

**Guidance for Industry: Format and Content for the
CMC Section of an Annual Report**

연차보고서 CMC 섹션의 형식과 내용

gmpeye

Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

September 1994

Guidance for Industry¹
Format and Content for the CMC Section of an Annual Report

I. 목적(PURPOSE)

To describe the information requested by the Center for Drug Evaluation and Research (CDER) in an Annual Report to a New Drug Application (NDA), Abbreviated New Drug Application (ANDA), or Abbreviated Antibiotic Application (AADA) submitted pursuant to 21

¹ This guidance has been prepared under the auspices of the Chemistry Manufacturing Controls Coordinating Committee (CMC CC) of the Center for Drug Evaluation and Research at the Food and Drug Administration. Although this guidance does not create or confer any rights for or on any person and does not operate to bind FDA or the industry, it does represent the agency's current thinking on the submission of chemistry, manufacturing, and controls information in an annual report. For additional copies of this guidance, contact the Division of Communications Management, HFD-210, CDER, FDA, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20857 (Phone: 301-594-1012). Send one self-addressed adhesive label to assist the offices in processing your request. An electronic version of this guidance is also available via Internet using FTP, Gopher or the World Wide Web (WWW). For FTP, connect to the CDER anonymous FTP server at CDVS2.CDER.FDA.GOV and change to the "guidance" directory. For Gopher, connect to the CDER Gopher server at GOPHER.CDER.FDA.GOV and select the "Industry Guidance" menu option. For WWW, connect to the FDA Home Page at WWW.FDA.GOV/CDER.

FDA CDER의 CMC CC가 주관하여 이 가이드 문서를 작성했다. 이 가이드 문서는 어느 누구에게 일체의 권리를 부여하거나 인정하지 않으며 FDA 또는 업계를 구속하지도 않지만, 연차보고서의 CMC 정보에 관한 FDA의 방침에 해당된다. 이 가이드 문서 사본 입수처: Division of Communications Management, HFD-210, CDER, FDA, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20857 (Phone: 301-594-1012). 사본을 보낼 주소가 기재된 스티커 라벨을 보내 주면 사본 요청을 처리하는데 도움이 될 것이다. 이 가이드 문서의 전자 사본을 FTP, Gopher, WWW 등을 이용해 인터넷으로 입수할 수 있다. FTP로 전자 사본을 받고자 한다면, CDER의 익명 FTP 서버(CDVS2.CDER.FDA.GOV)에 접속하여 "guidance" 디렉터리로 들어간다. Gopher로 전자 사본을 얻고자 한다면, CDER Gopher 서버(GOPHER.CDER.FDA.GOV)에 접속하여 "Industry Guidance" 메뉴를 선택한다. 아니면 FDA 홈페이지(WWW.FDA.GOV/CDER)에 접속해도 된다.

CFR 314.81(b)(2).

21 CFR 314.81(b)(2)에 의거하여 제출하는 NDA, ANDA, AADA의 연차 보고서에 포함시킬 것을 CDER이 요청하는 정보를 기술하는 것이 이 문서의 목적이다.

The primary objective is to ensure consistency and completeness of information in the Annual Reports submitted by the pharmaceutical industry and to standardize the general format.

제약업체가 제출하는 연차 보고서의 일관성과 완벽성을 확보하고 전반적인 형식을 표준화시키는 것이 이 문서의 주된 목적이다.

II. 배경(BACKGROUND)

The FDA regulations for the submission of Annual Reports are described in 21 CFR 314.70(d) and 21 CFR 314.81(b)(2). In the past, the reports submitted under these regulations have exhibited wide variability from firm to firm, and at times the information submitted has been inconclusive or insufficient.

연차 보고서 제출에 관한 FDA 규정은 21 CFR 314.70(d)와 21 CFR 314.81(b)(2)에 기술되어 있다. 과거에는 이 규정에 따라 제출되는 보고서가 회사마다 많이 달랐으며, 보고서에 기술된 정보가 적절하지 않거나 충분하지 않은 경우도 있었다.

This guidance addresses information that should be included in an Annual Report. It may also be helpful to consult other Center guidances for information on the depth of technical information requested. For example, CDER's *Guideline for Submitting Documentation for the Stability of Human Drugs and Biologics* provides information on the design of stability protocols, the amount of stability data that should be provided to support specific changes to the application (e.g., packaging changes submitted under 314.70(d)(6)), and guidance on the extension of the expiration dating period. Complete information submitted in an easy to follow format will assist the reviewer in conducting an efficient review.

