체 분석 절차(Alternative Analytical Procedures)
 - 2. 분석 방법 이전 시험(Analytical Methods Transfer Studies)
 - C. 승인 받은 NDA, ANDA, BLA의 시판후 변경 보고(Reporting Postmarketing Changes to an Approved NDA, ANDA, or BLA)
- IX. FDA의 시험 방법 베리피케이션(FDA METHODS VERIFICATION)
- X. 참고 문헌(REFERENCES)

Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics¹

This guidance represents the current thinking of the Food and Drug Administration (FDA or Agency) on this topic. It does not create 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 방침에 해당된다. 이 문서는 어느 누구에게 일체의 권리를 부여하지 않으며 FDA 또는 일반 대중을 구속하지도 않는다. 관련 법규의 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)

This guidance supersedes the draft of the same name that published on February 19, 2014 (79 FR 9467) and replaces the 2000 draft guidance for industry on Analytical Procedures and Methods Validation^{2,3} and the 1987 Guidelines for Submitting Samples and Analytical Data for Methods Validation. It provides recommendations on how you, the applicant, can submit analytical procedures⁴ and methods validation⁵ data to support the documentation

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

FDA의 CBER과 CDER의 OPQ가 이 가이드 문서를 만들었다.

² Sample submission is described in section IX, FDA Methods Verification.

검체 제출 관련 부분은 섹션 IX "FDA 시험법 베리피케이션"에 기술되어 있다.

³ We update guidances periodically. To make sure you have the most recent version of a guidance, check the FDA Drugs guidance Web page at <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.

FDA는 가이드 문서를 주기적으로 업데이트한다. FDA 가이드 문서 웹 페이지에서 최신 가이드 문서를 확인하기 바란다
(<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>).

⁴ Analytical procedure is interchangeable with a method or test procedure.

of the identity, strength, quality, purity, and potency of drug substances and drug products.⁶ It will help you assemble information and present data to support your analytical methodologies. The recommendations apply to drug substances and drug products covered in new drug applications (NDAs), abbreviated new drug applications (ANDAs), biologics license applications (BLAs), and supplements to these applications. The principles in this guidance also apply to drug substances and drug products covered in Type II drug master files (DMFs).

이 가이드 문서는 2014년 2월 19일에 동일한 제목으로 발행(79 FR 9467)된 초안 문서의 최종본으로, 2000년에 발행된 "분석 절차 및 시험법 밸리데이션" 가이드 문서 초안과 1987년 가이드 문서 "시험법 밸리데이션을 위한 검체와 분석 데이터 제출"을 대체한다. 이 문서는 원료의약품과 완제의약품의 확인, 함량, 품질, 순도, 역가에 관한 문서를 뒷받침하는 분석 절차와 시험법 밸리데이션 데이터의 제출 방법에 관한 권고 사항을 제시한다. 분석 방법에 관한 데이터와 정보를 정리하여 제출하는데 도움이 될 것이다. 이 문서의 권고 사항은 NDA, ANDA, BLA와 변경 신청의 대상이 되는 원료의약품과 완제의약품에 적용된다. 또한 이 문서에 기술된 원칙이 II형 DMF 대상 원료의약품과 완제의약품에도 적용된다.

This guidance complements the International Conference on Harmonisation (ICH) guidance Q2(R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology (Q2(R1)) for developing and validating analytical methods.

이 문서는 분석 방법 개발과 밸리데이션에 관한 ICH Q2(R1) "분석 절차 밸리데이션: 원칙과 방법"을 보완한다.

This guidance does not address investigational new drug application (IND) methods validation, but sponsors preparing INDs should consider the recommendations in this guidance. For INDs, sufficient information is required at each phase of an investigation to ensure proper identity, quality, purity, strength, and/or potency. The amount of information

분석 절차와 시험법 또는 시험 절차는 같은 의미로 사용된다.

⁵ Compendial methods are verified rather than validated as described in section VI, C.

섹션 VI의 C에 기술되어 있는 바와 같이, 공정서 시험법은 밸리데이션이 아니라 베리피케이션을 한다.

⁶ The terms drug substance and drug product are used in this guidance to refer to both human drugs and biologics.

이 가이드 문서에서 원료의약품과 완제의약품은 사람 의약품과 생물학적제제 모두에 적용된다.

on analytical procedures and methods suitability will vary with the phase of the investigation.⁷ For general guidance on analytical procedures and methods validation information to be submitted for phase one studies, sponsors should refer to the FDA guidance for industry on Content and Format of Investigational New Drug Applications (INDs) for Phase 1 Studies of Drugs, Including Well-Characterized, Therapeutic, Biotechnology-Derived Products. General considerations for analytical procedures and methods validation before conduct of phase two and three studies are discussed in the FDA guidances for industry on INDs for Phase 2 and 3 Studies of Drugs, Including Specified Therapeutic Biotechnology-Derived Products (February 1999) and IND Meetings for Human Drugs and Biologics, Chemistry, Manufacturing, and Controls Information.

IND 제품과 관련된 시험법 밸리데이션은 이 문서의 대상이 아니나, 이 문서에 제시된 권고 사항을 고려하여 IND 문서를 작성한다. IND인 경우에는 적절한 확인, 품질, 순도, 함량 및/또는 역가를 보증하기 위하여 임상 단계마다 충분한 정보가 요구된다. 분석 절차와 시험법 적합성에 관한 정보의 양은 임상 단계에 따라 다르다. 1상 임상 시험 시에 제출해야 하는 분석 절차와 시험법 밸리데이션 정보에 관한 사항은 "충분하게 특성 분석이 완료된 생명 과학 유래 치료 제품을 포함하여 의약품의 1상 임상 시험을 위한 IND 문서의 형식과 내용"에 관한 FDA 가이드 문서를 참조한다. 2상과 3상 임상 시험을 시작하기 전에 분석 절차와 시험법 밸리데이션과 관련하여 고려해야 할 사항은, FDA 가이드 문서 "특정 생명 과학 유래 치료 제품을 포함하여 의약품의 2상 및 3상 임상 시험을 위한 IND"(1999년 2월)와 "사람 의약품 및 생물학적제제 CMC 정보에 관한 IND 회의"를 참조한다.

This guidance does not address specific method validation recommendations for biological and immunochemical assays for characterization and quality control of many drug substances and drug products. For example, some bioassays are based on animal challenge models, and immunogenicity assessments or other immunoassays have unique features that should be considered during development and validation.

많은 원료의약품과 완제의약품의 특성 분석 및 품질 관리에 사용되는 생물학적/면역화학적 분석법의 밸리데이션은 이 문서에서 다루지 않는다. 예를 들어 동물 챌린지 모델을 기반으로 하는 생물학적 분석 방법도 있고, 면역원성 평가나 기타 면역학적 분석 방법에는 시험법 개발과 밸리데이션 시에 고려해야 하는 독특한 면이 있다.

Analytical methods required during product and process development activities are discussed in FDA guidance for industry on Process Validation: General Principles and

⁷ See 21 CFR 312.23(a)(7).

Practices.

제품 및 공정 개발 시에 필요한 분석 방법은 FDA 가이드 문서 "공정 밸리데이션: 일반 원칙과 실제"를 참고한다.

In addition, a risk-based approach on the need for revalidation of existing analytical methods may need to be considered when the manufacturing process changes during the product's life cycle. For questions on appropriate validation approaches for analytical procedures or submission of information not addressed in this guidance, you should consult with the appropriate FDA quality assessment staff.

또한 제품 라이프사이클 동안 제조 공정이 변경되는 경우에는 기존 분석 방법의 재밸리데이션 필요성을 리스크 기반 방식으로 검토할 필요가 있다. 이 문서에서 다루지 않은 정보의 제출이나 분석 절차의 밸리데이션 방법에 관해서는, FDA의 해당 품질 평가 담당자에게 문의한다.

