

# Comparability Protocols for Postapproval Changes to the Chemistry, Manufacturing, and Controls Information in an NDA, ANDA or BLA

## Guidance for Industry

NDA, ANDA, BLA 승인 이후 CMC 정보 변경을 위한  
동등성 프로토콜

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)

October 2022  
Pharmaceutical Quality/CMC

**Comparability Protocols for Postapproval Changes to the  
Chemistry, Manufacturing, and Controls Information in an NDA,  
ANDA or BLA**

**Guidance for Industry**

**NDA, ANDA, BLA 승인 이후 CMC 정보 변경을 위한 동등성 프로토콜**

*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](mailto: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](mailto:ocod@fda.hhs.gov)*

*<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/biologics-guidances>*

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

**October 2022  
Pharmaceutical Quality/CMC**

[목차]

- I. 서론(INTRODUCTION)
  - II. 배경(BACKGROUND)
  - III. 개요(OVERVIEW)
  - IV. 동등성 프로토콜 - 권장 작성 방법(COMPARABILITY PROTOCOL SUBMISSION —  
CONTENT RECOMMENDATIONS)
    - A. 요약(Summary)
    - B. 예정 CMC 변경에 대한 설명과 근거(Description of and Rationale for the  
Proposed CMC Change(s))
    - C. 근거 정보와 분석 자료(Supporting Information and Analysis)
    - D. 예정 CMC 변경에 대한 동등성 프로토콜(Comparability Protocol for the  
Proposed CMC Change(s))
    - E. 완화된 보고 카테고리 제안(Proposed Reduced Reporting Category)
    - F. 기타 정보(Other Information)
  - V. 승인 받은 동등성 프로토콜의 변경(MODIFICATIONS TO AN APPROVED  
COMPARABILITY PROTOCOL)
  - VI. 승인 받은 동등성 프로토콜에 따른 CMC 변경 추진(IMPLEMENTATION OF CMC  
CHANGES ACCORDING TO AN APPROVED COMPARABILITY PROTOCOL)
  - VII. 승인 받은 동등성 프로토콜에 따라 추진한 CMC 변경의 보고(REPORTING CMC  
CHANGES MADE IN ACCORDANCE WITH AN APPROVED COMPARABILITY  
PROTOCOL)
  - VIII. 약어(LIST OF ABBREVIATIONS)
- APPENDIX - 동등성 프로토콜에 관한 질문/답변(QUESTIONS AND ANSWERS ON  
COMPARABILITY PROTOCOLS)

**Comparability Protocols for Postapproval Changes to the Chemistry, Manufacturing,  
and Controls Information in an NDA, ANDA, or BLA**  
**Guidance for Industry<sup>1</sup>**

This guidance represents the current thinking of the Food and Drug Administration (FDA or Agency) on this topic. With the exception of the discussion in section V regarding submission of certain modifications to an approved comparability protocol in a changes being effected supplement or annual report,<sup>2</sup> it does not establish any rights for any person and is not binding on FDA or the public. You can use an alternative approach if it satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations. To discuss an alternative approach, contact the FDA office responsible for this guidance as listed on the title page.

이 가이드 문서는 이 주제에 대한 FDA의 방침에 해당된다. 섹션 V에 기술된 CBE 변경 신청이나 연차 보고서 절차에 따른 승인 받은 동등성 프로토콜의 변경 신청과 관련된 부분을 제외하고, 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 final guidance is intended to assist original applicants and holders of approved new drug applications (NDAs), abbreviated new drug applications (ANDAs), and biologics license

<sup>1</sup> This guidance has been prepared by the Office of Pharmaceutical Quality (OPQ) in the Center for Drug Evaluation and Research (CDER), in cooperation with the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), at the Food and Drug Administration (FDA).

이 가이드 문서는 FDA CBER과 협력하여 CDER OPQ가 작성했다.

<sup>2</sup> This limited portion of the guidance has a binding effect on the FDA and holders of approved NDAs, ANDAs, and BLAs, pursuant to section 506A of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act), as implemented in 21 CFR 314.70 for NDAs and 601.12 for BLAs. For ANDAs, 21 CFR 314.70 is referenced in 314.97.

이 가이드 문서의 이 부분은 FD&C법 섹션 506A, 그리고 21 CFR 314.70(NDA)과 21 CFR 601.12(BLA)의 시행 규정에 따라 승인 받은 NDA, ANDA, BLA 보유자와 FDA에 구속력을 갖는다. ANDA인 경우에는 21 CFR 314.70이 314.97에 언급되어 있다.

applications (BLAs) with implementing a chemistry, manufacturing, and controls (CMC) postapproval change through the use of a comparability protocol (CP).<sup>3</sup> A CP is a comprehensive, prospectively written plan for assessing the effect of a proposed postapproval CMC change(s) on the identity, strength, quality, purity, and potency of a drug product, including a biological product (i.e., product),<sup>4</sup> as these factors may relate to the safety or effectiveness of the product (i.e., product quality).<sup>5,6</sup>

이 최종 가이드 문서는 "동등성 프로토콜(CP)"을 이용해 승인 이후 CMC 변경을 추진하는, 승인 받은 NDA, ANDA, BLA 보유자와 최초 신청업체를 지원하기 위한 것이다. CP는 승인 이후 CMC 변경이 생물학적 제품을 포함해 의약품(즉, 제품)의 안전성이나 유효성(즉, 제품

<sup>3</sup> "Comparability protocol" in this guidance is synonymous with "postapproval change management protocol (PACMP)" in the International Council for Harmonisation (ICH) guidance for industry Q12 Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management and its Annexes (May 2021) (ICH Q12).

이 가이드 문서의 "동등성 프로토콜"은 ICH 업계 가이드 문서 Q12 "의약품 라이프사이클 관리를 위한 기술과 규제 관련 고려 사항" 및 부록 문서(2021년 5월)(ICH Q12)의 "승인 이후 변경 관리 프로토콜(PACMP)"과 같은 것이다.

<sup>4</sup> For the purposes of this guidance, unless otherwise specified, references to "drugs" "drug products", and "products" include drugs approved under section 505 of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (21 U.S.C. 355) and biological products licensed under section 351 of the Public Health Service Act (42 U.S.C. 262). Also, see definitions of "drug product" and "biological product" in 21 CFR 314.3 and 600.3, respectively.

이 가이드 문서에서 별도로 정하지 않으면, "약품", "의약품", "제품"은 FD&C법 섹션 505(21 USC 355)에 따라 승인 받은 의약품과 PHS법 섹션 351(42 USC 262)에 따라 허가 받은 생물학적 제품을 의미한다. 또한 21 CFR 314.3과 600.3에 규정된 "의약품"과 "생물학적 제품"의 용어 정의를 참조한다.

<sup>5</sup> In this guidance, "product quality" refers to the identity, strength, quality, purity, and potency of a product, as these factors may relate to the safety or effectiveness of the product.

이 가이드 문서에서 "제품 품질"은 제품의 안전성 또는 유효성과 관련이 있는, 확인, 함량, 품질, 순도, 역가를 의미한다.

<sup>6</sup> See also section 506A(b) of the FD&C Act (21 U.S.C. 356a(b)) and the definitions for "assess the effects of the change" in 21 CFR 314.3 and 600.3.

FD&C법 섹션 506(A)(b)(21 USC 356a(b))와 21 CFR 314.3과 600.3의 "변경의 영향 평가"에 대한 용어 정의를 참조한다.

품질)과 관련이 있을 수 있는, 확인, 함량, 품질, 순도, 역가에 미칠 영향을 평가하기 위하여 사전에 종합적으로 작성한 계획 문서이다.

Submission of a CP in an original application or in a prior approval supplement (PAS) to an approved application allows FDA to review a description of one or more proposed CMC postapproval changes, any supporting information and analysis, including a risk assessment, a plan to implement the change(s), and, if appropriate, a proposed reduced reporting category for the change(s). Approval of the original application or a subsequent PAS containing the CP provides an agreed-upon plan to implement the specified change(s), and in many cases, a justification to report the change(s) in a reduced reporting category, contingent upon your analysis of the data from the implementation of the change(s). In many cases, submission and approval of a CP will facilitate the subsequent implementation and reporting of CMC changes, which could result in moving a product into distribution or facilitating a proactive approach to reinforcing the supply of the product sooner than if a CP were not used. The drivers for such changes include business needs, expanding markets, process improvements, potential for drug shortage, and accelerated manufacturing development that sometimes occurs with drugs eligible for expedited programs.<sup>7</sup>

최초 신청 문서에 CP를 포함시켜 제출하거나 기승인 신청 문서의 PAS에 CP를 포함시켜 제출하면, 하나 이상의 승인 이후 CMC 변경안과 근거 정보 및 분석 결과(리스크 평가 결과 포함), 변경 추진 계획, 그리고 적절한 경우에 해당 변경의 보고 카테고리 완화 방안을 FDA가 검토할 수 있다. CP가 포함된 최초 신청 문서나 PAS가 승인되면, 지정 변경의 추진

<sup>7</sup> See FDA guidance for industry Expedited Programs for Serious Conditions – Drugs and Biologics (May 2014). We update guidances periodically. To make sure you have the most recent version of a guidance, check the FDA Drugs guidance web page at <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm> or the FDA Biologics guidance page at <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/biologics-guidances>. FDA 가이드 문서 "중대 질환 대상 신속 심사 프로그램 - 의약품과 생물학적제제"(2014년 5월)를 참조한다. FDA 의약품 가이드 문서 웹페이지(<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>)나 FDA 생물학적제제 가이드 문서 페이지(<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/biologics-guidances>)에서 최신 버전의 가이드 문서를 확인하기 바란다.

계획도 승인되고 신청업체가 변경 추진 과정에서 확보한 데이터의 분석 결과에 따라 완화된 보고 카테고리를 적용해 해당 변경을 보고할 수 있다. 많은 경우에 CP 제출과 승인을 통해 CMC 변경 추진과 보고가 효율화되어, CP를 사용하지 않는 경우와 비교해 제품을 더 신속하게 출하하거나 제품 공급을 선제적으로 강화하는 것이 가능할 것이다. 비즈니스 측면의 필요, 시장 확대, 공정 개선, 의약품 공급 부족 가능성, 가속 제조 개발(신속 허가 심사 프로그램 대상 의약품인 경우) 등에 따라 이와 같은 변경이 추진될 수 있다.

This guidance recommends a framework to promote innovation and continuous improvement in the manufacturing of quality products by encouraging you to employ:

이 가이드 문서는 다음 항목을 채택하여 고품질의 제품 제조를 위한 혁신과 지속적 개선을 촉진하는 프레임워크를 권장한다.

- Effective use of knowledge and understanding of the product and manufacturing process  
제품과 제조 공정에 대한 지식과 이해의 효과적인 활용
- Risk management activities over the life cycle of a product  
제품 라이프사이클 전반에 걸친 리스크 관리 활동
- An effective pharmaceutical quality system  
효과적인 제약 품질 시스템

This guidance applies to CPs submitted in NDAs, ANDAs, BLAs, and supplements to these applications regulated by the Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). However, this guidance is not applicable to blood and blood components; biological products that also meet the definition of a device in section 201(h) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act); or human cells, tissues, or cellular or tissue-based products (HCT/Ps) regulated solely under section 361 of the Public Health Service Act and 21 CFR part 1271. Recommendations for the use of CPs by manufacturers of licensed blood and blood components are included in a separate FDA guidance for industry on Changes to an Approved Application: Biological Products: Human Blood and Blood Components Intended for Transfusion or for Further Manufacture (December 2014). The scope of this guidance does not include animal drugs.

이 가이드 문서는 CDER과 CBER이 규제하는 NDA, ANDA, BLA, 그리고 이들 문서의 변경 신청 문서에 포함시켜 제출하는 CP에 적용된다. 혈액 및 혈액 성분, FD&C법 섹션 201(h)의

의료기기 정의에도 부합하는 생물학적 제품, 또는 PHS법 섹션 361과 21 CFR 파트 1271에 의해 규제되는 HCT/P에는 이 가이드 문서가 적용되지 않는다. 허가 받은 혈액 및 혈액 성분 제조업체의 CP 활용에 대한 권고 사항은 별도 FDA 가이드 문서 "승인 받은 신청 문서의 변경: 생물학적 제품: 수혈 또는 추가 제조 용도의 사람 혈액 및 혈액 성분"(2014년 12월)을 참조한다. 이 가이드 문서의 적용 범위에 동물 의약품이 포함되지 않는다.

This guidance incorporates the modern regulatory concepts stated in FDA's guidance for industry on PAT—A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance (September 2004),<sup>8</sup> the Pharmaceutical Quality for the 21st Century—A Risk Based Approach,<sup>9</sup> the Critical Path Initiative,<sup>10</sup> and the quality-by-design principles described in the International Conference for Harmonisation (ICH) guidance for industry Q8(R2) Pharmaceutical Development (November 2009) (ICH Q8(R2)). These principles are also incorporated in the following ICH guidances: Q9 Quality Risk Management (June 2006) (ICH Q9), Q10 Pharmaceutical Quality System (April 2009) (ICH Q10), Q11 Development and Manufacture of Drug Substances (November 2012) (ICH Q11), and Q12 Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management and its Annexes (May 2021) (ICH Q12).

이 가이드 문서는 FDA 가이드 문서인 "PAT - 혁신적인 의약품 개발, 제조, 품질 보증을 위한 프레임워크"(2004년 9월), "21세기 의약품 품질 - 리스크 기반 방식", "CPI"에 언급된 최신 규제 개념과 ICH 가이드 문서 Q8(R2) "의약품 개발"(2009년 11월)(ICH Q8(R2))에 기술된 QbD 원칙을 통합하여 설명한다. 이 원칙은 ICH 가이드 문서 Q9 "품질 리스크 관리"(2006년 6월)(ICH Q9), Q10 "제약 품질 시스템"(2009년 4월)(ICH Q10), Q11 "원료의약품 개발 및 제조"(2012년 11월)(ICH Q11), Q12 "의약품 라이프사이클 관리를 위한 기술과 규제 관련

<sup>8</sup> This guidance is intended to provide recommendations for flexible approaches to implementation of advanced control approaches. In addition to the PAT guidance cited above, information about implementing PAT can be found in Questions and Answers on Current Good Manufacturing Practices – Production and Process Controls (September 2013).

이 가이드 문서는 최신 관리 방식을 구축하는 유연한 방법을 제시하기 위한 것이다. 위에서 언급한 PAT 가이드 문서 이외에도, PAT 구축에 관한 정보는 "CGMP Q&A - 생산 및 공정 관리"(2013년 9월)를 참조한다.

<sup>9</sup> See <https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/pharmaceutical-quality-21st-century-risk-based-approach-progress-report>.

<sup>10</sup> See <http://www.fda.gov/scienceresearch/specialtopics/criticalpathinitiative/default.htm>.



고려 사항" 및 부록 문서(2021년 5월)(ICH Q12)에도 통합되었다.

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

일반적으로 FDA의 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 의미는 아니다.

An exception to that framework derives from section 506A of the FD&C Act, as implemented in 21 CFR 314.70 and 601.12. Accordingly, insofar as this guidance sets forth that certain modifications to an approved CP must be submitted in a changes being effected supplement or annual report for a less burdensome reporting category than a PAS, portions of this document are not subject to the usual restriction in the above paragraph or in FDA's good guidance practice regulations that guidances not establish legally enforceable responsibilities. See 21 CFR 10.115(d). Therefore, to the extent that section V of this guidance sets forth that certain modifications to an approved CP must be submitted in a changes being effected supplement or annual report rather than a PAS, it has a binding effect, as indicated by the use of the words must, shall, or required.<sup>11</sup>

FD&C법 섹션 506A, 그리고 21 CFR 314.70과 21 CFR 601.12의 시행 규정에 해당되는 부분은 예외이다. 그러므로 PAS보다 부담이 적은 보고 카테고리인 경우에 승인 받은 CP의 일부 변경 신청서를 CBE 변경 신청이나 연차 보고서 절차에 따라 제출해야 한다고 이 가이드 문서에 규정되어 있다면, 가이드 문서가 법적 강제성을 갖지 않는다는 FDA의 우수 가이드 문서 관리 규정이나 상기 단락에 따른 통상적인 제한 기준이 이 문서의 관련 부분에 적용되지 않는다. 21 CFR 10.115(d)를 참조한다. 그러므로 기승인 CP의 일부 변경 신청 문서를 PAS보다 CBE 변경 신청이나 연차 보고서 절차에 따라 제출해야 한다고 이 가이드 문서의 섹션 V에 규정된 경우, 사용하는 단어(must, shall, required)가 의미하는 바와 같이 구속력을 갖는다.

<sup>11</sup> See footnote 2.  
각주 2 참조.

## II. 배경(BACKGROUND)

You are responsible for validating the effects of any postapproval manufacturing change on the identity, strength, quality, purity, and potency of the drug as these factors may relate to the safety or effectiveness of the drug before distribution of the drug made with the change.<sup>12</sup> You must notify FDA of a change to the conditions established in an approved application in accordance with the regulatory requirements outlined in 21 CFR 314.70 or 601.12. In those regulations, postapproval CMC changes to the conditions established in approved applications are categorized into one of three reporting categories depending on whether the change(s) has a substantial, moderate, or minimal potential to have an adverse effect on the identity, strength, quality, purity, or potency of the product as these factors may relate to the safety or effectiveness of the product.<sup>13</sup> If a change has a substantial potential to have an adverse effect on the identity, strength, quality, purity, or potency of the product as these factors may relate to the safety or effectiveness of the product (a major change), you must submit and receive FDA approval of a PAS before the product made with the manufacturing change is distributed in accordance with 21 CFR 314.70(b) or 601.12(b). If a change has a moderate potential to have an adverse effect on the identity, strength, quality, purity, or potency of the product, as these factors may relate to the safety or effectiveness of the product (a moderate change), you must submit a supplement at least 30 days before the product is distributed (a changes

<sup>12</sup> See section 506A of the FD&C Act (21 USC 356a), 21 CFR 314.70, and 601.12. A holder of an approved application under section 505 of the FD&C Act (21 USC 355) must assess the effects of the change before distributing a drug product made with a manufacturing change (see 21 CFR 314.70(a)(2)). For biological products, an applicant is required to demonstrate through appropriate validation and/or other clinical and/or nonclinical laboratory studies the lack of adverse effect of the change on the identity, strength, quality, purity, or potency of the product as they may relate to the safety or effectiveness of the product (see 21 CFR 601.12(a)(2)).

