

Guidance for Industry

ANDA: 원료의약품 및 완제의약품 안전성 시험

- 질문/답변

(ANDAs: Stability Testing of Drug Substances and
Products - Questions and Answers)

gmpeye

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

May 2014
Generics

Guidance for Industry

ANDA: 원료의약품 및 완제의약품 안전성 시험

- 질문/답변

(ANDAs: Stability Testing of Drug Substances and Products - Questions and Answers)

Additional copies are available from:

Office of Communications

Division of Drug Information, WO51, Room 2201

Center for Drug Evaluation and Research

Food and Drug Administration

10903 New Hampshire Ave., Silver Spring, MD 20993

Phone: 301-796-3400; Fax: 301-847-8714

druginfo@fda.hhs.gov

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

U.S. Department of Health and Human Services

Food and Drug Administration

Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

May 2014

Generics

[목차]

- I. 서론(INTRODUCTION)
- II. 질문/답변(QUESTIONS AND ANSWERS)
 - A. 공통(General)
 - B. DMF(Drug Master File)
 - C. 완제의약품 제조 및 포장(Drug Product Manufacturing and Packaging)
 - D. ANDA 신청 보완(Amendments to Pending ANDA Application)
 - E. 안정성 시험(Stability Studies)

Guidance for Industry¹

ANDAs: Stability Testing of Drug Substances and Products - Questions and Answers

This guidance represents the Food and Drug Administration's (FDA's) current thinking on this topic. It does not create or confer any rights for or on any person and does not operate to bind FDA or the public. You can use an alternative approach if the approach satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations. If you want to discuss an alternative approach, contact the FDA staff responsible for implementing this guidance. If you cannot identify the appropriate FDA staff, call the appropriate number listed on the title page of this guidance.

이 가이드 문서는 이 주제에 대한 FDA의 방침에 해당된다. 이 문서는 어느 누구에게 일체의 권리를 부여하거나 인정하지 않으며 FDA 또는 일반 대중을 구속하지도 않는다. 관련 법규의 기준을 만족시킬 수 있는 다른 방법이 있다면, 그 방법을 활용할 수도 있다. 다른 방법을 협의하고자 한다면, 이 가이드 문서의 시행을 책임지는 FDA 담당자에게 연락한다. 관련 FDA 담당자가 누구인지 모른다면, 이 문서의 표지에 제시된 번호로 전화한다.

I. 서론(INTRODUCTION)

This guidance provides answers to questions from the public comments we received on the draft guidance for industry on *ANDAs: Stability Testing of Drug Substances and Products*² (FDA stability guidance) that published in the Federal Register of September 25, 2012. The

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

FDA CDER의 OGD와 OPS가 이 가이드 문서를 만들었다.

² We update guidances periodically. To make sure you have the most recent version of a guidance, check the FDA Drugs guidance Web page at <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.

FDA는 가이드 문서를 주기적으로 개정한다. FDA의 의약품 가이드 문서 웹 페이지(<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>)에서 최신 문서를 확인하기 바란다.

final guidance for industry of the same title published in the Federal Register of June 20, 2013. Comments received on the draft of this guidance published in the Federal Register of August 27, 2013 have also been incorporated. General issues; drug master files (DMFs); drug product manufacturing and packaging; and stability studies are discussed in this guidance and are intended to clarify the stability testing data recommendations for abbreviated new drug applications (ANDAs). In this document, the terms drug substance and active pharmaceutical ingredient (API) are used interchangeably.

이 가이드 문서는 2012년 9월 25일자 연방관보를 통해 발표한 "ANDA: 원료의약품 및 완제의약품 안정성 시험"(FDA 안정성 가이드 문서) 초안 문서에 대해 접수한 의견과 질문에 대한 답변을 정리한 것이다. 동일한 제목의 최종 가이드 문서가 2013년 6월 20일자 연방관보를 통해 발표되었다. 2013년 8월 27일자 연방관보를 통해 발표된 이 가이드 문서 초안과 관련해 접수한 의견도 반영했다. 공통 사항, DMF, 의약품 제조 및 포장, 안정성 시험 등을 이 가이드 문서에서 설명한다. ANDA에 포함시킬 안정성 시험 데이터와 관련된 권고 사항을 명확히 제시하기 위한 것이다. 이 문서에서 "원료의약품"과 "API"를 같은 의미로 사용한다.

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

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

II. 질문/답변(QUESTIONS AND ANSWERS)

A. 공통(General)

Q1: *What is the scope of and implementation date for the FDA stability guidance?*

FDA 안정성 가이드 문서의 적용 범위와 시행 일자 는 어떻게 되는가?

A1: The FDA stability guidance covers all new ANDAs under the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, section 505 (j), and DMFs (Type II for drug substances that support the ANDAs). It does not apply to postapproval changes.

FDA 안정성 가이드 문서는 연방식품의약품화장품법 섹션 505(j)에 의거한 모든 신규 ANDA와 DMF(ANDA의 해당 원료의약품에 대한 II형 DMF)를 적용 대상으로 한다. 승인 이후 변경에 적용되지 않는다.

The implementation date is June 20, 2014.

시행 일자는 2014년 6월 20일이다.

Q2: How will this guidance affect the President's Emergency Plan for AIDS Relief (PEPFAR) and positron emission tomography (PET) ANDAs?

이 가이드 문서가 PEPFAR과 PET ANDA에 어떤 영향을 미치는가?

A2: For chemistry, manufacturing, and controls (CMC) information, PEPFAR ANDAs should follow the guidance for industry on *Fixed Dose Combinations, Co-Packaged Drug Products, and Single-Entity Versions of Previously Approved Antiretrovirals for the Treatment of HIV*.³

CMC 정보와 관련해서는 "HIV 치료용 기허가 항레트로바이러스제의 단일 성분 제품, 동시 포장 의약품, 고정 용량 복합 제품" 가이드 문서에 따라 PEPFAR ANDA를 작성한다.