If you choose a different approach than those recommended in this guidance, we encourage you to discuss the matter with the appropriate FDA quality assessment staff before you submit your application.

이 가이드 문서에 기술된 것이 아닌 다른 방법을 채택하고자 한다면, 신청 문서를 제출하기 전에 FDA의 해당 품질 평가 담당자와 협의할 것을 권고한다.

In general, FDA's guidance documents do not establish legally enforceable responsibilities. Instead, guidances describe the Agency's current thinking on a topic and should be viewed only as recommendations, unless specific regulatory or statutory requirements are cited. The use of the word should in Agency guidances means that something is suggested or recommended, but not required.

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

II. 배경(BACKGROUND)

Each NDA and ANDA must include the analytical procedures necessary to ensure the

identity, strength, quality, purity, and potency of the drug substance and drug product.⁸ Each BLA must include a full description of the manufacturing process, including analytical procedures that demonstrate the manufactured product meets prescribed standards of identity, quality, safety, purity, and potency.⁹ Data must be available to establish that the analytical procedures used in testing meet proper standards of accuracy, sensitivity, specificity, and reproducibility and are suitable for their intended purpose.¹⁰

원료의약품과 완제의약품의 확인, 함량, 품질, 순도, 역가를 평가하는데 필요한 분석 절차를 NDA와 ANDA에 기술해야 한다. BLA에도 제품이 확인, 품질, 안전성, 순도, 역가 기준에 부합함을 증명하는 분석 절차를 포함해 제조 방법을 자세히 기술해야 한다. 시험에 사용되는 분석 절차가 적절한 정확성, 민감성, 특이성, 재현성 기준을 충족하며 예정 목적에 적합함을 증명하는 데이터도 있어야 한다.

Analytical procedures verification or validation data should be submitted in the corresponding sections of the application in the ICH M2 eCTD: Electronic Common Technical Document Specification.¹¹

ICH M2 eCTD "전자 CTD 규격"에 따라 작성된 신청 문서의 해당 섹션에 분석 절차 베리피케이션 또는 밸리데이션 데이터를 기술한다.

When an analytical procedure is approved/licensed as part of the NDA, ANDA, or BLA, it becomes the FDA-approved analytical procedure for the approved product. This analytical procedure may originate from FDA recognized sources (e.g., a compendial procedure from the United States Pharmacopeia/National Formulary (USP/NF)) or a validated procedure you submitted that was determined to be acceptable by FDA. To apply an analytical method to a different drug product, appropriate validation or verification studies for compendial procedures with the matrix of the new product should be considered.

NDA, ANDA, BLA 심사를 거쳐 분석 절차가 승인/허가되면, 이는 해당 승인 제품에 대하여 FDA가 승인한 분석 절차가 된다. 이 분석 절차는 FDA가 인정한 곳(예, USP/NF 공정서)에 수재된 방법이거나, 신청업체가 제출한 밸리데이션된 방법을 FDA가 심사하여 적합하다고 판단한 것일 수 있다. 다른 제품에 분석 방법을 적용하려면, 새로운 제품의 매트릭스로 공정서 수재 절차의 밸리데이션 또는 베리피케이션 시험을 적절하게 실시할 필요가 있다.

⁸ See 21 CFR 314.50(d)(1) and 314.94(a)(9)(i).

⁹ See 21 CFR 601.2(a) and 601.2(c).

¹⁰ See 21 CFR 211.165(e) and 211.194(a)(2).

¹¹ Sections as applicable in Module 3: 3.2.S and 3.2.P.

III. 분석 방법 개발(ANALYTICAL METHODS DEVELOPMENT)

An analytical procedure is developed to test a defined characteristic of the drug substance or drug product against established acceptance criteria for that characteristic. Early in the development of a new analytical procedure, the choice of analytical instrumentation and methodology should be selected based on the intended purpose and scope of the analytical method. Parameters that may be evaluated during method development are specificity, linearity, limits of detection (LOD) and limits of quantitation (LOQ), range, accuracy, and precision.

원료의약품이나 완제의약품의 특성을 허용 기준에 대비하여 시험하기 위한 분석 절차를 개발한다. 새로운 분석 절차의 개발 초기에, 분석 방법의 목적과 적용 범위를 고려해 분석 장비와 방법을 선택한다. 분석 방법 개발 과정에서 평가하는 파라미터로는 특이성, 직선성, 검출한계, 정량한계, 범위, 정확성, 정밀성이 있다.

During early stages of method development, the robustness of methods should be evaluated because this characteristic can help you decide which method you will submit for approval. Analytical procedures in the early stages of development are initially developed based on a combination of mechanistic understanding of the basic methodology and prior experience. Experimental data from early procedures can be used to guide further development. You should submit development data within the method validation section if they support the validation of the method.

시험법 개발 초기 단계에 분석 방법의 완전성을 평가한다. 이 특성은 허가 신청 시에 어떤 방법을 제출할지 결정하는데 도움이 될 수 있기 때문이다. 개발 초기에는 시험 방법에 대한 기계주의적 이해와 선행 경험을 토대로 분석 절차를 개발한다. 그리고 이렇게 정한 분석 절차의 실험 데이터를 바탕으로 추가 개발 방향을 정한다. 시험 방법의 밸리데이션을 뒷받침한다면, 개발 데이터를 시험법 밸리데이션 항목에 포함시켜 제출한다.

To fully understand the effect of changes in method parameters on an analytical procedure, you should adopt a systematic approach for a method robustness study (e.g., a design of experiments with method parameters). You should begin with an initial risk assessment and follow with multivariate experiments. Such approaches allow you to understand factorial parameter effects on method performance. Evaluation of a method's performance may include analyses of samples obtained from various stages of the manufacturing process

from in-process to the finished product. Knowledge gained during these studies on the sources of method variation can help you assess the method performance.

분석 방법 파라미터의 변경이 분석 절차에 미치는 영향을 충분히 이해하기 위해서는, 체계적인 방식으로 분석 방법의 완전성을 평가해야 한다(예, DOE 방식의 분석 방법 파라미터 평가). 일차 리스크 평가를 실시하고 다변량 실험을 진행한다. 이 방식으로 각 파라미터가 분석 방법의 성능에 미치는 영향을 이해할 수 있다. 분석 방법의 성능 평가 시에 제조 공정 단계별로 반제품과 완제품 검체를 채취해 분석하기도 한다. 이와 같은 실험을 통해 분석 방법의 편차 발생원에 대한 지식을 확보한다면, 분석법 성능 평가에 도움이 될 것이다.

IV. 분석 절차(CONTENT OF ANALYTICAL PROCEDURES)

You should describe analytical procedures in sufficient detail to allow a competent analyst to reproduce the necessary conditions and obtain results within the proposed acceptance criteria. You should also describe aspects of the analytical procedures that require special attention. An analytical procedure may be referenced from FDA-recognized sources (e.g., USP/NF, Association of Analytical Communities (AOAC) International)¹² if the referenced analytical procedure is not modified beyond what is allowed in the published method. You should provide in detail procedures from other published sources. The following is a list of essential information you should include for an analytical procedure:

역량을 갖춘 시험자가 필수 시험 조건을 재현하고 예정 허용 기준 이내의 결과를 확보할 수 있을 정도로 충분히 자세하게 분석 절차를 기술한다. 또한 분석 절차 가운데 특별히 주의할 필요가 있는 부분도 기술한다. FDA가 인정한 곳(예, USP/NF, AOAC International)에 수재된 분석 방법을 참고할 수 있다. 다만 해당 분석 방법을 허용 수준 이상으로 변형해서는 안 된다. 다른 분석 방법을 채택하는 경우에는 자세한 정보를 제공한다. 분석 절차에 대해 기술해야 할 필수 정보는 다음과 같다.

