

ICH Q12: Implementation Considerations for FDA- Regulated Products: Guidance for Industry

FDA 규제 대상 제품에 ICH Q12를 적용하기 위한 고려 사항

DRAFT GUIDANCE

This guidance document is being distributed for comment purposes only.

Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 60 days of publication in the Federal Register of the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit electronic comments to <https://www.regulations.gov>. Submit written comments to the Dockets Management Staff (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the Federal Register.

For questions regarding this draft document, contact (CDER) Ashley Boam 301-796-6341, (CBER) Office of Communication, Outreach and Development, 800-835-4709 or 240-402-8010, or (CDRH) CDRH product jurisdiction officer at CDRHProductJurisdiction@fda.hhs.gov.

**U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
Center for Devices and Radiological Health (CDRH)
Office of Combination Products (OCP)**

**May 2021
Pharmaceutical Quality/CMC**

ICH Q12: Implementation Considerations for FDA- Regulated Products: Guidance for Industry

FDA 규제 대상 제품에 ICH Q12를 적용하기 위한 고려 사항

Additional copies are available from:

*Office of Communications, Division of Drug Information
Center for Drug Evaluation and Research
Food and Drug Administration*

10001 New Hampshire Ave., Hillandale Bldg., 4th Floor

Silver Spring, MD 20993-0002

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

Email: druginfo@fda.hhs.gov

*<https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugs>
and/or*

*Office of Communication, Outreach and Development
Center for Biologics Evaluation and Research
Food and Drug Administration*

10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Room 3128

Silver Spring, MD 20993-0002

Phone: 800-835-4709 or 240-402-8010

Email: ocod@fda.hhs.gov

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

*Office of Policy
Center for Devices and Radiological Health
Food and Drug Administration*

10903 New Hampshire Ave., Bldg. 66, Room 5431

Silver Spring, MD 20993-0002

Email: CDRH-Guidance@fda.hhs.gov

<https://www.fda.gov/medical-devices/device-advice-comprehensive-regulatory-assistance/guidance-documents-medical-devices-and-radiation-emitting-products>

**U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
Center for Devices and Radiological Health (CDRH)
Office of Combination Products (OCP)**

May 2021

Pharmaceutical Quality/CMC

[목차]

I. 서론(INTRODUCTION)

II. 시행 관련 고려 사항(CONSIDERATIONS FOR IMPLEMENTATION)

- A. 서론(Introduction)
- B. 승인 이후 CMC 변경 분류(Categorization of Postapproval CMC Changes)
- C. EC(Established Conditions)
 - 1. EC 제출(*Submission of ECs*)
 - 2. EC 파악(*Identification of ECs*)
 - 3. DMF 대상 원료의약품이나 완제의약품의 EC(*Identification of ECs for a Drug Substance or Drug Product in a Drug Master File*)
 - 4. 복합 제품 의료기기 구성 부분의 EC(*Identification of ECs for Device Constituent Parts of Combination Products*)
 - 5. 승인 받은 EC의 변경(*Changes to Approved ECs*)
 - 6. 승인 받은 EC에 따른 승인 이후 문서 제출(*Postapproval Submissions in Accordance With Approved ECs*)
 - 7. 신청 문서의 유지 관리(*Maintenance of the Application*)
- D. 승인 이후 변경 관리 프로토콜(Postapproval Change Management Protocol)
- E. 제품 라이프사이클 관리 문서(Product Lifecycle Management Document)
- F. 제약 품질 시스템과 변경 관리(Pharmaceutical Quality System and Change Management)
- G. 규제 기관이 실시하는 평가와 실사의 관계(Relationship Between Regulatory Assessment and Inspection)
- H. 승인 이후 빈번한 CMC 변경의 체계적 관리 방법과 CMC 변경 평가를 위한 안정성 데이터(Structured Approaches for Frequent CMC Postapproval Changes and Stability Data Approaches To Support the Evaluation of CMC Changes)

APPENDIX A. 의료기기 구성 부분이 포함된 복합 제품의 EC(ESTABLISHED CONDITIONS FOR COMBINATION PRODUCTS WITH DEVICE CONSTITUENT PARTS)

APPENDIX B. 의료기기 구성 부분의 EC 및 보고 카테고리를 파악하는 의사 결정도(DECISION TREE FOR IDENTIFYING ESTABLISHED CONDITIONS AND REPORTING CATEGORIES FOR DEVICE CONSTITUENT PARTS)

APPENDIX C. 제품 라이프사이클 관리 문서(예)(PRODUCT LIFECYCLE MANAGEMENT
DOCUMENT EXAMPLE)

gmpeye

ICH Q12: Implementation Considerations for FDA-Regulated Products
Guidance for Industry¹

This draft guidance, when finalized, will represent the current thinking of the Food and Drug Administration (FDA or Agency) on this topic. It does not establish any rights for any person and is not binding on FDA or the public. You can use an alternative approach if it satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations. To discuss an alternative approach, contact the FDA staff responsible for this guidance as listed on the title page.

이 가이드 문서 초안이 마무리되면, 이 문서는 이 주제에 대한 FDA의 방침을 제시한다. 이 문서는 어느 누구에게 일체의 권리를 부여하지 않으며 FDA 또는 일반 대중을 구속하지도 않는다. 관련 법규에 제시된 기준을 만족시킬 수 있는 다른 방법이 있다면, 그 방법을 활용할 수도 있다. 다른 방법을 협의하고자 한다면, 이 문서의 표지에 기재된 FDA 담당자에게 문의한다.

I. 서론(INTRODUCTION)

The International Council for Harmonisation (ICH) guidance for industry Q12 Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management and its Annexes (ICH Q12, May 2021) provide a framework to facilitate the management of postapproval chemistry, manufacturing, and controls (CMC) changes in a more predictable and efficient manner.² ICH Q12 includes regulatory tools and enablers with associated guiding principles that should enhance industry's ability to manage postapproval changes and increase transparency between industry and regulatory authorities, supporting

¹ This guidance has been prepared by the Office of Pharmaceutical Quality in the Center for Drug Evaluation and Research in cooperation with the Center for Biologics Evaluation and Research, Center for Devices and Radiological Health, and Office of Combination Products at the Food and Drug Administration.

이 가이드 문서는 FDA CBER, CDRH, OCP와 협력하여 CDER의 OPQ가 작성했다.

² We update guidances periodically. For the most recent version of a guidance, check the FDA guidance web page at <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents>.

FDA는 가이드 문서를 주기적으로 업데이트한다. FDA 가이드 문서 웹페이지에서 최신 가이드 문서를 확인하기 바란다.

innovation and continual improvement.

ICH 업계 가이드 문서 Q12 "의약품 라이프사이클 관리를 위한 기술과 규제 관련 고려 사항"과 부록 문서(ICH Q12, 2021년 5월)는 승인 이후 CMC 변경을 보다 예측적이고 효율적인 방식으로 관리하는 프레임워크를 제공한다. ICH Q12는 업계의 승인 이후 변경 관리 능력을 강화하고 업계와 규제 기관 사이의 투명성을 높여, 혁신과 지속적 개선을 지원하는 규제 도구와 촉진 요소를 제시한다.

This guidance should be read in conjunction with ICH Q12, which this guidance complements by clarifying how the ICH Q12 tools and enablers can be implemented within the U.S. regulatory system. These guidances apply to drug substances and drug products³ that are the subject of new drug applications (NDAs), biologics license applications (BLAs), abbreviated new drug applications (ANDAs), and supplements to these applications regulated by the Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). They also apply to combination products⁴ with device constituent parts that are the subject of NDAs, BLAs, ANDAs, and supplements to these applications regulated by CDER and CBER.