For PET ANDAs, the Agency recommends a minimum of three batches at or near the upper end of the proposed radio-concentration. If different synthesizers (methods of synthesis) are used, three batches from each method of synthesis at or near the upper end of the proposed radio-concentration are recommended. Batches do not have to be made in the same facility. For any additional manufacturing facilities, applicants should provide stability data on at least one batch at or near the upper end of the proposed radio-concentration from each facility, although bracketing approaches may be submitted for review. For additional information, the Agency has published a guidance for industry on *FDA*

³ See footnote 2.

주 2 참조.

*Oversight of PET Products, Questions and Answers.*⁴

PET ANDA인 경우에는 예정 방사선 농도 상한 수준의 최소 3개 배치를 권장한다. 서로 다른 합성 장치(합성 방법)를 사용한다면, 합성 방법별로 예정 방사선 농도 상한 수준의 3개 배치를 권장한다. 동일한 시설에서 배치를 만들 필요는 없다. 추가 제조 시설을 활용한다면, 브라켓 방법도 가능하지만 시설별로 예정 방사선 농도 상한 수준의 최소 1개 배치에 대한 안정성 데이터를 제출한다. 자세한 사항은 "PET 제품의 FDA 규제, 질문/답변"을 참조한다.

Q3(i): Can an ANDA be submitted with 6 months of accelerated stability and 6 months of long-term stability data?

장기 안정성 6개월 데이터와 가속 안정성 6개월 데이터를 ANDA에 포함시켜 제출할 수 있는가?

A3(i): Yes. An ANDA applicant should submit 6 months of accelerated stability data and 6 months of long-term stability data at the time of submission. However, if 6 months of accelerated data show a significant change⁵ or failure of any attribute, the applicant should also submit 6 months of intermediate data at the time of submission.

그렇다. ANDA 신청업체는 제출 시점에 6개월 장기 안정성 데이터와 6개월 가속 안정성 데이터를 제출해야 한다. 하지만 6개월 가속 안정성 데이터에서 중대한 변화가 나타나거나 부적합 시험 결과가 발견되면, 제출 시점에 중간 조건 안정성 6개월 데이터도 제출해야 한다.

Q3(ii): When do intermediate stability studies need to be initiated in the event of failure at accelerated condition?

가속 안정성 시험에서 문제가 발생한 경우에 중간 조건 안정성 시험을 언제 개시할 필요가 있는가?

A3(ii): An ANDA applicant should start accelerated, intermediate, and long-term stability

⁴ Ibid.
상동

⁵ See the International Conference on Harmonisation (ICH) guidance to industry on Q1A(R2) *Stability Testing of New Drug Substances and Products*, section 2.2.7.1.
ICH Q1A(R2) "새로운 원료의약품과 완제의약품의 안정성 시험" 섹션 2.2.7.1 참조.

studies at the same time so the data are available at the time of submission if the accelerated stability study fails.

ANDA 신청업체는 가속, 중간 조건, 장기 안정성 시험을 동시에 시작하여, 가속 안정성 시험에서 문제가 발생하더라도 제출 시점에 필요한 데이터를 확보할 수 있도록 한다.

Q3(iii): *If one among the three batches in accelerated conditions shows a significant change, what should be done?*

가속 조건에서 3개 배치 가운데 1개가 중대한 변화를 보인다면, 어떻게 해야 하는가?

A3(iii): If accelerated data show a significant change or failure of any attribute in one or more batches, an applicant should submit intermediate data for all three batches. In addition, the submission should contain a failure analysis (i.e., discussion concerning the observed failure(s)).

가속 시험 시에 하나 이상의 배치에서 중대한 변화나 부적합이 발견되면, 신청업체는 3개 배치 전체에 대한 중간 조건 안정성 데이터를 제출한다. 또한 부적합 결과에 대한 분석 자료도 포함시켜 제출한다(부적합 결과에 대한 고찰).

Q4: *Can stability bracketing and/or matrixing be used to determine the packaging configurations to be placed on stability for an original ANDA without prior approval from the Office of Generic Drugs (OGD)?*

ANDA에 기술할 안정성 데이터를 확보하기 위한 안정성 시험에 포함시킬 포장 구성을 OGD의 사전 승인 없이 브라켓 방법이나 매트릭스 방법으로 결정할 수 있는가?

A4: Yes. You should follow the International Conference on Harmonisation (ICH) guidance for industry on *Q1D Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products*⁶ and its example tables.

그렇다. ICH Q1D "새로운 원료의약품과 완제의약품의 안정성 시험을 위한 브라켓 방법과 매트릭스 방법"과 이 문서에 기술된 예를 참고하여 선정한다.

⁶ See footnote 2.

주 2 참조.

Q5(i): *If an application that qualifies for the Generic Drug User Fee Act (GDUFA) 10-month review is filed with 6 months of accelerated and 6 months of long-term data, and there are no blocking patents or exclusivities, will 24 months of shelf life be granted?*

GDUFA 10개월 심사 대상 신청 문서를 가속 6개월 데이터와 장기 6개월 데이터와 함께 제출하며 특허나 독점권이 없다면, 유효 기간을 24개월로 인정하고 승인하는가?

Q5(ii): *During the review cycle, will the application need to be updated with 12 months of long-term data?*

심사 시에 장기 12개월 데이터를 포함시켜 신청 문서를 업데이트할 필요가 있는가?

A5(i,ii): FDA will grant a shelf life period of two times the available long-term data at the time of approval (up to 24 months) following the recommendation of the ICH *Q1E Evaluation of Stability Data* (ICH Q1E) guidance,⁷ provided the submitted data are satisfactory, and data evaluation and appropriate commitments are provided in accordance with ICH Q1E. Please refer to the decision tree (Appendix A) in ICH Q1E. The ANDA should be updated with 12 months of long-term data during the review cycle.