A. 원리/적용 범위(Principle/Scope)

A description of the basic principles of the analytical test/technology (i.e., separation, detection); target analyte(s) and sample(s) type (e.g., drug substance, drug product, impurities or compounds in biological fluids).

분석 시험/기술의 기본 원리(분리, 검출 등), 표적 분석 대상 물질과 검체 종류(예,

¹² See 21 CFR 211.194(a)(2).

원료의약품, 완제의약품, 불순물, 생물학적 체액에 존재하는 화합물 등).

B. 장비/설비(Apparatus/Equipment)

All required qualified equipment and components (e.g., instrument type, detector, column type, dimensions, and alternative column, filter type).

시험에 필요하며 적격성평가가 완료된 모든 설비와 컴포넌트(예, 장치 종류, 검출기, 칼럼 종류, 치수, 대체 칼럼, 필터 종류 등).

C. 시험 파라미터(Operating Parameters)

Qualified optimal settings and ranges (include allowed adjustments supported by compendial sources or development and/or validation studies) critical to the analysis (e.g., flow rate, components temperatures, run time, detector settings, gradient, head space sampler). A drawing with experimental configuration and integration parameters may be used, as applicable.

분석에 핵심적이며 적격성평가가 완료된 최적의 설정값과 범위(공정서나 개발/밸리데이션 실험 데이터에 의거해 정한 허용 조정 범위 포함)(예, 유량, 컴포넌트 온도, 분석 시간, 검출기 설정값, 구배 조건, 헤드스페이스 샘플러). 해당되는 경우에는 적분 파라미터와 실험 구성을 정리한 그림을 활용할 수 있다.

D. 시약/표준품(Reagents/Standards)

The following should be listed where applicable:

다음 항목 가운데 해당되는 것을 기술한다.

- Description of reagent or standard
시약 또는 표준품 정보
- Grade of chemical (e.g., USP/NF, American Chemical Society, High Performance or Pressure Liquid Chromatography, or Gas Chromatography and preservative-free)
화학 물질 등급(예, USP/NF, ACS, HPLC, GC, 보존제 무첨가)

- Source (e.g., USP reference standard, qualified in-house reference material, WHO International Standard/Reference Material, CBER standard)
출처(예, USP 참조 표준품, 적격성평가를 거친 자체 참조 물질, WHO 국제 표준품/참조 물질, CBER 표준품)
- Purity (for pure chemicals only), State (e.g., dried, undried), and concentration
순도(순수 화학물질만 해당), 상태(예, 건조, 미건조 등), 농도
- Potencies (where required by CFR, USP)
역가(CFR, USP에서 요구하는 경우)
- Storage conditions
보관 조건
- Directions for safe use (as per current Safety Data Sheet)
안전한 사용 방법(SDS 참조)
- Validated or documented shelf life
밸리데이션되거나 문서화된 유효기간

New batches of biological reagents, such as monoclonal antibodies, polyclonal antisera, or cells, may need extensive qualification procedures included as part of the analytical procedure.

생물학적 시약(예, 단일 클론 항체, 다클론 항혈청, 세포) 배치를 새로 만드는 경우에는, 종합적인 적격성평가가 필요할 수 있으며, 이 부분을 분석 절차의 한 부분으로 포함시킨다.

E. 검액 조제(Sample Preparation)

Procedures (e.g., extraction method, dilution or concentration, desalting procedures and mixing by sonication, shaking or sonication time) for the preparations for individual sample tests. A single preparation for qualitative and replicate preparations for quantitative tests with appropriate units of concentrations for working solutions (e.g., $\mu\text{g/ml}$ or mg/ml) and information on stability of solutions and storage conditions.

각 검체 시험 준비 절차(예, 추출, 희석 또는 농축, 탈염, 초음파 처리나 진탕에 의한 혼합

또는 초음파 처리 시간). 정성 시험인 경우에 단일 검액 조제, 정량 시험인 경우에 반복 검액 조제(시험 용액의 적절한 농도 단위(예, $\mu\text{g/mL}$ 또는 mg/mL) 포함), 그리고 용액의 안정성과 보관 조건에 관한 정보.

F. 표준 대조액 조제(Standards Control Solution Preparation)

Procedures for the preparation and use of all standard and control solutions with appropriate units of concentration and information on stability of standards and storage conditions, including calibration standards, internal standards, system suitability standards, etc.

모든 표준액과 대조액(적절한 농도 단위)의 조제 및 사용 방법과 표준액의 안정성 및 보관 조건에 관한 정보(검정 표준액, 내부 표준액, 시스템 적합성 표준액 등 포함).

G. 절차(Procedure)

A step-by-step description of the method (e.g., equilibration times, and scan/injection sequence with blanks, placebos, samples, controls, sensitivity solution (for impurity method) and standards to maintain validity of the system suitability during the span of analysis) and allowable operating ranges and adjustments if applicable.

분석 방법(예, 평형 시간, 분석 시에 시스템 적합성의 유효 상태를 유지하기 위한 블랭크, 위약, 검체, 대조, 민감성 용액(불순물 시험 방법인 경우), 표준액 스캔/주입 순서)의 단계별 설명, 허용 분석 범위와 해당되는 경우에 조정 방법.

H. 시스템 적합성(System Suitability)

Confirmatory test(s) procedures and parameters to ensure that the system (equipment, electronics, and analytical operations and controls to be analyzed) will function correctly as an integrated system at the time of use. The system suitability acceptance criteria applied to standards controls and samples, such as peak tailing, precision and resolution acceptance criteria, may be required as applicable. For system suitability of chromatographic systems, refer to the FDA guidance for industry on Validation of Chromatographic Methods and USP General Chapter <621> Chromatography.

시스템(설비, 전자 장치, 분석 작업과 분석 대상 대조)이 사용 시점에 통합 상태에서 정확하게 작동하는지 확인하기 위한 확인 시험 절차와 파라미터. 표준 대조액과 검액의

시스템 적합성 허용 기준(예, 피크 테일링, 정밀도, 분리도 허용 기준)이 필요할 수 있다. 크로마토그래피 시스템의 시스템 적합성은 FDA 가이드 문서 "크로마토그래피 방법의 밸리데이션"과 USP <621> "크로마토그래피"를 참조한다.

I. 계산(Calculations)

The integration method and representative calculation formulas for data analysis (standards, controls, samples) for tests based on label claim and specification (e.g., assay, specified and unspecified impurities and relative response factors). This includes a description of any mathematical transformations or formulas used in data analysis, along with a scientific justification for any correction factors used.

라벨 표시 사항과 규격에 근거하여 데이터 분석(표준품, 대조, 검체)을 위한 적분 방법과 대표 계산식(예, 정량, 특정 불순물/미특정 불순물, 상대 반응 계수). 이때 보정 계수의 과학적 근거와 함께, 데이터 분석에 사용하는 수학적 전환 또는 공식을 설명한다.

J. 데이터 보고(Data Reporting)

A presentation of numeric data that is consistent with instrumental capabilities and acceptance criteria. The method should indicate what format to use to report results (e.g., percentage label claim, weight/weight, and weight/volume) with the specific number of significant figures needed. The American Society for Testing and Materials (ASTM) E29 standard describes a standard practice for using significant digits in test data to determine conformance with specifications. For chromatographic methods, you should include retention times (RTs) for identification with reference standard comparison basis, relative retention times (RRTs) (known and unknown impurities) acceptable ranges and sample results reporting criteria.