FD&C법 섹션 506A(21 USC 356a), 21 CFR 314.70, 601.12 참조. FD&C법 섹션 505(21 USC 355)에 따른 기승인 신청 문서 보유자는, 제조 변경 이후 제조된 의약품의 출하에 앞서 변경의 영향을 평가해야 한다(21 CFR 314.70(a)(2)). 생물학적 제품인 경우에 신청업체는 적절한 밸리데이션 및/또는 기타 임상 및/또는 비임상 시험을 통해, 제품의 안전성 또는 유효성과 관련이 있을 수 있는 확인, 함량, 품질, 순도 또는 역가에 변경이 부정적인 영향을 미치지 않음을 증명해야 한다(21 CFR 601.12(a)(2)).

<sup>13</sup> See 21 CFR 314.70 and 601.12.

being effected in 30 days (CBE-30) supplement) or, in some cases, begin distribution upon receipt by FDA of a supplement for the change (CBE-0 supplement) in accordance with 21 CFR 314.70(c) or 601.12(c). If a change has a minimal potential to have an adverse effect on the identity, strength, quality, purity, or potency of the product, as these factors may relate to the safety or effectiveness of the product (a minor change), you may proceed with the change, but must notify FDA of the change in the next annual report in accordance with 21 CFR 314.81 and 314.70(d) or 601.12(d), as applicable.

신청업체는 변경 이후 제조한 제품의 유통에 앞서, 의약품의 안전성이나 유효성과 관련이 있는 확인, 함량, 품질, 순도, 역가에 승인 이후 제조 변경이 미치는 영향을 밸리데이션할 책임이 있다. 21 CFR 314.70이나 601.12의 규제 기준에 따라, 승인 받은 신청 문서에 설정된 조건의 변경을 FDA에 신고해야 한다. 또한 이 규정에서는 승인 받은 신청 문서에 설정된 조건의 승인 이후 CMC 변경을, 3개 보고 카테고리 가운데 하나로 분류한다. 제품의 안전성 또는 유효성과 관련이 있는 확인, 함량, 품질, 순도 또는 역가에 변경이 부정적 영향을 미칠 가능성의 수준(상당한 가능성, 중간 정도의 가능성, 최소 수준의 가능성)에 따라 카테고리를 나눈다. 제품의 안전성이나 유효성과 관련된 확인, 함량, 품질, 순도 또는 역가에 부정적인 영향을 미칠 상당한 가능성이 있는 변경인 경우(중요 변경), 21 CFR 314.70(b)나 601.12(b)에 따라 제조 변경 이후 제조한 제품의 유통에 앞서 FDA에 PAS를 제출하여 승인을 받아야 한다. 의약품의 안전성이나 유효성과 관련된 확인, 함량, 품질, 순도 또는 역가에 부정적인 영향을 미칠 가능성이 중간 정도인 변경인 경우(중등 변경), 21 CFR 314.70(c)나 601.12(c)에 따라 제품 유통에 앞서 최소 30일 전까지 변경 신청 문서를 제출하거나(CBE-30 변경 신청), 해당 변경에 대한 변경 신청 문서를 FDA가 접수하는 시점에 유통을 시작한다(CBE-0 변경 신청). 의약품의 안전성이나 유효성과 관련된 확인, 함량, 품질, 순도 또는 역가에 부정적인 영향을 미칠 가능성이 최소 수준인 변경은(경미 변경), 변경을 진행할 수 있으나 21 CFR 314.81와 314.70(d) 또는 21 CFR 601.12(d)에 따라 다음 연차 보고서에 변경 사항을 기술하여 FDA에 신고해야 한다.

The regulations also provide for comparability protocols as an option for managing postapproval manufacturing changes in accordance with 21 CFR 314.70(e) or 601.12(e).<sup>14</sup> Such protocols can be submitted in an original application or can be submitted in a PAS.<sup>15</sup>

또한 21 CFR 314.70(e) 또는 601.12(e)에 따라 승인 이후 제조 변경 관리에 동등성

<sup>14</sup> Note that manufacture includes testing and other quality control procedures (see 21 CFR 207.1, 210.3, and 600.3).

제조는 시험과 기타 품질 관리 절차를 포함한다(21 CFR 207.1, 210.3, 600.3 참조).

<sup>15</sup> See 21 CFR 314.70(e) and 601.12(e); see also ICH Q12.

프로토콜을 활용하는 방법이 규정에 제시되어 있다. CP를 최초 신청 문서나 PAS에 포함시켜 제출할 수 있다.

Regardless of the type of change, the methods used in, and the facilities and controls used for, the manufacture, processing, packing, or holding of a product, including packaging and labeling operations, testing, and quality control of products, must comply with current good manufacturing practice (CGMP).<sup>16</sup> CGMP provides for the implementation of oversight and controls over the manufacture of products to ensure quality, including managing the risk of and establishing the safety of raw materials, materials used in the manufacturing of drugs, and finished products. All manufacturing changes must be reviewed and approved by the quality control unit.<sup>17</sup> Written records required as per CGMP regulations must be maintained so that the data therein can be used for evaluating, at least annually, the quality standards of each product to determine the need for changes in product specifications or manufacturing or control procedures.<sup>18</sup> Other FDA and ICH guidances also discuss assessing and reporting

<sup>16</sup> See sections 501 and 704 of the FD&C Act (21 U.S.C. 351 and 21 U.S.C. 374), and 21 CFR parts 210, 211, 212, and 600-680. The CGMP regulations for finished pharmaceuticals, at 21 CFR parts 210 and 211, and the biological product regulations at 21 CFR parts 600-680 set the regulatory standard for manufacturing and quality control (note that 21 CFR parts 210 and 211 also apply to licensed biological products that are regulated as drugs under the FD&C Act). Additionally, 21 CFR part 212 sets forth CGMP regulations governing positron emission tomography drugs.

FD&C법 섹션 501과 704(21 U.S.C. 351, 21 U.S.C. 374), 그리고 21 CFR 파트 210, 211, 212, 600-680를 참조한다. 완제의약품 CGMP 규정(21 CFR 파트 210과 211), 그리고 생물학적제제 규정(21 CFR 파트 600-680)에 제조 및 품질 관리 규제 기준이 설정되어 있다(21 CFR 파트 210과 211은 FD&C법에 따라 의약품으로 규제되는 허가 받은 생물학적 제품에도 적용된다). 이외에도 PET 의약품에 관한 CGMP 규정이 21 CFR 파트 212에 설정되어 있다.

<sup>17</sup> See 21 CFR 211.100(a) and 211.160(a).

<sup>18</sup> See 21 CFR 211.180(e). For recommendations on active pharmaceutical ingredient CGMP, see ICH guidance for industry Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients (September 2016) (ICH Q7). For recommendations regarding an effective quality management system see ICH Q10.

21 CFR.180(e) 참조. API CGMP 기준은 ICH Q7 "API GMP 가이드"(2016년 9월)(ICH Q7)을 참조한다. 효과적인 품질 경영 시스템에 대한 권고 기준은 ICH Q10을 참조한다.

of CMC postapproval changes<sup>19</sup> and CGMP.<sup>20</sup> You should refer to them in addition to this

<sup>19</sup> For example, see FDA guidances Changes to an Approved NDA or ANDA (April 2004); Changes to an Approved Application for Specified Biotechnology and Specified Synthetic Biological Products (July 1997); Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation (SUPAC-IR) (November 1995); Modified Release Solid Oral Dosage Forms, Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Dissolution Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation (SUPAC-MR) (September 1997); Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics (July 2015); Nonsterile Semisolid Dosage Forms, Scale-Up and Post Approval Changes: Chemistry Manufacturing and Controls; In Vitro Release Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation (SUPAC-SS) (May 1997); SUPAC: Manufacturing Equipment Addendum (December 2014); Demonstration of Comparability of Human Biological Products, Including Therapeutic Biotechnology-derived Products (April 1996); ICH guidance Q5E Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process (ICH Q5E), and Chemistry, Manufacturing, and Controls Changes to an Approved Application: Certain Biological Products (June 2021). See also FDA draft guidance Postapproval Changes to Drug Substances (September 2018); when final, this guidance will represent FDA's current thinking on the topics therein.

예를 들어 "승인 받은 NDA 또는 ANDA의 변경"(2004년 4월), "지정 생물 공학 제품과 지정 합성 생물학적 제품의 승인 받은 신청 문서 변경"(1997년 7월), "신속 방출 내용 고형 제제: 스케일업과 승인 이후 변경: CMC, 체외 용출 시험, 체내 생물학적동등성 문서(SUPAC-IR)"(1995년 11월), "변형 방출 내용 고형 제제: 스케일업과 승인 이후 변경: CMC: 체외 용출 시험과 체내 생물학적동등성 문서(SUPAC-MR)"(1997년 9월), "의약품과 생물학적제제의 분석 절차와 시험법 밸리데이션"(2015년 7월), "비무균 반고형 제제, 스케일업과 승인 이후 변경: CMC: 체외 방출 시험과 체내 생물학적 동등성 문서(SUPAC-SS)"(1997년 5월), "SUPAC: 제조 설비 추가"(2014년 12월), "생명 공학 유래 치료제를 포함해 사람 생물학적 제품의 동등성 증명"(1996년 4월), ICH 가이드 문서 Q5E "제조 공정 변경 대상 생물 공학적/생물학적 제품의 동등성"(ICH Q5E), "승인 받은 신청 문서의 CMC 변경: 특정 생물학적 제품"(2021년 6월)을 참조한다. 또한 FDA 가이드 문서 초안 "원료의약품의 승인 이후 변경"(2018년 9월)을 참조한다(최종 문서가 나오면, 이 문서는 이 주제에 대한 FDA의 방침에 해당된다).

<sup>20</sup> For example, see ICH Q7 and ICH Q10.

guidance when planning to make CMC postapproval changes.

변경의 종류에 상관없이, 제품 포장 및 라벨링 작업과 시험, 품질 관리를 포함해, 제품 제조, 가공, 포장, 보관을 위한 방법과 시설, 관리 대책은 CGMP 기준에 부합해야 한다. 원료, 의약품 제조에 사용되는 물품, 완제품의 안전성 확립과 리스크 관리를 포함하여, 품질 보증을 위한 의약품 제조 관리/감독에 관한 기준이 CGMP에 규정되어 있다. 모든 제조 변경을 QCU가 검토하고 승인한다. 그리고 각 제품의 품질 표준을 최소 연 1회 평가하여 제품 규격이나 제조 또는 관리 절차의 변경 필요성을 결정하는데 데이터를 활용할 수 있도록, CGMP 규정에서 요구하는 기록 문서를 구비해야 한다. 다른 FDA 및 ICH 가이드 문서에도 CGMP 기준과 승인 이후 CMC 변경 평가 및 보고에 관한 기준이 제시되어 있다. 승인 이후 CMC 변경을 계획할 때는, 이 가이드 문서 이외에도 다른 관련 가이드 문서도 참조한다.

### III. 개요(OVERVIEW)

A CP describes the specific tests and studies to be performed and the acceptance criteria to be achieved to demonstrate the lack of adverse effect of one or more proposed CMC changes on product quality.<sup>21</sup> A CP should also include the analytical procedures to be used or reference thereto.<sup>22</sup>

CP는 하나 이상의 CMC 변경이 제품 품질에 부정적인 영향을 미치지 않음을 증명하기 위하여 실시할 특정 시험과 실험, 그리고 허용 기준을 기술한 문서이다. 이때 적용할 분석 절차나 관련 참고 정보도 CP에 포함시킨다.

As noted above, a CP can be submitted in an original application or can be submitted in a PAS. A PAS containing the CP must be approved by FDA before the proposed changes are implemented, as outlined in the protocol, and the product is distributed in accordance with

<sup>21</sup> See 21 CFR 314.70(e) and 601.12(e). We note that CMC changes covered by a CP may reflect appropriate product quality improvements, process improvements, variability reduction, innovations, and pharmaceutical quality system enhancements (see ICH Q10). 21 CFR 314.70(e)와 601.12(e) 참조. CP 대상 CMC 변경은 적절한 제품 품질 개선, 공정 개선, 편차 감소, 혁신, 제약 품질 시스템 개선에 따른 것일 수 있다(ICH Q10 참조).

<sup>22</sup> Analytical procedures that you have previously submitted can be incorporated into a CP by reference to your application (see 21 CFR 314.50(g)(1)).

분석 절차에 관한 정보를 이미 제출했다면, 해당 신청 문서에 대한 참조 정보를 CP에 기술할 수 있다(21 CFR 314.50(g)(1) 참조).



the approved reporting category (see 21 CFR 314.70(e) and 601.12(e)). A CP can be for a one-time change(s), or be used repeatedly for a specified type of change over the life cycle of a product. A CP can also be submitted to cover an identical change(s) that affects multiple applications (e.g., grouped supplements, trans-BLA).<sup>23</sup>

앞서 설명한 바와 같이, 최초 판매 허가 신청 문서에 CP를 포함시켜 제출하거나, PAS에 포함시켜 제출할 수 있다. CP에 기술된 바에 따라 변경을 추진하고 승인 받은 보고 카테고리에 따라 해당 제품을 유통하기 전에, CP가 포함된 PAS를 FDA가 승인해야 한다(21 CFR 314.70(e), 601.12(e) 참조). CP를 일회성으로 특정 변경에 적용하거나, 제품 라이프사이클 동안 지정 유형의 변경에 반복해서 적용할 수 있다. 또한 여러 신청 문서에 영향을 미치는 동일한 변경에 대하여 하나의 CP를 제출하는 것도 가능하다(예, 그룹화 변경 신청, 트랜스-BLA).

A CP can be useful in providing predictability for the implementation of future changes to an approved product, including its manufacturing process. By delineating the specific approach to be used to evaluate one or more future changes and the rationale for that approach, you can gain FDA's approval of the plan well in advance of the need to implement the change(s). This can facilitate a more efficient process for both applicants' submissions and FDA's review. In addition, depending on the extent of available knowledge regarding the product and process, the associated risk of the proposed change(s), and the suitability of the control strategy in effect, FDA may be able to approve a protocol that justifies reporting certain changes in a manner not requiring approval from FDA prior to distribution of a product produced with the change (i.e., a CBE-30 supplement, CBE-0 supplement, or an annual report). 제조 공정을 포함해 승인 받은 제품에 대해 앞으로 추진할 변경과 관련하여 예측성을 확보하는데 CP가 유용할 수 있다. 하나 이상의 미래 변경을 평가하는데 적용할 방법을 구체적으로 설명하고 그 방법의 근거를 기술함으로써, 변경을 추진할 필요가 생기기 전에 변경 추진 계획에 대한 FDA의 승인을 미리 확보할 수 있다. 그에 따라 신청업체 입장에서는 규제 기관에 변경 문서를 제출하는 절차가 효율화되고, FDA 입장에서는 심사 절차를 더 효율적으로 운영할 수 있다. 이외에도 제품과 공정에 대한 가용 지식의 정도, 예정 변경과 관련된 리스크, 시행 중인 관리 전략의 적합성에 따라 FDA가 프로토콜을 승인할 수 있으며, 이 경우에 변경 조건에서 생산된 제품의 유통에 앞서 FDA 승인을 받을

<sup>23</sup> CDER and CBER refer to an identical change(s) that affects multiple applications as grouped supplements and trans-BLA, respectively; see Appendix for further details.

여러 신청 문서에 영향을 미치는 동일한 변경을 CDER과 CBER은 각기 그룹화 변경 신청과 트랜스-BLA로 부른다. 자세한 사항은 첨부 참조.

필요가 없는 변경 보고 절차를 적용할 수 있다(예, CBE-30 변경 신청, CBE-0 변경 신청, 또는 연차 보고서).

FDA recommends that you consider a CP submission that proposes a reduced reporting category for particular changes only if you have a sufficient understanding of the product and manufacturing process to assess the risks associated with implementing the proposed change. Such understanding should be derived from one or more of the following, as appropriate: 제품과 제조 공정에 대하여 충분한 이해를 갖추고 예정 변경의 추진과 관련된 리스크를 평가한 경우에만, 특정 변경에 대하여 완화된 보고 카테고리를 제안하는 CP 제출을 고려한다.

- Prior knowledge (public domain or internally documented)<sup>24</sup>  
선행 지식(공적 영역 또는 내부 문서)
- Development of the drug substance and its manufacturing process<sup>25</sup>  
원료의약품과 원료의약품 제조 공정 개발
- Pharmaceutical development (development of the product and its manufacturing process)<sup>26</sup>  
의약품 개발(제품 및 제조 공정 개발)

<sup>24</sup> Prior knowledge can include established chemical, biological and engineering principles, scientific and technical literature, and applied manufacturing experience. For example, prior knowledge can include relevant knowledge and experience gained from using platform technology. Prior knowledge can be used at the beginning of development and iteratively updated with development data (including data from nonclinical and clinical studies) during the life cycle of the product. See ICH Q8(R2), ICH Q10, and ICH Q11. 화학적 원리, 생물학적 원리, 엔지니어링 원리, 과학/기술 문헌, 제조 경험 등이 선행 지식에 포함될 수 있다. 예를 들어 플랫폼 기술을 이용해 획득한 관련 지식과 경험도 선행 지식에 포함된다. 개발 시작 시점에 선행 지식을 활용할 수 있으며, 제품 라이프사이클 동안 개발 데이터(비임상과 임상 시험 데이터 포함)가 축적됨에 따라 반복해서 업데이트한다. ICH Q8(R2), ICH Q10, ICH Q11 참조.

<sup>25</sup> See, e.g., ICH Q11.

<sup>26</sup> See, e.g., ICH Q8(R2).



- Process validation activities that include process design, process qualification, and continued process verification<sup>27</sup>  
공정 밸리데이션 활동: 공정 디자인, 공정 적격성평가, 지속적 공정 베리피케이션 포함
- Quality risk management activities<sup>28</sup>  
품질 리스크 관리 활동
- Studies conducted at less than commercial scale to gain an increased understanding of the effects of the change(s) on product quality<sup>29</sup>  
변경이 제품 품질에 미치는 영향에 대한 이해를 확보하기 위해, 상업적 스케일보다 작은 규모에서 실시한 실험

Seeking approval of a CP as part of the original application may facilitate your ability to prospectively plan to optimize the manufacturing process or otherwise adjust the control strategy rapidly and predictably in the immediate postapproval period as manufacturing experience is gained. If the product and process understanding available at the time of the original application approval is not sufficient to support the risk assessment for future changes, a CP can also be submitted in a PAS once additional commercial manufacturing experience is gained. In general, as part of its assessment of a CP and a proposed reduced reporting category, FDA intends to take into consideration the type of change and its associated potential risks, the extent of your available product and process understanding, the suitability of the control strategy, and the nature and extent of the tests and studies planned, including the acceptance criteria to be achieved, to support the change.