ICH Q1E "안정성 데이터 평가" 가이드라인에 의거하여 승인 시점에 확보 가능한 장기 데이터 기간의 2배에 해당되는 유효 기간(최대 24개월)을 승인한다. 다만 제출된 데이터가 적합해야 하고, ICH Q1E에 따라 데이터를 평가하고 서약을 적절하게 해야 한다. ICH Q1E의 의사결정도(부록 A)를 참조한다. 심사 도중에 장기 12개월 데이터를 포함시켜 ANDA를 업데이트한다.

Q6: *Can only two lots of finished product at pilot scale batch size ever be considered sufficient to support the stability of an ANDA for simple dosage forms?*

단순한 제형인 경우에 파일럿 스케일 배치 규모로 제조한 최종 제품 2개 로트로 안정성 시험을 하면, ANDA의 안정성을 뒷받침하는데 충분하다고 볼 수 있는가?

⁷ Ibid.
상동

A6: According to the FDA stability guidance, the applicant should submit data from three pilot scale batches **or** should submit data from two pilot scale batches and one small scale batch. This applies to all dosage forms. If the size of the pilot scale batch does not follow ICH recommendations, the applicant should provide a justification. See also section C, question 20 for additional information regarding exceptions.

FDA 안정성 가이드 문서에 의하면, 신청업체는 3개 파일럿 스케일 배치의 안정성 데이터를 제출하거나, 2개 파일럿 스케일 배치와 1개 소규모 배치의 데이터를 제출해야 한다. 이 원칙을 모든 제형에 적용한다. 파일럿 스케일 배치의 규모가 ICH 권고 사항과 다르면, 신청업체는 타당성을 증명해야 한다. 예외에 관한 자세한 사항은 섹션 C의 20번 질문을 참조한다.

Q7: *How is the proposed shelf life supposed to be calculated? Will 6 months of accelerated data equal 24 months at long-term?*

유효 기간을 어떻게 계산하는가? 가속 6개월 데이터는 장기 24개월에 해당되는가?

A7: ICH Q1E principles will help in the calculation of shelf life. Data from the three ANDA submission batches (i.e., 6 months), accelerated data meeting all criteria (without significant change per ICH Q1A(R2)), and 12 months long-term data without variability will not need statistical evaluation, and with appropriate post approval stability commitments, can be used to support extrapolation to a 24 months shelf life.

ICH Q1E는 유효 기간 계산에 도움이 된다. 3개 ANDA 배치의 데이터(즉, 6개월 데이터), 모든 기준에 부합하는 가속 데이터(ICH Q1A(R2)에 따른 중대한 변화가 나타나지 않은 데이터), 변동성을 보이지 않는 12개월 장기 데이터를 통계적으로 평가할 필요가 없으며, 이 데이터를 외삽해 24개월 유효 기간을 설정할 수 있다. 이때 승인 이후 안정성 서약을 적절하게 해야 한다.

If there is a significant change in the accelerated data, ICH Q1E, Appendix A, provides more details regarding when intermediate condition stability data are recommended.

가속 데이터가 중대한 변화를 보이는 경우, 중간 조건 안정성 데이터와 관련된 자세한 사항은 ICH Q1E 부록 A를 참조한다.

Q8: *Will the recommendation for 6 months accelerated data be met by providing 24 weeks of data as 12 weeks is typically accepted as equivalent to 3 months?*

12주는 대개 3개월로 인정되므로, 24주 데이터를 제출하면 가속 6개월 데이터 기준을 충족하는가?

A8: No. FDA, following the recommendations of ICH stability guidances refers to timeframes in terms of months and not weeks.
아니다. ICH 안정성 가이드 문서의 권고에 따라 FDA는 "주" 단위가 아니라 "월" 단위 일정을 적용한다.

Q9: *When a patent is due to shortly expire and there are no approved ANDAs, can we file with 3 months stability data with a commitment to supply 6 months data when available?*

특허가 곧 만료될 예정이고 승인 받은 ANDA가 없다면, 추후 6개월 데이터를 제출하기로 서약하고 3개월 안정성 데이터로 우선 제출할 수 있는가?

A9: No. Data recommendations in the FDA stability guidance should be followed irrespective of patent status.

아니다. 특허 상태와 무관하게, FDA 안정성 가이드 문서에 기술된 데이터 관련 권고 사항을 준수해야 한다.

Q10: *How long do the three pilot scale batches, submitted as a part of an ANDA, need to be stored before destruction?*

ANDA와 관련된 3개 파일럿 스케일 배치를 얼마나 보관했다가 폐기해야 하는가?

A10: Sample storage times are discussed in 21 CFR 320.38 and 21 CFR 320.63 in connection with bioequivalence study samples. In general, ANDA submission batch samples should be stored for 1 year after approval of the ANDA, and samples of the drug product used for bioequivalence studies must be stored following the requirements listed in 21 CFR 320.38 and 21 CFR 320.63. In addition, the guidance for industry on *Handling and Retention of BA and BE*

*Testing Samples*⁸ may be helpful regarding the procedure for handling reserve samples from relevant bioavailability and bioequivalence studies. Additional information on sample quantities (for retention purposes) is discussed in 21 CFR 211.170 (a) and (b), Reserve Samples.

생물학적동등성 시험 검체와 관련하여 검체 보관 기간이 21 CFR 320.38과 21 CFR 320.63에 규정되어 있다. 일반적으로 ANDA 배치 검체를 ANDA 승인 이후 1년간 보관하며, 생물학적동등성 시험에 사용한 의약품 검체를 21 CFR 320.38과 21 CFR 320.63의 기준에 따라 보관한다. 이외에도 "BA/BE 시험 검체의 취급 및 보관" 가이드 문서는 BA/BE 시험 관련 보관 검체의 취급 절차를 정하는데 도움이 될 것이다. 검체량(보관 목적)은 21 CFR 211.170(a)와 (b) "보관 검체"를 참조한다.