장비 능력과 허용 기준을 고려한 수치 데이터 정리. 결과를 어떤 형식으로 보고할지 기술한다(예, 표시값 대비 백분율, w/w%, w/v% 등). 유효 숫자의 수도 정한다. ASTM E29에 시험 데이터의 유효 숫자 처리와 규격 적합성 평가 절차가 규정되어 있다. 크로마토그래피 방법인 경우에는 유지 시간(RT)(참조 표준품과 비교하는 확인 시험), 상대 유지 시간(RRT)(기지 불순물과 미지 불순물) 허용 범위, 검체 시험 결과 보고 기준을 포함시킨다.

V. 참조 표준품과 참조 물질(REFERENCE STANDARDS AND MATERIALS)

Primary and secondary reference standards and materials are defined and discussed in the following ICH guidances: Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products, and Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients. For all standards, you should ensure the suitability for use. You should strictly follow storage and usage conditions and handling instructions for reference standards to avoid modifications and contaminations, which could result in additional impurities and inaccurate analysis. You should include information supporting any reference standards and materials that you intend to use in the application. Information supporting reference standards and materials should include qualification test reports and certificates of analysis (including stability protocols, reports, and relevant known impurity profile information) as applicable. For biological products under BLAs, qualification of subsequent reference standard lots should be included in annual reports.

일차/이차 참조 표준품과 참조 물질의 의미가 ICH Q6B "규격: 생명 공학/생물학적 제품의 시험 절차와 허용 기준", Q7 "API GMP 가이드"에 기술되어 있다. 모든 표준품의 용도 적합성을 확보해야 한다. 추가적인 불순물과 부정확한 분석으로 이어질 수 있는 오염과 변형을 피하기 위하여, 참조 표준품의 보관/사용 조건과 취급 절차를 엄격하게 준수해야 한다. 사용하고자 하는 참조 표준품과 물질의 근거 정보를 신청 문서에 기술한다. 참조 표준품과 물질의 근거 정보로, 적격성평가 시험 보고서와 COA(안정성 프로토콜, 보고서, 기지 불순물 프로파일 정보 포함) 등 해당되는 것을 포함시킨다. BLA 대상 생물학적 제품인 경우에는, 이후 참조 표준품 로트의 적격성평가 정보를 연차 보고서에 기술한다.

Reference standards can often be obtained from USP and may also be available through the European Pharmacopoeia, Japanese Pharmacopoeia, World Health Organization, or National Institute of Standards and Technology. Reference standards for a number of biological products are also available from CBER. For certain biological products marketed in the U.S., reference standards authorized by CBER must be used before the product can be released to the market.¹³ Reference materials from other sources should be characterized by procedures including routine and beyond routine release testing as described in ICH Q6B. You should consider orthogonal methods for reference material characterization. Additional testing could include attributes to determine the suitability of the reference material not necessarily captured by the drug substance or product release tests (e.g., more extensive structural identity and orthogonal techniques for potency, purity and impurities). USP에서 참조 표준품을 구입할 수 있으며, EP, JP, WHO, NIST 등에서도 구할 수 있다. 또한

¹³ See 21 CFR 610.20.

CBER이 여러 생물학적 제품의 참조 표준품을 제공한다. 미국에서 판매되는 생물학적 제품 가운데 일부는, 제품 출시에 앞서 CBER이 승인한 참조 표준품을 사용해 시험해야 한다. 다른 곳에서 확보한 참조 물질인 경우에는 ICH Q6B에 기술된 정규 출하 승인 시험을 포함하되 그 이상의 방법으로 특성 분석을 실시한다. 직교 방법에 의한 참조 물질 특성 분석을 고려한다. 원료의약품이나 완제의약품의 출하 승인 시험으로 파악되지 않는 참조 물질의 적합성과 관련된 특성 요소를 추가로 시험할 수 있다(예, 역가, 순도, 불순물에 대한 직교 분석 기법과 더 광범위한 구조 확인 시험).

A new batch of reference standard material (official or in-house) should be qualified/calibrated against the current reference standard. For biological reference standards and materials, we recommend that you follow a two-tiered approach when qualifying new reference standards to prevent drift in the quality attributes. A two-tiered approach involves a comparison of each new reference standard with a primary reference standard so that it is linked to clinical trial material and the current manufacturing process.

참조 표준품/물질(공식 또는 자체) 배치를 새로 만들 때는, 기존 참조 표준품과 비교하여 적격성평가/교정을 실시한다. 생물학적 참조 표준품과 물질인 경우에, 품질 특성 요소의 드리프트를 방지하기 위하여, 새로운 참조 표준품의 적격성평가를 2단계 방식으로 진행할 것을 권장한다. 2단계 방식은 임상 시험 제품과 현 제조 공정과 연계시키기 위해, 새로 만든 참조 표준품 각각을 일차 참조 표준품과 비교하는 것이다.

VI. 분석 방법 밸리데이션(ANALYTICAL METHOD VALIDATION)

A. 공정서 미수재 분석 절차(Noncompendial Analytical Procedures)

Analytical method validation is the process of demonstrating that an analytical procedure is suitable for its intended purpose. The methodology and objective of the analytical procedures should be clearly defined and understood before initiating validation studies. This understanding is obtained from scientifically-based method development and optimization studies. Validation data must be generated under a protocol approved by the sponsor following current good manufacturing practices with the description of methodology of each validation characteristic and predetermined and justified acceptance criteria, using qualified instrumentation.¹⁴ Protocols for both drug substance and product

¹⁴ For drugs see 21 CFR 211.165(e); 21 CFR 314.50 (d), and for biologics see 21 CFR 601.2(a), 601.2(c), and 601.12(a).

analytes or mixture of analytes in respective matrices should be developed and executed. You should include details of the validation studies and results with your application.

분석 방법 밸리데이션은 분석 절차가 예정 목적에 적합함을 증명하는 것이다. 밸리데이션을 시작하기 전에 분석 절차의 목적과 방법을 명확하게 규정하고 이해한다. 이와 같은 이해는 과학적인 분석 방법 개발과 최적화 시험을 통해 확보한다. CGMP 기준에 따라 신청업체가 승인한 프로토콜에 의거하여 밸리데이션 데이터를 생산한다. 이때 밸리데이션 특성 요소별 평가 방법과 타당한 허용 기준을 규정하고, 적격성평가가 완료된 분석 장비를 사용한다. 원료의약품과 완제의약품 분석 대상 물질 또는 분석 대상 물질 혼합물에 대한 프로토콜을 개발하고 프로토콜에 따라 실시한다. 밸리데이션 시험과 결과에 대한 세부 정보를 신청 문서에 기술한다.

B. 밸리데이션 특성 항목(Validation Characteristics)

Although not all of the validation characteristics are applicable for all types of tests, typical validation characteristics are:

밸리데이션 특성 항목 전체가 모든 종류의 시험에 적용되지 않으나, 일반적인 밸리데이션 특성 항목은 다음과 같다.

- Specificity
특이성
- Linearity
직선성
- Accuracy
정확성
- Precision (repeatability, intermediate precision, and reproducibility)
정밀성(반복성, 시험실내 정밀성, 시험실간 정밀성)
- Range
범위
- Quantitation limit
정량 한계
- Detection limit
검출 한계

ICH Q2(R1) is considered the primary reference for recommendations and definitions on

validation characteristics for analytical procedures. The FDA guidance for industry on Validation of Chromatographic Methods is available as well.

ICH Q2(R1)은 분석 절차 밸리데이션 특성 항목별 의미와 권고 기준을 제시하는 일차적인 참고 자료이다. FDA 가이드 문서 "크로마토그래피 방법의 밸리데이션"도 참고한다.

If a procedure is a validated quantitative analytical procedure that can detect changes in a quality attribute(s) of the drug substance and drug product during storage, it is considered a stability-indicating test. To demonstrate specificity of a stability-indicating test, a combination of challenges should be performed. Some challenges include the use of samples spiked with target analytes and all known interferences; samples that have undergone various laboratory stress conditions; and actual product samples (produced by the final manufacturing process) that are either aged or have been stored under accelerated temperature and humidity conditions.