최초 신청 문서에 포함시켜 CP를 제출하고 승인을 받으면, 승인 이후에 제조 경험이 축적되면서 제조 공정 최적화나 관리 전략 조정 계획을 신속하고 예측 가능하게 미리 수립할 수 있다. 최초 신청 승인 단계에서 활용 가능한 제품과 공정 이해가 미래 변경의 리스크 평가를 뒷받침하기에 충분하지 않으면, 상업적 제조 경험이 축적된 다음에 PAS로 CP를 제출할 수 있다. 일반적으로 FDA는 변경 유형과 관련 잠재 리스크, 신청업체의

<sup>27</sup> See, e.g., FDA guidance for industry Process Validation: General Principles and Practices (January 2011).

FDA 가이드 문서 "공정 밸리데이션: 일반 원칙과 실무"(2011년 1월) 참조.

<sup>28</sup> See, e.g., ICH Q9.

<sup>29</sup> For example, studies performed at pilot scale or laboratory scale.

예를 들어 파일럿 스케일이나 실험실 스케일에서 실시하는 실험.

공정/제품 이해 수준, 관리 전략의 적합성, 변경을 뒷받침하기 위한 실험/시험의 특성과 정도(허용 기준 포함)를 고려하여, CP와 완화 보고 카테고리 신청을 평가한다.

When you submit a CP to FDA, we recommend that the CP include a descriptive title, version number, and date for tracking purposes, and that you submit the CP in Module 3, section 3.2.R Regional Information.<sup>30</sup> For an original application, the cover letter should note that one or more CPs has been included in the submission; for a PAS containing a CP, you should note in the cover letter that the subject of the submission is a "Comparability Protocol."

CP를 FDA에 제출할 때는, 추적 관리 목적으로 제목, 버전 번호, 일자를 기재하고 모듈 3의 섹션 3.2.R "지역별 정보"에 CP를 포함시켜 제출할 것을 권고한다. 최초 신청인 경우에 하나 이상의 CP가 신청 문서에 포함되었음을 표지 서신에 기재한다. CP를 포함하는 PAS인 경우에는 제출 사유가 "동등성 프로토콜"이라고 표지 서신에 기재한다.

Once approved by FDA, a submission containing a CP provides an agreed-upon plan for you to perform the specified activities in the CP and implement the proposed change(s), and in many cases, a justification to report the change(s) using a reduced reporting category, contingent upon your analysis of the data from the implementation of the change(s). Notification of the change(s) using the reporting category specified in the approved CP submission is appropriate if all of the predefined acceptance criteria for success in the approved CP have been achieved. If the activities specified in the approved CP are not performed or if the predefined acceptance criteria for success are not achieved, then any reduced reporting category is not justified. In the latter case, the change(s), if pursued, must be reported in accordance with 21 CFR 314.70 or 601.12 and should follow applicable FDA guidances addressing postapproval changes.<sup>31</sup>

CP가 포함된 신청 문서를 FDA가 승인하면, CP에 기술된 지정 활동을 실시하고 예정 변경을

<sup>30</sup> See ICH guidance for industry The CTD — Quality (August 2001) (ICH M4Q).

<sup>31</sup> See guidances on postapproval changes listed in footnote 19. If an assessment indicates that a change has adversely affected product quality, FDA recommends that the change be submitted in a PAS regardless of the recommended reporting category for the change (see FDA guidance for industry Changes to an Approved NDA or ANDA (April 2004)).

각주 19의 승인 이후 변경 관련 가이드 문서를 참조한다. 변경이 제품 품질에 부정적인 영향을 준다는 평가 결과가 나오면, 해당 변경의 권장 보고 카테고리가 무엇이건, PAS로 제출할 것을 권고한다(FDA 가이드 문서 "승인 받은 NDA 또는 ANDA의 변경"(2004년 4월) 참조).

추진할 수 있는 합의된 계획을 확보하게 되고, 변경 추진 과정에서 확보한 데이터의 분석 결과에 따라 완화된 보고 카테고리를 적용해 해당 변경을 보고할 수 있다. 승인 받은 CP에 지정된 모든 허용 기준이 충족되면, 승인 받은 CP에 규정된 보고 카테고리에 따라 변경을 신고한다. 승인 받은 CP에 지정된 활동을 하지 않거나 지정 허용 기준이 충족되지 않으면, 완화된 보고 카테고리를 적용할 수 없다. 이 경우에는 21 CFR 314.70이나 601.12에 따라 변경을 보고하며, 승인 이후 변경에 관한 FDA 가이드 문서를 따라야 한다.

Many types of CMC changes in the drug substance, product, production process, quality controls, equipment or facilities that would ordinarily require a PAS or other postapproval supplement can be addressed in a CP submission. However, certain changes are considered not suitable for a CP because they would likely result in an unacceptably high or uncertain risk to product quality (e.g., changes that would need supportive data derived from a nonclinical safety, pharmacokinetic/pharmacodynamic, or clinical safety or efficacy study to assess the effects of the change). See the Appendix for questions and answers on using CPs for making postapproval CMC changes, including examples of changes that are considered suitable or not suitable for a CP.

원료의약품, 제품, 생산 공정, 품질 관리, 설비 또는 시설 등 통상적으로 PAS나 기타 승인 이후 변경 절차가 적용되는 많은 종류의 CMC 변경을 CP로 처리할 수 있다. 하지만 제품 품질에 대한 리스크가 수용 불가능한 정도로 크거나 확실하지 않아, CP에 적합하지 않은 변경도 있다(예, 변경의 영향을 평가하기 위해 비임상 안전성, PK/PD 시험 또는 임상 안전성 또는 유효성 시험을 실시하고 근거 데이터를 확보할 필요가 있는 변경). CP에 적합하다고 판단되는 변경이나 그렇지 않은 변경의 예를 포함하여, 승인 이후 CMC 변경을 위해 CP를 활용하는 것에 대한 질문/답변이 첨부에 정리되어 있다.

#### **IV. 동등성 프로토콜 - 권장 작성 방법(COMPARABILITY PROTOCOL SUBMISSION — CONTENT RECOMMENDATIONS)**

The CP submission should provide a comprehensive, detailed plan for the implementation of a proposed change(s) and should include the information described below. FDA uses this information to assess whether the outcomes of any proposed test or study would or would not support the specified future change(s). Such information should be sufficient to merit the proposed reduced reporting category for the implementation of the change(s).

예정 변경의 추진을 위한 종합적이고 구체적인 계획을 CP 문서에 기술하며, 아래 정보를 포함하여 CP를 작성한다. FDA는 이 정보를 바탕으로 예정 시험 또는 실험 결과가 미래의

지정 변경을 뒷받침할 수 있을지 평가한다. 이 정보는 변경 추진에 완화된 보고 카테고리를 적용할 수 있다고 판단하기에 충분해야 한다.

#### **A. 요약(Summary)**

FDA recommends that you provide a summary of the CP submission using tabular (e.g., a list of tests and studies, analytical procedures, and acceptance criteria), narrative, and/or graphic presentations, as appropriate. The summary should include a brief overview of the following: 표(예, 시험/실험 항목 리스트, 분석 절차, 허용 기준), 설명 및/또는 그래픽 자료 등 적절한 방식으로 CP의 주요 사항을 요약해 기술할 것을 권고한다. 이때 다음 사항을 간략히 기술한다.

- A description of and rationale for the proposed CMC change(s)  
예정 CMC 변경에 대한 설명과 근거
- Supporting information and analysis  
근거 정보와 분석 자료
- Comparability protocol for the proposed change(s)  
예정 변경에 대한 동등성 프로토콜
- Proposed reduced reporting category  
완화된 보고 카테고리 제안
- Other information  
기타 정보

The remainder of the CP submission should provide the detailed information as described in sections B through F below.

아래 섹션 B부터 F에 해당되는 정보를 CP 제출 문서에 자세히 기술한다.

#### **B. 예정 CMC 변경에 대한 설명과 근거(Description of and Rationale for the Proposed CMC Change(s))**

The proposed change(s) should be described in sufficient detail to enable FDA to evaluate the relevance and adequacy of the CP. FDA recommends that you include information on the basis and rationale for the change(s), where applicable.

예정 변경 사항을 충분히 자세히 기술하여, FDA가 CP의 적절성과 관련성을 평가할 수 있도록 한다. 해당되는 경우에는 변경의 토대와 근거에 관한 정보도 포함시킬 것을 권장한다.

### **C. 근거 정보와 분석 자료(Supporting Information and Analysis)**

Supporting information submitted with the CP should demonstrate your understanding of those aspects of the product, manufacturing process, risk, and control strategy that are relevant to the proposed change(s).

제품, 제조 공정, 리스크, 관리 전략 가운데 예정 변경과 관련이 있는 부분에 대한 이해를 증명할 수 있는 근거 정보를 CP에 기술하여 제출한다.

The supporting information should include the following, as applicable:

근거 정보는 다음과 같다.

- Prior knowledge<sup>32</sup> used to justify the proposed CMC change(s)  
예정 CMC 변경의 타당성을 증명하는 선행 지식.
- A summary of the risk assessment of the proposed change(s)  
예정 변경의 리스크 평가 결과 요약

The risk assessment should identify the potential effects of the change(s) on product quality.<sup>33</sup> The extent of the risk assessment should be commensurate with the level of risk associated with the proposed change(s). If multiple changes are proposed for

<sup>32</sup> See footnote 24 regarding prior knowledge.  
선행 지식은 각주 24 참조.

<sup>33</sup> A number of different approaches can be taken to perform risk assessments of the potential effects of the change(s) on product quality (see ICH Q8(R2), ICH Q9, and ICH Q11 for more information on possible approaches).  
변경이 제품 품질에 미칠 영향에 대한 리스크 평가를 여러 가지 방식으로 실행할 수 있다(여러 가지 방식에 대한 자세한 정보는 ICH Q8(R2), ICH Q9, ICH Q11 참조).

simultaneous implementation or if a specified type of change will be made repeatedly over the life cycle of the product, the risk assessment should also address the potential for cumulative effects of these changes on product quality.

리스크 평가를 통해 변경이 제품 품질에 미칠 영향을 파악한다. 리스크 평가 수준은 예정 변경과 관련된 리스크 수준에 비례하여 정한다. 여러 변경을 동시에 추진하거나 특정 유형의 변경을 제품 라이프사이클 동안 반복해서 진행하고자 한다면, 이러한 변경이 제품 품질에 미칠 누적 영향도 리스크 평가 시에 검토한다.

- Information from development of the drug substance and its manufacturing process and/or pharmaceutical development that contributes to the scientific and technological understanding of a proposed change(s) and its predicted effects on product quality.

예정 변경 사항과 이 변경이 제품 품질에 미칠 예상 영향에 관한 과학적/기술적 이해에 기여하는, 원료의약품과 원료의약품 제조 공정 개발 및/또는 의약품 개발 과정에서 확보한 정보.

Development batches used to support the CP should be described according to batch size or scale, site, date of manufacture, route and/or process used, and intended purpose. CP를 뒷받침하는 개발 배치에 관한 정보를 배치 규모 또는 스케일, 제조소, 제조 일자, 경로 및/또는 공정, 예정 목적 등으로 정리하여 기술한다.

- Any studies conducted to gain an increased understanding of the proposed change(s) and the predicted effects on product quality.

예정 변경과 제품 품질에 미칠 예상 영향에 대한 이해를 강화하기 위한 실험.

For example, studies at less than commercial scale (e.g., mechanistic evaluations, design of experiments, modeling, simulations) to identify the relationship between material attributes and process parameters to product quality attributes can be used to gain such an understanding. Also, process analytical technology (PAT)<sup>34</sup> can be used to enhance understanding and control of the manufacturing process.

예를 들어 물품 특성 요소 및 공정 파라미터와 제품 품질 특성 요소 사이의 관계를

<sup>34</sup> See FDA guidance for industry PAT - A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance (September 2004).

FDA 가이드 문서 "PAT - 혁신적인 의약품 개발, 제조, 품질 보증을 위한 프레임워크"(2004년 9월)를 참조한다.

파악하기 위해 상업적 스케일보다 작은 규모로 실험하여(예, 기계주의적 평가, DoE, 모델링, 시뮬레이션), 이와 같은 이해를 확보할 수 있다. 또한 PAT 방법으로 제조 공정에 대한 이해와 관리를 강화할 수 있다.

- A discussion regarding the suitability of the control strategy, and if applicable, any changes needed to the control strategy to accommodate the planned CMC change(s).  
관리 전략의 적합성과 해당되는 경우에 계획된 CMC 변경을 추진하기 위한 관리 전략의 변경 필요성을 설명한다.

The amount of supporting information that should be provided depends on, and is commensurate with, the complexity of the product, manufacturing process, and the planned change. For any information that is already submitted in the same NDA, ANDA, or BLA, you should simply indicate where this information can be found (e.g., provide the section number and sequence number, or volume and page number).

제공해야 하는 근거 정보의 양은 제품, 제조 공정, 예정 변경의 복잡성에 비례하여 다를 수 있다. NDA, ANDA, BLA에 이미 포함시켜 제출한 정보인 경우에는, 관련 정보가 있는 곳을 표기한다(예, 섹션 번호와 순서 번호 또는 볼륨 번호와 페이지 번호 기재).

#### **D. 예정 CMC 변경에 대한 동등성 프로토콜(Comparability Protocol for the Proposed CMC Change(s))**

The CP for the proposed CMC change(s) should describe the specific tests and studies to be performed, including analytical procedures to be used, and acceptance criteria to be achieved to demonstrate the lack of adverse effect on product quality. The overall design of the CP should take into account your understanding of the product, manufacturing process, risks, and control strategy that are relevant to the proposed change(s). The intended use of the product should also be taken into account. The level of detail that should be provided in the CP depends on the complexity of the product, manufacturing process, and the proposed change(s), as well as the specific risks to product quality associated with the proposed change(s).

제품 품질에 부정적인 영향이 없음을 증명하기 위해 실시할 실험과 시험(분석 절차와 허용 기준 포함)에 관한 정보를 예정 CMC 변경에 대한 CP에 기술한다. 예정 변경과 관련이 있는 제품, 제조 공정, 리스크, 관리 전략에 대한 이해를 고려하여 CP를 설계한다. 제품의 예정 용도도 고려한다. 제품, 제조 공정, 예정 변경의 복잡성, 그리고 예정 변경과 관련하여 제품



품질에 대한 리스크에 따라, CP에 기술하는 정보의 구체성 수준이 달라진다.

For a proposed product and/or manufacturing process change(s), the CP should typically include a comparative assessment of relevant product quality attributes before and after the change(s). A side-by-side comparison should be performed, if possible. A CP developed without such a side-by-side comparison should include appropriate justification.<sup>35</sup> A CP should identify the material(s) that may be affected by the proposed CMC change(s) (e.g., in-process material, drug substance, intermediate, reagent, product component, drug product, container closure system, raw material or a combination of these, as appropriate)<sup>36</sup> and the material(s) that will be assessed in the tests and studies based on your risk assessment for the proposed change(s). The comparative assessment should be performed at commercial manufacturing scale, except where less than commercial scale is justified.<sup>37</sup> The projected number of batches,

<sup>35</sup> For example, in cases where the pre-change material is not available, it might be possible to design a CP to compare the post-change product to established quality reference standards and/or comparator products. For complex products that are difficult to characterize (e.g., certain biological products), we recommend that you contact the appropriate FDA review division prior to submitting a CP. For questions about submitting a CP to an NDA, ANDA, or BLA in CDER, contact the Regulatory Business Process Manager in OPQ for the specific product. For questions about submitting a CP to a BLA, NDA, or ANDA in CBER, contact the Regulatory Project Manager in the product office for the specific product.

예를 들어 변경 이전 물품을 확보할 수 없는 경우에는, 확립된 품질 표준품 및/또는 대조 제품과 변경 이후 제품을 비교하는 방식으로 CP를 설계할 수도 있다. 특성 분석이 어려운 복잡한 제품인 경우(예, 일부 생물학적 제품), CP 제출에 앞서 해당 FDA 심사 부서에 문의할 것을 권고한다. CDER 대상 NDA, ANDA, BLA와 관련된 CP 제출에 대한 문의는, OPQ에서 해당 제품을 담당하는 RBP 매니저에게 한다. CBER 대상 BLA, NDA, ANDA와 관련된 CP 제출에 대한 문의는, 해당 제품을 담당하는 부서의 RP 매니저에게 한다.

<sup>36</sup> See footnote 19 and ICH Q7 and ICH Q11.

각주 19와 ICH Q7/ICH Q11을 참조한다.

<sup>37</sup> Analysis of commercial scale batches should be included for implementation to assess the effect of the change on the product, except where not feasible (e.g., viral clearance studies). Other studies at less than commercial scale can be submitted as supporting information (see section IV.C.).



batch size or scale, site of manufacture, and manufacturing process to be used should be provided.

예정 제품 및/또는 제조 공정 변경에 대하여, 변경 전/후에 관련 제품 품질 특성 요소를 비교하여 평가하는 방법을 CP에 기술한다. 가능하면 나란히 비교한다. 이와 같이 나란히 비교하지 않는 방식으로 CP를 만든다면, 타당성을 적절하게 제시해야 한다. 예정 CMC 변경의 영향을 받을 가능성이 있는 물품(예, 공정 물품, 원료의약품, 중간 제품, 시약, 제품 성분, 완제의약품, 용기 마개 시스템, 원료 또는 이들의 조합)과 예정 변경에 대한 리스크 평가 결과를 토대로 실험 및 시험에서 평가할 물품을 CP에 명시한다. 상업적 스케일보다 작은 스케일의 타당성을 제시할 수 있는 경우를 제외하고, 상업적 제조 스케일에서 비교 평가를 실시한다. 제조 배치의 수, 배치 규모 또는 스케일, 제조소, 제조 공정에 관한 정보를 기술한다.

The selection of the relevant tests and studies to be performed should be scientifically justified and based on the risk assessment for the proposed change(s). You should confirm that the routine quality controls (e.g., conformance to specifications, meeting process controls, annual stability batch testing) will be appropriate to ensure continued product quality after implementation of the CMC change(s). However, routine quality controls alone are generally not considered adequate to assess the impact of CMC changes since they are chosen to confirm the routine quality of the product rather than to fully characterize it. In addition to the routine quality controls, relevant characterization and other tests and studies (e.g., structural characterization, impurities characterization, comparative multipoint dissolution profiles, extractables/leachables studies, biological characterization, stability studies, as appropriate) to assess the potential effects of the proposed change(s) and to ensure continued product quality should be specified in the CP. A plan for comparison of impurity profiles before and after a change should be included, as appropriate. Stability studies (e.g., long-term, accelerated, forced degradation), when needed, should provide a comparison of products manufactured before and after the change(s) to ensure that the product will maintain quality throughout its shelf life after implementation of the proposed change(s). Any other studies based on your risk assessment also should be included, where appropriate.