B. DMF(Drug Master File)

Q1: *Please clarify the effect of the FDA stability guidance on Drug Master File (DMF) holders.*

FDA 안정성 가이드 문서가 DMF 보유 업체에 미치는 영향을 명확히 설명해주시기 바란다.

Q1(i): *How many months of long-term and accelerated data are required when a "Completeness Assessment" is performed on the DMF? Also, what should the DMF stability section contain for a Completeness Assessment?*

DMF의 "완벽성 평가" 시에 장기/가속 데이터가 몇 개월 치 있어야 하는가? 또한 DMF 안정성 부분에 어떤 정보를 포함시켜야 완벽성 평가를 통과할 수 있는가?

A1(i): To pass the Completeness Assessment, DMFs should include the stability protocol, commitments, and data demonstrating that stability studies have started. The initial and one additional time point for the accelerated studies and long-term studies are sufficient. If the DMF does not meet the recommendations under A1(ii) below at the time of the Completeness Assessment the DMF holder should amend the DMF with updated stability data to prepare for full scientific

⁸ See footnote 2.

주 2 참조.

review.

완벽성 평가를 통과하려면 안정성 시험 계획서, 서약, 안정성 시험 시작을 증명하는 데이터를 DMF에 포함시켜야 한다. 가속과 장기 시험 최초 시점과 1개 추가 시점이면 충분하다. DMF가 완벽성 평가 시에 아래 A1(ii)의 권고 기준에 부합하지 않으면, DMF 보유 업체는 과학적 심사를 위해 최신 안정성 데이터를 포함시켜 DMF를 수정해야 한다.

Q1(ii): *Are stability data from three current good manufacturing practice (CGMP) batches required to be filed in the DMF to support the API retest date? Also, how many months of long-term and accelerated data are required for pilot scale batches?*

API 재시험 일자를 뒷받침하려면, 3개 CGMP 배치의 안정성 데이터를 DMF에 포함시켜야 하는가? 또한 파일럿 스케일 배치의 장기/가속 데이터가 몇 개월 치 있어야 하는가?

A1(ii): Yes. Per ICH Q1A(R2) data from formal stability studies should be provided on at least three primary batches⁹ and the batches should be manufactured to a minimum of pilot scale¹⁰ for the drug substance to be filed in the DMF. These batches should be made under CGMPs. The FDA stability guidance recommends 6 months of accelerated data and 6 months of long-term data for the pilot scale batches to be submitted for a full scientific review of the DMF. Additional long-term data for all three batches, as the data becomes available through the proposed retest period, should be submitted as an amendment.

그렇다. ICH Q1A(R2)에 의하면 최소 3개 기본 배치의 공식 안정성 시험 데이터를 제출해야 하며, 이때 DMF 대상 원료의약품을 최소한 파일럿 스케일로 제조해야 한다. 이들 배치를 CGMP 조건에서 제조한다. FDA 안정성 가이드 문서는 DMF의 과학적 심사를 충분하게 실시하기 위해, 파일럿 스케일 배치의 가속 6개월 데이터와 장기 6개월 데이터를 제출할 것을 권장한다. 이후 예정 재시험 기간을 거치며 데이터가 확보됨에 따라, 3개 배치 전체의 장기 안정성 데이터를 추가로 제출한다.

⁹ "Primary batch" is defined in ICH Q1A(R2) Glossary.

"기본 배치"의 의미는 ICH Q1A(R2) 참조.

¹⁰ See ICH Q1A(R2) Glossary.

ICH Q1A(R2)의 용어 정의 참조.

Q2: Will submissions to DMFs be accepted based on stability data from production scale batches?

생산 스케일 배치의 안정성 데이터를 토대로 작성한 DMF 제출 문서를 인정하는가?

A2: Yes. Per ICH Q1A(R2), section II, A, 8, Stability Commitment (2.1.8), the submission is appropriate if satisfactory stability data from at least three production batches made under CGMP are filed in the DMF with 6 months of accelerated data and data for samples stored under long-term conditions that cover the proposed retest period.

그렇다. ICH Q1A(R2) 섹션 II, A, 8 "안정성 이행 약속"(2.1.8)에 따라, CGMP 조건에서 제조한 최소 3개 생산 배치의 안정성 데이터가 적합하고 이를 DMF에 포함시켜 제출한 경우에 적절한 제출 문서라 할 수 있다. 예정 재시험 기간을 포괄하는 장기 조건에서 보관한 검체의 데이터와 가속 6개월 데이터를 제출한다.

Q3: Should executed batch records for the three batches be included in the DMF submission?

3개 배치의 제조 기록서를 DMF에 포함시켜야 하는가?

A3: One representative executed batch record will be sufficient.

1개 대표 배치의 제조 기록서면 충분하다.

C. 완제의약품 제조 및 포장(Drug Product Manufacturing and Packaging)

Q1: Can the split bulk solution filled into different fill volumes be considered discrete batches?

벌크 용액을 분할하고 충전량을 다르게 하여 충전한 경우에는 다른 배치로 볼 수 있는가?

A1: To be consistent with ICH Q1A(R2), we recommend that discrete finished product batches be produced that represent different batches of bulk solution. Split filling one batch of bulk solution into different fill volume sizes would not constitute discrete batches.

ICH Q1A(R2)에 따라 FDA는 서로 다른 벌크 용액 배치로 뚜렷하게 구분되는 최종 제품 배치를 만들 것을 권고한다. 충전량을 달리하여 벌크 용액 1개 배치를 분할 충전한다면, 뚜렷하게 구분되는 배치라 할 수 없다.