원료의약품과 완제의약품 보관 시의 품질 특성 변화를 검출할 수 있는 밸리데이션된 정량적 분석 방법을 안정성 지시성 방법이라 부른다. 안정성 지시성 분석 방법의 특이성을 증명하려면, 여러 가지 챌린지 조건을 조합하여 평가한다. 챌린지 검체로는 표적 분석 대상 물질과 모든 기지 간섭 성분을 스파이킹한 검체, 시험실의 여러 가지 스트레스 조건을 거친 검체, 가속 온도/습도 조건에서 보관했거나 품질 저하를 유도한 실제 제품 검체(최종 제조 공정으로 생산) 등이 있다.

As the holder of the NDA, ANDA, or BLA, you must: (1) submit the data used to establish that the analytical procedures used in testing meet proper standards of accuracy and reliability, and (2) notify the FDA about each change in each condition established in an approved application beyond the variations already provided for in the application, including changes to analytical procedures and other established controls.¹⁵

NDA, ANDA, BLA 보유업체는 (1) 시험에 사용하는 분석 절차가 정확성과 신뢰성 기준을 적절하게 충족함을 보여 주는 데이터를 제출하고, (2) 분석 절차와 기타 확립된 관리 대책의

¹⁵ For drugs see 21 CFR 314.50 (d), 314.70(d), and for biologics see 21 CFR 601.2(a), 601.2(c), and 601.12(a). For a BLA, as discussed, you must obtain prior approval from FDA before implementing a change in analytical methods if those methods are specified in FDA regulations.

의약품인 경우에는 21 CFR 314.50(d), 314.70(d)를 참조하고, 생물학적제제는 21 CFR 601.2(a), 601.2(c), 601.12(a)를 참조한다. BLA인 경우에 FDA 규정에 지정된 분석 방법을 변경하기 전에 FDA의 사전 승인을 확보해야 한다.

변경을 포함해, 승인 받은 신청 문서에 규정된 각 조건의 변경(신청 문서에 기술했던 편차 범위를 벗어나는 변경)을 FDA에 통보해야 한다.

The submitted data should include the results from the robustness evaluation of the method, which is typically conducted during method development or as part of a planned validation study.¹⁶

시험 방법의 완전성 평가 결과를 포함시켜 제출한다. 완전성 평가는 일반적으로 시험 방법 개발 단계에서 하거나 밸리데이션 시험의 한 부분으로 실시한다.

C. 공정서 수재 분석 절차(Compendial Analytical Procedures)

The suitability of an analytical procedure (e.g., USP/NF, the Official Methods of Analysis of AOAC International, or other recognized standard references) should be verified under actual conditions of use.¹⁷ Information to demonstrate that USP/NF analytical procedures are suitable for the drug product or drug substance should be included in the submission and generated under a verification protocol.

분석 절차의 적합성(예, USP/NF, AOAC International의 OMA, 기타 표준 문서)을 실제 사용 조건에서 베리피케이션한다. USP/NF 분석 절차가 완제의약품이나 원료의약품에 적합함을 증명하는 정보를 신청 문서에 기술하며, 베리피케이션 프로토콜에 의거하여 그와 같은 데이터를 생산한다.

The verification protocol should include, but is not limited to: (1) compendial methodology to be verified with predetermined acceptance criteria, and (2) details of the methodology (e.g., suitability of reagent(s), equipment, component(s), chromatographic conditions, column, detector type(s), sensitivity of detector signal response, system suitability, sample preparation and stability). The procedure and extent of verification should dictate which validation characteristic tests should be included in the protocol (e.g., specificity, LOD, LOQ, precision, accuracy). Considerations that may influence what characteristic tests should be in the protocol may depend on situations such as whether specification limits are set tighter than compendial acceptance criteria, or RT or RRT profiles are changing in chromatographic methods because of the synthetic route of drug substance or differences in manufacturing

¹⁶ See section III and ICH Q2(R1).

¹⁷ See 21 CFR 211.194(a)(2) and USP General Chapter <1226> Verification of Compendial Procedures.

process or matrix of drug product. Robustness studies of compendial assays do not need to be included, if methods are followed without deviations.

베리피케이션 프로토콜에 (1) 베리피케이션 대상 공정서 수재 시험 방법과 허용 기준, 그리고 (2) 구체적인 시험 방법(예, 시약, 설비, 컴포넌트, 크로마토그래피 조건, 칼럼, 검출기 유형, 검출기 시그널 반응의 민감성, 시스템 적합성, 검액 조제, 안정성)을 포함하되 이에 국한하지 않고 자세한 정보를 기술한다. 베리피케이션 절차와 정도를 바탕으로 프로토콜에 포함시킬 밸리데이션 특성 항목(예, 특이성, LOD, LOQ, 정밀성, 정확성)을 결정한다. 공정서 허용 기준보다 규격 기준을 더 엄격하게 설정할지, 또는 완제의약품 매트릭스나 제조 공정 차이 또는 원료의약품의 합성 경로 때문에 크로마토그래피 시험 시에 RT 또는 RRT 프로파일의 변할지 등 여러 가지 요소를 감안하여, 프로토콜에 포함시킬 베리피케이션 항목을 검토하고 정한다. 공정서 시험법을 변형하지 않고 그대로 채택한다면, 공정서 수재 시험법의 완전성 평가는 필요하지 않다.

VII. 통계 분석과 모델(STATISTICAL ANALYSIS AND MODELS)

A. 통계(Statistics)

Statistical analysis of validation data can be used to evaluate validation characteristics against predetermined acceptance criteria. All statistical procedures and parameters used in the analysis of the data should be based on sound principles and appropriate for the intended evaluation. Several statistical methods are useful for assessing validation characteristics, for example, an analysis of variance (ANOVA) to assess regression analysis R (correlation coefficient) and R squared (coefficient of determination) or linear regression to measure linearity. Many statistical methods used for assessing validation characteristics rely on population normality, and it is important to determine whether or not to reject this assumption. There are many techniques, such as histograms, normality tests, and probability plots that can be used to evaluate the observed distribution. It may be appropriate to transform the data to better fit the normal distribution or apply distribution-free (nonparametric) approaches when the observed data are not normally distributed. Appropriate literature or text should be consulted for information on statistical procedures to use when developing new test methods, evaluating existing test methods or evaluating measurement system performance, as well as other general information on the interpretation and treatment of analytical data.¹⁸ The data analysis should be assured either

¹⁸ See References section for examples including USP <1010> Analytical Data -

by using appropriately validated software or independent verification for correctness.

밸리데이션 데이터를 통계적으로 분석하여, 허용 기준에 대비해 밸리데이션 특성 항목을 평가한다. 데이터 분석을 위한 통계 방법과 파라미터는 타당한 원칙을 바탕으로 정하며 평가 목적에 적절해야 한다. 회귀 분석 R (상관계수)과 R^2 (결정계수)을 평가하는 분산분석(ANOVA) 또는 직선성을 평가하는 선형 회귀 분석 등 여러 가지 통계 방법으로 밸리데이션 특성 항목을 평가한다. 밸리데이션 특성 항목의 평가에 사용되는 통계 방법은 대부분 집단 정규성을 바탕으로 하며, 이 가정의 기각 여부를 판단하는 것이 중요하다. 분포 평가에 사용할 수 있는 방법이 많다(예, 히스토그램, 정규성 검정, 확률도). 정규 분포에 적합하게 데이터를 변형하거나 관측 데이터가 정규 분포를 나타내지 않을 때는 분포 무관(비모수) 방법을 적용하는 것이 적절할 수 있다. 새로운 시험 방법을 개발하거나, 기존 시험 방법을 평가하거나, 측정 시스템의 성능을 평가할 때 활용할 통계 방법이나 분석 데이터의 해석과 처리에 관한 정보는 관련 참고 자료나 문헌을 참조한다. 적절하게 밸리데이션된 소프트웨어를 사용하거나 독립적으로 정확성을 확인하여 데이터 분석을 보증한다.