예정 변경에 대한 리스크 평가 결과와 과학적 타당성을 토대로, 변경 추진 시에 실시할 관련 실험 및 시험 항목을 선정한다. 일상 품질 관리 방법(예, 규격 적합 확인, 공정 관리

---

가능하지 않은 경우를 제외하고(예, 바이러스 클리어런스 시험), 변경이 제품에 미치는 영향을 평가하려면, 상업적 스케일 배치의 분석을 포함해야 한다. 상업적 스케일보다 작은 스케일로 실시한 시험 자료를 근거 정보로 제출할 수 있다(섹션 IV.C 참조).

기준 부합 확인, 연간 안정성 배치 시험)이 CMC 변경 추진 이후에도 제품 품질을 지속적으로 확인하는데 적절한지 평가한다. 하지만 일반적으로 일상 품질 관리만으로는 CMC 변경의 파급 영향을 평가하는데 적절하다고 볼 수 없다. 충분한 제품 특성 평가보다는 정해진 제품 품질 특성만 확인하는 것이기 때문이다. 일상 품질 관리 이외에도, 예정 변경의 영향을 평가하고 제품 품질을 지속적으로 확인하기 위하여 관련 특성 분석 및 기타 실험/시험(예, 구조적 특성 분석, 불순물 특성 분석, 비교 멀티포인트 용출 프로파일, 추출물/유출물 시험, 생물학적 특성 분석, 안정성 시험 등) 계획을 CP에 규정한다. 변경 전/후 불순물 프로파일 비교 계획도 포함시킨다. 필요한 경우에는 안정성 시험(예, 장기, 가속, 가혹)을 실시하여, 변경 전/후에 제조된 제품을 비교하고 제품 품질이 예정 변경 추진 이후에도 유효 기간 동안 유지되는지 확인한다. 리스크 평가 결과를 토대로 다른 실험도 적절하게 포함시킨다.

Analytical procedures should be described in the CP or incorporated by reference if previously submitted in your application. The analytical procedures should be capable of providing the information needed to assess the effects of the proposed change(s) and ensure product quality. Information to support that the analytical procedures are appropriate for their intended purpose also should be provided or incorporated by reference. You should use analytical procedures, sampling methodologies, and statistical methods, where appropriate, that provide a scientifically valid assessment of product quality.<sup>38</sup> Such procedures can include online determinations and statistical analysis. Data analysis methods and their selection and development should be described, including statistical methods to be used.

분석 절차를 CP에 기술하거나, 신청 문서에 이미 기술한 경우에는 관련 참고 정보를 표기한다. 예정 변경의 영향을 평가하고 제품 품질을 확인하는데 필요한 정보를 확보할 수 있는 분석 절차여야 한다. 분석 절차가 예정 목적에 적절함을 뒷받침하는 근거 정보도 기술하거나 참고 정보를 제공한다. 과학적으로 유효하게 제품 품질을 평가할 수 있는 적절한 통계 방법과 검체 채취 방법, 분석 절차를 채택해 사용한다. 온라인 분석과 통계적 분석 방법을 포함시킬 수 있다. 통계 방법을 포함하여 데이터 분석 방법을 설명하고 그 방법의 선정 및 개발에 관한 정보도 기술한다.

Acceptance criteria to be achieved that ensure the quality of the product after implementation of the CMC change(s) should be specified in the CP. You should confirm that the acceptance criteria established for routine quality controls are appropriate for the CP. In addition to

<sup>38</sup> You must comply, as applicable, with 21 CFR 211.160.

해당되는 경우에 21 CFR 211.160을 준수해야 한다.

acceptance criteria for routine quality controls, relevant acceptance criteria to be achieved demonstrating that the change(s) was successful should be specified for each characterization test and study. You should include acceptance criteria related to the success of the change(s) for impurity profiles, stability studies, and any other studies, where applicable. Acceptance criteria may also include statistical analysis, such as analysis of data for trends and/or analysis of variability to ensure the continued quality of the product. If the acceptance criteria for the change(s) allow for differences in product quality attributes, you should provide justification based on your assessment of the effect(s) of the change(s) on safety and effectiveness. If you anticipate such differences, they should be prospectively described.

CMC 변경 추진 이후 제품 품질을 확인하기 위한 허용 기준을 설정하여 CP에 규정한다. 일상 품질 관리 항목의 허용 기준이 CP에 적절한지 확인한다. 일상 품질 관리 항목의 허용 기준 이외에도, 변경이 성공적으로 추진되었음을 증명하기 위해 충족해야 하는 허용 기준, 특성 평가 시험과 실험별로 규정한다. 또한 불순물 프로파일, 안정성 시험 등 해당되는 각종 실험에 대하여 변경의 성공과 관련된 허용 기준을 설정한다. 이외에도 지속적인 제품 품질 확인을 위한 통계 분석(예, 데이터 경향 분석 및/또는 변동성 분석)에 대한 허용 기준도 포함시킬 수 있다. 제품 품질 특성 요소의 차이를 허용하는 식으로 변경에 대한 허용 기준을 설정한다면, 변경이 안전성과 유효성에 미치는 영향에 대한 평가 결과를 토대로 타당성을 제시한다. 이와 같은 차이가 예상된다면, 그 차이를 미리 기술한다.

For a CP that includes a proposed specification change, the CP should provide for a comparison of the approved and proposed specifications to demonstrate that the proposed specification will provide the same or greater assurance of product quality as the current specification.<sup>39</sup>

예정 규격 변경이 포함된 CP인 경우, 승인 받은 규격과 예정 규격을 비교하고 예정 규격이 현 규격과 동일한 수준이나 그 이상으로 제품 품질을 보증할 수 있음을 증명한다.

For changes that can be made repeatedly using the CP, you should design the CP in such a

<sup>39</sup> See ICH guidance for industry Q2(R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology (November 2005) (ICH Q2(R1)), FDA guidance for industry Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics (July 2015), and the Appendix for further details.

자세한 사항은 ICH 가이드 문서 Q2(R1) "분석 절차 밸리데이션: 원칙과 방법"(2005년 11월)(ICH Q2(R1)), FDA 가이드 문서 "의약품과 생물학적제제 분석 절차와 시험법 밸리데이션"(2015년 7월), 그리고 첨부 문서를 참조한다.

way to ensure that the effects of such cumulative changes will not result in an unintentional drift in product quality over time.

CP를 이용해 반복해서 변경을 추진한다면, 시간 경과에 따라 누적 변경의 영향으로 제품 품질의 의도하지 않은 드리프트가 발생하지 않음을 확인할 수 있는 방식으로 CP를 설계한다.

For changes to biological products, you should describe the appropriate validation studies, if any, to be completed and the acceptance criteria to be achieved.<sup>40</sup>

생물학적 제품의 변경인 경우에는, 관련 밸리데이션 시험과 허용 기준을 기술한다.

#### **E.     완화된 보고 카테고리 제안(Proposed Reduced Reporting Category)**

FDA recommends that you propose an appropriate reduced reporting category (i.e., CBE-30 supplement, CBE-0 supplement, or annual report) for each CMC change to be implemented. FDA evaluates the proposed reporting category as part of its review of the CP submission and communicates any concerns about the proposal. FDA approval of the submission containing the CP includes your proposed reporting category, if justified, for each of the specified changes.

각 CMC 변경에 대하여 완화된 보고 카테고리를 적절하게 제안할 것을 권고한다(즉, CBE-30 변경 신청, CBE-0 변경 신청, 연차 보고서). FDA는 CP 제출 문서의 검토 과정에서 보고 카테고리 제안도 평가하고, 신청업체의 제안과 관련해 의견을 제시한다. CP가 포함된 신청 문서를 FDA가 승인할 때는, 타당한 경우에 지정 변경 각각에 대하여 신청업체가 제안한 보고 카테고리도 승인 대상에 포함된다.

A change that would ordinarily be reported in a PAS would typically be reduced to either a CBE-30 or CBE-0 supplement using an appropriately designed CP. A change that would ordinarily be reported in a CBE-30 or CBE-0 supplement would typically be reduced to annual report using an appropriately designed CP.

---

<sup>40</sup> For required validation and/or other clinical and/or nonclinical laboratory studies see 21 CFR 601.12(a)(2); for the submission of protocols describing the specific tests and validation studies, see 601.12(e). See also footnote 27.

필요한 밸리데이션 및/또는 기타 임상 및/또는 비임상 시험은 21 CFR 601.12(a)(2)를 참조한다. 특정 시험과 밸리데이션 시험 항목을 기술한 프로토콜의 제출은 601.12(e)를 참조한다. 또한 각주 27을 참조한다.

일반적으로 PAS로 보고하는 변경을 적절하게 설계된 CP를 이용해 CBE-30이나 CBE-0 변경으로 완화할 수 있다. 일반적으로 CBE-30 또는 CBE-0 변경 신청 절차에 따라 보고하는 변경을 적절하게 설계된 CP를 이용해 연차 보고 대상으로 완화할 수 있다.

However, for certain changes, a reduced reporting category may not be justified (e.g., certain manufacturing site or other manufacturing changes that require a facility evaluation<sup>41</sup> and preapproval inspection; certain major changes to difficult to characterize products). See the Appendix for additional examples and further details.

하지만 완화된 보고 카테고리 적용이 타당하지 않는 변경도 있다(예, 시설 평가와 승인전 실사가 요구되는 제조소 변경 또는 기타 제조 변경, 제품 특성 평가가 쉽지 않은 일부 중요 변경). 더 많은 예와 자세한 사항은 첨부 참조한다.

In certain cases, because the complexities associated with the change(s) result in an unacceptably high or uncertain risk to product quality for that specific product, the FDA may determine that the change(s) should be reported in a regular PAS, rather than using a CP (see Appendix).

변경과 관련된 복잡성 때문에 해당 제품의 품질에 수용 불가능하게 큰 리스크나 확실하지 않은 리스크가 발생하므로, CP보다 PAS 절차에 따라 변경을 보고해야 한다고 FDA가 결정하는 경우도 있다(첨부 참조).

#### **F. 기타 정보(Other Information)**

FDA recommends that you indicate, when possible, whether the CP is for a one-time change(s) or for repeated use for a specified type of change over the life cycle of the product.

CP를 일회성 변경에 적용할지, 아니면 제품 라이프사이클 동안 특정 유형의 변경에 반복해서 적용할지 표시할 것을 권고한다.

The CP should provide confirmation that the site will not distribute product manufactured with the change(s) until the site's quality control unit has confirmed that the acceptance criteria specified in the protocol have been achieved and has approved the implementation of the

<sup>41</sup> In this guidance document, the terms "facility" and "establishment" are synonymous (see the definitions for "establishment" in 21 CFR 207.1 and 600.3).

이 가이드 문서에서 "시설"과 "운영 시설"은 같은 것이다("운영 시설"의 용어 정의는 21 CFR 207.1과 600.3을 참조한다).

change.

또한 프로토콜에 지정된 허용 기준이 충족됨을 제조소 QCU가 확인하고 변경 구축을 승인할 때까지, 변경 조건에서 제조된 제품을 출하하지 않겠다고 CP에 명기한다.

An estimated timeline for implementation of the change(s) should be provided, if available (e.g., for a specifically planned one-time change).

해당되는 경우에는 변경 추진 일정도 기술한다(예, 구체적으로 계획한 일회성 변경의 추진 일정).

#### **V. 승인 받은 동등성 프로토콜의 변경(MODIFICATIONS TO AN APPROVED COMPARABILITY PROTOCOL)**

According to 21 CFR 314.70(e) and 601.12(e), any proposed modification to an approved CP must be submitted as a PAS. However, notwithstanding these requirements, this guidance provides for a less burdensome notification of certain types of modifications to an approved CP as provided for in 21 CFR 314.70(a)(3) and 601.12(a)(3), to make CPs more useful and flexible, and to facilitate keeping CPs current.

314.70(e)와 601.12(e)에 따라, 승인 받은 CP 변경을 PAS로 신청해야 한다. 하지만 이 기준에도 불구하고 CP를 보다 유용하고 유연하게 활용하고 CP를 최신 상태로 유지할 수 있도록, 21 CFR 314.70(a)(3)과 601.12(a)(3)에 규정된 바와 같이, 승인 받은 CP의 일부 변경을 이 가이드 문서에 따라 부담이 적은 방식으로 보고할 수 있다.

The following are examples of modifications to an approved CP considered to have a moderate potential to have an adverse effect on product quality. If these planned modifications fit within the scope (e.g., same type of change(s)) of the original CP submission, they must be submitted as a CBE-30 supplement unless they otherwise fall within a lower reporting category pursuant to this section:

승인 받은 CP의 변경 가운데 제품 품질에 부정적인 영향을 미칠 가능성이 중등 수준인 것으로 생각되는 변경의 예는 다음과 같다. 이와 같은 계획된 변경이 최초 CP 제출 문서의 적용 범위(예, 동일한 변경 유형)에 속하는 경우, 이 섹션에 따라 더 낮은 보고 카테고리에 해당되지 않으면, CBE-30 변경 신청 절차에 따라 제출해야 한다.

- Replacement or modification of a characterization test or study as specified in an approved CP that provides the same assurance of the product quality,

승인 받은 CP에 규정된 특성 평가 시험이나 실험의 교체 또는 변경: 제품 품질 보증 수준이 동일한 경우.

- Change in an acceptance criterion to be achieved for a characterization test or study as specified in an approved CP that provides the same assurance of the product quality, and 승인 받은 CP에 규정된 특성 평가 시험이나 실험의 허용 기준 변경: 제품 품질 보증 수준이 동일한 경우.
- Inclusion of an additional approved application in a previously approved CP for an identical CMC change(s) that affects multiple applications.  
여러 신청 문서에 영향을 미치는 동일한 CMC 변경을 대상으로 하는 승인 받은 CP에, 승인 받은 신청 문서를 추가하는 경우.

The following are examples of modifications to an approved CP considered to have a moderate potential to have an adverse effect on product quality. If these planned modifications fit within the scope (e.g., same type of change(s)) of the original CP submission, they must be submitted as a CBE-0 supplement unless they otherwise fall within a lower reporting category pursuant to this section:

승인 받은 CP의 변경 가운데 제품 품질에 부정적인 영향을 미칠 가능성이 중등 수준인 것으로 생각되는 변경의 예는 다음과 같다. 이와 같은 계획된 변경이 최초 CP 제출 문서의 적용 범위(예, 동일한 변경 유형)에 속하는 경우, 이 섹션에 따라 더 낮은 보고 카테고리에 해당되지 않으면, CBE-0 변경 신청 절차에 따라 제출해야 한다.

- Replacement or modification of a characterization test or study as specified in an approved CP that provides increased assurance of the product quality, and 승인 받은 CP에 규정된 특성 평가 시험이나 실험의 교체 또는 변경: 제품 품질 보증 수준이 더 커지는 경우.
- Addition of a characterization test, study, or associated acceptance criterion to be achieved not specified in an approved CP that provides the same or increased assurance of the product quality.  
승인 받은 CP에 규정되지 않은 특성 평가 시험, 실험 또는 허용 기준 추가: 제품 품질 보증 수준이 동일하거나 더 커지는 경우.



The following are examples of modifications to an approved CP considered to have a minimal potential to have an adverse effect on product quality. If these planned modifications fit within the scope (e.g., same type of change(s)) of the original CP submission, they must be submitted in an annual report:

승인 받은 CP의 변경 가운데 제품 품질에 부정적인 영향을 미칠 가능성이 최소 수준인 것으로 생각되는 변경의 예는 다음과 같다. 이와 같은 계획된 변경이 최초 CP 제출 문서의 적용 범위(예, 동일한 변경 유형)에 속하는 경우, 연차 보고서 절차에 따라 제출해야 한다.

- Any change to a characterization test or study, analytical procedure, or acceptance criteria to be achieved as specified in an approved CP that is made to comply with an official compendium and that does not relax an acceptance criterion or delete a test,  
공식 공정서 기준에 부합하기 위한 변경이며 허용 기준을 완화하거나 특정 시험을 삭제하는 것이 아닌, 승인 받은 CP에 규정된 특성 평가 시험 또는 시험, 분석 절차, 허용 기준의 변경.
- Tightening of acceptance criteria to be achieved for a characterization test or study,  
특성 평가 시험 또는 실험의 허용 기준 강화.
- An approved change in the information within the application that is referenced in an approved CP, and  
승인 받은 CP에 기술된 신청 문서의 정보 가운데 일부가 변경되고 이 변경이 승인된 경우.
- Editorial changes to an approved CP.  
승인 받은 CP의 편집 관련 변경.

This section of the guidance has a binding effect with regard to submitting such modifications to an approved CP in a CBE-30 supplement, CBE-0 supplement, or annual report rather than a PAS.

PAS보다 CBE-30 변경 신청, CBE-0 변경 신청, 연차 보고서 절차에 따른 승인 받은 CP의 변경 신청과 관련해, 이 섹션은 구속력을 갖는다.

For tracking purposes, FDA recommends that a submission proposing modifications to an approved CP include a reference to the previously approved original application or PAS



supplement containing the CP. The appropriate FDA review division can be contacted for questions regarding proposed modifications to an approved CP for a specific product.<sup>42</sup>

승인 받은 CP의 변경 신청 문서를 제출하는 경우, 추적 관리 목적으로 해당 CP가 포함된 기승인 최초 신청 문서나 PAS 변경 신청 문서에 관한 참고 정보를 포함시킬 것을 권고한다. 특정 제품에 대하여 승인 받은 CP의 변경과 관련된 문의는 해당 FDA 심사 부서에 한다.

## **VI. 승인 받은 동등성 프로토콜에 따른 CMC 변경 추진(IMPLEMENTATION OF CMC CHANGES ACCORDING TO AN APPROVED COMPARABILITY PROTOCOL)**

When making a CMC change(s) in accordance with an approved CP, you should review the initial risk assessment associated with making the change(s) provided in the approved CP and compare it with your current understanding of the product and manufacturing process to ensure that the outcomes of that risk assessment as they pertain to the planned change(s) remain valid. If your review of the risk assessment indicates a substantive difference in the previously described level of risk associated with making the change, either higher or lower, this may affect the reporting category for the change(s) specified in the approved CP. In this case, we recommend that you contact the appropriate FDA review division to discuss an appropriate course of action, which may include modification of the CP, the approved reporting category, or both. In addition, you should confirm that your control strategy will continue to ensure consistent production of product of acceptable quality after implementing the change(s). The change(s) outlined in the approved CP should be implemented within your change management system as part of your overall pharmaceutical quality system.<sup>43</sup> In addition, the change(s) must be approved by your quality control unit.<sup>44</sup> Upon completion of the plan for successful implementation of the change(s) as described in the approved CP

<sup>42</sup> For questions about a CP submitted to an approved NDA, ANDA, or BLA in CDER, contact the Regulatory Business Process Manager in OPQ for the specific product. For questions about a CP submitted to a BLA, NDA, or ANDA in CBER, contact the Regulatory Project Manager in the product office for the specific product.