연차 보고서에 포함시켜야 하는 정보를 이 가이드 문서에서 설명한다. 또한 연차 보고서에 포함시켜야 하는 기술적 정보의 깊이와 관련하여, 다른 FDA 가이드 문서를 참조하는 것도 도움이 될 수 있다. 예를 들어 CDER의 "사람 의약품 및 생물학적제제의 안정성 문서 제출 가이드라인"에는 안정성 프로토콜의 디자인, 신청 문서의 특정 변경을 뒷받침하기 위해 제출해야 하는 안정성 데이터의 양(예, 314.70(d)(6)에 의거하여 제출하는 포장 변경), 유효

기간 연장에 관한 가이드라인이 제시되어 있다. 이해하기 쉬운 형식으로 모든 정보를 제출한다면, 심사자가 심사를 효율적으로 진행하는데 도움이 될 것이다.

CDER encourages the applicant to contact the appropriate office or division if there is uncertainty whether the information should be submitted in an annual report or as a supplemental change to the approved application.

승인 받은 신청 문서의 변경 신청이나 연차 보고서 가운데 어떤 절차로 정보를 제출해야 하는지 확실하지 않다면, 해당 부서에 문의할 것을 권고한다.

III. 방침(POLICY)

The NDA/ANDA/AADA holder should follow the procedure outlined in Form FDA 2252 when filing an Annual Report. Annual Reports should be filed for all approved NDA's, ANDA's and AADA's (including those for bulk antibiotic drugs), regardless of their activity status. For NDA's filed with the Offices of Drug Evaluation I or II, applicants should submit sufficient copies of the Annual Report for the jacket of each affected discipline so as to assure concurrent review.

NDA/ANDA/AADA 보유자는 FDA 2252 서식에 기술된 절차에 따라 연차 보고서를 제출해야 한다. 현 상태와 상관없이, 승인 받은 모든 NDA, ANDA, AADA(벌크 항생제 의약품 포함)에 대하여 연차 보고서를 제출한다. ODE I 또는 II에 제출한 NDA인 경우, 해당 분야별로 충분한 수의 연차 보고서 사본을 제출해 동시에 심사를 진행할 수 있도록 한다.

The applicant should follow the format described below and include all information when preparing an Annual Report. If no changes were made in a particular section during the reporting period, the applicant should state "No changes were made during the reporting period." Please note that even though the format described below may not be entirely complete, the firm remains responsible for complying with all requirements under current regulations.

아래에 기술된 형식으로 모든 정보를 포함시켜 연차 보고서를 작성한다. 보고 대상 기간 동안 특정 섹션과 관련하여 변경 사항이 전혀 없다면, "보고 대상 기간 동안 변경 사항 없음"이라고 기재한다. 아래에 기술된 형식이 모든 요소를 포함한 것은 아니며, 현행 규정의 모든 기준을 준수할 책임이 업체에게 있다.

IV. 형식(FORMAT)

SECTION I. SUMMARY OF NEW INFORMATION

섹션 I. 새로운 정보 요약

The firm should include a brief summary of all changes made to the application during the reporting period, including changes made in accordance with approved supplements under 21 CFR 314.70(b) and special supplements under 21 CFR 314.70(c). All changes should be highlighted or annotated within the Annual Report and should be included in the list of approved chemistry, manufacturing and control information described in Section IV of this document.

21 CFR 314.70(b)에 의거하여 승인 받은 변경 신청 및 21 CFR 314.70(c)에 따른 특별 변경 신청과 관련된 변경 사항을 포함하여, 보고 대상 기간 동안 발생한 신청 문서의 모든 변경을 간략하게 요약한다. 모든 변경을 연차 보고서에 강조하여 기재하거나 주석을 달아 표기하고, 이 문서의 섹션 IV에 기술된 승인 받은 CMC 정보 리스트에 포함시킨다.

SECTION II. DISTRIBUTION DATA [21 CFR 314.81(b)(2)(ii)]

섹션 II. 출하 데이터[21 CFR 314.81(b)(2)(ii)]

The firm should provide:

다음 정보를 기술한다.