B. 모델(Models)

Some analytical methods might use chemometric and/or multivariate models. When developing these models, the number of samples to provide adequate statistical power and range for model development and validation should be considered. Suitable software should be used for data analysis. Model parameters should be deliberately varied to test model robustness.

계량 화학이나 다변량 모델을 활용할 수 있는 분석 방법도 있다. 적절한 통계적 검정력과 범위를 제공하는 샘플의 수를 고려하여 모델을 개발하고 밸리데이션한다. 적합한 소프트웨어를 사용해 데이터를 분석한다. 다양한 모델 파라미터 조건에서 모델의 완전성을 검정한다.

VIII. 분석 절차의 라이프사이클 관리(LIFE CYCLE MANAGEMENT OF ANALYTICAL

Interpretation and Treatment, ASTM E1488 Standard Guide for Statistical Procedures to Use in Developing and Applying Test Methods and ASTM E2782 Standard Guide for Measurement Systems Analysis

USP <1010> "분석 데이터 - 해석과 처리", ASTM E1488 "시험 방법 개발 및 사용 시의 통계 절차 표준 가이드", ASTM E2782 "측정 시스템 분석 표준 가이드"를 포함하여 참고문헌 섹션을 참조한다.

PROCEDURES)

Once an analytical procedure (including compendial methods) is successfully validated (or verified) and implemented, the procedure should be followed during the life cycle of the product to continually assure that it remains fit for its intended purpose. Trend analysis on method performance should be performed at regular intervals to evaluate the need to optimize the analytical procedure or to revalidate all or a part of the analytical procedure. If an analytical procedure can only meet the established system suitability requirements with repeated adjustments to the operating conditions stated in the analytical procedure, the analytical procedure should be reevaluated, revalidated, or amended, as appropriate.

분석 절차(공정서 수재 방법 포함) 밸리데이션(또는 베리피케이션)을 성공적으로 완료하고 구축한 다음에는, 제품 라이프사이클 동안 그 절차에 따라 분석 업무를 실시하고 이 방법이 목적 용도에 적합한 상태를 유지하는지 지속적으로 확인한다. 주기적으로 분석 방법의 성능에 대해 경향 분석을 실시하여, 분석 절차의 최적화 필요성을 평가하거나 분석 절차 전체 또는 일부의 재밸리데이션 필요성을 평가한다. 분석 절차의 지정 분석 조건을 반복해서 조정해야만 시스템 적합성 기준을 충족시킬 수 있다면, 그 분석 절차의 재평가, 재밸리데이션 또는 변경을 추진한다.

Over the life cycle of a product, new information and risk assessments (e.g., a better understanding of product CQAs or awareness of a new impurity) may warrant the development and validation of a new or alternative analytical method. New technologies may allow for greater understanding and/or confidence when ensuring product quality. Applicants should periodically evaluate the appropriateness of a product's analytical methods and consider new or alternative methods.

제품 라이프사이클 동안 새로운 정보와 리스크 평가 결과(예, 제품 CQA에 대한 이해 강화, 새로운 불순물 파악)에 따라 새로운 분석 방법이나 다른 분석 방법의 개발과 밸리데이션이 필요할 수 있다. 새로운 기술이 제품 품질 보증에 있어서 신뢰성이나 이해를 더 강화시킬 수도 있다. 신청업체는 제품 분석 방법의 적절성을 주기적으로 평가하고 새로운 방법이나 다른 방법의 필요성을 검토해야 한다.

In anticipation of life cycle changes in analytics, an appropriate number of retention samples should be maintained to allow for comparative studies. The number should be based on scientific principles and an assessment of risk. For complex products that are sensitive to manufacturing changes, reserve samples can be an important tool to make these

comparisons. The retention samples used in comparative studies should include samples that represent marketed product and, when possible, pivotal clinical trial material.

라이프사이클 도중 분석 기법의 변경에 대비하여, 적절한 수의 보관 검체를 구비해 추후 비교 시험에 사용한다. 검체의 수는 과학적 원칙과 리스크 평가 결과를 토대로 정한다. 제조 변경에 민감하고 복잡한 제품인 경우에는 보관 검체가 비교 시험에서 중요한 역할을 할 수 있다. 시판 제품과 가능하면 중추 임상 시험 제품을 대표하는 검체도 비교 시험 용도로 보관한다.

If a risk-based evaluation or other drivers lead to changes in an analytical procedure or replacement with a new method or if the procedure is transferred to a new testing site; revalidation, a new validation exercise, an analytical method comparability study, or a combination of these exercises should be considered. In some cases, changes to the drug substance or drug product manufacturing process may also warrant analytical procedure revalidation. These additional studies are discussed below.

리스크 기반 평가 결과나 기타 요소 때문에 분석 절차를 변경하거나 새로운 방법으로 대체하는 상황이 발생하거나, 분석 절차를 다른 시험 시설로 이전하는 경우, 재밸리데이션이나 새로운 밸리데이션 시험, 분석 방법 동등성 평가, 또는 이들의 조합을 고려한다. 원료의약품이나 완제의약품 제조 공정 변경 시에도 분석 절차 재밸리데이션이 필요할 수 있다. 이와 같은 추가 시험을 아래에서 설명한다.

A. 재밸리데이션(Revalidation)

Principles described in the validation section (section VI) apply to revalidation. When a change is made to an analytical procedure (e.g., a change in a piece of equipment or reagent or because of a change in manufacturing process or formulation), revalidation of all or part of the analytical procedure should be considered. Analytical method revalidation may also be warranted because of manufacturing process changes, such as an alteration in the drug substance manufacturing process that could impact method performance (e.g., route of synthesis, fermentation) or introduction of a new drug product formulation.

밸리데이션 섹션(섹션 VI)에 기술된 원칙이 재밸리데이션에도 적용된다. 분석 절차가 변경되는 경우(예, 설비나 시약 변경, 또는 제조 공정이나 조성 변경), 분석 절차 전체 또는 일부의 재밸리데이션을 고려한다. 또한 새로운 완제의약품 제제가 도입되거나 분석 방법의 성능에 영향을 미칠 가능성이 있는 원료의약품 제조 공정 변경(예, 합성 경로, 발효) 등 제조 공정 변경 시에도 분석 방법 재밸리데이션이 필요할 수 있다.

You should revalidate to ensure that the analytical procedure maintains its critical performance characteristics (e.g., specificity, precision, accuracy). The degree of revalidation depends on the nature of the change.

재밸리데이션을 통해 분석 절차가 핵심 성능 특성(예, 특이성, 정밀성, 정확성)을 유지하는지 확인한다. 재밸리데이션의 정도는 변경의 특성을 고려하여 정한다.

B. 분석 방법 동등성 시험(Analytical Method Comparability Studies)

Analytical method comparability study requests are typically generated when you propose to substitute an FDA-approved analytical procedure with an alternative analytical procedure or when an analytical method is transferred from one laboratory to the other. For information on statistical procedures to use for determining equivalence of two test methods, appropriate literature or text should be consulted.¹⁹ These scenarios are discussed below.

FDA가 승인한 분석 절차 대신 다른 분석 절차를 사용하거나 분석 방법을 다른 시험 시설로 이전하고자 하는 경우에, 일반적으로 분석 방법 동등성 시험 요청서를 작성한다. 두 시험 방법의 동등성을 평가하기 위한 통계 방법은, 관련 참고 문헌을 참조한다. 이와 같은 상황을 아래에서 설명한다.