CDER 대상 NDA, ANDA, BLA와 관련된 CP 제출에 대한 문의는, OPQ에서 해당 제품을 담당하는 RBP 매니저에게 한다. CBER 대상 BLA, NDA, ANDA와 관련된 CP 제출에 대한 문의는, 해당 제품을 담당하는 부서의 RP 매니저에게 한다.

<sup>43</sup> See ICH Q10, section II.B.

<sup>44</sup> See footnote 17.

각주 17 참조.

(including achievement of all of the predefined acceptance criteria), the change(s), if implemented, must be submitted to FDA using the reporting category specified in the approved CP submission.<sup>45</sup>

승인 받은 CP에 따라 CMC 변경을 추진하는 경우, 승인 받은 CP에 기술된 변경과 관련된 최초 리스크 평가 정보를 검토하고 제품 및 제조 공정에 대한 현재의 지식과 비교하여, 예정 변경과 관련해 그 리스크 평가 결과가 여전히 유효한지 확인한다. 리스크 평가 결과의 검토 시에 변경 추진과 관련하여 기술된 리스크 수준에 큰 차이가 있음이 확인되면(리스크 수준이 더 크거나 작은 경우), 이러한 차이가 승인 받은 CP에 규정된 변경의 보고 카테고리에 영향을 미칠 수 있다. 이럴 때는 해당 CP, 승인 받은 보고 카테고리 등의 변경이 필요할 수 있으므로, 해당 FDA 심사 부서에 문의할 것을 권고한다. 또한 변경 추진 이후에도 적합한 품질의 제품이 일관되게 생산되는지 확인하는데 관리 전략이 적절한지 확인한다. 승인 받은 CP에 기술된 변경을 전체 제약 품질 시스템의 한 부분인 변경 관리 시스템에 의거하여 추진한다. 또한 QCU가 변경을 승인해야 한다. 승인 받은 CP에 기술된 바에 따라 변경 추진 계획이 성공적으로 완료되면(사전 설정 허용 기준 충족 포함), 승인 받은 CP 문서에 규정된 보고 카테고리에 따라 해당 변경에 대한 자료를 FDA에 제출한다.

FDA realizes that minor deviations from the approved CP may occur during implementation. Such deviations should not affect the technical principles of the protocol, should be addressed by the risk assessment, and should not affect product quality or the approved reporting category. You should evaluate whether the CP needs to be modified (see section V).

추진 과정에서 승인 받은 CP의 경미한 일탈이 발생할 수 있다. 이와 같은 일탈이 프로토콜의 기술적 원칙에 영향을 주지 않아야 하며, 리스크 평가를 실시해 일탈을 처리해야 하며, 승인 받은 보고 카테고리나 제품 품질에 영향을 주지 않아야 한다. CP의 변경 필요성을 평가한다(섹션 V).

You are responsible for ensuring that the facility(ies) where the change(s) is to be made is capable of implementing the change(s) in accordance with CGMP. If any impacted facility is not capable of implementing the change(s) in accordance with CGMP, the approved CP should not be implemented at those facilities.<sup>46</sup>

<sup>45</sup> See 21 CFR 314.70 and 601.12.

<sup>46</sup> In the case where a manufacturing change is needed to correct a CGMP deficiency, we recommend that you contact the appropriate FDA review division regarding how to proceed.

CGMP 결함의 시정을 위해 제조 변경이 필요한 경우, 진행 방법과 관련해 해당 FDA

변경을 진행할 예정인 시설이 CGMP 기준에 따라 변경을 추진할 수 있는지 확인해야 한다. 해당 시설이 CGMP 기준에 따라 변경을 추진할 수 없다면, 이와 같은 시설에서 승인 받은 CP를 적용할 수 없다.

In addition, CGMP observations that raise concern regarding the effectiveness of a facility's pharmaceutical quality system, and change management in particular, may lead to a need to modify previously approved CP reporting categories until the pharmaceutical quality system effectiveness has returned to an acceptable state. For example, inspection observations that lead to classifying a facility as Official Action Indicated (OAI) would generally impact an approved CP. In these cases, FDA intends to communicate with facilities and applicants, as appropriate, any CP reporting category modifications that are necessary based on CGMP observations, which may include reverting to the reporting categories that would apply in the absence of the approved CP.<sup>47</sup>

이외에도 시설의 제약 품질 시스템, 그리고 특히 변경 관리 절차의 효과성과 관련해 우려가 되는 CGMP 문제가 있다면, 제약 품질 시스템의 효과성이 적합 상태가 될 때까지 기승인 CP 보고 카테고리를 변경할 필요가 있을 것이다. 예를 들어 실사 결과에 따라 OAI로 분류되는 시설이라면, 승인 받은 CP도 영향을 받는다. 이 경우에 FDA는 CGMP 실사 결과를 토대로, 승인 받은 CP가 없는 경우에 적용되는 보고 카테고리의 복원을 포함해 CP 보고 카테고리의 변경 필요성을 해당 시설이나 신청업체에 통보한다.

You should collect and analyze commercial scale data, except where less than commercial scale data is justified,<sup>48</sup> to determine whether the change(s) has been successfully implemented in accordance with the approved CP.

---

심사 부서에 문의할 것을 권고한다.

<sup>47</sup> See ICH Q12. For additional discussion of inspection observations that raise concern regarding the effectiveness of the pharmaceutical quality system, see draft guidance for industry ICH Q12: Implementation Considerations for FDA-Regulated Products (May 2021). When final, this guidance will represent FDA's current thinking on the topics therein.

ICH Q12 참조. 제약 품질 시스템의 효과성에 대해 우려가 되는 실사 결과에 대한 자세한 사항은, 가이드 문서 초안 "FDA 규제 대상 제품에 ICH Q12를 적용하기 위한 고려 사항"(2021년 5월)을 참조한다. 이 문서가 확정되면, 이 주제에 대한 FDA의 방침에 해당된다.

<sup>48</sup> See footnote 37.

각주 37 참조.

상업적 스케일보다 작은 스케일에서 확보된 데이터의 타당성을 증명할 수 있는 경우 이외에는, 상업적 스케일 데이터를 수집하고 분석해, 승인 받은 CP에 따라 변경이 성공적으로 추진되었는지 평가한다.

Data demonstrates criteria have been achieved

기준이 충족되었음을 증명하는 데이터

If the data derived from the tests and studies demonstrate that the approved acceptance criteria in the CP have been achieved, the product manufactured by the new process can be distributed once the provisions of the approved reporting category are satisfied (e.g., if a PAS, after approval is obtained; if CBE-30, 30 days after notification; if CBE-0, upon notification; if an annual report, distribution can commence immediately).<sup>49</sup>

CP에 규정된 허용 기준이 충족되었음을 증명하는 실험/시험 데이터가 확보되고 승인 받은 보고 카테고리 기준을 만족하면(예, PAS인 경우에 승인 확보, CBE-30인 경우에 통보 이후 30일 경과, CBE-0인 경우에 통보 즉시, 연차 보고서인 경우에 즉시 출하 가능), 새로운 공정으로 제조된 제품을 출하할 수 있다.

Following implementation of the change(s), you must continue monitoring the process performance and product quality in accordance with CGMP requirements to ensure that a state of control is maintained.<sup>50</sup> Written records, including records containing the data associated with implementing the change(s), must be retained in accordance with CGMP requirements (see 21 CFR 211.180(e)). These records (or copies of such records), including the raw data therein, must be available during the retention period<sup>51</sup> for FDA to review during an

<sup>49</sup> In addition to satisfying the provisions of the approved reporting category, successful completion of Stage 2 process validation is also necessary before commercial distribution (see 21 CFR 211.22, 211.100, and 211.165). See also guidance for industry Process Validation: General Principles and Practices (January 2011).

승인 받은 보고 카테고리의 기준 충족 이외에도, 공정 밸리데이션 단계 2가 성공적으로 완료되어야 상업적 출하가 가능하다(21 CFR 211.22, 211.100, 211.165 참조). 가이드 문서 "공정 밸리데이션: 일반 원칙과 실제"(2011년 1월)를 참조한다.

<sup>50</sup> See 21 CFR 211.100. See also the recommendations in ICH Q10.

21 CFR 211.100 참조. ICH Q10의 권고 기준 참조.

<sup>51</sup> See section 704 of the FD&C Act (21 U.S.C. 374) and 21 CFR 211.180.

FD&C법 섹션 704(21 USC 374)와 21 CFR 211.180 참조.

inspection under section 704(a)(1) of the FD&C Act or when requested by FDA in advance of or in lieu of an inspection as described in section 704(a)(4) of the FD&C Act. The data should be incorporated as part of your systematic approach to knowledge management<sup>52</sup> to inform future product and process development.

변경 추진 이후에 CGMP 기준에 따라 공정 성능과 제품 품질 모니터링을 계속하여, 관리 상태가 유지되는지 확인해야 한다. 변경 추진 관련 데이터가 있는 기록서를 포함해, 각종 기록서를 CGMP 기준에 따라 보관한다(21 CFR 211.180(e) 참조). 이 기록서(또는 기록서의 사본)(기록서의 기초 데이터 포함)를 보관 기간 동안 FD&C법 섹션 704(a)(1)에 따른 FDA 실사 시에 검토하거나 FD&C법 섹션 704(a)(4)에 따라 실사에 앞서 또는 실사 대신 FDA가 요청하는 경우에 검토할 수 있어야 한다. 체계적인 지식 관리의 일환으로 데이터를 관리하여, 미래의 제품 및 공정 개발에 활용한다.

Data demonstrates criteria have not been achieved

기준이 충족되지 않았음을 증명하는 데이터

If the data derived from the tests and studies demonstrate that the approved acceptance criteria in the CP have not been achieved or there is an otherwise unwanted, unintended, or unpredicted outcome that affects product quality,<sup>53</sup> product manufactured by the altered process must not be distributed.<sup>54</sup>

CP에 규정된 허용 기준이 충족되지 않았거나 제품 품질에 영향을 주는 원하지 않은 결과, 의도하지 않은 결과 또는 예상치 못한 결과가 발생했음을 증명하는 실험/시험 데이터가

<sup>52</sup> See ICH Q10.

ICH Q10 참조.

<sup>53</sup> For example, differences are observed in product quality attributes between the pre-change and post-change products and the impact on safety and/or efficacy profiles of the product cannot be excluded without performing a nonclinical safety, pharmacokinetic/pharmacodynamic, or clinical safety or efficacy study to assess the effects of the change(s) (e.g., see ICH Q5E).

예를 들어 변경 전/후 제품의 품질 특성 요소에서 차이가 발견되고, 변경의 영향을 평가하기 위한 비임상 안전성 시험, PK/PD 시험, 또는 임상 안전성 또는 유효성 시험을 하지 않으면 제품의 안전성 및/또는 유효성 프로파일에 대한 영향을 배제할 수 없는 경우.

<sup>54</sup> See section 506A(b) of the FD&C Act, and 21 CFR 314.70 and 601.12.

FD&C법 섹션 506A(b)와 21 CFR 314.70, 601.12 참조.

확보되면, 변경 공정으로 제조된 제품을 출하해서는 안 된다.

If you wish to pursue such a change using a CP, FDA recommends that you contact the appropriate FDA review division to discuss an appropriate course of action, which may include modification of the proposed change(s) as well as the risk assessment, the CP for the change, and the reporting category. Alternatively, you may choose to pursue such a change without using a CP; in that case, the proposed change(s) must be reported using the applicable reporting categories established in 21 CFR 314.70 or 601.12.<sup>55</sup> If you determine that an approved CP will not be used to make a change, FDA recommends that you request withdrawal of the approved CP in a CBE-0 supplement to your application.

CP를 이용해 이와 같은 변경을 추진하고자 한다면, 리스크 평가 결과와 해당 변경에 대한 CP, 보고 카테고리, 그리고 예정 변경의 변형을 포함해, 적절한 조치 사항을 FDA 심사 부서와 협의할 것을 권고한다. 아니면 CP를 이용하지 않고 변경하는 방법을 선택할 수 있다. 이 경우에는 21 CFR 314.70이나 601.12에 따른 해당 보고 카테고리를 적용하여 예정 변경을 보고해야 한다. 승인 받은 CP를 이용해 변경하는 방법을 사용하지 않기로 결정한다면, CBE-0 변경 신청 절차에 따라 기승인 CP를 철회할 것을 권고한다.

**VII. 승인 받은 동등성 프로토콜에 따라 추진한 CMC 변경의 보고(REPORTING CMC CHANGES MADE IN ACCORDANCE WITH AN APPROVED COMPARABILITY PROTOCOL)**

As required by 21 CFR 314.70, you must notify FDA about each change in each condition established in the approved application beyond the variations already provided for in the application. You must notify FDA about these changes in a supplement or annual report as described in 21 CFR 314.70(b)-(d). As required by 21 CFR 601.12, you must inform FDA about each change in the product, production process, quality controls, equipment, facilities, responsible personnel, or labeling established in the approved license application(s).

21 CFR 314.70에 규정된 바에 따라, 승인 받은 신청 문서에 설정된 각 조건이 신청 문서에 규정된 편차 이상으로 변경되면 FDA에 보고해야 한다. 이와 같은 변경을 추진할 때는 21 CFR 314.70(b)-(d)에 규정된 바에 따라 연차 보고서나 변경 신청 절차를 통해 변경 사항을 FDA에 보고한다. 21 CFR 601.12에 규정된 바와 같이, 승인 받은 라이선스 신청 문서에 설정된 제품, 생산 공정, 품질 관리, 설비, 시설, 책임자, 표시 자재의 변경을 FDA에

<sup>55</sup> See footnote 31.

각주 31 참조.

보고해야 한다.

However, with an approved CP, upon successful completion of the plan for implementation of the change(s) as described in the CP (including achievement of all of the predefined acceptance criteria for success in the approved CP), you must notify FDA of the change(s) using the reporting category specified in the approved CP.<sup>56</sup> The submission should include all of the information agreed upon in the approved CP. The level of detail of the information provided should be commensurate with the change(s) and reporting category. The submission should update, using the ICH CTD-Q format<sup>57</sup> (where applicable), the appropriate section(s) of the application to which the CMC change(s) applies. The submission should begin with a descriptive heading that identifies the change(s) as being made in accordance with an approved CP and should include the following:

하지만 CP를 승인 받고 이 CP에 따라 변경을 성공적으로 추진하여 완료한 다음에는(승인 받은 CP에 기술된 모든 지정 허용 기준 달성 포함), 승인 받은 CP에 규정된 보고 카테고리에 따라 변경을 FDA에 보고해야 한다. 승인 받은 CP에 규정된 모든 정보를 제출한다. 제공할 정보의 구체성 수준은 변경 사항과 보고 카테고리에 따라 정한다. 이때 기승인 신청 문서 가운데 CMC 변경이 적용되는 관련 섹션을 ICH CTD-Q 형식(해당되는 경우)으로 업데이트한다. 승인 받은 CP에 의거하여 추진하는 변경에 관한 제목으로 시작해, 다음 사항을 포함하여 제출 문서를 작성한다.

- For tracking purposes, a reference to the previously approved original application or PAS containing the CP, and any previously approved modifications to the CP (see section V). 추적 관리 목적으로, CP가 포함된 기승인 최초 신청 문서 또는 PAS 문서 정보와 기타 기승인 CP 변경 정보(섹션 V 참조).
- A statement that all approved acceptance criteria in the CP for the findings have been achieved and that the change(s) was successfully implemented (for CBE-0 or annual report reporting categories) or will be implemented (for PAS or CBE-30 reporting categories) under the site's pharmaceutical quality system, including approval by the quality control unit.

<sup>56</sup> See 21 CFR 314.70 and 601.12.  
21 CFR 314.70과 601.12 참조.

<sup>57</sup> See ICH M4.  
ICH M4 참조.



CP의 승인 받은 모든 허용 기준이 충족되었고, QCU의 승인을 포함하여 제조소 제약 품질 시스템에 의거해 변경이 성공적으로 추진되었거나(CBE-0나 연차 보고서 보고 카테고리) 추진할 예정(PAS 또는 CBE-30 보고 카테고리)이라는 문구.

- Details regarding the implementation of the change(s), the data derived from the tests and studies (e.g., tables, graphs, representative chromatogram)<sup>58</sup> and your analysis. A side-by-side comparison of the data should be presented, if applicable.

변경 추진에 관한 세부 정보, 실험/시험 데이터(예, 표, 그래프, 대표적인 크로마토그램)와 분석 결과. 해당되는 경우에는 데이터를 나란히 비교하여 제출한다.

- Update of the risk assessment provided with the approved CP submission (if any), or a statement that risk assessment has not changed.

승인 받은 CP 문서와 함께 제출했던 리스크 평가 결과 업데이트(해당되는 경우) 또는 리스크 평가 결과에 변경이 없다는 문구

As indicated above, if the updated risk assessment indicates a substantive change in the level of risk associated with the change, this may impact the previously approved CP, reporting category, or both (see section VI).

앞서 설명한 바와 같이, 업데이트한 리스크 평가에서 변경과 관련된 리스크 수준에 상당한 변동이 있는 것으로 나타나는 경우, 이미 승인 받은 CP나 보고 카테고리도 그에 따라 영향을 받을 수 있다(섹션 VI 참조).

- A summary, including justification, of any minor deviations from the approved protocol and associated investigations performed (see section VI).

승인 받은 프로토콜의 경미한 일탈 및 관련 조사 결과 요약(타당성 증명 포함)(섹션 VI 참조).

- Conclusions reached after your assessment of the overall effect of the change(s) on product quality.

변경이 제품 품질에 미치는 전반적인 영향에 대한 평가와 그에 따른 결론.

Any new information regarding the change(s) that is generated after implementation should

<sup>58</sup> The underlying raw data should not be submitted unless specifically requested by FDA. FDA에서 구체적으로 요청하지 않으면, 기초 데이터는 제출하지 않는다.



be included in the next annual report (e.g., stability data).

구축 이후에 변경과 관련하여 새로운 정보(예, 안정성 데이터)가 확보되면, 이 정보를 다음 연차 보고서에 포함시켜 제출한다.

## **VIII. 약어(LIST OF ABBREVIATIONS)**

The following is a list of abbreviations used in this guidance:

이 가이드 문서에 사용된 주요 약어는 다음과 같다.