이 가이드 문서는 ICH Q12와 연계하여 읽어야 한다. 이 가이드 문서는 ICH Q12 도구와 촉진 요소를 미국 규제 제도에 적용하는 방법을 명확히 설명하여 ICH Q12를 보완하는 것이다. CDER과 CBER의 규제를 받는 NDA, BLA, ANDA, 그리고 이들 문서의 변경 신청 대상인 원료의약품과 완제의약품에 이 가이드 문서가 적용된다. 또한 CDER과 CBER의 규제를 받는 NDA, BLA, ANDA, 그리고 이들 문서의 변경 신청 대상인 의료기기 구성 부분을 포함하는 복합 제품에도 적용된다.

The contents of this document do not have the force and effect of law and are not meant to bind the public in any way, unless specifically incorporated into a contract. This document is intended only to provide clarity to the public regarding existing requirements under the law. FDA guidance documents, including this guidance, should be viewed only as recommendations, unless specific regulatory or statutory requirements are cited. The use of the word should in Agency guidances means that something is suggested or recommended,

³ For the purposes of this guidance, drug substance and drug product include biological drug substances and drug products.

이 가이드 문서에서 원료의약품과 완제의약품은 생물학적 원료의약품과 완제의약품을 포함한다.

⁴ See 21 CFR 3.2(e).

but not required.

이 문서의 내용은 법적 효력과 유효성을 갖지 않으며, 계약서에 구체적으로 통합되어 있지 않으면, 일반 대중을 구속하기 위한 것이 아니다. 이 문서는 법에 따른 기존 기준을 일반 대중에게 명확히 설명하기 위한 것이다. 구체적인 법적 기준이 제시되어 있지 않으면, FDA 가이드 문서는 일종의 권고 사항으로 간주한다. FDA 가이드 문서에서 "should"라는 표현은 어떤 것을 제안 또는 권고한다는 의미이지 반드시 그래야 한다는 의미는 아니다.

II. 시행 관련 고려 사항(CONSIDERATIONS FOR IMPLEMENTATION)

The considerations below follow the order of the sections in ICH Q12 and are specific to FDA's implementation.

FDA의 ICH Q12 시행과 관련된 고려 사항을 ICH Q12의 본문 순서에 따라 정리한다.

A. 서론(Introduction)

As stated above, ICH Q12 and this guidance apply to drug substances and drug products that are the subject of NDAs, BLAs, ANDAs, and supplements to these applications regulated by CDER and CBER. They also apply to combination products with device constituent parts that are the subject of NDAs, BLAs, ANDAs, and supplements to these applications regulated by CDER and CBER.

앞서 설명한 바와 같이 ICH Q12와 이 가이드 문서는 CDER과 CBER의 규제를 받는 NDA, BLA, ANDA, 그리고 이들 문서의 변경 신청 대상인 원료의약품과 완제의약품에 적용된다. 또한 CDER과 CBER의 규제를 받는 NDA, BLA, ANDA, 그리고 이들 문서의 변경 신청 대상인 의료기기 구성 부분을 포함하는 복합 제품에도 적용된다.

B. 승인 이후 CMC 변경 분류(Categorization of Postapproval CMC Changes)

ICH Q12 describes two categories for regulatory communications: prior approval and notification. In the U.S. regulatory system, prior approval means a prior approval supplement (PAS), notification moderate means a changes being effected-30 (CBE-30) supplement, and notification low means a CBE-0 supplement or annual report.⁵ As indicated in ICH Q12, the lowest risk changes are managed and documented within the pharmaceutical quality system (PQS) and do not need to be reported, but they may be verified during a surveillance or

⁵ See 21 CFR 314.70, 314.97, and 601.12.

other inspection.

ICH Q12는 사전 승인과 통보 등 2가지 규제 기관 커뮤니케이션 카테고리를 설명한다. 미국 규제 제도에서 사전 승인은 PAS를 의미하고, 통보(중)는 CBE-30 변경을 의미하며, 통보(저)는 CBE-0 변경이나 연차 보고를 의미한다. ICH Q12에 설명되어 있듯이, 리스크가 가장 낮은 변경은 PQS에 따라 관리하고 문서화하며 보고할 필요가 없지만, 감시나 기타 실사 시에 확인할 수 있다.

C. EC(Established Conditions)

ICH Q12 defines established conditions (ECs) as legally binding information considered necessary to assure product quality. As a consequence, any change to ECs necessitates a submission to the regulatory authority. This is consistent with FDA's regulations at 21 CFR 314.70(a)(1)(i), 314.97(a), and 601.12(a)(1). Although these regulations do not explicitly specify what constitutes an EC, they do set forth a risk-based paradigm for reporting changes. In addition, existing FDA guidance documents describe a broad set of postapproval changes and make recommendations for how they should be reported.⁶ The risk-based paradigm set forth in the regulations and the recommendations in these associated guidance documents can help applicants determine which elements of an application that FDA would typically consider to be ECs. ICH Q12 further helps applicants gain clarity around which elements of the product, manufacturing process, facilities and

⁶ See, e.g., FDA's Scale-Up and Postapproval Changes (SUPAC) guidances and the guidances for industry Changes to an Approved Application for Specified Biotechnology and Specified Synthetic Biological Products (July 1997), Changes to an Approved NDA or ANDA (April 2004), and CMC Postapproval Manufacturing Changes To Be Documented in Annual Reports (March 2014). Insofar as a guidance adjusts reporting categories pursuant to section 506A of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act) and 21 CFR 314.70 and 601.12, these adjustments do establish legally enforceable responsibilities and are not only recommendations.

예를 들어 FDA의 "스케일업 및 승인 이후 변경(SUPAC)" 가이드 문서와 "특정 생명 과학 및 특정 합성 생물학적 제품 신청 문서의 승인 이후 변경" 가이드 문서(1997년 7월), "승인 받은 NDA 또는 ANDA의 변경"(2004년 4월), "연차 보고서로 문서화하는 승인 이후 CMC 제조 변경"(2014년 3월)을 참조한다. FD&C법 섹션 506A와 21 CFR 314.70 및 601.12에 따른 보고 카테고리 조정이 가이드 문서에 기술되어 있다면, 이와 같은 조정은 법적 강제성이 있으며 권고에 해당되지 않는다.

equipment, and control strategy in their applications are considered to be ECs and therefore require reporting if changed.

제품 품질 보증에 필요하다고 생각되며 법적 구속력이 있는 정보가 EC라고 ICH Q12에 정의되어 있다. 그러므로 EC를 변경할 때는 규제 기관에 변경 신청 문서를 제출해야 한다. 이 개념은 21 CFR 314.70(a)(1)(i), 314.97(a), 601.12(a)(1)에 규정된 기준과 일치한다. 이 규정에 EC를 구성하는 것이 무엇인지 명확히 정해져 있지 않지만, 변경 보고에 대한 리스크 기반 패러다임이 제시되어 있다. 또한 기존 FDA 가이드 문서에 다양한 승인 이후 변경과 변경 보고 방법에 대한 권고 사항이 기술되어 있다. 상기 규정에 기술된 리스크 기반 패러다임과 관련 가이드 문서의 권고 사항은, 신청 문서 가운데 FDA가 일반적으로 EC라고 생각하는 요소를 신청업체가 결정하는데 도움이 될 것이다. 이외에도 ICH Q12는 신청 문서에 기술된 제품 제조 공정, 시설 및 설비, 관리 전략 가운데 EC로 간주되어 변경 시에 보고해야 하는 요소가 무엇인지 명확히 이해하는데 도움이 된다.

Proposing elements to be considered ECs that may differ from those FDA typically considers to be ECs based on the risk-based paradigm set forth in the regulations and the recommendations contained in guidance is voluntary. Applicants may propose ECs in their original applications or in a PAS.⁷ If specific ECs are not proposed, ECs would be those that FDA typically considers to be ECs based on the risk-based paradigm set forth in the regulations and the recommendations contained in guidance regarding postapproval changes.