Q2: Can you clarify the packaging recommendations for the submission batches for blow-fill-seal containers?

BFS 용기로 제조하는 배치인 경우에 포장과 관련된 권고 사항을 명확히 설명해 줄 수 있는가?

A2: Blow-fill-seal containers are not an exception from regular packaging and are usually packaged inside a secondary container or a carton. The secondary packaging should be included in all three batches. ICH Q1A(R2) addresses secondary packaging usefulness (see section II, B, 4, Drug Product Container Closure System (2.2.4)).

BFS 용기라고 해서 일반적인 포장 기준과 다르지 않으며, 대부분 2차 용기나 카톤에 포장한다. 3개 배치 모두에 2차 포장을 포함시킨다. ICH Q1A(R2)에 2차 포장의 유용성에 관한 내용이 있다(섹션 II, B, 4, 완제의약품 용기 마개 시스템(2.2.4) 참조).

Q3: Should all three batches be stored in final proposed packaging?

3개 배치 모두를 예정 최종 포장 상태로 보관해야 하는가?

A3: Yes. You should package all three batches in the container closure system proposed for marketing. ICH Q1A(R2) addresses this question (see section II, B, 4, Drug Product Container Closure System (2.2.4)).

그렇다. 예정 판매용 용기 마개 시스템을 이용해 3개 배치 모두를 포장한다. ICH Q1A(R2)에 이에 관한 내용이 있다(섹션 II, B, 4, 완제의약품 용기 마개 시스템(2.2.4) 참조).

Q4: What is the Agency's position on using different lots of APIs and/or packaging materials? How many API lots should be used in the manufacture of finished product lots used to support the ANDA?

**서로 다른 API 로트나 포장 자재 로트의 사용에 대한 FDA의 입장은 무엇인가?
ANDA를 뒷받침하는 최종 제품 로트의 제조에 API 로트를 몇 개 사용해야**

하는가?

A4: It is not necessary to use different lots of packaging material, except in cases where the packaging material could affect drug product performance and/or delivery. A minimum of two lots of the drug substance should be used to prepare the three primary batches of drug product.¹¹

포장 자재가 완제의약품 성능이나 전달에 영향을 미칠 가능성이 있는 경우를 제외하고, 서로 다른 로트의 포장 자재를 사용할 필요는 없다. 원료의약품은 최소 2개 로트를 사용하여 3개 완제의약품 기본 배치를 제조한다.

Q5: *Should the small scale batches be packaged with commercial equipment? Also, is it acceptable to package using research equipment or by hand?*

소규모 배치를 상업적 설비로 포장해야 하는가? 연구용 설비나 수작업으로 포장하는 것도 가능한가?

A5: Yes. Small scale batches should be packaged with commercial equipment, or the packaging equipment should be similar to that proposed for use prior to market distribution. No, it is not recommended to package small scale batches using research equipment or by hand. Please refer to ICH Q1A(R2) section II, B, 3, Selection of Batches (2.2.3) and the glossary definition for primary batches.

그렇다. 소규모 배치를 상업적 설비로 포장한다. 또는 시판에 앞서 사용 예정인 것과 유사한 포장 설비여야 한다. 소규모 배치를 연구용 설비나 수작업으로 포장하는 방법은 권장되지 않는다. ICH Q1A(R2) 섹션 II, B, 3 배치 선정(2.2.3)과 기본 배치의 용어 정의를 참조한다.

Q6: *What will the recommendation for secondary packaging be?*

2차 포장에 대한 권고 사항은 무엇인가?

A6: We recommend following ICH Q1A(R2) section II, B, 4, Drug Product Container Closure System (2.2.4).

¹¹ For nasal aerosols and nasal sprays, you should use three different lots of drug substance.

비강 에어로졸과 비강 스프레이 제품인 경우에는 서로 다른 3개 원료의약품 로트를 사용한다.

ICH Q1A(R2) 섹션 II, B, 4, 완제의약품 용기 마개 시스템(2.2.4)을 참고한다.

Q7: *What are the recommendations for stability testing data of modified release dosage forms?*

MR 제제의 안정성 시험 데이터에 대한 권고 사항은 무엇인가?

A7: Per ICH Q1A(R2) the applicant should provide data on three batches of all dosage forms including modified release dosage forms. ICH stability guidances do not distinguish among different dosage forms.

ICH Q1A(R2)에 따라 신청업체는 MR 제제를 포함해 모든 제형에 대하여 3개 배치 데이터를 제출해야 한다. ICH 안정성 가이드 문서는 제형별로 차이를 두지 않는다.

Q8: *What are the recommendations for the submission of oral solutions, ophthalmic solutions, oral and ophthalmic suspensions, transdermal patches, ointments, creams, granules for reconstitution, and parenterals?*

내용 액제, 안과용 액제, 내용 현탁액과 안과용 현탁액, 경피 패치제, 연고제, 크림제, 희석용 과립제, 비경구제와 관련하여 권고 사항은 무엇인가?

A8: The applicant should provide three discrete batches and 6 months of accelerated data and 6 months of long-term data at the time of submission for all dosage forms. Also, refer to other questions and corresponding answers that specifically discuss other dosage forms included in this document (e.g., questions Q7, Q13).

제형이 무엇이든 신청 시점에 가속 6개월 데이터와 장기 6개월 데이터, 3개 배치를 제공해야 한다. 다른 제형과 관련된 다른 질문/답변을 참조한다(예, Q7, Q13).

Q9: *Are 6 months of stability data required on all three batches, or would one batch at 6 months and two lots at 3 months be acceptable?*

3개 배치 모두에 대하여 6개월 안정성 데이터가 필요한가? 아니면 1개 배치는 6개월 데이터를 제출하고, 나머지 2개 배치는 3개월 데이터를 제출해도 되는가?