1. 대체 분석 절차(Alternative Analytical Procedures)

An alternative analytical procedure is an analytical procedure that you use in place of the FDA-approved analytical procedure. For an NDA or ANDA, you should include any proposed alternate analytical procedures in the application. You must include a description of the procedure.²⁰ After approval, for an NDA or ANDA, or for a procedure approved in a BLA but not included in an FDA regulation, the addition, revision, or deletion of an alternative analytical procedure that provides the same or increased assurance of the

¹⁹ See References section for examples including USP General Chapter <1010> Analytical Data - Interpretation and Treatment and ASTM E2935 Standard Practice for Conducting Equivalence Testing in Laboratory Applications.

USP <1010> "분석 데이터 - 해석과 처리", ASTM E2935 "시험 시설의 동등성 시험 표준 절차"를 포함하여 참고문헌 섹션을 참조한다.

²⁰ See 21 CFR 314.50.

identity, strength, quality, purity, or potency of the material being tested as the analytical procedure described in the approved application, must be documented in the next annual report.²¹

FDA가 승인한 분석 절차 대신 사용하는 분석 절차가 대체 분석 절차에 해당된다. NDA나 ANDA인 경우에는 예정 대체 분석 절차를 신청 문서에 기술한다. 분석 절차를 설명한다. 승인 받은 다음에는 NDA 또는 ANDA이거나 BLA로 승인 받았으나 FDA 규정에 포함되지 않은 절차인 경우, 승인 받은 신청 문서에 기술된 분석 절차와 동등한 수준으로 시험 대상 물품의 확인, 함량, 품질, 순도, 역가를 보증하거나 그 이상으로 보증하는 대체 분석 절차의 추가, 변경 또는 삭제에 관한 정보를 다음 연차 보고서에 기술하여 보고한다.

For biological products, in rare cases an analytical procedure may be included in an FDA regulation. If the analytical method required is described by a regulation, however, and you want to use an alternate method, you must submit the alternate method for review and approval according to 21 CFR 610.9(a). You must present evidence "...demonstrating that the modification will provide assurances of the safety, purity, potency, and effectiveness of the biological product equal to or greater than the assurances provided by the method or process specified in the general standards or additional standards for the biological product." Modification of such procedures requires FDA approval during application review or in a postapproval supplement.²²

매우 드문 경우에 생물학적 제품의 분석 절차가 FDA 규정에 포함될 수 있다. 분석 절차가 규정에 기술되어 있으나 대체 방법을 사용하고자 한다면, 대체 분석 절차를 21 CFR 610.9(a)에 따라 제출하여 심사와 승인을 받아야 한다. 신청업체는 "이 변경이 해당 생물학적 제품에 대한 일반 표준 또는 추가 표준에 규정된 방법이나 절차에 의한 해당 생물학적 제품의 안전성, 순도, 역가, 효과 보증 수준과 동등하거나 그 이상으로 보증할 수 있음을 증명하는..." 증거를 제출해야 한다. 분석 절차 변경 시에는 신청 문서 심사 시에 FDA 승인을 받거나 PAS를 제출하여 승인을 받아야 한다.

You should identify the use of the alternative analytical procedure (e.g., release, stability testing) and provide a rationale for its inclusion, validation data, and comparative data to the FDA-approved analytical procedure. You should perform an analytical method comparability study that demonstrates at a minimum that:

대체 분석 절차의 용도를 정하고(예, 승인 시험, 안정성 시험), 대체 분석 절차를 포함시킨

²¹ See 21 CFR 314.70(d)(1), (d)(2)(vii). 314.81(b)(2), and 601.12(d)(vii).

²² See 21 CFR 610.9(b).

근거와 밸리데이션 데이터, FDA 승인 분석 절차 대비 비교 데이터를 제출한다. 시험법 동등성 시험을 실시하여 최소한 다음 사항을 증명한다.

- The new method coupled with any additional control measures is equivalent or superior to the original method for the intended purpose.
새로운 분석 방법(추가 관리 대책 포함)이 기존 방법과 비교해 시험 목적에 비추어 동등하거나 더 우수하다.
- The new analytical procedure is not more susceptible to matrix effects than the original procedure.
새로운 분석 절차가 기존 방법과 비교해 매트릭스 영향에 더 민감하지 않다.

If new process-related or product-related variants or any new impurities are discovered with the new procedure, testing on retention samples from historical batches should be performed to demonstrate that the variants/impurities detected by the new method are a result of an increase in the sensitivity or selectivity of the new procedure and not a result of a change to process-related impurities.

새로운 분석 방법으로 시험할 때 새로운 공정 관련 또는 제품 관련 변이 물질 또는 새로운 불순물이 발견된다면, 과거에 만든 배치의 보관 검체를 시험하여 새로운 방법으로 검출한 변이 물질/불순물이 새로운 방법의 민감성 또는 선택성 강화에 따른 결과이며 공정 관련 불순물의 변화에 의한 것이 아님을 증명한다.

If the procedure has stability-indicating properties:

분석 절차가 안정성 지시성을 갖추었다면:

- Appropriate samples should be included that allow a comparison of the ability of the new and original method to detect relevant product variants and degradation species.
새로운 분석 방법과 기존 분석 방법의 관련 제품 변이 물질과 분해 산물 검출 능력을 비교하는데 적절한 검체를 포함시킨다.
- The number of batches analyzed for comparison should provide sufficient statistical power.
비교 분석 대상 배치의 수는 통계적 검정력을 충분히 갖춰야 한다.

- Equivalence, non-inferiority, or superiority studies should be performed with appropriate statistical methods to demonstrate that the new or revised methods performance is comparable or better than the original method.²³
적절한 통계 방법으로 동등성, 비열등성, 또는 우수성 평가 시험을 하여, 새로운 방법 또는 변경 방법의 성능이 기존 방법과 동등하거나 더 우수함을 증명한다.
- The statistical analyses performed to compare product testing should be identified.
제품 시험 비교를 위한 통계 분석 방법을 파악한다.
- All bias or differences between analytical procedures seen with comparative results should be discussed with an explanation, as appropriate.
비교 평가 결과에서 나타난 분석 절차 사이의 모든 편향 또는 차이를 적절하게 설명한다.

2. 분석 방법 이전 시험(*Analytical Methods Transfer Studies*)

Analytical method transfer is typically managed under a transfer protocol that details the parameters to be evaluated in addition to the predetermined acceptance criteria that will be applied to the results. Transfer studies usually involve two or more laboratories or sites (originating lab and receiving labs) executing the preapproved transfer protocol. A sufficient number of representative test articles (e.g., same lot(s) of drug substance or drug product) are used by the originating and receiving laboratories. The comparative studies are performed to evaluate accuracy and precision, especially with regard to assessment of interlaboratory variability. In cases where the transferred analytical procedure is also a stability-indicating method, forced degradation samples or samples containing pertinent product-related impurities should be analyzed at both sites. The USP General Chapter <1224> Transfer of Analytical Procedures provides additional guidance on this topic.

분석 방법 이전 시에는 일반적으로 이전 프로토콜을 작성하여 관리한다. 평가 대상 파라미터와 결과 평가에 적용할 허용 기준 등을 프로토콜에 자세히 기술한다. 일반적으로 2곳 이상의 시험 시설 또는 사업장(인계 시험실과 인수 시험실)이 승인 받은 이전

²³ ASTM E2935 - Standard Practice for Conducting Equivalence Testing in Laboratory Applications.

프로토콜에 따라 이전 시험을 한다. 인계 시험실과 인수 시험실이 대표적인 검체(예, 동일 로트의 원료의약품이나 완제의약품)를 충분히 사용하여 시험한다. 특히 시험실 사이 편차 평가에 중점을 두어 정확성과 정밀성을 평가하는 비교 시험을 실시한다. 안정성 지시성 분석 방법을 이전하는 경우에는, 강제 분해 검체 또는 제품 관련 불순물을 함유한 검체를 두 시험실에서 분석한다. USP <1224> "분석 절차 이전"을 참조한다.