- A. The quantity distributed of each currently approved strength by package size (e.g. number of 30's, 100's for drug products or kg for bulk antibiotic drugs), or
현재 승인 받은 함량별/포장 단위별 출하량(예, 의약품인 경우에 30과 100 제품의 출하량, 벌크 항생제 의약품은 kg 단위)
- B. The statement "None distributed" along with the corresponding approved package size(s) if there is no distribution for that package size.
해당 포장 단위의 제품이 출하된 적이 없다면, 승인 받은 포장 단위에 대하여 "출하 제품 없음"으로 표기
- C. Quantities distributed for domestic use and quantities distributed for foreign use.

국내 시장 출하량과 해외 시장 출하량

- D. For bulk antibiotic drug AADA's, a current list of all persons authorized to reference the application and any person whose authorization has been withdrawn.

벌크 항생제 의약품 AADA인 경우, 해당 신청 문서의 인용 권한이 부여된 자와 인용 권한이 철회된 자를 정리한 리스트

Distribution information should be distributor-specific.

출하 정보를 유통업체별로 기술한다.

SECTION III. LABELING [21 CFR 314.70(d), 21 CFR 314.81(b)(2)]

섹션 III. 표시 사항[21 CFR 314.70(d), 21 CFR 314.81(b)(2)]

Generally, any labeling change submitted in an Annual Report should include supportive documentation (e.g. submission of a statement of the currently approved composition to support upgrading insert labeling to include previously unlisted inactive ingredients).

일반적으로 표시 사항 변경을 연차 보고서에 기술할 때는, 근거 문서를 포함시켜야 한다(예, 전에는 없었던 비활성 성분을 포함시키는 방향으로 설명서를 개정할 때는, 현재 승인 받은 조성 관련 문서를 근거 문서로 제출한다).

Information submitted under 21 CFR 314.81(b)(2)(iii), should include the following:

21 CFR 314.81(b)(2)(iii)에 의거하여 제출하는 정보에 다음 사항이 포함되어야 한다.

- A. All currently used labeling, including a representative sample of package labels. This should include all package inserts and examples of the immediate container labels. It may be useful to include labels of distributors. Samples of all labeling which has undergone a change during the reporting period, including immediate container labels, carton labeling, and insert labeling, should be provided in the Annual Report.
- 현재 사용하는 모든 표시 자재(대표적인 포장 라벨 견본 포함). 모든 포장 설명서와 직접 용기 라벨 견본을 포함시킨다. 유통업체의 라벨을 포함시키는 것도 유용할 수 있다. 보고 대상 기간 동안 변경된 모든 표시 자재 견본(직접 용기 라벨, 카톤, 설명서 포함)을 연차 보고서에 포함시킨다.

- B. A summary of any changes made in the labels/labeling since the last Annual Report, listed chronologically by implementation date.

지난 연차 보고서 제출 이후 발생한 라벨/표시 자재의 모든 변경을 시행 일자
순서대로 정리한다.

SECTION IV. CHEMISTRY MANUFACTURING AND CONTROLS CHANGES

섹션 IV. CMC 변경

CDER requests that a current list of approved chemistry, manufacturing and control information be provided yearly in the Annual Report to better document the changes occurring in applications. This index is not for review purposes, but will serve as a reviewer aid. The list should include all information shown in Attachment 1 and the use of the format in the attachment is encouraged. The information should include the type and date of each change to each component, the type of submission used to report the change (Original, Supplemental or Annual Report), and the date the change was reported and approved, if it was.

신청 문서의 변경 사항을 더 바람직하게 문서화하기 위하여, 현재 승인 받은 CMC 정보 리스트를 매년 연차 보고서로 제출할 것을 CDER이 요구한다. 이 인덱스는 심사를 위한 것이 아니라, 심사자 보조 용도이다. 첨부 1의 모든 정보를 리스트에 포함시키며, 첨부 1의 형식을 사용한다. 항목별 변경 유형과 일자, 변경 보고를 위해 제출한 문서의 종류(최초 신청, 변경 신청, 연차 보고서), 변경 보고/승인 일자를 포함하여 정리한다.

Regulatory specifications and analytical methods for the drug substance and drug product should be listed individually as illustrated below:

원료의약품과 완제의약품의 규제 규격과 분석 방법을 아래 예와 같이 정리한다.