A9: Following ICH stability guidances, 6 months accelerated stability data on all three submission batches should be provided.

ICH 안정성 가이드 문서에 따라 3개 제출 배치 모두에 대하여 6개월 가속 안정성 데이터를 제공해야 한다.

Q10: *Should the executed batch records for the three batches be included in the ANDA submission?*

3개 배치의 제조 기록서를 ANDA에 포함시켜 제출해야 하는가?

A10: Yes.
그렇다.

Q11: *Does all relevant CMC batch information for the three stability batches need to be included in the application?*

3개 안정성 배치의 모든 CMC 배치 정보를 신청 문서에 포함시킬 필요가 있는가?

A11: Yes. When more than one lot of API or excipients is used, the corresponding section in Module 3 should contain appropriate CMC information.
그렇다. 1개 로트 이상의 API나 첨가제를 사용한다면, 모듈 3의 해당 섹션에 관련 CMC 정보를 포함시킨다.

Q12: *If you are an applicant submitting an ANDA with two API sources, are you required to perform stability on three batches of drug product for each API source?*

API 출처가 2곳인 경우에 ANDA를 제출한다면, API 출처별로 완제의약품 3개 배치의 안정성 시험을 해야 하는가?

A12: If you propose to add additional sources of API for the same drug substance, you should provide the following CMC information:
동일한 원료의약품의 API 출처를 추가하고자 한다면, 다음과 같은 CMC 정보를 제공해야 한다.

- Comparison and justification of comparability (by the applicant) of the physico-chemical properties and impurities of the drug substance from each source.

출처별 원료의약품의 불순물과 이화학적 특성 비교 및 동등성 증명(신청업체가 증명)

- Appropriate stability data on three batches of drug product qualifying the first API source used in the bioequivalence (BE) studies as recommended by the FDA stability guidance.
FDA 안정성 가이드 문서에서 권고하는 바와 같이, BE 시험에 사용한 첫 번째 API 출처의 적격성을 증명하는 완제의약품 3개 배치의 안정성 데이터
- A single pilot scale batch of the drug product bio-strength(s) manufactured using the second or each of the other proposed API source(s) used to support the ANDA application, along with comparative dissolution data.
비교 용출 데이터와 함께, ANDA 신청을 뒷받침하는 이차 또는 다른 예정 API 출처 각각의 API로 제조한 완제의약품 바이오 함량의 단일 파일럿 스케일 배치
- Appropriate stability data (accelerated and long-term for 6 months at the time of filing) on the strength(s) manufactured for each API source. Appropriate stability data may in some cases include intermediate condition stability data.
API 출처별로 제조한 완제의약품 함량별 안정성 데이터(제출 시점에 가속/장기 6개월). 중간 조건 안정성 데이터를 포함시켜 제출할 수도 있다.

Q13: *What is meant by "small" scale? "Small" is not a defined word in ICH guidance. What are the packaging expectations from the small batch, as well as from the two pilot scale batches? Traditionally, ANDAs are submitted with 100,000 units for solid oral dosage forms. Is this still applicable?*

"소규모"란 무슨 의미인가? "소규모"의 의미가 ICH 가이드 문서에 정의되어 있지 않다. 2개 파일럿 스케일 배치와 소규모 배치의 포장과 관련한 기대 기준은 무엇인가? 일반적으로 내용 고형제는 100,000개 배치 규모로 ANDA를 제출한다. 이것이 여전히 적용되는가?

A13: The interpretation of what constitutes a small scale batch for the purpose of filing ANDAs is further elaborated below for various dosage forms and their packaging

recommendations. Unless specifically noted below, one primary batch should be fully packaged.

ANDA 신청을 위한 소규모 배치의 의미를 제형별로 아래에서 자세히 설명한다. 포장 관련 권고 사항도 정리한다. 아래에서 구체적으로 설명하지 않으면, 1개 기본 배치를 완전히 포장한다.

내용 제제(Oral dosage forms)

(a) **Tablets/Capsules (e.g., immediate release, extended release, chewable, orally disintegrating and delayed release tablets or capsules):**

정제/캡슐제(예, 즉시 방출, 연장 방출, chewable, 구강 봉해, 지연 방출 정제 또는 캡슐제):

Two of the three batches should be of at least 10 percent of the proposed production batch or 100,000 finished dosage units, whichever is greater (i.e., pilot scale batches). The third batch can be smaller than the 10 percent of the proposed production batch, but should not be less than 25 percent of the pilot scale batch. We recommend stability data be generated for the three ANDA submission batches in the proposed marketing container. A minimum of 100,000 units in all proposed presentations is recommended. Representative samples from all three batches must be packaged in a sufficient number of proposed marketing presentations to comply with 21 CFR 211.166(a)(1-5) and 211.166(b).

3개 배치 가운데 2개는 예정 생산 배치의 최소 10% 또는 100,000개 가운데 더 큰 것이어야 한다(즉, 파일럿 스케일 배치). 3번째 배치는 예정 생산 배치의 10%보다 작을 수 있으나, 파일럿 스케일 배치의 25% 이상이어야 한다. 예정 판매 용기에 포장한 3개 ANDA 제출 배치에 대하여 안정성 데이터를 확보한다. 예정 프레젠테이션 모두에 대하여 최소 100,000개를 권장한다. 21 CFR 211.166(a)(1-5)와 211.166(b)에 의거하여, 충분한 수의 예정 판매 프레젠테이션으로 3개 배치 전체의 대표 검체를 포장한다.