ANDA	abbreviated new drug application
BCS	biopharmaceutics classification system
BLA	biologics license application
CBE-0	changes being effected
CBE-30	changes being effected in 30 days
CBER	Center for Biologics Evaluation and Research
CDER	Center for Drug Evaluation and Research
CFR	Code of Federal Regulations
CGMP	current good manufacturing practice
CMC	chemistry, manufacturing, and controls
CP	comparability protocol
CQA	critical quality attribute
CTD-Q	common technical document - quality
DMF	drug master file
FDA	Food and Drug Administration
FD&C Act	Federal Food, Drug, and Cosmetic Act
ICH	International Council for Harmonisation
IVIVC	in vitro/in vivo correlation
IND	investigational new drug application
IR	immediate release
MR	modified release
NDA	new drug application
PACMP	postapproval change management protocol
PAS	prior approval supplement
PAT	process analytical technology

SS	semisolid
SUPAC	scale-up and postapproval changes
USC	United States Code

gmpeye

APPENDIX - 동등성 프로토콜에 관한 질문/답변(QUESTIONS AND ANSWERS ON  
COMPARABILITY PROTOCOLS)

A. 공통(General)

1. *What kinds of CMC postapproval changes are considered suitable for a CP submission?*  
어떤 종류의 승인 이후 CMC 변경이 CP에 적합한가?

Many types of CMC changes in the drug substance, product, production process, quality controls, equipment, or facilities that would ordinarily require submission of a supplement<sup>59</sup> are considered suitable for inclusion in a CP submission (see sections B-J below).

원료의약품, 제품, 생산 공정, 품질 관리, 설비 또는 시설 관련 CMC 변경 가운데, 일반적으로 변경 신청 문서 제출이 요구되는 많은 종류의 CMC 변경이 CP 대상으로 적합하다고 볼 수 있다(아래 B-J 참조).

2. *What kinds of CMC postapproval changes are considered not suitable for a CP submission?*  
어떤 종류의 승인 이후 CMC 변경이 CP에 적합하지 않은가?

Changes that are considered not suitable for inclusion in a CP include those that would likely result in an unacceptably high or uncertain risk to product quality.

제품 품질에 대한 리스크가 수용 불가능할 정도로 크거나 확실하지 않은 변경은, CP 대상으로 적합하다고 볼 수 없다.

In general, FDA does not recommend a CP for the following:

일반적으로 다음과 같은 경우에 CP를 권장하지 않는다.

- Unspecified plans for CMC changes (e.g., "to modify the manufacturing process")  
특정되지 않은 CMC 변경 계획(예, "제조 공정 변형")
- Changes to products that are difficult to characterize where the effect on product quality cannot be determined by prospectively defined tests, studies, analytical procedures, and

<sup>59</sup> See 21 CFR 314.70 and 601.12.

21 CFR 314.70과 601.12 참조.

acceptance criteria

사전에 규정한 시험, 실험, 분석 절차, 허용 기준으로 제품 품질에 대한 영향을 파악할 수 없는, 특성 평가가 어려운 제품 변경.

- Changes that would need supportive data derived from a nonclinical safety, pharmacokinetic/pharmacodynamic, or clinical safety or efficacy study to assess the effects of the change(s) (e.g., toxicological study to evaluate new impurities, in vivo bioequivalence study to evaluate certain formulation changes)<sup>60</sup>  
변경의 영향을 평가하기 위해서는 비임상 안전성 시험 데이터, PK/PD 시험 데이터 또는 임상 안전성 또는 유효성 시험 데이터 등 근거 데이터가 필요한 변경(예, 새로운 불순물을 평가하기 위한 독성학적 시험, 일부 제제 변경의 평가를 위한 체내 생물학적동등성 시험).
- Changes that require modification of the approved labeling with regard to the safety or efficacy of the product  
제품 안전성 또는 유효성과 관련하여 승인 받은 표시 사항의 변형이 필요한 변경.
- Change of a drug substance supplier to one that does not already supply drug substance used in the manufacture of an FDA-approved drug product  
FDA 승인을 받은 완제의약품의 제조에 사용되는 원료의약품을 공급한 적이 없는

<sup>60</sup> See the ICH guidances Q3A(R2) Impurities in New Drug Substances (June 2008) (Q3A(R2)), Q3B(R2) Impurities in New Drug Products (July 2006) (Q3B(R2)), SUPAC-IR, SUPAC-MR, and ICH Q5E. For information on a waiver of a bioequivalence study based on biopharmaceutics classification system (BCS), in vitro/in vivo correlation, or other acceptable approaches, see 21 CFR 320.22 and relevant guidances (e.g., M9 Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers (May 2021) (ICH M9) and Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations (September 1997)).

ICH 가이드 문서 Q3A(R2) "새로운 원료의약품의 불순물"(2008년 6월)(Q3A(R2)), Q3B(R2) "새로운 완제의약품의 불순물"(2006년 7월)(Q3B(R2)), SUPAC-IR, SUPAC-MR, ICH Q5E 참조. BCS, 체내/체외 상관성 또는 기타 적합한 방식에 근거한 생물학적동등성 시험의 웨이버에 관한 정보는, 21 CFR 320.22와 관련 가이드 문서를 참조한다(예, M9 "BCS 기반 바이오웨이버"(2021년 5월)(ICH M9)와 "연장 방출 내용 제제: 체외/체내 상관성 개발, 평가, 적용"(1997년 9월)).

업체로 원료의약품 공급업체 변경.

- Changes where the submission of an IND is needed<sup>61</sup>  
IND 제출이 요구되는 변경.

There are circumstances in which it might be possible to design and submit a CP for these types of CMC changes, but a reporting category other than PAS for changes implemented using such a protocol would generally not be justified because the complexities or uncertainties associated with the change(s) result in too high or uncertain risk to product quality for that specific product. In these cases, a CP might still be useful to gain agreement with FDA on the data needed to support a change, but otherwise, FDA recommends the use of a standard approach (e.g., submission of a PAS).

이러한 종류의 CMC 변경에 대한 CP를 설계하여 제출하는 것이 가능한 상황도 있지만, 변경과 관련된 복잡성이나 불확실성 때문에 특정 제품의 품질에 대한 리스크가 매우 크거나 불확실하므로, 이러한 프로토콜에 의거하여 추진하는 변경에 대하여 PAS 이외의 다른 보고 카테고리를 적용하는 것은 일반적으로 타당하다고 볼 수 없다. 이 경우에도 CP가 변경을 뒷받침하는데 필요한 데이터에 대하여 FDA의 동의를 확보하는데 유용할 수 있지만, 표준 절차(예, PAS 제출)를 따를 것을 권장한다.

3. *Can I submit multiple CPs in my original application or in a PAS?*

최초 신청 문서나 PAS에 여러 개의 CP를 포함시켜 제출할 수 있는가?

You can submit one or more CPs with your original application to address postapproval CMC change(s).

승인 이후 CMC 변경에 관한 CP를 하나 이상 포함시켜 최초 신청 문서를 제출할 수 있다.

For an approved application, if you are submitting more than one CP for unrelated changes, a PAS should be submitted for each CP. However, if more than one CP is needed to address multiple related changes (e.g., a site change that involves equipment and/or manufacturing process changes, multiple changes to a purification process, a formulation change that involves a specification change), FDA recommends that these CPs be submitted in the same PAS.

<sup>61</sup> See 21 CFR part 312.

21 CFR 파트 312 참조.

신청 문서를 승인 받은 경우에, 관련이 없는 여러 변경에 대하여 하나 이상의 CP를 제출한다면, CP별로 PAS를 제출해야 한다. 하지만 연관된 여러 변경을 처리하는데 하나 이상의 CP가 필요하다면(예, 설비 및/또는 제조 공정 변경이 수반되는 제조소 변경, 정제 공정 관련 여러 변경, 규격 변경이 수반되는 조제 방법 변경), 동일한 PAS에 여러 CP를 포함시켜 제출할 것을 권장한다.

For multiple CP submissions in an original application or in a PAS to an approved application, where there is a possibility that the changes outlined in the multiple CPs could have an impact on each other, you should provide an assessment of the risk of such an impact. As a scientific matter, additional studies or testing may be needed to assess the combined effect of multiple changes on product quality. Where relevant, you also should indicate the sequence for implementing the change(s). In some cases, it may be useful to contact the appropriate FDA review division before submitting such CPs.

최초 신청 문서나 기승인 신청 문서의 PAS에 여러 개의 CP를 포함시켜 제출하는 경우, 여러 CP에 기술된 변경이 서로 영향을 미칠 가능성이 있다면, 그와 같은 영향의 리스크를 평가하고 평가 자료를 제출한다. 여러 변경이 제품 품질에 미치는 종합적인 영향을 평가하기 위하여 과학적으로 추가 시험이나 실험이 필요할 수도 있다. 관련성이 있을 때는 변경 추진 순서도 기재한다. 이와 같은 CP를 제출하기 전에 해당 FDA 심사 부서와 협의하는 것이 좋을 수 있다.

4. *Can I submit a single CP with multiple CMC changes?*

*여러 CMC 변경에 대하여 1개 CP를 제출할 수 있는가?*

Multiple, related CMC changes that are intended to be implemented simultaneously or in a concerted manner can be submitted in a single CP. A justification should be provided showing how the changes are related and how including the multiple changes in a single CP is appropriate. Such changes can result in combined effects that might not be anticipated when considering the individual changes alone. You should address the risk of potential adverse effects as a result of such multiple changes in the supporting information for such a CP.

연관성이 있는 여러 CMC 변경을 동시에 또는 함께 체계적으로 추진할 계획이라면, 여러 변경을 1개 CP로 제출할 수 있다. 여러 변경이 어떻게 연관되어 있고 여러 변경을 1개 CP에 포함시키는 것이 적절한 이유를 타당하게 설명해야 한다. 하지만 이와 같이 여러 건의 변경을 추진할 때는, 개별 변경 검토 시에 예상하지 못했던 종합적 영향이 나타날 수 있다. 여러 변경의 추진에 따라 부정적인 영향이 발생할 리스크에 관한 정보를 CP의 근거 정보

부분에 기술한다.

5. *Can one or more CMC changes that apply to multiple products be covered in a single CP?*

*여러 제품에 적용되는 하나 이상의 CMC 변경에 대하여 1개 CP를 제출할 수 있는가?*

A single CP can be used for one or more proposed CMC changes that apply to multiple products marketed by the same applicant (e.g., a change in the manufacture of a drug substance used in multiple products, a change in the facility used for manufacturing multiple products, a change in an analytical procedure, a change to the container closure system used for multiple products).<sup>62</sup> Such CP should include the plans for reporting data that is applicable to all of the affected applications (product-wide data) as well as data that apply to each of the individual affected applications (product-specific data), as applicable. For submission of a single CP to be appropriate, the risk of the proposed change(s) should be similar across the multiple products. For submission of such a CP for an identical CMC change(s) that applies to multiple products marketed by the same applicant (e.g., grouped supplements, trans-BLA), we recommend that you contact the FDA review division for your lead (primary) application in the group of affected applications for questions on the appropriate content and format of the submission(s).<sup>63</sup>

동일 신청업체가 판매하는 여러 제품과 관련된 하나 이상의 CMC 변경에 대하여 1개 CP를 활용할 수 있다(예, 여러 제품에 사용되는 특정 원료 의약품의 제조 변경, 여러 제품 제조에 사용되는 시설의 변경, 분석 절차 변경, 여러 제품에 사용되는 용기 마개 시스템 변경). 이와 같은 CP를 제출할 때는, 영향을 받는 신청 문서 각각에 적용되는 데이터(제품 특이적 데이터)는 물론이고, 영향을 받는 모든 신청 문서에 적용되는 데이터(제품 전체 공통

<sup>62</sup> In this situation, a lead application can be used for submission of the CP and other affected applications can cross reference to the CP in the lead application. See 21 CFR 314.50(g)(1).

이 경우에 주 신청 문서에 CP를 포함시켜 제출하고, 다른 관련 신청 문서에서는 주 신청 문서의 CP에 대한 상호 참조 정보를 기재할 수 있다. 21 CFR 314.50(g)(1)을 참조한다.

<sup>63</sup> See CDER MAPP 5015.6: Review of Grouped Product Quality Supplements and CBER SOPP 8422: Processing of Trans-BLA Submissions.

CDER MAPP 5015.6 "그룹화 제품 품질 변경 신청 문서 심사"와 CBER SOPP 8422 "트랜스 BLA 신청 문서 처리"를 참조한다.



데이터)의 보고 계획도 포함시켜야 한다. 단일 CP를 제출하는 것이 적절한 경우, 관련 제품의 예정 변경에 따른 리스크가 유사해야 한다. 동일 신청업체가 판매하는 여러 제품과 관련된 동일한 CMC 변경에 대하여 이와 같은 CP를 제출하는 경우(예, 그룹화 변경 신청, 트랜스 BLA), 관련 신청 문서 그룹 가운데 주 신청 문서의 FDA 심사 부서에 연락하여, 제출 문서의 적절한 형식과 내용을 문의한다.

6. *What are FDA's recommendations regarding CPs for CMC changes that can be made repeatedly over the life cycle of a product?*

제품 라이프사이클 동안 반복하여 추진할 수 있는 CMC 변경에 대한 CP와 관련하여 FDA의 권고 기준은 무엇인가?

A CP can be designed to be used repeatedly for a specific type of CMC change over the life cycle of a product. You should address the risk of adverse effects on product quality as a result of such cumulative changes over time in the supporting information for the CP. The CP should be designed in such a way to ensure that the effects of such cumulative changes will not result in an unintentional drift in product quality over time. Also, you should reevaluate the CP before each use to ensure that it remains scientifically sound. A notification using the reporting category specified in the approved CP must be submitted to the application each time a change is implemented according to the approved CP.<sup>64</sup> Each notification should include the data to demonstrate that all of the predefined acceptance criteria in the approved CP for successful implementation of the change were met.

제품 라이프사이클 동안 특정 유형의 CMC 변경에 반복적으로 적용할 수 있게 CP를 설계할 수 있다. 이와 같은 변경이 시간 경과에 따라 여러 차례 발생함으로써 제품 품질에 미칠 부정적 영향에 관한 리스크를 CP의 근거 정보 부분에서 다루어야 한다. 이와 같은 누적 변경의 영향으로 시간 경과에 따라 의도하지 않은 제품 품질 드리프트가 발생하지 않는지 확인할 수 있는 방식으로 CP를 설계한다. 또한 CP를 적용하기 전에 CP를 다시 평가하여, 과학적으로 타당한 상태인지 확인한다. 승인 받은 CP에 따라 변경을 추진할 때마다, 승인 받은 CP에 규정된 보고 카테고리에 따라 신고한다. 이때 성공적인 변경 추진을 확인하기 위하여 승인 받은 CP에 규정해 놓은 모든 허용 기준이 충족되었음을 증명하는 데이터도 포함시켜 신고한다.

7. *Under what circumstances would FDA not approve a submission containing a CP?*

<sup>64</sup> See 21 CFR 314.70 and 601.12.

21 CFR 314.70과 601.12 참조.

어떤 경우에 CP가 포함된 제출 문서를 FDA가 승인하지 않는가?

FDA does not intend to approve a submission containing a CP if, after substantive review, we find the CP deficient.<sup>65</sup> FDA may, for example, find the CP deficient if:

심층 심사를 거쳐 CP에 결함이 있다고 판단되면, CP가 포함된 제출 문서를 FDA가 승인하지 않는다. 예를 들어 다음과 같은 경우에 결함이 있는 CP라고 평가할 수 있다.

- The proposed CMC change, if implemented, is likely to result in an adverse effect on product quality.  
예정 CMC 변경의 추진 시에 제품 품질이 부정적인 영향을 받을 가능성이 있는 경우.
- The type of change is not specified in sufficient detail to permit identification of the tests and studies to be performed, including analytical procedures to be used, and acceptance criteria to be achieved to demonstrate the lack of adverse effect of the change on product quality.  
변경이 제품 품질에 부정적인 영향을 미치지 않음을 증명하기 위해 실시할 시험/실험(분석 절차 포함)과 허용 기준을 파악할 수 있을 정도로 충분히 자세하게 변경 유형을 기술하지 않은 경우.
- Each of the tests and studies to be performed, including analytical procedures to be used, and acceptance criteria to be achieved to demonstrate the lack of adverse effect of the change(s) on product quality, is not specified.  
변경이 제품 품질에 부정적인 영향을 미치지 않음을 증명하기 위해 실시할 시험/실험(분석 절차 포함)과 허용 기준 각각을 자세히 규정하지 않은 경우.
- The proposed tests, studies, and acceptance criteria to be achieved are not scientifically

<sup>65</sup> See 21 CFR 314.70(e) and 601.12(e). Deficiencies are communicated in an information request, a discipline review letter, or a complete response letter. See FDA guidances for industry Information Request and Discipline Review Letters Under the Prescription Drug User Fee Act (November 2001) and Information Requests and Discipline Review Letters Under GDUFA (January 2022).

21 CFR 314.70(e)와 601.12(e) 참조. 결함 사항을 IR, DRL 또는 CRL 형식으로 통보한다. FDA 가이드 문서 "PDUFA에 따른 IR과 DRL"(2001년 11월)과 "GDUFA에 따른 IR과 DRL"(2022년 1월)을 참조한다.

sound and/or appropriate for their intended purpose to ensure that the proposed CMC change(s) would not adversely affect product quality.

예정 CMC 변경이 제품 품질에 부정적인 영향을 미치지 않음을 확인하기에 예정 시험, 실험, 허용 기준이 과학적으로 타당하거나 적절하지 않은 경우.

- The tests and studies to be performed are considered insufficient, and a nonclinical safety, pharmacokinetic/pharmacodynamic, or clinical safety or efficacy study would be needed to demonstrate the lack of adverse effect of the change(s) on product quality.

변경이 제품 품질에 부정적인 영향을 미치지 않음을 증명하기에는 시험과 실험이 충분하지 않다고 생각되며, 비임상 안전성 시험이나 PK/PD 시험, 임상 안전성 또는 유효성 시험이 필요한 경우.

- Insufficient supporting information is provided to reasonably predict whether the proposed CMC change(s) would be likely to have an adverse effect on product quality.

예정 CMC 변경이 제품 품질에 부정적인 영향을 미칠 가능성이 있는지 합리적으로 예측하는데 필요한 근거 정보를 충분하게 제공하지 않은 경우.

- Insufficient information is provided to justify the proposed reduced reporting category for notifying FDA about the proposed change(s).

예정 변경을 FDA에 신고하기 위한 완화 보고 카테고리의 타당성 정보를 충분하게 제공하지 않은 경우.

8. *Can I submit a modification to an approved CP together with a report of a CMC change(s) from the modified CP?*

승인 받은 CP의 변경 문서와 변경된 CP에 따른 CMC 변경 보고를 함께 제출할 수 있는가?

Yes. In this case, FDA should be notified in accordance with the most restrictive postapproval submission category that applies to either the CP modification (see section V) or the reporting category for the CMC change(s) from the modified CP.

그렇다. 이 경우에 CP 변경(섹션 V 참조)이나 변경된 CP에 따른 CMC 변경의 보고 카테고리에 적용되는 승인 이후 변경 보고 카테고리 가운데 가장 엄격한 기준에 따라 FDA에 신고해야 한다.