규정에 명시된 리스크 기반 패러다임과 가이드 문서의 권고 기준을 토대로 FDA가 일반적으로 EC라고 생각하는 것과 다른 요소를 EC로 제시하는 방법도 가능하다. 신청업체가 최초 신청 문서나 PAS에서 EC를 제시할 수 있다. EC를 구체적으로 제시하지 않으면, 규정에 기술된 리스크 기반 패러다임과 승인 이후 변경에 관한 가이드 문서의 권고 기준에 따라 FDA가 일반적으로 EC라고 생각하는 것이 EC에 해당된다.

Applicants may also propose reporting categories for changes to ECs. The reporting categories proposed may be consistent with the risk-based paradigm set forth in the regulations and the recommendations contained in guidance. Alternatively, an increased understanding of the risk to product quality posed by a change to an EC may support a

⁷ Plans to include specific ECs in an original application or PAS are an appropriate topic for presubmission meetings with FDA, if available.

최초 신청 문서나 PAS에 특정 EC를 포함시키기 위한 계획은 FDA와 사전 회의를 할 때 다루기에 적절한 주제이다.

proposal for reduced reporting categories.

또한 신청업체가 EC 변경의 보고 카테고리를 제시할 수 있다. 신청업체가 제시하는 보고 카테고리가 규정에 기술된 리스크 기반 패러다임과 가이드 문서의 권고 기준에 부합할 수 있다. 아니면 EC 변경이 제품 품질에 미치는 리스크에 대한 이해를 강화하여, 완화된 보고 카테고리를 뒷받침할 수도 있다.

1. *Submission of ECs*

EC 제출

To ensure clarity regarding ECs when submitting an original NDA, BLA, or ANDA, applicants should:

최초 NDA, BLA, ANDA 제출 시에 EC에 대하여 명확히 하기 위해 신청업체는 다음과 같이 기재해야 한다.

- Include one of the following statements in the cover letter:
표지에 다음 문구 가운데 하나를 표기한다.
 - Specific ECs are proposed.
특정 EC를 제시한다.
 - Specific ECs are not proposed; postapproval changes will follow the regulations and the recommendations in guidance.⁸

⁸ In this guidance, FDA recommends as an option that the applicant state that it intends to follow both the regulations and the recommendations in guidance. In most cases, an applicant could choose to follow the regulations while taking a different approach than recommended in guidance and explain how its deviations from the guidance would satisfy the applicable legal requirements. However, if a guidance adjusts reporting categories pursuant to section 506A of the FD&C Act and 21 CFR 314.70 and 601.12, these adjustments do establish legally enforceable responsibilities and are not only recommendations.

이 가이드 문서에서 FDA는 규정과 가이드 문서의 권고 기준을 모두 따른다는 의사를 신청업체가 명시하는 방안을 권고한다. 대부분의 경우에 신청업체가 가이드 문서에 권고된 것과 다른 방식을 취하면서 가이드 문서와 다른 방식이 해당 법적 기준을 어떻게 충족하는지 설명하는 방식을 선택할 수 있다. 하지만 가이드 문서에서 FD&C법

특정 EC를 제시하지 않는다. 승인 이후 변경은 규정과 가이드 문서의 권고 기준을 따른다.

- Include one of the following statements in eCTD section 3.2.R of the application⁹:
신청 문서의 eCTD 섹션 3.2.R에 다음 문구 가운데 하나를 포함시킨다.
 - Specific ECs are proposed. Specific reporting categories for changes to those ECs are not proposed and therefore will follow the regulations and the recommendations in guidance.
특정 EC를 제시한다. 이 EC의 변경에 대한 보고 카테고리를 제시하지 않으며, 그러므로 규정과 가이드 문서의 권고 기준을 따른다.
 - Specific ECs are proposed. Specific reporting categories for changes to those ECs are proposed.
특정 EC를 제시한다. 이 EC의 변경에 대한 보고 카테고리를 정하여 제시한다.
 - Specific ECs are not proposed; postapproval changes will follow the regulations and the recommendations in guidance.
특정 EC를 제시하지 않는다. 승인 이후 변경은 규정과 가이드 문서의 권고 기준을 따른다.

When proposing ECs in a PAS, applicants should:
PAS로 EC를 제시할 때는 다음과 같이 해야 한다.

- State in the cover letter that ECs are proposed.

섹션 506A와 21 CFR 314.70과 601.12에 따라 보고 카테고리를 조정한다면, 이러한 조정은 법적 강제성이 있는 것이며 단순한 권고 사항에 해당되지 않는다.

⁹ eCTD=electronic common technical document, the standard format for submitting applications, supplements, and other information to FDA. For more information, see <https://www.fda.gov/drugs/electronic-regulatory-submission-and-review/electronic-common-technical-document-ectd>.

eCTD = 전자 공통 기술 문서, 신청 문서, 보정 문서, 기타 정보를 FDA에 제출하는 표준 형식. 자세한 사항은 <https://www.fda.gov/drugs/electronic-regulatory-submission-and-review/electronic-common-technical-document-ectd>를 참조한다.

EC를 제시한다고 표지에 표기한다.

- Include one of the following statements in eCTD section 3.2.R:
eCTD 섹션 3.2.R에 다음 문구 가운데 하나를 포함시킨다.
 - Specific ECs are proposed. Specific reporting categories for changes to those ECs are not proposed and therefore will follow the regulations and the recommendations in guidance.
특정 EC를 제시한다. 이 EC의 변경에 대한 보고 카테고리를 제시하지 않으며, 그러므로 규정과 가이드 문서의 권고 기준을 따른다.
 - Specific ECs are proposed. Specific reporting categories for changes to those ECs are proposed.
특정 EC를 제시한다. 이 EC의 변경에 대한 보고 카테고리를 정하여 제시한다.

If applicants choose to propose specific ECs, they can propose them for the entire CMC section of the application (module 3: Quality) or for a subset of information provided in module 3 (e.g., for eCTD section 3.2.S or for eCTD section 3.2.P.3.3). If a limited set of ECs is proposed, such as for an individual unit operation in the manufacturing process, the applicant should list for the applicable eCTD sections all of the ECs for that unit operation. Additionally, the applicant should include a statement that, for the appropriate eCTD sections, changes to those unit operations for which ECs are not proposed will be reported according to the regulations and the recommendations in guidance.

신청업체가 특정 EC를 제시하기로 선택한다면, 신청 문서의 CMC 섹션 전체(모듈 3: 품질)에 대하여 특정 EC를 제시하거나, 모듈 3의 일부 정보(예, eCTD 섹션 3.2.S나 eCTD 섹션 3.2.P.3.3)에 대하여 그렇게 할 수 있다. 제한적인 부분에 대하여 EC를 제시한다면(예, 제조 공정 가운데 특정 단위 작업에 대해 EC 제시), 신청업체는 해당되는 eCTD 섹션에 관련 단위 작업의 모든 EC를 정리해야 한다. 또한 관련 eCTD 섹션에서 EC를 제시하지 않은 단위 작업의 변경은 규정과 가이드 문서의 권고 기준에 따라 보고한다는 문구를 포함해야 한다.

A complete list of proposed ECs, their reporting categories (if proposed), and the eCTD locations for their scientific justification should be included in the Product Lifecycle Management (PLCM) document in eCTD section 3.2.R. See section II.E in this guidance for more information about the PLCM document. See section II.C.2 for information about the

justification for proposed ECs, including where such justifications should reside in the application.

예정 EC와 보고 카테고리(제시하는 경우), 그리고 과학적 근거가 기술된 eCTD 위치를 PLCM 문서에 정리하고 PLCM 문서를 eCTD 섹션 3.2.R에 포함시킨다. PLCM 문서에 관한 자세한 정보는 이 문서의 섹션 II.E를 참조한다. EC의 근거에 관한 정보(신청 문서 가운데 이 근거 정보가 기술된 부분 포함)는 섹션 II.C.2를 참조한다.

2. Identification of ECs EC 파악

When proposing specific ECs, applicants should include a scientific justification for their selection in the relevant parts of module 3 of the application. In this justification, applicants should address both the identification of particular parameters or attributes as ECs and the proposed reporting categories (if applicable).