III. SPECIFICATIONS AND METHODS FOR THE DRUG SUBSTANCE

원료의약품 규격 및 시험 방법

<u>Test</u>	<u>Specification</u>	<u>Method (#, Reference)</u>
Description	Clear, Colorless Liquid	Visual (CZT2001, Original[2-3-86])
Assay	98 - 102%	HPLC (CZT2019, S-003[4-11-81])

* * *

Examples of chemistry, manufacturing and controls changes that should be reported include but should not be limited to the following information:

보고해야 하는 CMC 변경의 예는 다음과 같지만, 이에 국한되지 않는다.

- A. Compendial Changes [21 CFR 314.70(d)(1)]
공정서 변경[21 CFR 314.70(d)(1)]

Changes made to comply with changes in an official compendium should include:
공식 공정서의 변경을 준수하기 위한 변경을 다음과 같이 기술한다.

- (1) Full description of changes in test methods and limits.
시험 방법과 기준 변경을 자세히 기술한다.
- (2) Data demonstrating the suitability of the compendial change for the drug product.
공정서 변경이 해당 의약품에 적합함을 증명하는 데이터.

- B. Formulation [21 CFR 314.70(d)(4)]
제제 조성[21 CFR 314.70(d)(4)]

Deletion of an ingredient intended only to affect the color of the drug product should be reported and include:

의약품의 색에만 영향을 주는 성분을 삭제하는 경우에 다음과 같이 보고한다.

- (1) A comparative component and composition statement, with all changes highlighted or annotated.
원료/조성 비교표: 모든 변경 사항 강조 표시 또는 주석
- (2) A statement of the current component and composition in subsequent Annual Reports, including reference to the change (i.e. date, Annual Report Number, or Supplement Number).
현행 원료/조성(변경 관련 정보 포함: 일자, 연차 보고서 번호 또는 변경 신청

번호)

- (3) Revised labeling as required by 21 CFR 314.70(d)(2) reflecting the change in formulation.

제제 조성 변경을 반영한, 21 CFR 314.70(d)(2)에 따른 개정된 표시 사항

C. Expiration Period [21 CFR 314.70(d)(5)]

유효 기간 [21 CFR 314.70(d)(5)]

Extension of the expiration dating period should be accompanied by full shelf-life stability data for the proposed expiry dating on a minimum of three production lots and a justification for the change in the expiration date. The data should be obtained using the stability protocol approved in your application.

유효 기간을 연장하고자 한다면, 최소 3개 생산 로트를 상대로 예정 유효 기간 동안 실시한 장기 안정성 시험 데이터를 제출하고 유효 기간 변경의 타당성을 기술한다. 신청 문서를 통해 승인 받은 안정성 프로토콜에 따라 데이터를 확보한다.

D. Container/Closure [21 CFR 314.70(d)(6)]

용기/마개 [21 CFR 314.70(d)(6)]

Changes within the approved container and closure system for a solid oral dosage form may be included in the annual report (e.g., one HDPE to another HDPE). The description of this change should be accompanied by the following information:

내용 고형제의 용기/마개 시스템과 관련된 변경 가운데 승인 받은 범위 안에서 추진하는 변경을 연차 보고서에 포함시킬 수 있다(예, HDPE를 다른 HDPE로). 이 변경을 기술할 때는 다음 정보를 제출해야 한다.

- (1) Components and manufacturer. Letters of authorization allowing reference to other documents (e.g., DMFs) should be included if appropriate.

원자재와 제조업체. 적절한 경우에는 다른 문서(예, DMF)의 참조를 허용하는 동의서를 포함시킨다.

- (2) Testing results that demonstrate the equivalency of the changed container and

closure system to the original system in accordance with compendial requirements or a protocol approved in the application.

공정서 기준이나 신청 문서를 통해 승인 받은 프로토콜에 의거하여, 변경 용기/마개 시스템이 기존 시스템과 동등함을 증명하는 시험 결과.

- (3) A Statement of Commitment to place the drug product using the changed container and closure system in stability studies using the approved stability protocol.

승인 받은 안정성 프로토콜에 따른 안정성 시험에 변경 용기/마개 시스템을 사용해 만든 의약품을 포함시키겠다는 서약서.

E. Test Methods [21 CFR 314.70(d)(7)]

시험 방법[21 CFR 314.70(d)(7)]

The applicant should submit the following information for the addition or deletion of an alternate method:

대체 시험 방법의 추가 또는 삭제에 대하여 다음 정보를 제출한다.