**B. 조제 방법(원자재 및/또는 조성) 변경(Formulation (Component and/or Composition) Changes)**

*Can I include formulation (component and/or composition) changes in a CP?*

조제 방법(원자재 및/또는 조성) 변경을 CP에 포함시킬 수 있는가?

Formulation changes that can be evaluated using in vitro studies without the need for an in vivo bioequivalence study may be considered suitable for a CP.<sup>66</sup> A CP could also be useful for changes where you have sufficient data from a previously completed bioequivalence study and/or waiver of a bioequivalence study based on a biopharmaceutics classification system,<sup>67</sup> in vitro/in vivo correlation (IVIVC),<sup>68</sup> or other acceptable approaches that support the proposed changes. Formulation changes should be supported by relevant pharmaceutical development information.

체내 생물학적동등성 시험이 필요하지 않고 체외 시험을 통해 평가할 수 있는 조제 방법 변경은 CP에 적합하다고 볼 수 있다. 또한 이미 완료된 생물학적동등성 시험에서 충분한 데이터가 확보된 변경이나 BCS, IVIVC, 기타 예정 변경을 뒷받침하는 적합한 방식에 근거하여 생물학적동등성시험 웨이버에 해당되는 경우에 CP가 유용할 수 있다. 이러한 경우에는 관련 제품 개발 정보로 조제 방법 변경을 뒷받침한다.

**C. 시설 변경(Facility Changes)**

*Can a CP be used for a change in the location of an operation to a different facility?*

다른 시설로 운영 장소를 이전하는 변경에 CP를 활용할 수 있는가?

<sup>66</sup> See SUPAC guidances listed in footnote 19 for recommendations about when bioequivalence studies should be conducted for postapproval formulation changes.

승인 이후 조제 방법 변경 시에 생물학적동등성 시험이 요구되는 경우에 대한 권고 기준은 각주 19의 SUPAC 가이드 문서를 참조한다.

<sup>67</sup> See ICH M9.

ICH M9 참조.

<sup>68</sup> See FDA guidance for industry Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations (September 1997).

FDA 가이드 문서 "연장 방출 내용 제제: 체외/체내 상관성 개발, 평가, 적용"(1997년 9월) 참조.

Changes in the location of an operation to a different facility can be proposed in a CP, but because these changes will generally involve a facility evaluation, they generally do not justify a reporting category other than a PAS or CBE-30 supplement. Such facility evaluations may include factors such as the facility's prior inspection history, prior manufacturing experience with the dosage form that is the subject of the change, and the effectiveness of the facility's pharmaceutical quality system. This type of evaluation cannot be effectively conducted at the time of the CP submission, because certain factors at the time the change is to be implemented may be different from those at the time the CP is submitted. Based on this evaluation, FDA may determine that an inspection of the proposed facility is needed before making a decision on the supplement's approvability. In addition, for products that are difficult to characterize, site changes are more likely to need a preapproval inspection and therefore, in many cases, a reporting category lower than PAS would not be justified.

다른 시설로 운영 장소를 이전하는 변경을 CP에 포함시켜 제시할 수 있으나, 이와 같은 변경 시에는 일반적으로 시설 평가가 필요하므로, PAS나 CBE-30 변경 신청 이외의 다른 보고 카테고리는 타당하지 않다. 이와 같은 시설 평가 시에 일반적으로, 해당 시설의 과거 실사 이력, 변경 대상 제제의 제조 경험, 그리고 제약 품질 시스템의 효과성 등 여러 가지 요소를 평가한다. 변경을 추진하고자 하는 시점의 상황이 CP 제출 당시와 다를 수 있으므로, CP 제출 시점에는 이러한 평가를 효과적으로 실시할 수 없다. 변경 신청의 승인 여부를 결정하기에 앞서, 이 평가 결과를 토대로 예정 시설의 실사가 필요한지 판단할 수 있다. 또한 특성 평가가 쉽지 않은 제품인 경우에는, 제조소 변경 시에 대부분 승인전 실사가 필요하므로, PAS보다 낮은 보고 카테고리는 타당하다고 볼 수 없다.

If FDA determines that a preapproval inspection is needed for a facility change, or the facility is not currently operating in an acceptable state of compliance with CGMP for the type of operation subject to the change, a PAS will be necessary to gain approval for the facility change and any associated manufacturing process changes. If a CBE-30 supplement is submitted in this situation to report the change(s) instead of a PAS, for NDAs and BLAs, FDA may convert the submission to a PAS absent any action by the applicant. For ANDAs, the applicant is notified to resubmit the CBE-30 as a PAS.<sup>69</sup>

FDA가 시설 변경에 대하여 승인전 실사가 필요하다고 결정하거나 해당 시설이 변경 대상

<sup>69</sup> See FDA guidance for industry ANDA Submissions – Prior Approval Supplement under GDUFA (October 2017).

FDA 가이드 문서 "ANDA 문서 제출 - GDUFA에 따른 사전 승인 변경 신청"(2017년 10월) 참조.

공정 유형에 대하여 적합한 CGMP 준수 상태로 운영되고 있지 않다고 판단하면, 시설 변경과 관련 제조 공정 변경에 대한 승인을 확보하기 위해 PAS가 필요하다. 이러한 상황에서 NDA나 BLA에 대하여 PAS 대신 CBE-30 변경 신청 문서를 제출하여 변경을 보고하는 경우, 신청업체의 별도 조치 없이 FDA가 이 변경 신청을 PAS로 전환할 수 있다. ANDA인 경우에는 CBE-30을 PAS로 다시 제출할 것을 신청업체에 통보한다.

However, changes that involve the addition of or move to a new facility would generally not be considered suitable for a CP if these changes need to be supported by an in vivo bioequivalence study.<sup>70</sup>

새로운 시설을 추가하거나 새로운 시설로 이전하는 변경인 경우에, 체내 생물학적동등성 시험을 실시해 변경 근거를 확보할 필요가 있다면, CP 대상으로 적합하다고 볼 수 없다.

#### D. 제조 공정 변경(Manufacturing Process Changes)

1. *Does FDA have any recommendations or issues for industry to consider regarding a CP for manufacturing process changes that may affect the structure of the drug substance?*  
원료의약품의 구조에 영향을 줄 수 있는 제조 공정 변경에 대한 CP와 관련해 업체가 고려해야 할 사항이나 FDA가 권고하는 것이 있는가?

In general, your CP should include appropriate structural characterizations, analytical procedures to be used, and acceptance criteria to be achieved to demonstrate the lack of adverse effect on product quality from manufacturing process changes that may affect the structure of the drug substance. Depending on the type and complexity of the drug substance, functional characterization studies should also be included. For example:

일반적으로 원료의약품의 구조에 영향을 줄 수 있는 제조 공정 변경이 제품 품질에 부정적 영향을 미치지 않음을 증명하기 위한 구조적 특성 평가, 분석 절차, 허용 기준에 관한 정보를 CP에 포함시켜야 한다. 원료의약품의 종류와 복잡성에 따라, 기능적 특성 평가

<sup>70</sup> For example, in accordance with the guidance SUPAC-MR, a change in manufacturing site to a different campus should be supported by documentation from a bioequivalence study or waiver of such study based on an established in vitro/in vivo correlation (IVIVC). See also footnote 60 regarding a waiver of a bioequivalence study.

예를 들어 가이드 문서 SUPAC-MR에 따라, 제조소를 다른 부지로 이전할 때는 생물학적동등성 시험 자료나 확립된 IVIVC 자료에 근거해 이와 같은 시험의 웨이버로 근거를 확보해야 한다. 생물학적동등성 시험 웨이버는 각주 60을 참조한다.

실험도 포함시킨다.

- For chemical drug substances, you should include appropriate structural characterization, analytical procedures to be used, and acceptance criteria to be achieved to ensure that the chemical structure remains unchanged in a CP for any manufacturing process change that could affect the chemical structure (e.g., stereochemical configuration) of the drug substance (e.g., change in route of synthesis or manufacturing process).

화학적 원료의약품인 경우에는 원료의약품의 화학 구조(예, 입체 화학 구조)에 영향을 미칠 가능성이 있는 제조 공정 변경에 대하여(예, 합성 경로나 제조 공정 변경), 화학 구조에 변화가 없음을 확인하기 위한 구조적 특성 평가 시험, 분석 절차, 허용 기준에 관한 정보를 CP에 포함시킨다.

- For recombinant DNA-derived protein products, certain manufacturing process changes (e.g., change in biosynthesis/bioreactor conditions) could affect the structure (e.g., amino acid substitution, post-translational modifications) of the drug substance. Therefore, you should include appropriate comparative structural (e.g., primary and higher order structure, glycan profiles) and functional characterization (e.g., biological activity, binding assay), analytical procedures to be used, and acceptance criteria to be achieved to demonstrate that the products before and after the change(s) are analytically comparable.<sup>71</sup>

재조합 DNA 유래 단백질 제품인 경우, 일부 제조 공정 변경(예, 생합성/바이오리액터 조건 변경)이 원료의약품의 구조에 영향을 미칠 수 있다(예, 아미노산 치환, 번역후 변형). 그러므로 변경 전/후 제품이 분석적으로 동등함을 증명하기 위한 구조적(예, 일차 및 고차 구조, 글리칸 프로파일)/기능적(예, 생물학적 활성, 결합 분석) 비교 특성 평가와 분석 절차, 허용 기준을 포함시킨다.

- For products that are difficult to characterize, we recommend that you contact the appropriate FDA review division regarding manufacturing process changes that may affect the structure of the drug substance.

특성 평가가 어려운 제품인 경우, 원료의약품의 구조에 영향을 미칠 수 있는 제조 공정

<sup>71</sup> See ICH Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products (August 1999) (ICH Q6B) and ICH Q5E.

ICH Q6B "규격: 생명공학/생물학적 제품의 시험 절차와 허용 기준"(1999년 8월)(ICH Q6B)과 ICH Q5E 참조.



변경과 관련하여 해당 FDA 심사 부서에 문의한다.

2. *Does FDA have any recommendations about what to include in a CP for manufacturing process changes that may affect the physical properties of the drug substance?*

원료의약품의 물리적 특성에 영향을 줄 수 있는 제조 공정 변경에 관한 CP에 포함시켜야 할 정보에 대한 권고 기준은 무엇인가?

You should include a comparison of the properties of the drug substance before and after the change in a CP for a manufacturing process change that could affect the physical properties of the drug substance (e.g., morphic forms, particle size). You may also choose to demonstrate the suitability of the drug substance for use in the manufacturing of the product. Regardless of the approach taken, it is important in this situation to describe and assess how the change(s) is not expected to adversely affect the quality, bioequivalence, and the clinical performance of the product. However, changes that affect the physical properties of the drug substance that need to be supported by an in vivo bioequivalence study would generally not be considered suitable for a CP (see question and answer A.2).

원료의약품의 물리적 특성에 영향을 줄 수 있는 제조 공정 변경에 관한 CP에, 변경 전/후 원료의약품의 특성 비교를 포함시킨다(예, 형태, 입자 크기). 원료의약품이 제품 제조 용도로 적합함을 증명하는 방법을 선택할 수도 있다. 어떤 방법을 선택하건, 이 경우에 변경이 제품의 품질, 생물학적동등성, 임상 성능에 부정적인 영향을 미치지 않을 것으로 생각한 이유를 설명하고 평가하는 것이 중요하다. 하지만 원료의약품의 물리적 특성에 영향을 미치는 변경이고 체내 생물학적동등성 시험을 실시하여 근거 자료를 확보할 필요가 있는 경우에는, CP가 적합하다고 볼 수 없다(질문/답변 A.2 참조).

3. *Does FDA have any recommendations or issues for industry to consider regarding a CP for manufacturing process changes that could affect the impurity profile?*

불순물 프로파일에 영향을 줄 수 있는 제조 공정 변경에 대한 CP와 관련하여 업체가 고려해야 할 사항이나 FDA가 권고하는 것이 있는가?

A CP for manufacturing process changes should include a specific plan to determine any qualitative and quantitative changes to the impurity profile of the drug substance, drug substance intermediate, in-process material, other material, and/or product manufactured using the new process. You should demonstrate an understanding of the origin and risk of any new or increased level of impurities or contaminants. The CP should specify the step(s) in

the manufacturing process where you will measure and control the impurity profile. The analytical procedures utilized should be capable of detecting, identifying and/or quantitating new impurities or other differences in the product that could result from the change (see section IV.D).

새로운 공정으로 제조된 원료의약품, 원료의약품 중간 제품, 공정 물품, 기타 물품 및/또는 제품의 불순물 프로파일 변경(양적/질적)을 파악하기 위한 구체적인 계획을 제조 공정 변경에 대한 CP에 포함시킨다. 새로운 불순물이나 오염 물질 또는 불순물이나 오염 물질 증가 리스크와 유래에 대한 이해를 증명해야 한다. 불순물 프로파일을 평가하고 관리하는 제조 공정 단계를 CP에 명시한다. 변경에 따라 제품에 발생할 수 있는 새로운 불순물이나 기타 차이를 검출하거나 확인하거나 정량할 수 있는 분석 절차를 사용한다(섹션 IV.D 참조).

For products derived from a biological source, the CP should include an assessment of the capability of the manufacturing process to remove or inactivate virus and/or other adventitious agents; viral and adventitious agents screening; and assessment of potentially immunogenic impurities (e.g., host cell proteins, aggregates), as applicable.

생물학적 유래 제품인 경우에는, 제조 공정의 바이러스 및/또는 기타 외래성 인자 제거 또는 불활화 능력 평가, 바이러스 및 외래성 인자 스크리닝, 면역원성 불순물(예, 숙주 세포 단백질, 응집물) 평가를 CP에 포함시킨다.

Changes that need to be supported by a toxicology study to evaluate new impurities and/or an in vivo immunogenicity study would generally not be considered suitable for a CP (see question and answer A.2).

새로운 불순물 평가를 위한 독성학적 시험 및/또는 체내 면역원성 시험으로 근거 자료를 확보할 필요가 있는 변경인 경우에는, CP가 적합하지 않다고 볼 수 있다(질문/답변 A.2 참조).

*4. Does FDA have any recommendations or issues for industry to consider regarding changes to manufacturing process controls in a CP?*

*CP에 의거한 제조 공정 관리의 변경과 관련해 업체가 고려해야 할 사항이나 FDA가 권고하는 것이 있는가?*

In cases where a proposed CP provides for modified or new manufacturing process controls, such modified or new controls should be suitable for their intended purpose and provide the same or increased control when compared to the current process controls. The modified or

new manufacturing process controls should be sufficiently described and justified so that the assurance of product quality can be ascertained.

새로운 제조 공정 관리가 도입되거나 제조 공정 관리 방법이 변경되는 경우에 대한 CP인 경우, 이와 같은 신규 또는 변경된 제조 공정 관리는 예정 목적에 적합하고, 현 공정 관리와 비교해 관리 수준이 동일하거나 그 이상이어야 한다. 신규 또는 변경된 제조 공정 관리에 대하여 충분히 기술하고 타당성을 제시하여, 제품 품질 보증을 확인할 수 있어야 한다.

5. *Can a CP be used for a wide range of potential parameter changes to a manufacturing process?*

*다양한 종류의 제조 공정 파라미터 변경에 대하여 하나의 CP를 사용할 수 있는가?*

An appropriately designed CP can be used to provide for a wide range of potential process parameter changes to a manufacturing process using a risk-based approach, if you have a high level of product and process understanding. A risk assessment should be conducted on the potential for product and/or intermediate critical quality attributes (CQAs) to be affected by parameter changes. An understanding of process robustness can be useful in risk assessment and risk reduction.<sup>72</sup> You should also consider the impact to the overall quality target product profile (QTPP) as part of your life cycle management.<sup>73</sup> In many cases, it may be possible to group parameter changes by individual unit operation or groups of unit operations. The specific tests and studies proposed to evaluate the changes should address how quality can be assured for the product, including product and/or intermediate CQAs.

제품과 공정 이해 수준이 높다면, 리스크 기반 방식으로 제조 공정의 여러 파라미터 변경에 대하여, 적절하게 설계된 하나의 CP를 사용할 수 있다. 파라미터 변경의 영향을 받는 제품 및/또는 반제품 CQA에 대하여 리스크 평가를 실시한다. 공정 견고성에 대한 이해가 리스크 평가와 리스크 감소에 유용할 수 있다. 또한 라이프사이클 관리의 일환으로, QTPP에 미치는 영향도 고려해야 한다. 대개는 각 단위 작업이나 단위 작업 그룹별로 파라미터 변경을 분류할 수 있다. 변경 평가를 위한 시험과 실험은, 제품 및/또는 반제품 CQA를 포함하여 제품 품질이 어느 정도로 보증되는지 평가할 수 있는 것이어야 한다.

<sup>72</sup> See ICH Q8(R2) and ICH Q9.

ICH Q8(R2)와 ICH Q9 참조.

<sup>73</sup> See ICH Q8(R2); ICH Q8, ICH Q9, & ICH Q10 Questions and Answers (November 2011); and ICH Q11.

ICH Q8(R2), ICH Q8/ICH Q9/ICH Q10 질문/답변(2011년 11월), ICH Q11 참조.

Often, pilot or smaller scale data can be used to identify the potential risks to product quality and help inform development of a suitable evaluation plan. The risk assessment should consider how multiple manufacturing parameter changes can result in combined effects that might not arise from individual parameter changes. The risk of adverse effects as a result of such multiple changes should be addressed during manufacturing process development and included in the supporting information for the CP.

파일럿 스케일이나 이보다 더 작은 스케일의 데이터를 이용하여, 제품 품질 리스크를 파악하고 적합한 평가 계획을 수립할 수 있다. 또한 여러 제조 파라미터 변경에 따라 개별 파라미터 변경에서 나타나지 않는 종합적인 영향이 발생할 수 있음을 리스크 평가 시에 고려한다. 이와 같은 여러 변경의 결과로 부정적 영향이 나타날 리스크를 제조 공정 개발 시에 평가하고, CP의 근거 정보로 포함시킨다.

6. *Does FDA have any recommendations or issues for industry to consider regarding a CP for manufacturing process changes that may affect the in vitro release characteristics of the product?*

제품의 체외 방출 특성에 영향을 줄 수 있는 제조 공정 변경에 대한 CP와 관련해 업체가 고려해야 할 사항이나 FDA가 권고하는 것이 있는가?

Manufacturing process changes that may affect the in vitro release characteristics of the product are considered suitable for a CP if they can be sufficiently supported by in vitro studies without the need for an in vivo bioequivalence study.<sup>74</sup> You should include in the CP appropriate comparative in vitro release studies of the products before and after such manufacturing process changes. You should establish the adequacy of the comparative in vitro release studies to assess the effects of the change(s) without the need for an in vivo bioequivalence study.