특정 EC를 제시하는 신청업체는 신청 문서 가운데 모듈 3의 관련 부분에 EC 선정의 과학적 근거를 기술해야 한다. 이때 EC로 파악한 특정 파라미터나 특성 요소, 그리고 예정 보고 카테고리(해당되는 경우)의 근거를 모두 기술한다.

a. Parameters and attributes identified as ECs EC로 파악한 파라미터와 특성 요소

In the justification, applicants should explain how they identified the parameters or attributes that are proposed to be ECs and why others that might typically be considered to be ECs (considering the regulations and the recommendations in guidance as described above) were not. For example, in a manufacturing unit operation for which three of five process parameters are proposed to be ECs (in a parameter-based approach), the applicant should explain how the three parameters were identified as being ECs and why the other two were not. A description of the applicant's risk assessment process (including tools) used to identify particular parameters or attributes as ECs, the criticality assessment conducted to determine the level of impact of each parameter on product quality, and the supporting information for each (e.g., fundamental knowledge, empirical investigation, prior knowledge from experience with other products, commercial experience) should be provided. See also sections 3.2.3.1 "Identification of ECs for Manufacturing Processes" and 3.2.3.2 "Identification of ECs for Analytical Procedures" in ICH Q12. Applicants should not propose to manage

attributes as ECs if changes to those attributes would require submission of a new original application (e.g., change in dosage form for an NDA).

신청업체가 EC로 제시하는 파라미터나 특성 요소를 어떻게 파악했고, 일반적으로 EC로 생각될 수 있는 다른 항목(앞서 설명한 바와 같이 규정과 가이드 문서의 권고 기준을 고려할 때)을 EC로 정하지 않은 이유를 설명한다. 예를 들어 특정 단위 제조 작업에서 5개 공정 파라미터 가운데 3개를 EC로 제시하는 경우(파라미터 기반 방식), 신청업체는 3개 파라미터를 EC로 파악한 경위와 나머지 2개는 EC가 아닌 이유를 설명해야 한다. 특정 파라미터나 특성 요소를 EC로 파악하는데 활용한 신청업체의 리스크 평가 절차(도구 포함), 각 파라미터가 제품 품질에 미치는 영향의 정도를 정하기 위해 실시한 중요성 평가, 각각의 근거 정보(예, 기본 지식, 경험적 조사, 다른 제품과 관련된 경험을 통해 확보한 선행 지식, 상업적 경험)를 제시한다. ICH Q12 섹션 3.2.3.1 "제조 공정 EC 파악"과 3.2.3.2 "분석 절차 EC 파악"을 참조한다. 특정 특성 요소를 변경하려면 신규 신청 문서를 제출해야 하는 경우, 그와 같은 특성 요소를 EC로 관리하겠다고 제시해서는 안 된다(예, NDA 대상 제품의 제형 변경).

For parameters or attributes identified as ECs that have associated acceptable ranges, applicants should include a justification for the proposed ranges.

EC로 파악되고 허용 범위가 설정된 파라미터나 특성 요소에 대하여 신청업체는 허용 범위의 근거를 제시해야 한다.

b. Reporting categories

보고 카테고리

For each proposed EC, the applicant may identify a proposed reporting category: PAS, CBE-30, CBE-0, or annual report. If this reporting category differs from that recommended in existing guidance, the applicant should provide a justification in the relevant section of module 3. This justification can be part of or complementary to the justification provided to support identification of the EC. If the applicant chooses not to propose reporting categories, the applicant should include a statement that reporting categories for changes to those ECs will follow the regulations and the recommendations in guidance.

예정 EC별로 신청업체가 보고 카테고리(PAS, CBE-30, CBE-0, 연차 보고서)를 제시할 수 있다. 이 보고 카테고리가 기존 가이드 문서의 권고 기준과 다르면, 신청업체가 모듈 3의 관련 섹션에서 근거를 제시해야 한다. 이 근거는 EC 파악을 뒷받침하기 위해 제공한 근거의 일부이거나 보완하는 것일 수 있다. 신청업체가 보고 카테고리를 제시하지 않기로 결정하면,

EC 변경의 보고 카테고리는 규정과 가이드 문서의 권고 기준을 따른다는 문구를 포함시켜야 한다.

3. *Identification of ECs for a Drug Substance or Drug Product in a Drug Master File*
DMF 대상 원료의약품이나 완제의약품의 EC

If information about the drug substance or drug product is incorporated in an application by reference to a Type II drug master file (DMF),¹⁰ ECs associated with that drug substance or drug product can be proposed, but they should only be proposed as part of the application.¹¹ In such cases, the DMF holder will need to share sufficient information with the applicant¹² so that proposed ECs and their associated reporting categories can be specified in and approved as part of the application. The justification in support of the identification of ECs can be located in the DMF, as long as the application refers to the specific location of the justification in the DMF. The applicant should provide a justification for proposed reporting categories in the application because the justification will generally be specific to the final drug product and its conditions of approval (e.g., dosing, route of administration) rather than generalizable across different products incorporating the same drug substance or drug product. When ECs are approved for an application that incorporates by reference information from a DMF, the applicant maintains responsibility for reporting changes to ECs; however, the applicant should share the relevant approved ECs with the DMF holder to ensure that the DMF holder is aware of how changes to the

¹⁰ FDA has proposed rulemaking to codify the expectation that BLA applicants submit drug substance, drug substance intermediate, and drug product information directly to the BLA rather than incorporating it by reference to a master file. See 84 FR 30968.

FDA는 BLA 신청업체가 원료의약품, 원료의약품 중간 제품, 완제의약품 정보를 마스터 파일 인용 방식이 아니라 BLA에 직접 포함시켜 제출하는 방식을 규정한 규칙안을 제출했다. 84 FR 30968 참조.

¹¹ The same approach applies to information incorporated by reference from other types of DMFs (e.g., Types III, IV, or V, where applicable).

다른 유형의 DMF(예, III형, IV형 또는 V형) 인용을 통해 포함된 정보에도 동일한 방식이 적용된다.

¹² See guidance for industry Contract Manufacturing Arrangements for Drugs: Quality Agreements (November 2016).

업계 가이드 문서 "의약품 계약 제조 협약: 품질 합의서"(2016년 11월)를 참조한다.

referenced drug substance or drug product will be managed by the applicant.

원료의약품이나 완제의약품에 관한 정보가 II형 DMF를 참조하는 방식으로 신청 문서에 기술된다면, 원료의약품이나 완제의약품과 관련된 EC를 제시할 수 있지만, 해당 신청 문서의 한 부분으로만 제시해야 한다. 이 경우에 DMF 보유자는 예정 EC와 관련 보고 카테고리를 신청 문서에 규정하고 승인 받을 수 있게 신청업체와 정보를 충분히 공유할 필요가 있다. EC 파악의 근거 정보를 DMF에 배치할 수 있으며, DMF에 기술된 근거 정보의 구체적인 위치를 해당 신청 문서에 기재해야 한다. 신청업체는 예정 보고 카테고리의 근거를 신청 문서에 기술해야 한다. 근거 정보는 동일한 원료의약품이나 완제의약품을 포함하는 여러 제품에 보편적으로 적용되는 것이 아니라, 해당 최종 완제의약품과 승인 조건(예, 용량, 투여 경로)에 특이적인 것이기 때문이다. DMF의 정보를 인용하는 식으로 작성된 신청 문서의 EC가 승인되면, 신청업체는 EC 변경 보고를 책임진다. 하지만 신청업체는 승인 받은 EC에 관한 정보를 DMF 보유자와 공유하여, 관련 원료의약품이나 완제의약품의 변경을 신청업체가 어떻게 관리하는지 DMF 보유자가 알 수 있도록 해야 한다.