(b) **Powders/Solutions/Suspensions:**

산제/액제/현탁제

Two of the three batches should be at least 10 percent of the proposed

maximum size commercial batch. The third batch can be smaller than 10 percent of the proposed commercial batch, but should not be less than 25 percent of the pilot scale batch. To capture variability introduced by packaging, the product from all the batches should be used in the packaging process. We recommend packaging representative samples from all three batches of a sufficient number of proposed marketing presentations to comply with 21 CFR 211.166(a)(1-5) and 211.166(b).

3개 배치 가운데 2개는 예정 상업적 최대 배치 규모의 최소 10%여야 한다. 3번째 배치는 예정 상업적 배치의 10%보다 작을 수 있으나, 파일럿 스케일 배치의 25% 이상이어야 한다. 포장에 따른 편차를 파악하기 위해, 모든 배치의 제품을 포장에 사용한다. 21 CFR 211.166(a)(1-5)와 211.166(b)에 의거하여, 충분한 수의 예정 판매 프레젠테이션으로 3개 배치 전체의 대표 검체를 포장한다.

비경구제(Parenterals)

Solutions/Powders for Solutions (lyophilized cakes)/Suspensions/Sterile Topicals (Ophthalmic and Otic drug products):

용액/용액 조제용 분말(동결건조제)/현탁제/무균 외용제(점안제와 점이제)

Two of the three batches should be at least (a) 10 percent of the proposed maximum size commercial batch (i.e., pilot scale size), (b) 50 L (per batch if the fill volume configurations per vial is larger than 2.0 mL), or (c) 30 L (per batch if the fill volume size is up to 2.0 mL) whichever is larger including packaging.¹² When multiple fill volume sizes are proposed by the applicant (e.g., 1 mL, 2 mL, and 3 mL), then 50 L per batch size is recommended. The third batch can be smaller than 10 percent of the proposed commercial batch, but should not be less than 25 percent of the pilot scale batch (with packaging).¹³ To capture variability introduced by packaging, the product from each of multiple fill volume batches should be used in the packaging process. We recommend manufacturing all the batches to meet sterility requirements. Packaging requirements are also discussed

¹² Amount packaged = 50 L or 30 L –(minus) filling/flushing loss.

포장량 = 50 L 또는 30 L - 충전/플러싱 손실량

¹³ Ibid.

상동

in 21 CFR 211.166(a) (1-5) and 211.166 (b).

3개 배치 가운데 2개는 (a) 예정 최대 상업적 배치 규모의 10%(즉, 파일럿 스케일), (b) 50 L(바이알당 충전량이 2.0 mL보다 많은 경우에 배치당) 또는 (c) 30 L(충전량이 2.0 mL 이하인 경우에 배치당) 가운데 더 큰 규모여야 한다(포장 포함). 충전량이 여럿인 경우에는(예, 1 mL, 2 mL, 3 mL), 배치 규모당 50 L를 권장한다. 3번째 배치는 예정 상업적 배치의 10%보다 작을 수 있으나, 파일럿 스케일 배치의 25% 이상이어야 한다(포장 포함). 포장에 따른 편차를 파악하기 위해, 충전량이 서로 다른 배치 각각의 제품을 포장에 사용한다. 모든 배치가 무균 기준에 부합하게 제조되어야 한다. 포장 관련 기준은 21 CFR 211.166(a)(1-5)와 211.166(b)를 참조한다.

경피 패치제(Transdermal Patches)

Two of the three batch sizes for each strength should be at least 10 percent of the proposed commercial production batch (with packaging) or 25,000 units (for each strength), whichever is greater. The third batch can be smaller than 10 percent of the proposed commercial batch (with packaging), but should not be less than 60 percent of the pilot scale batch (with packaging). For transdermal matrix products, where different strengths are identified by the transdermal patch size (surface area), to comply with the three batch size recommendation, we recommend providing data on patches manufactured using three distinct matrix laminates at the time of submission (each laminate can be cut to support multiple strengths in the application, where applicable). We recommend you contact the appropriate OGD review division if you are manufacturing transdermal patches using other technologies (e.g., reservoir).¹⁴

함량별로 3개 배치 가운데 2개는 예정 상업적 생산 배치(포장 포함)의 최소 10% 또는 25,000개(함량별) 가운데 더 큰 것이어야 한다. 3번째 배치는 예정 상업적 배치(포장 포함) 규모의 10%보다 작을 수 있으나, 파일럿 스케일 배치(포장 포함)의 60% 이상이어야 한다. 경피 매트릭스 제품인 경우에 경피 패치 크기(표면적)에 따라 함량 차이가 난다면, 3개 배치 규모와 관련된 권고 사항에 따라 3개 매트릭스 라미네이트를 이용해 제조한 패치 제품의 데이터를 포함시켜

¹⁴ See the guidance for industry on *Residual Drug in Transdermal and Related Drug Delivery Systems*.

업계 가이드 문서 "경피 및 관련 의약품 전달 시스템의 잔류 약물" 참조.

제출할 것을 권고한다(해당되는 경우에는 각 라미네이트를 절단하여 신청 대상인 여러 함량을 뒷받침할 수 있다). 다른 기술(예, 저장소)을 이용해 경피 패치 제품을 제조한다면, 관련 OGD 심사 부서에 문의할 것을 권고한다.

You should include a representative sample from all three batches using different components of backing, adhesives, release liner, and other critical excipients used in packaging a sufficient number of proposed marketing presentations to comply with 21 CFR 211.166(a)(1-5) and 211.166(b).

21 CFR 211.166(a)(1-5)와 211.166(b)에 따라 충분한 수의 예정 판매 프레젠테이션을 포장하는데 사용되는 보호층, 접착제, 박리 라이너, 기타 중요 첨가제 등 여러 가지 성분을 사용해 만든 3개 배치의 대표 검체를 포함시켜야 한다.