C. 승인 받은 NDA, ANDA, BLA의 시판후 변경 보고(Reporting Postmarketing Changes to an Approved NDA, ANDA, or BLA)

Postmarketing changes to analytical procedures must be reported to the FDA in compliance with 21 CFR 314.70 or 21 CFR 601.12.²⁴ Additional information on the appropriate reporting category for various kinds of postapproval changes for NDAs and ANDAs is provided in the FDA guidance for industry on Changes to an Approved NDA or ANDA and Changes to an Approved NDA or ANDA; Specifications - Use of Enforcement Discretion for Compendial Changes. Similar information on postapproval changes to BLAs regulated by CDER and CBER is provided in the FDA guidance Changes to an Approved Application for Specified Biotechnology and Specified Synthetic Biological Products.

시판후 분석 절차 변경을 21 CFR 314.70 또는 21 CFR 601.12에 따라 FDA에 보고한다. NDA와 ANDA의 승인 이후 변경 유형별 보고 카테고리는 FDA 가이드 문서 "승인 받은 NDA 또는 ANDA 변경"과 "승인 받은 NDA 또는 ANDA 변경: 규격 - 공정서 변경에 대한 재량권 행사"를 참조한다. CDER과 CBER의 규제를 받는 BLA의 승인 이후 변경에 관한 정보는, FDA 가이드 문서 "지정 생명 공학 제품과 지정 합성 생물학적 제품의 승인 받은 신청 문서 변경"을 참조한다.

IX. FDA의 시험 방법 베리피케이션(FDA METHODS VERIFICATION)

Part of the approval process for NDAs and ANDAs may include FDA laboratory assessment to determine whether the analytical procedures are acceptable for quality control and

²⁴ As noted, for a product licensed under a BLA, if the change is to a procedure prescribed in FDA regulations that change must be approved by FDA pursuant to 21 CFR 610.9(b).

BLA에 의거하여 허가 받은 제품인 경우, FDA 규정에 지정된 절차를 변경한다면, 21 CFR 610.9(b)에 의거하여 FDA 승인을 받아야 한다.

suitable for regulatory purposes.²⁵ If a laboratory assessment will be conducted, the FDA laboratory will send you a request that will detail what samples and supplies to send to the FDA laboratory. These could include product samples, standards, critical reagents, material safety data sheets, and supplies. Laboratory results and comments will be forwarded from the FDA laboratory to the product quality reviewer.

NDA와 ANDA 승인 과정에서 분석 절차가 품질 관리에 적절하고 규제 목적에 적합한지 FDA 시험실이 평가할 수 있다. 시험실 평가를 실시하는 경우, FDA 시험실로 보내야 할 검체와 물품을 자세히 정리한 요청서를 FDA 시험실이 신청업체에 발송한다. 이때 제품 검체, 표준품, 중요 시약, MSDS, 소모품 등을 요청할 수 있다. 시험 결과와 의견을 FDA 시험실이 제품 품질 심사자에게 보낸다.

For certain biological products, samples representative of the product for licensure along with summaries of results of tests performed on the lots represented by these samples should be submitted with the BLA.²⁶ The FDA laboratory verifies the performance of the methods and the results you submit. During a pre-BLA meeting or after submission of the BLA, the FDA laboratory can send you a request to provide standards, controls, reagents, material safety data sheets, and supplies.

일부 생물학적 제품에 대해서는 허가 신청 대상 제품의 대표 검체와 해당 로트의 시험 결과 요약 자료를 BLA와 함께 제출해야 한다. FDA 시험실은 신청업체가 제출한 결과와 분석법의 성능을 확인한다. 프리-BLA 회의나 BLA 제출 이후에 FDA 시험실이 표준품, 대조, 시약, MSDS, 소모품 요청서를 신청업체에 보낼 수 있다.

X. 참고 문헌(REFERENCES)

Guidance for Industry²⁷

²⁵ See 21 CFR 314.50(e).

²⁶ See 21 CFR 601.2(a).

²⁷ Draft guidances have been included for completeness only. As draft documents, they are not intended to be implemented until published in final form. We update guidances periodically. To make sure you have the most recent version of a guidance, check the FDA Drugs guidance Web page at <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.

가이드 문서 초안은 전체 문서의 완전성 유지를 위해 포함시켰다. 최종적으로 발행되기

ANDAs: Impurities in Drug Products (November 2010)

ANDAs: Impurities in Drug Substances (July 2009)

Changes to an Approved NDA or ANDA (April 2004)

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

Changes to an Approved NDA or ANDA; Specifications - Use of Enforcement Discretion for Compendial Changes (November 2004)

Content and Format of Investigational New Drug Applications (INDs) for Phase 1 Studies of Drugs, Including Well-Characterized, Therapeutic, Biotechnology-derived Products (November 1995)

IND Meetings for Human Drugs and Biologics, Chemistry Manufacturing and Controls Information (May 2001)

INDs for Phase 2 and 3 Studies of Drugs, Including Specified Therapeutic Biotechnology-Derived Products (February 1999)

Investigating Out of Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production (October 2006)

Process Validation: General Principles and Practices (January 2011)

Reviewer Guidance, Validation of Chromatographic Methods (November 1994)

Submission of Chemistry, Manufacturing, and Controls Information for Synthetic Peptide Substances (November 1994)

전까지 초안 문서는 적용하지 않는다. FDA의 가이드 문서 웹 페이지에서 최신 가이드 문서를 확인하기 바란다.

Guidance for Industry: International Conference on Harmonization

Q1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products (November 2003)

Q1B Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products (May 1997)

Q1C Stability Testing for New Dosage Forms (May 1997)

Q2(R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology (March 1995, May 1997)

Q3A(R2) Impurities in New Drug Substances (June 2008)

Q3B(R2) Impurities in New Drug Products (August 2006)

Q3C Impurities: Residual Solvents (December 1997)

Q3C Tables and List (February 2012)

Q5C Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products (July 1996)

Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances (December 2000)

Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products (August 1999)

Q7 Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients (August 2001)

United States Pharmacopeia/National Formulary

General Chapter <621> Chromatography

General Chapter <1010> Analytical Data - Interpretation and Treatment

General Chapter <1224> Transfer of Analytical Procedures

General Chapter <1225> Validation of Compendial Procedures

General Chapter <1226> Verification of Compendial Procedures

General Notices and Requirements, Applying to Standards, Tests, Assays, and Other Specifications of the United States Pharmacopeia: 7. Test Results

Interpretation and Treatment of Analytical Data; USP Pharmacopeial Forum, United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville MD: 1994, Volume 24, Number 5, pp. 7051 - 7056

Other

ASTM Standard, E29 - 2008 Standard Practice for Using Significant Digits in Test Data to Determine Conformance with Specifications, ASTM International, West Conshohocken, PA, (www.astm.org).

ASTM E1488 - Standard Guide for Statistical Procedures to use in Developing and Applying Test Methods, ASTM International, West Conshohocken, PA, (www.astm.org).

ASTM E2782 - Standard Guide for Measurement Systems Analysis (MSA), ASTM International, West Conshohocken, PA, (www.astm.org).

ASTM Standard, E2935 - 2013 Standard Practice for Conducting Equivalence Testing in Laboratory Applications, ASTM International, West Conshohocken, PA, (www.astm.org).

J.N. Miller and Miller, J.C., 2010, Statistics and Chemometrics for Analytical Chemistry, 6th edition, Pearson Education Canada.

Saunders, B.D. and R.G. Trapp, 2004, Basic and Clinical Biostatistics, 4th edition, Lange Medical Books/McGraw Hill.

gmpeye