4. *Identification of ECs for Device Constituent Parts of Combination Products*

복합 제품 의료기기 구성 부분의 EC

Applicants may propose ECs for the device constituent part of a combination product in an NDA, BLA, or ANDA. The combination product as a whole, including the roles and interactions of the constituent parts, should be considered in proposing ECs and reporting categories for the product, including in relation to each constituent part. The focus of this section is identifying ECs for device constituent parts in particular. One approach is to assess the "characteristics of the product that are essential for its safe and proper use"¹³ (primary characteristics) relating to the device constituent part and to identify the associated ECs. The primary characteristics for the device constituent part of a combination product generally include:

신청업체는 복합 제품 의료기기 구성 부분의 EC를 NDA, BLA 또는 ANDA에서 제시할 수

¹³ See ISO 13485:2016, Medical devices—Quality management systems—Requirements for regulatory purposes, Section 7.3.4 Product realization—Design and development—Design and development outputs. ISO=International Organization for Standardization. ISO 13485:2016 "의료 기기 - 품질 경영 시스템 - 규제 목적의 기준"의 섹션 7.3.4 "제품 실현 - 디자인 및 개발 - 디자인 및 개발 결과"를 참조한다. ISO = 국제표준화기구

있다. 각 구성 부분의 역할과 상호작용을 포함해 복합 제품 전체를 고려하여, 복합 제품의 EC와 보고 카테고리를 제시한다(각 구성 부분과 관련성 포함). 특히 의료기기 구성 부분의 EC 파악을 아래에서 중점적으로 설명한다. 한 가지 방법은 의료기기 구성 부분과 관련하여 "제품을 안전하고 적절하게 사용하는데 필수적인 제품 특성"(일차 특성)을 평가하고 관련 EC를 파악하는 것이다. 복합 제품 의료기기 구성 부분의 일차 특성은 일반적으로 다음을 포함한다.

- Functions essential for safe use based on risk management principles (see, e.g., ICH guidance for industry Q9 Quality Risk Management (June 2006); ISO 14971:2019, Medical devices—Application of risk management to medical devices).
리스크 관리 원칙에 따라 안전한 사용에 필수적인 기능(예를 들어 ICH 업계 가이드 문서 Q9 "품질 리스크 관리"(2007년 6월)와 ISO 14971:2019 "의료기기 - 의료기기에 리스크 관리 적용" 참조).
- Design features essential to achieve delivery of the labeled dose to a specific body site (e.g., for a device constituent part that provides drug delivery).
특정 신체 부위에 표시 용량을 전달하는데 필수적인 디자인 특성(예, 약물을 전달하는 의료기기 구성 부분인 경우).
- Characteristics that impact the drug constituent part's critical quality attributes.
의약품 구성 부분의 CQA에 영향을 주는 특성.

Applicants should consider the following as potential ECs:

신청업체는 다음 항목을 EC 대상으로 고려해야 한다.

- Design features that are primary characteristics.
일차 특성에 해당되는 디자인 특성.
- Manufacturing process elements for the device constituent part that need to be controlled to ensure a primary characteristic.
일차 특성을 보증하기 위해 관리할 필요가 있는 의료기기 구성 부분의 제조 공정 요소.
- Other control strategy elements for the device constituent part that ensure a primary characteristic.

일차 특성을 보증하기 위한 의료기기 구성 부분의 기타 관리 전략 요소.

See appendix A for a description of elements that are generally considered to be ECs for device constituent parts. As with identifying ECs for drug constituent parts, whether it may be appropriate to propose ECs for device constituent parts or a lesser reporting category for them will vary based on extent of product and process understanding, knowledge gained from design and development to manage the risks, and evidence to support designation and justification of the primary characteristics. Similarly, the level of risk associated with a change to an EC will determine the appropriate reporting category for that change. See appendix B for an approach that can be followed for device constituent parts when identifying ECs and their associated reporting categories.

일반적으로 의료기기 구성 부분의 EC로 간주되는 요소는 첨부 A를 참조한다. 의약품 구성 부분의 EC 파악과 마찬가지로, 제품 및 공정 이해, 디자인 및 개발을 통해 확보하여 리스크를 관리하는데 활용할 수 있는 지식, 일차 특성의 지정 및 타당성을 뒷받침하는 증거의 수준에 따라, 의료기기 구성 부분의 EC 또는 EC에 적용할 완화된 보고 카테고리의 적절성이 달라질 수 있다. 마찬가지로 EC 변경과 관련된 리스크의 수준에 따라, 그 변경에 적절한 보고 카테고리가 결정된다. 의료기기 구성 부분의 EC와 관련 보고 카테고리의 파악 시에 적용할 수 있는 방법은 첨부 B를 참조한다.

5. *Changes to Approved ECs*

승인 받은 EC의 변경

As indicated in ICH Q12, applicants may propose to add, eliminate, or make changes to approved ECs or revisions to their associated reporting categories through:

ICH Q12에 기술되어 있듯이, 신청업체는 다음 절차에 따라 EC를 추가하거나 승인 받은 EC를 삭제하거나 변경하거나 관련 보고 카테고리를 변경할 수 있다.

- Submission of a supplement.
변경 신청 문서 제출
 - Addition of an EC that provides increased assurance of the quality of the drug substance or product with a reporting category provided for in the regulations or recommended in guidance should be submitted as a CBE-0 (see § 314.70(c)(6)).
규정이나 가이드 문서의 권고 기준에 따라 원료의약품이나 완제의약품의 품질

보증을 개선하기 위한 EC 추가(관련 보고 카테고리 포함)는 CBE-0으로 제출한다(§ 314.70(c)(6) 참조).

- o All other changes should be submitted as a PAS.

다른 모든 변경은 PAS로 제출한다.

- Submission of a postapproval change management protocol (PACMP; see section II.D in this guidance).

승인 이후 변경 관리 프로토콜 제출(PACMP, 이 가이드 문서의 섹션 II.D 참조).

- Fulfillment of a previously approved postapproval commitment submitted in a supplement or annual report. For example, this may be done if an EC was approved with an allowance for a modification pending the availability—and submission, where specified—of certain information.

변경 신청 문서나 연차 보고서 형식으로 제출하여 승인 받은 승인 이후 이행 약속의 실행. 예를 들어 특정 정보가 확보되면 관련 자료를 제출하여(지정된 경우) 변경하는 것을 조건으로 지정 EC가 승인된 경우에 이렇게 할 수 있다.

6. *Postapproval Submissions in Accordance With Approved ECs*

승인 받은 EC에 따른 승인 이후 문서 제출

When submitting postapproval supplements and annual reports to report CMC changes in accordance with approved ECs, applicants should state in the cover letter that the submission contains changes made in accordance with previously approved ECs. These submissions should also include an updated PLCM (see section II.E in this guidance).

승인 받은 EC에 따라 CMC 변경을 보고하기 위해 승인 이후 변경 신청 문서와 연차 보고서를 제출할 때, 신청업체는 승인 받은 EC에 따른 변경 사항을 포함한다고 표지에 기재해야 한다. PLCM 업데이트 문서도 이와 같은 제출 문서에 포함시킨다(이 가이드 문서의 섹션 II.E 참조).

7. *Maintenance of the Application*

신청 문서의 유지 관리

As indicated in ICH Q12, maintenance of the application is subject to regional requirements.

To ensure that FDA has access to up-to-date analytical procedures, applicants should include in the annual report a copy of all analytical procedures that have been appropriately modified during the reporting period without a submission (i.e., managed only through the PQS as changes did not relate to ECs). This information is intended to be for information only and typically is not subject to review unless it is determined that changes to ECs for the procedure were in fact made. Applicants should include this information in eCTD section 1.13.5 or 1.13.7 with a statement such as "For information only: Changes made to analytical methods, including those not requiring submission."