- (1) A brief statement explaining the reason for the deletion.
삭제 이유에 대한 간단한 설명
- (2) Data demonstrating the suitability and validation of the new alternate method compared to the reference method. The data should demonstrate the alternate method is equivalent or superior to the current regulatory method.
기준 방법과 비교하여 새로운 대체 방법의 적합성과 밸리데이션을 증명하는 데이터. 대체 방법이 현행 규제 방법과 동등하거나 더 우수함을 증명하는 데이터가 있어야 한다.

F. Container/Closure [21 CFR 314.70(d)(8)]

용기/마개[21 CFR 314.70(d)(8)]

A change in the size of a container for a solid oral dosage form, without a change from one container and closure system to another, should be consistent with the Center for Drug

Evaluation and Research Guideline for Submitting Documentation for the Stability of Human Drugs and Biologics.

내용 고형제의 용기/마개 시스템이 다른 것으로 변경되지 않고 용기 크기만 변경되는 경우에는, CDER의 "사람 의약품 및 생물학적제제의 안정성 문서 제출 가이드라인"에 따라 처리한다.

- G. Status Report [21 CFR 314.81(b)(2)(vii)]
상태 보고서[21 CFR 314.81(b)(2)(vii)]

CDER strongly recommends that the stability report format for the Annual Report include the following information along with the data accumulated from your ongoing stability studies:

CDER은 연차 보고서를 위한 안정성 보고서에 시판후 안정성 시험을 통해 축적된 데이터와 함께 다음 정보를 포함시킬 것을 강력하게 권고한다.

STABILITY REPORT

NAME/STRENGTH: BATCH #/STUDY #: BATCH/SIZE:

DATE MANUFACTURED: MANUFACTURING SITE: CONTAINER SIZE/SUPPLIER:

DATE PACKAGED: PACKAGER/SITE: CONTAINER RESIN:

DATE STUDY STARTED: PURPOSE OF STUDY: CLOSURE/SUPPLIER:

DATE OF EXPIRY: STORAGE CONDITIONS SEAL/SUPPLIER:
(INCLUDE ORIENTATION):
FILLER:
DRUG SUBSTANCE
MANUFACTURER/SITE/LOT#:

ATTRIBUTES	METHODS SOP#	SPECIFICATIONS (LOW/HIGH)	TIME (MONTHS)						
			0	3	6	9	12	18	...
APPEARANCE									
ASSAY									
PURITY									
DEG PROD A									
DEG PROD B									
DEG PROD C									
pH									
ETC...									
ACTUAL TEST DATES	xxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxx							

The actual date that the sample(s) were tested should be included in the bottom row of the table.

검체를 시험한 실제 일자를 표의 하단에 기재한다.

If there was no product distribution during the reporting period, the firm should state the status of the ongoing stability program as stated in the approved protocol.

보고 대상 기간에 제품을 출하한 적이 없다면, 승인 받은 프로토콜에 명기된 바에 따른 시판후 안정성 프로그램의 상태를 기술한다.

gmpeye

ATTACHMENT 1

NDA/ANDA/AADA #####

INDEX OF APPROVED CHEMISTRY, MANUFACTURING AND CONTROLS INFORMATION

	SUBMISSION		APPROVAL
	TYPE	DATE	DATE
I. DRUG SUBSTANCE			
A. Manufacturer(s)	_____	_____	_____
B. Method(s) of Manufacture	_____	_____	_____
C. Container and Closure	_____	_____	_____
D. Stability Protocol	_____	_____	_____
E. Specifications and Analytical Methods *	_____	_____	_____
II. DRUG PRODUCT			
A. Composition	_____	_____	_____
B. Manufacturer(s)	_____	_____	_____
C. Method(s) of Manufacture and Packaging	_____	_____	_____
D. Specifications and Analytical Methods *	_____	_____	_____
E. Container(s) and Closure(s)	_____	_____	_____
F. Expiration Dating Period Months	_____	_____	_____
G. Stability Protocol	_____	_____	_____

* Please attach a complete listing of the Specifications and Analytical Methods for the drug substance and drug product in the format provided.

III. SPECIFICATIONS AND METHODS FOR THE DRUG SUBSTANCE

<u>TEST</u>	<u>SPECIFICATION</u>	<u>METHOD (#, Reference)</u>
-------------	----------------------	-------------------------------

IV. RELEASE SPECIFICATIONS AND METHODS FOR THE DRUG PRODUCT

<u>TEST</u>	<u>SPECIFICATION</u>	<u>METHOD (#, Reference)</u>
-------------	----------------------	-------------------------------