제품의 체외 방출 특성에 영향을 줄 수 있는 제조 공정 변경인 경우, 체내 생물학적동등성

<sup>74</sup> For example, according to guidance SUPAC-MR, a change from wet granulation to direct compression of dry powder should be supported by a bioequivalence study or waiver of such study based on an established in vitro/in vivo correlation. See also footnote 60 regarding a waiver of a bioequivalence study.

예를 들어 가이드 문서 SUPAC-MR에 따르면, 습식 과립 공정에서 건조 분말의 직접 압착 방식으로 변경하는 경우에 생물학적동등성 시험을 통해 근거 자료를 구비하거나 확립된 체외/체내 상관성을 토대로 이와 같은 시험의 웨이버를 확보해야 한다. 생물학적동등성 시험 웨이버는 각주 60을 참조한다.

시험을 하지 않고도 체외 시험으로 충분하게 근거를 제시할 수 있으면, CP 대상으로 적합하다고 볼 수 있다. 제조 공정 변경 전/후 제품의 적절한 체외 비교 방출 시험을 CP에 포함시킨다. 체내 생물학적동등성 시험이 없어도 체외 비교 방출 시험이 변경의 영향을 평가하는데 적절함을 확립해야 한다.

7. *Does FDA have any recommendations for industry to consider regarding a CP for changes in manufacturing process scale?*

제조 공정 스케일 변경에 대한 CP와 관련해 업체가 고려해야 하는 FDA 권고 기준이 있는가?

A CP can be useful for changes in manufacturing process scale (scale-up, scale-down, scale-out), where submission of a supplement would ordinarily be needed.<sup>75</sup> FDA recommends that you include information on potential effects of changes in manufacturing scale on product quality,<sup>76</sup> if available.

제조 공정 스케일 변경(스케일업, 스케일다운, 스케일아웃)에 CP가 유용할 수 있고, 이 경우에 일반적으로 변경 신청 문서 제출이 필요하다. 가능하면 제조 스케일 변경이 제품 품질에 미치는 영향에 대한 정보를 포함시킬 것을 권고한다.

8. *Can a change from batch to continuous manufacturing be considered in a CP?*

배치 방식 제조를 연속 제조로 변경하는 것에 CP를 적용할 수 있는가?

The use of a CP can be considered for a change from batch to continuous manufacturing process. However, because a pre-approval inspection would likely be needed to implement continuous manufacturing, a reporting category other than a PAS would generally not be justified. A CP might still be useful for you to gain agreement with FDA on the data needed to support the change.

배치 공정을 연속 제조 공정으로 변경하는 것에 CP를 활용할 수 있다. 하지만 연속 제조 공정 구축 시에 승인전 실사가 필요할 수 있으므로, PAS 이외의 다른 보고 카테고리는 일반적으로 타당하지 않다. 변경을 뒷받침하는 근거 데이터에 대해 FDA의 동의를 구하는데

<sup>75</sup> See footnote 19 regarding guidances on postapproval CMC changes.

승인 이후 CMC 변경에 관한 가이드 문서는 각주 19를 참조한다.

<sup>76</sup> See ICH Q8(R2); ICH Q10; ICH Q8, ICH Q9, & ICH Q10 Questions and Answers; and ICH Q11.

ICH Q8(R2), ICH Q10, ICH Q8/ICH Q9/ICH Q10 질문/답변, ICH Q11 참조.

CP가 도움이 될 수 있다.

#### E. 제조 설비 변경(Manufacturing Equipment Changes)

*Does FDA have any recommendations for industry to consider regarding manufacturing equipment changes using a CP?*

CP를 이용한 제조 설비 변경과 관련해 업체가 고려해야 하는 FDA 권고 기준이 있는가?

An approved CP with a reduced reporting category can be useful for the proposed addition, modification, or replacement of manufacturing equipment that would otherwise require submission of a supplement thereby facilitating increased manufacturing flexibility. The CP submission should address any differences in equipment design, operating principles, and/or size, as applicable.<sup>77</sup>

변경 신청 문서를 제출해야 하는 제조 설비 추가, 변형 또는 교체에 대하여 CP를 제출해 완화 보고 카테고리과 함께 승인 받아 운영할 수 있다. 이에 따라 제조 유연성이 커질 수 있다. 설비 디자인, 운전 원리 및/또는 크기 등의 차이를 CP 문서에서 다뤄야 한다.

#### F. 분석 절차(방법) 변경을 포함한 규격 변경(Specification, Including Analytical Procedure (Method) Changes)

*Does FDA have any recommendations or issues for industry to consider regarding specification changes in a CP?*

CP를 이용한 규격 변경과 관련해 업체가 고려해야 할 사항이나 FDA가 권고하는 것이 있는가?

Specifications are the quality standards (i.e., tests, analytical procedures, and acceptance criteria) provided in an approved application to confirm the quality of drug substances, products, intermediates, raw materials, reagents, components, in-process materials, container closure systems, and other materials used in the production of a drug substance or product.<sup>78</sup>

<sup>77</sup> See footnote 19 regarding guidances on postapproval CMC changes.

승인 이후 CMC 변경에 관한 가이드 문서는 각주 19를 참조한다.

<sup>78</sup> See the definitions for "specification" in 21 CFR 314.3 and 600.3. See also ICH guidances for industry Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances (December 2000) (ICH Q6A)

Changes to the approved specification that provide the same or greater assurance of product quality can be included in a CP. A CP submission for a specification change should include a justification for the change.

규격은 원료의약품, 제품, 반제품, 원료, 시약, 성분, 공정 물품, 용기-마개 시스템, 기타 원료의약품이나 완제의약품 생산에 사용되는 물품의 품질을 확인하기 위해 승인 받은 신청 문서에 규정한 품질 표준(예, 시험 항목, 분석 절차, 허용 기준)이다. 승인 받은 규격과 비교하여 제품 품질 보증 수준이 동일하거나 더 강화되는 규격 변경을 CP에 포함시킬 수 있다. 규격 변경에 대한 CP 문서에 변경의 타당성을 기술한다.

For replacement or modification of an existing analytical procedure in an approved application, the new procedure must be scientifically sound<sup>79</sup> and should provide the same or greater assurance of product quality than the currently approved procedure.<sup>80</sup> The CP should include the specific plan, description of statistical method(s) to be used, and acceptance criteria to be achieved for evaluating the performance of the new procedure. Method validation data should be submitted with the notification of the change.

승인 받은 신청 문서에 기술된 기존 분석 절차를 변형하거나 교체하는 경우, 새로운 절차는 과학적으로 타당하고 현재 승인 받은 절차와 비교하여 동일하거나 더 큰 수준으로 제품 품질을 보증할 수 있어야 한다. 새로운 절차의 성능을 평가하기 위한 구체적인 계획, 통계 방법, 허용 기준을 CP에 포함시킨다. 변경 보고 시에 시험법 밸리데이션 데이터를 제출한다.

A CP can also be used for replacing a quality reference standard used in an analytical procedure(s).

분석 절차에 사용되는 참조 표준품의 교체 시에도 CP를 활용할 수 있다.

---

and ICH Q6B.

21 CFR 314.3과 600.3의 "규격"에 대한 정의 참조. 또한 ICH 가이드 문서 "Q6A 규격: 새로운 원료의약품과 새로운 완제의약품의 시험 절차와 허용 기준: 화학적 성분"(2000년 12월)(ICH Q6A)과 ICH Q6B 참조.

<sup>79</sup> See 21 CFR 211.160.

21 CFR 211.160 참조.

<sup>80</sup> See ICH Q2(R1) and FDA guidance for industry Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics (July 2015).

ICH Q2(R1)과 FDA 가이드 문서 "의약품과 생물학적제제 분석 절차와 시험법 밸리데이션"(2015년 7월)을 참조한다.



## G. 포장 변경(Packaging Changes)

*Does FDA have any recommendations or issues for industry to consider regarding packaging changes in a CP?*

CP에 의거한 포장 변경과 관련하여 업체가 고려해야 할 사항이나 FDA가 권고하는 것이 있는가?

You can use a CP for packaging changes. The CP can apply to components of the container closure system or their manufacturing processes. CPs for changes to multiple components of a container closure system should adequately address the potential effects of the interchangeability of container closure system components on product quality, where applicable.

포장 변경에 CP를 이용할 수 있다. 용기 마개 시스템의 구성 자재나 제조 공정에 CP를 적용할 수 있다. 용기 마개 시스템의 여러 자재를 변경하는 CP는, 해당되는 경우에 용기 마개 시스템 자재의 호환성이 제품 품질에 미칠 영향을 적절하게 평가할 수 있어야 한다.

## H. PAT 변경(Process Analytical Technology Changes)

*Does FDA have any recommendations regarding process analytical technology implementation or changes in a CP?*

CP에 의거한 PAT 추진 또는 변경과 관련해 FDA가 권고하는 것이 있는가?

You can propose the implementation of process analytical technology (PAT) or propose a change in PAT in a CP. Information on the suitability of a PAT tool on experimental and/or production equipment and processes can be submitted to support a CP for PAT implementation or change(s).<sup>81</sup>

PAT 구축 또는 변경을 CP에 기술할 수 있다. 실험 장비 및/또는 생산 장비와 공정에 장착된 PAT 도구의 적합성에 관한 정보를 제출하여, PAT 구축 또는 변경에 관한 CP를 뒷받침할 수 있다.

## I. 의약품-의료기기 또는 생물학적제제-의료기기 복합 제품 변경(Changes to Drug-Device or Biologic-Device Combination Products)

<sup>81</sup> See footnote 34.

각주 34 참조.

*Does FDA have any recommendations regarding changes to drug-device or biologic-device combination products in a CP?*

CP에 의거한 의약품-의료기기 또는 생물학적제제-의료기기 복합 제품 변경과 관련해 FDA가 권고하는 것이 있는가?

In general, a CP can be submitted for changes to a drug-device or biologic-device combination product where CDER or CBER is the lead center. The nature of the proposed change to the device constituent part would need to be considered in determining if a CP would be suitable. 일반적으로 CDER 또는 CBER이 주관 센터인 경우에 의약품-의료기기나 생물학적제제-의료기기 복합 제품의 변경에 대한 CP를 제출할 수 있다. CP가 적합한지 결정할 때, 의료기기 구성 부분 변경의 특성을 고려할 필요가 있다.

For questions as to whether a CP would be suitable for a specific drug-device or biologic-device combination product, we recommend that you contact the appropriate FDA review division.

해당 FDA 심사 부서에 연락하여 특정 의약품-의료기기 또는 생물학적제제-의료기기 복합 제품에 CP가 적합한지 문의할 것을 권고한다.

#### J. 마스터 파일(Master Files)

1. *Can a drug master file (DMF) be cross-referenced in a CP that is included in an application submitted under section 505 of the FD&C Act?*

FD&C법 섹션 505에 따라 제출되는 신청 문서에 포함시킨 CP에서 DMF 상호 참조 정보를 기재할 수 있는가?

In an application approved or seeking approval under section 505 of the FD&C Act, a DMF can be cross-referenced<sup>82</sup> in a CP that provides for postapproval CMC changes (e.g., addition of a supplier of a drug substance used in an FDA-approved drug product, a change in an excipient supplier, a change in the supplier of a container and/or closure). The CP should indicate the type of CMC information that will be incorporated by reference to the DMF. Also, the CP should include the tests and studies to be performed and the acceptance criteria to

<sup>82</sup> See 21 CFR 314.420.

21 CFR 314.420 참조.

be achieved to demonstrate the suitability of the material supplied by the DMF holder (e.g., conformance to approved specification, compatibility studies, stability studies). We recommend that the CP submission specify that a copy of the letter authorizing incorporation by reference of the information in the DMF will be provided when reporting a postapproval CMC change implemented using the approved CP to FDA. If the subsequent submission notifying FDA of the postapproval CMC change does not include the letter of authorization, the notification to FDA would be incomplete. The applicant is responsible for ensuring that the DMF holder's methods, facilities, and controls relevant to the change are in accordance with CGMP. A CP for a change in drug substance supplier is generally not recommended if the proposed change is to a drug substance supplier that does not already supply drug substance used in an FDA-approved drug product (see question and answer A.2).

FD&C법 섹션 505에 따라 승인을 받았거나 승인을 받고자 하는 신청인 경우, 승인 이후 CMC 변경(예, FDA 승인 완제의약품에 사용되는 원료의약품 공급업체 추가, 첨가제 공급업체 변경, 용기 및/또는 마개 공급업체 변경)에 대한 CP에 DMF 상호 참조 정보를 기재할 수 있다. DMF 참조 정보를 기재하여 반영하고자 하는 CMC 정보의 종류를 CP에 명기한다. 또한 DMF 보유자가 공급하는 물품의 적합성을 증명하기 위해 실시할 시험/실험과 허용 기준을 CP에 규정한다(예, 승인 받은 규격 적합, 동등성 시험, 안정성 시험). 승인 받은 CP에 따라 승인 이후 CMC 변경을 추진하고 FDA에 보고할 때, DMF에 포함된 정보를 상호 참조하여 반영하는 것에 동의하는 서신 사본을 제출한다고 CP에 명시할 것을 권고한다. 승인 이후 CMC 변경을 이후 FDA에 보고하는 문서 제출 시에 동의서가 포함되지 않으면, FDA 보고가 완료되지 않는다. 신청업체는 변경과 관련된 DMF 보유자의 방법, 시설, 관리가 CGMP에 부합함을 확인할 책임이 있다. FDA 승인을 받은 완제의약품에 사용되는 원료의약품을 공급한 적이 없는 업체로 원료의약품 공급업체를 변경하고자 한다면, 원료의약품 공급업체 변경에 대한 CP는 일반적으로 권장되지 않는다(질문/답변 A.2 참조).

2. *Can a master file be cross-referenced in a CP that is included in an application submitted under section 351 of the PHS Act?*

*PHS법 섹션 351에 따라 제출되는 신청 문서에 포함시킨 CP에서 MF 상호 참조 정보를 기재할 수 있는가?*

In general, in an application approved or seeking approval under section 351 of the PHS Act, a master file, including a DMF, can be cross-referenced<sup>83</sup> in a CP that provides for postapproval

<sup>83</sup> See 21 CFR 601.51.

CMC changes (e.g., changes to the information about excipients or materials used in the preparation of drug substance, drug substance intermediate, or drug product), except if the information in the master file is drug substance, drug substance intermediate, or drug product information. The CP should indicate the type of CMC information that will be incorporated by reference to the master file. Also, the CP should include the tests and studies to be performed and the acceptance criteria to be achieved to demonstrate the suitability of the material supplied by the master file holder (e.g., conformance to approved specification, compatibility studies, stability studies). We recommend that the CP submission specify that a copy of the letter authorizing incorporation by reference of the information in the master file will be provided when reporting a postapproval CMC change implemented using the approved CP to FDA. If the subsequent submission notifying FDA of the postapproval CMC change does not include the letter of authorization, the notification to FDA would be incomplete. The applicant is responsible for ensuring that the master file holder's facilities, methods, and controls relevant to the change are in accordance with CGMP.

MF의 정보가 원료의약품, 원료의약품 중간 제품 또는 완제의약품 정보인 경우를 제외하고, 일반적으로 PHS법 섹션 351에 따라 승인을 받았거나 승인을 받고자 하는 신청인 경우, 승인 이후 CMC 변경(예, 원료의약품, 원료의약품 중간 제품 또는 완제의약품 조제에 사용되는 첨가제나 물품에 관한 정보의 변경)에 대한 CP에 DMF를 포함한 MF의 상호 참조 정보를 기재할 수 있다. MF 참조 정보를 기재하여 반영하고자 하는 CMC 정보의 종류를 CP에 명기한다. 또한 MF 보유자가 공급하는 물품의 적합성을 증명하기 위해 실시할 시험/실험과 허용 기준을 CP에 규정한다(예, 승인 받은 규격 적합, 동등성 시험, 안정성 시험). 승인 받은 CP에 따라 승인 이후 CMC 변경을 추진하고 FDA에 보고할 때, MF에 포함된 정보를 상호 참조하여 반영하는 것에 동의하는 서신 사본을 제출한다고 CP에 명시할 것을 권고한다. 승인 이후 CMC 변경을 이후 FDA에 보고하는 문서 제출 시에 동의서가 포함되지 않으면, FDA 보고가 완료되지 않는다. 신청업체는 변경과 관련된 MF 보유자의 시설, 방법, 관리가 CGMP에 부합함을 확인할 책임이 있다.

*3. Can a CP be submitted to a master file?*

*CP를 MF에 포함시켜 제출할 수 있는가?*

A CP for postapproval CMC changes can be submitted to a master file, including a DMF, by the master file holder. For example, a CP submitted to a master file may be useful to support changes affecting multiple applications. However, FDA neither independently reviews nor

---

21 CFR 601.51 참조.

approves or disapproves submissions to master files; instead, FDA reviews a CP or other information in a master file only in connection with applications that incorporate by reference such information. Administrative considerations relating to reviewing CPs in master files can present some unique challenges; therefore, a master file holder should coordinate with FDA prior to submitting such a CP.<sup>84</sup>

MF 보유자가 DMF를 포함한 MF에 승인 이후 CMC 변경에 대한 CP를 포함시켜 제출할 수 있다. 예를 들어 MF에 CP를 포함시켜 제출하면, 여러 신청에 영향을 주는 변경을 뒷받침하는데 유용할 수 있다. 하지만 FDA는 MF에 포함된 제출 문서를 별도로 심사하거나 승인 또는 불승인하지 않는다. 다만 FDA는 관련 정보를 참조 표시하여 반영한 신청 문서와 관련해서만 MF의 CP나 기타 정보를 심사한다. MF의 CP 심사와 관련하여 행정적으로 독특한 문제가 있을 수 있다. 그러므로 MF 보유자는 CP 제출에 앞서 FDA와 협의할 필요가 있다.

<sup>84</sup> For questions about submission of a CP to a DMF in support of an NDA or ANDA, or to a master file, including a DMF, in support of a BLA in CDER, contact the Regulatory Business Process Manager in OPQ for the specific product. For questions about submission of a CP to a master file, including a DMF, in support of a BLA, or to a DMF in support of an NDA or ANDA in CBER, contact the Regulatory Project Manager in the product office for the specific product.

NDA나 ANDA와 관련된 DMF의 CP 제출이나 CDER 대상 BLA와 관련된 DMF를 포함한 MF의 CP 제출에 대한 문의는, OPQ에서 해당 제품을 담당하는 RBP 매니저에게 한다. CBER 대상 NDA나 ANDA와 관련된 DMF의 CP 제출이나 BLA와 관련된 DMF를 포함한 MF의 CP 제출에 대한 문의는, 해당 제품을 담당하는 부서의 RP 매니저에게 한다.