ICH Q12에 기술되어 있듯이, 지역별 기준에 따라 신청 문서를 유지하고 관리한다. FDA가 최신 분석 절차 정보에 접근할 수 있도록, 신청업체는 별도 문서를 제출하지 않고, 보고 기간에 적절하게 변경한 모든 분석 절차 문서 사본을 연차 보고서에 포함시켜 제출해야 한다(EC와 관련되지 않은 변경이어서 PQS에 따라 관리하고 추진한 변경). 이 정보는 참고용이며, 해당 절차의 EC가 실제로 변경되었다고 판단되지 않으면 심사 대상이 아니다. 신청업체는 "참고용: 문서 제출이 요구되지 않는 것을 포함한 분석 방법 변경" 같은 문구와 함께, 이 정보를 eCTD 섹션 1.13.5 또는 1.13.7에 기술해야 한다.

D. 승인 이후 변경 관리 프로토콜(Postapproval Change Management Protocol)

In the U.S. regulatory system, PACMPs are referred to as comparability protocols and are voluntary. These protocols differ from the use of ECs in one important respect. Both comparability protocols and the use of ECs address the element to be reported if changed and the reporting mechanism, but a comparability protocol requires the tests and studies to support a future change to an EC to be specified at the time of the protocol submission (21 CFR 314.70(e)).

미국 규제 시스템에 따르면, PACMP는 동등성 프로토콜에 해당되며 자발적인 것이다. 이 프로토콜은 한 가지 중요한 측면에서 EC 사용과 다르다. 동등성 프로토콜과 EC 사용은 모두 변경 시에 보고하는 요소와 보고 메커니즘을 다루지만, 동등성 프로토콜은 특정 EC의 미래 변경을 뒷받침하는 시험/실험을 프로토콜 제출 당시에 규정해야 한다는 차이가 있다(21 CFR 314.70(e)).

FDA recommends that comparability protocols be submitted in eCTD section 3.2.R. For a comparability protocol that includes one or more changes that apply to more than one product, see draft guidance for industry Comparability Protocols for Human Drugs and

Biologics: Chemistry, Manufacturing, and Controls Information (April 2016)¹⁴ for information on the appropriate content and format of the submission and the circumstances in which a comparability protocol might be useful.

FDA는 eCTD 섹션 3.2.R에 동등성 프로토콜을 포함시켜 제출할 것을 권장한다. 하나 이상의 제품에 적용되는 하나 이상의 변경을 포함하는 동등성 프로토콜의 내용과 형식, 동등성 프로토콜이 유용할 수 있는 상황에 대한 정보는, 업계 가이드 문서 초안 "사람 의약품 및 생물학적제제의 동등성 프로토콜: CMC 정보"(2016년 4월)를 참조한다.

E. 제품 라이프사이클 관리 문서(Product Lifecycle Management Document)

As described in ICH Q12, the PLCM document should include proposed ECs, reporting categories for making changes to approved ECs, a list of comparability protocols (if submitted), and postapproval CMC commitments, if applicable. FDA recommends that the PLCM document be provided in tabular format in eCTD section 3.2.R, with specific references to the submission sequence, eCTD section number, and page number where each EC's scientific justification can be found. FDA further recommends that the PLCM indicate the manufacturing sites (preferably by facility establishment identifier (FEI) number) where an EC will be implemented.¹⁵ For example, if there are two drug product manufacturing sites named in the application, but the manufacturing process-related ECs will only be associated with the manufacturing at one of those two sites, the FEI number of this site should be specified in the PLCM for those process-related ECs. It is then assumed that ECs for operations at the other facility will follow the regulations and the recommendations in guidance. If the ECs will be implemented at both sites, both FEI numbers should be listed. Applicants should attribute FEIs to ECs in the PLCM at the most inclusive level (e.g., one FEI listed at the beginning of 3.2.P if all subsequent ECs in the section are associated with one

¹⁴ More specifically, see the appendix, section A, question 6. When final, this guidance will represent FDA's current thinking on this topic.

첨부 섹션 A의 6번 질문을 참조한다. 이 가이드 문서가 확정되면, 이 주제에 대한 FDA의 방침에 해당된다.

¹⁵ Such facilities may include facilities responsible for design control for a combination product. See guidance for industry Current Good Manufacturing Practice Requirements for Combination Products (January 2017).

복합 제품인 경우에 디자인 관리를 책임지는 시설이 이에 해당될 수 있다. 업계 가이드 문서 "복합 제품의 CGMP 기준"(2017년 1월)을 참조한다.

drug product facility). See appendix C in this guidance for an example of a PLCM document. ICH Q12에 기술되어 있듯이, 예정 EC, 승인 받은 EC의 변경을 위한 보고 카테고리, 동등성 프로토콜 리스트(제출하는 경우), 승인 이후 CMC 이행 조건(해당되는 경우)을 PLCM 문서에 포함시켜야 한다. 도표 형식으로 PLCM 문서를 작성하여 eCTD 섹션 3.2.R에 포함시켜 제출할 것을 권고한다. 이때 제출 순서, eCTD 섹션 번호, 그리고 각 EC의 과학적 근거가 기술된 페이지 번호를 표시한다. 또한 특정 EC를 실행하는 제조소(바람직하게는 FEI 번호 기재)를 PLCM에 표시할 것을 권고한다. 예를 들어 신청 문서에 2개 의약품 제조소가 기재되어 있으나 제조 공정 관련 EC는 이 2개 제조소 가운데 한 곳의 제조 활동과 관련된 경우, 이 제조소의 FEI 번호를 해당 공정 관련 EC에 대한 PLCM에 규정한다. 다른 시설의 작업에 대한 EC는 규정과 가이드 문서의 권고 기준을 따른다고 가정할 수 있다. 두 제조소와 모두 관련된 EC인 경우에는 FEI 번호를 모두 기재한다. 신청업체는 가장 포괄적인 수준으로 PLCM에 EC와 FEI를 연계시켜 기술한다(예, 해당 섹션의 모든 EC가 1개 의약품 시설과 관련이 있으면, 3.2.P의 시작 부분에 1개 FEI 기재). PLCM 문서의 예는 이 가이드 문서의 첨부 C를 참조한다.

Applicants should provide an updated PLCM document with each supplement or annual report that reports changes to approved ECs. If no specific ECs are proposed, submission of a PLCM document is not necessary.

신청업체는 승인 받은 EC의 변경을 보고하는 각 변경 신청 문서나 연차 보고서 제출 시에 PLCM 문서를 업데이트하여 제출해야 한다. 특정 EC를 제시하지 않은 경우에는 PLCM 문서 제출이 필수적이지 않다.

F. 제약 품질 시스템과 변경 관리(Pharmaceutical Quality System and Change Management)

As indicated in ICH Q12, in addition to compliance with current good manufacturing practice (CGMP) requirements,¹⁶ an effective PQS is necessary to support the use of the tools in that guidance. However, also as noted in that guidance, FDA will not require a specific inspection before an applicant can make use of the principles in the guidance. FDA's

¹⁶ See section 510(a)(2)(B) of the FD&C Act; 21 CFR parts 4, 210, 211, and 600; and guidance for industry Current Good Manufacturing Practice Requirements for Combination Products.

FD&C법 섹션 510(a)(2)(B), 21 CFR 파트 4, 210, 211, 600, 가이드 문서 "복합 제품 CGMP"를 참조한다.

assessment of the effectiveness of the PQS will generally be informed by routine inspections conducted by FDA and capable foreign regulators¹⁷ and other available information. Management should employ the principles of ICH guidance for industry Q10 Pharmaceutical Quality System (April 2009) to ensure the continued capability of the PQS to support the management of ECs.

ICH Q12에 기술되어 있듯이, CGMP 기준 준수 이외에도, 이 가이드 문서의 도구를 활용하려면 효과적인 PQS가 필수적이다. 하지만 이 가이드 문서에도 강조되어 있듯이, 신청업체가 가이드 문서의 원칙을 채택하고 활용하기에 앞서 실사를 받아야 하는 것은 아니다. FDA, 그리고 능력을 갖춘 해외 규제 기관의 일상 실사 활동에서 확보한 정보와 기타 활용 가능한 정보를 토대로 PQS의 효과성을 FDA가 평가한다. 경영자는 ICH 가이드 문서 Q10 "제약 품질 시스템"(2009년 4월)의 원칙을 채택하고, EC 관리를 뒷받침하는 PQS의 능력을 지속적으로 확보해야 한다.

Because of the importance of the PQS in supporting the use of ICH Q12 tools, when an applicant proposes to introduce a new manufacturing site after approval, the applicant should not assume that the initially approved ECs will apply. Instead, if ECs are proposed, applicants should include the following in supplements that propose a new site:

ICH Q12 도구의 활용에 있어서 PQS가 중요하므로, 신청업체가 승인 이후에 새로운 제조소를 도입하고자 한다면, 처음 승인 받았던 EC가 그대로 적용된다고 가정해서는 안 된다. EC를 제시한다면, 신청업체는 새로운 제조소 도입에 관한 변경 신청 문서에 다음 정보를 포함시켜야 한다.

- Reassessment of the relevant ECs.
관련 EC의 재평가.
- Justification for proposed changes to ECs as a result of this reassessment in the relevant parts of module 3 of the application.
신청 문서의 모듈 3 가운데 관련 부분의 재평가 결과에 따른 EC 변경의 근거.

FDA will also consider information included in a supplement that supports a determination

¹⁷ Capability determinations are made in accordance with section 809 of the FD&C Act; see also <https://www.fda.gov/international-programs/international-arrangements/mutual-recognition-agreement-mra>.
FD&C법 섹션 809에 따라 능력을 판단한다.

that the new site deserves the same level of regulatory flexibility regarding postapproval changes as the site included in the original application. The determination of PQS capability will consider factors such as whether the new site is operated under the same PQS as the original; the state of regulatory compliance determined by FDA and other national drug regulatory authorities; conformance with ICH Q10, especially as concerns change management practices; and conformance with other applicable change management regulations and policies.

또한 승인 이후 변경과 관련하여 최초 신청 문서에 포함된 제조소와 동일한 수준의 규제 유연성이 새로운 제조소에 적용될 수 있다는 판단의 근거가 되는 정보를 변경 신청 문서에 기술할 필요가 있으며, 이 정보를 FDA가 검토한다. 이외에도 새로운 제조소가 최초 제조소와 동일한 PQS에 따라 운영되는지 여부, FDA와 다른 국가 의약품 규제 기관이 평가한 규제 기준 준수 상태, 특히 변경 관리와 관련하여 ICH Q10의 준수, 다른 해당 변경 관리 규정과 정책의 준수 등 여러 가지 요소를 고려하여 PQS의 역량을 평가한다.

As indicated in ICH Q12, inspection observations that raise concern regarding the effectiveness of the PQS, and change management in particular, may lead to a need to modify previously approved ECs, reporting categories, or comparability protocols until such time as the PQS effectiveness has returned to an acceptable state. In these cases, FDA intends to communicate the impact of such findings on previously approved ECs, reporting categories, and comparability protocols with facilities and applicants, as appropriate.

ICH Q12에 기술되어 있듯이, PQS의 효과, 특히 변경 관리와 관련해 우려되는 부분이 실사에서 확인되면, PQS의 효과성이 적합한 상태로 회복될 때까지, 앞서 승인 받은 EC, 보고 카테고리 또는 동등성 프로토콜을 변경해야 할 수도 있다. 이 경우에 FDA는 실사에서 발견된 문제점이 승인 받은 EC, 보고 카테고리, 동등성 프로토콜에 미치는 영향에 관한 정보를 해당 시설과 신청업체에 통보한다.

G. 규제 기관이 실시하는 평가와 실사의 관계(Relationship Between Regulatory Assessment and Inspection)

The use of ICH Q12 tools, such as ECs, is not expected to change FDA's processes for how information is assessed as part of the application or from a facility inspection. Similarly, it does not change the expectations regarding the type of information to be submitted in an application or the information that is to be available for an inspection.

EC 같은 ICH Q12 도구를 사용하더라도, FDA가 시설 실사 정보나 신청 문서에 기술된

정보를 평가하는 절차와 방법은 달라지지 않는다. 마찬가지로 신청 문서에 포함해야 하는 정보의 종류나 실사 시에 평가하는 정보와 관련된 기준도 달라지지 않는다.

H. 승인 이후 빈번한 CMC 변경의 체계적 관리 방법과 CMC 변경 평가를 위한 안정성 데이터(Structured Approaches for Frequent CMC Postapproval Changes and Stability Data Approaches To Support the Evaluation of CMC Changes)

Sections VIII and IX of ICH Q12 and section II of the ICH Q12 Annexes provide alternative approaches for certain CMC postapproval changes. FDA supports the use of such approaches. FDA also encourages applicants to gain its feedback before proposing or implementing novel approaches.

ICH Q12의 섹션 VIII과 IX, 그리고 ICH Q12 부록의 섹션 II는 일부 승인 이후 CMC 변경에 대한 대체 방법을 제시한다. FDA는 이와 같은 방식의 활용을 지지한다. 또한 신청업체가 새로운 방식을 제시하거나 구축하기에 앞서, 피드백을 확보할 것을 권고한다.

APPENDIX A. 의료기기 구성 부분이 포함된 복합 제품의 EC(ESTABLISHED CONDITIONS FOR COMBINATION PRODUCTS WITH DEVICE CONSTITUENT PARTS)

The combination product as a whole, including the roles and interactions of the constituent parts, should be considered in proposing established conditions (ECs) and reporting categories for the product, including in relation to each constituent part. This appendix provides general guidance about the elements that are generally considered ECs for the device constituent part of combination products.¹ It does not contain a complete list of ECs for a device constituent part; each application should include a justification for the identification of proposed ECs.

각 구성 부분과 관계를 포함해 복합 제품의 EC와 보고 카테고리를 제시할 때는, 구성 부분의 역할과 상호작용을 포함하여 복합 제품 전체를 고려해야 한다. 복합 제품의 의료기기 구성 부분에 대하여 일반적으로 EC로 간주되는 요소에 대한 가이드라인을 아래에서 정리한다. 의료기기 구성 부분의 모든 EC를 정리한 것은 아니다. EC 파악의 근거를 각 신청 문서에 기술해야 한다.

The following are generally considered ECs for the device constituent part of combination products:

다음 항목은 일반적으로 복합 제품의 의료기기 구성 부분에 대하여 EC로 간주된다.

- Identification of the device: If purchased from a third party, manufacturer identifiers for the device (e.g., brand name); references to device clearance or approval (if applicable).
의료기기 식별 정보: 제3자로부터 구입한다면, 의료기기에 대한 제조업체의 식별 정보(예, 브랜드명), 의료기기 허가 또는 승인 정보(해당되는 경우).
- Description and design features: Device description; principle (e.g., mechanical, electrical) and mechanism (e.g., spray, mixing) of operation for delivery of the drug product; design features that are primary characteristics; materials of construction in direct or indirect contact with the drug product and patient.

¹ Similar to appendix 1 in International Council for Harmonisation guidance for industry Q12 Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management (May 2021).

ICH 업계 가이드 문서 Q12 "의약품 라이프사이클 관리를 위한 기술과 규제 관련 고려 사항"(2021년 5월)의 부록 1과 유사.

제품 설명 및 디자인 특성, 의료기기 설명, 의약품 전달을 위한 작동 원리(예, 기계적, 전기적)와 메커니즘(예, 스프레이, 혼합), 일차 특성에 해당되는 디자인 특성, 의약품 및 환자와 직/간접으로 접촉하는 부위의 재질.

- Manufacturers: Name, address, and responsibilities for sites that perform assembly, packaging, and testing of the device constituent part.

제조업체: 의료기기 구성 부분의 조립/포장/시험을 담당하는 제조소의 명칭, 주소, 책임.

- Manufacturing (e.g., assembly): Unit operations and sequence in the manufacturing process; manufacturing process parameters, material attributes, and in-process controls, where variability impacts primary characteristics.

제조(예, 조립): 제조 공정의 단위 작업과 순서, 제조 공정 파라미터, 원자재 특성 요소, IPC(편차가 일차 특성에 영향을 주는 경우).

- Release/expiry specification and associated test methods for attributes that ensure primary characteristics.

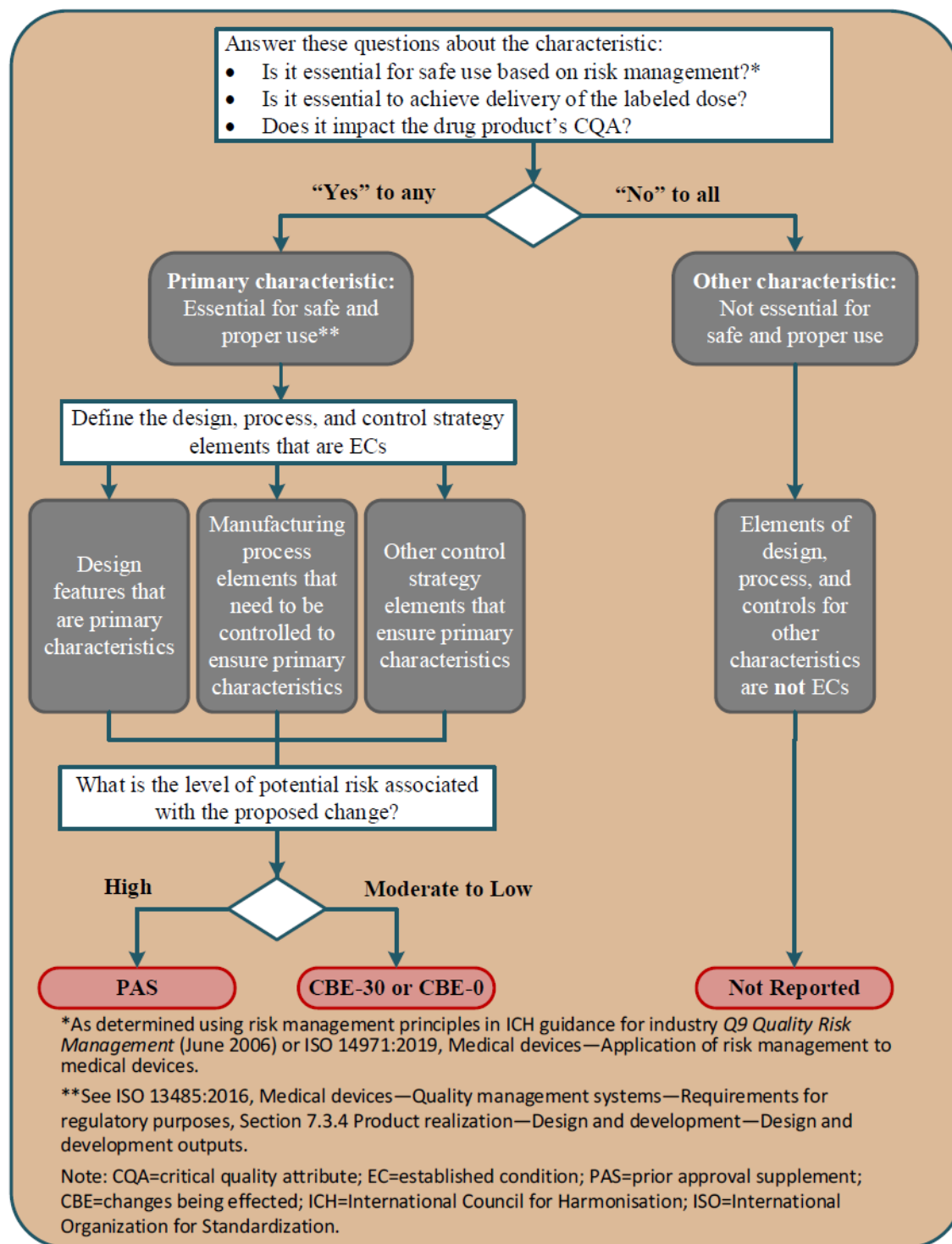
일차 특성을 보증하는 특성 요소에 대한 승인/유효기간 규격 및 관련 시험 방법.

**APPENDIX B. 의료기기 구성 부분의 EC 및 보고 카테고리를 파악하는 의사
결정도(DECISION TREE FOR IDENTIFYING ESTABLISHED CONDITIONS AND REPORTING
CATEGORIES FOR DEVICE CONSTITUENT PARTS)**

The decision tree below can be used to guide the identification of established conditions and associated reporting categories for the device constituent part of a combination product.

아래의 의사 결정을 이용하여 복합 제품의 의료기기 구성 부분에 대한 EC와 관련 보고 카테고리를 파악할 수 있다.

gmpeye



APPENDIX C. 제품 라이프사이클 관리 문서(예)(PRODUCT LIFECYCLE MANAGEMENT DOCUMENT EXAMPLE)

In this example,¹ where the applicant proposes to follow FDA regulations and the recommendations in guidance for a change to a particular established condition, the reporting category has been left blank.

이 예에서 신청업체가 특정 EC에 대하여 FDA 규정과 가이드 문서의 권고 기준에 따라 관리하기로 결정하는 경우에는, 보고 카테고리를 빈칸으로 두었다.

eCTD Section eCTD 섹션	Established Conditions (Note that identification and justification of each EC is presented in the relevant eCTD section) EC(eCTD의 관련 섹션에 EC와 근거 정보를 기술한다.)	Reporting Category When Making a Change to the EC EC 변경 시의 보고 카테고리
	The ECs below are to be implemented at the following sites: 아래 EC를 다음 제조소에 적용한다. FEI xxxxxx FEI yyyyyy	
Seq 0001, 3.2.P.3.3, p. 4	The manufacturing process consists of the following sequence of unit operations: 제조 공정은 다음과 같은 순서의 단위 공정으로 구성된다. 1. Powder blending 분말 블렌딩 2. Roller compaction 롤러 압착 3. Tablet compression	PAS

¹ Adapted from annex IF in the International Council for Harmonisation guidance for industry Q12 Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management: Annexes (May 2021).

ICH 업계 가이드 문서 Q12 "의약품 라이프사이클 관리를 위한 기술과 규제 관련 고려 사항: 부록"(2021년 5월)의 부록 IF 변형.

	정제 압축 4. Film coating 필름 코팅	
Seq 0001, 3.2.P.3.3, p. 44	1. Powder Blending 분말 블렌딩 The active substance and three excipients are mixed together. The following process parameters are defined as ECs. 주성분과 3개 첨가제를 혼합한다. 다음과 같은 공정 파라미터가 EC에 해당된다.	
Seq 0003, 3.2.P.3.3, p. 45	Operating principle: Diffusion mixing 운전 원리: 확산 혼합	PAS
Seq 0001, 3.2.P.3.3, pp. 45-47	Equipment type: V-blender 설비 유형: V-블렌더	Change to equipment of same operating principle: 동일 운전 원리의 설비로 변경: AR
Seq 0001, 3.2.P.3.2, p. 8, and 3.2.P.3.3, pp. 48-49	Scale: 200 kg 스케일: 200 kg	Increase up to 10x: 10x까지 증가: AR Increase beyond 10x: 10x 이상 증가 CBE-0
Seq 0004, 3.2.P.3.4, pp. 10-15	Design space for blending process parameters 블렌딩 공정 파라미터의 디자인 스페이스 Blend speed: 10-20 rpm 블렌드 속도: 10-20 rpm Blend time: 15-25 minutes 블렌드 시간: 15-25 분	CBE-30
	2. Roller Compaction 롤러 압착	
	3. Tablet Compression 정제 압축	

	4. Film Coating 필름 코팅	
--	--------------------------	--

Note: eCTD=electronic common technical document; EC=established condition; FEI=facility establishment identifier; PAS=prior approval supplement; AR=annual report; CBE=changes being effected.

gmpeye