외용제(Topicals)

(a) Creams/Lotions/Gels:

크림제/로션/젤:

For nonsterile semi-solid dosage forms,¹⁵ the two pilot scale batches should be at least 100 Kg or 10 percent of the production batch, whichever is larger, packaged.¹⁶ The third batch can be smaller than 10 percent of the proposed commercial batch, but not less than 40 percent of the pilot scale batch, packaged.¹⁷ Packaging requirements are also discussed in 21 CFR 211.166(a) (1-5) and 211.166 (b).

비무균 반고형제인 경우, 2개 파일럿 스케일 배치는 포장한 생산 배치 규모의 10% 또는 최소 100 kg 가운데 더 큰 것으로 한다. 3번째 배치는 예정 상업적 배치의 10%보다 작을 수 있으나, 포장한 파일럿 스케일 배치의 40퍼센트

¹⁵ See the CDER Data Standards Manual, Drug Nomenclature Monographs (Dosage Form) <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/ElectronicSubmissions/DataStandardsManualmonographs/ucm071666.htm>.

¹⁶ Amount packaged = 100 Kg or Larger –(minus) filling/flushing loss.
포장량 = 100 kg 또는 그 이상 - 충전/플러싱 손실

¹⁷ Ibid.
상동

이상이어야 한다. 포장 기준은 21 CFR 211.166(a)(1-5)와 211.166(b)를 참조한다.

(b) Inhalation Solutions/Nasal Sprays (nasal nonmetered dose atomizer):
흡입 용액/비강 스프레이(비강 비정량 용량 분무 제품):

Please refer to the following guidances for industry for information: *Nasal Spray and Inhalation Solution, Suspension, and Spray Drug Products – Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation*, and *Bioavailability and Bioequivalence Studies for Nasal Aerosols and Nasal Sprays for Local Action*.¹⁸

다음 가이드 문서를 참고한다. "비강 스프레이 및 흡입 용액, 현탁액, 스프레이 의약품 - CMC 문서", "국소 작용 비강 에어로졸 및 비강 스프레이 제품의 BA/BE 시험".

Please contact OGD to discuss other dosage forms and/or routes of administration not covered in this document.

이 문서에서 다루지 않은 다른 제형이나 투여 경로에 대해서는 OGD에 문의한다.

Q14: Is it acceptable to use a technical grade of the drug substance for the small scale batches or one of the two pilot scale batches of finished drug product?
2개 파일럿 스케일 완제의약품 배치 가운데 1개 또는 소규모 배치 제조에 기술 등급 원료의약품을 사용해도 되는가?

A14: No. The applicant should follow CGMP requirements for ANDA submission as they relate to drug substance and finished drug product. Because the drug substance quality can affect the drug product stability, the drug substance used for the ANDA batches (supporting the application) should be of the same quality intended for the market product. We would consider data from the use of a different grade drug substance for a product as supporting data.

안 된다. ANDA 신청 시에 원료의약품 및 완제의약품과 관련된 CGMP 기준을 준수해야 한다. 원료의약품 품질이 완제의약품 안정성에 영향을 미칠 수 있으므로, ANDA 배치(ANDA를 뒷받침하는 배치) 제조에 사용되는 원료의약품은 시판 제품의 예정 품질과 동일해야 한다. 다른 등급의 원료의약품으로 제조한

¹⁸ See footnote 2.

주 2 참조.

제품의 데이터는 보조 데이터로 간주한다.

Q15: *Do the small scale batches need to be manufactured in accordance with all CGMP regulations, or is it acceptable to manufacture the small scale batches in a research setting?*

소규모 배치를 CGMP 규정에 따라 제조해야 하는가, 아니면 연구 시설에서 소규모 배치를 제조하는 것도 가능한가?

A15: All ANDA submission batches should be made following CGMP.
모든 ANDA 제출 배치는 CGMP 규정에 따라 만들어야 한다.

Q16: *Should the small scale batches meet the same finished product specification as the pilot scale batches?*

소규모 배치가 파일럿 스케일 배치와 동일한 완제품 규격에 부합해야 하는가?

A16: Yes. The finished product specification should be the same for all three ANDA submission batches submitted.
그렇다. ANDA 제출 배치 3개 모두의 완제품 규격이 동일해야 한다.

Q17: *For sterile products, is it acceptable to manufacture the small scale batches in a nonsterile facility and allow variance from sterility and particulate criteria?*

무균 제품인 경우에 비무균 시설에서 소규모 배치를 만들고, 무균과 미립자 기준은 예외를 적용하는 방식도 가능한가?

A17: No. To be consistent with ICH Q1A(R2), sterile product small scale batches should be representative of the manufacturing processes to be applied to a full production scale batch, and therefore should not be manufactured in a nonsterile facility. Sterility is a critical quality attribute (CQA) for sterile products.
안 된다. ICH Q1A(R2)에 따라 무균 제품 소규모 배치는 실제 생산 스케일 배치에 적용되는 제조 공정을 대표해야 하며, 그러므로 비무균 시설에서 제조해서는 안 된다. "무균"은 무균 제품의 CQA에 해당된다.

Q18: *Should small scale batches be produced at the proposed commercial site?*

소규모 배치를 예정 상업적 제조 시설에서 생산해야 하는가?

A18: Yes. Small scale batches should be produced at the proposed commercial site. The primary batch information submitted in the application is used to support the proposed commercial product manufacture. Product batches produced at a different site than the proposed commercial site would not be considered as primary batches.

그렇다. 소규모 배치를 예정 상업적 제조 시설에서 생산한다. 신청 문서에 기술되는 기본 배치에 관한 정보는 예정 상업적 제조를 뒷받침할 수 있어야 한다. 예정 상업적 제조 시설이 아닌 다른 곳에서 생산한 제품 배치는 기본 배치로 간주되지 않는다.

Q19(i): *In cases where an intermediate bulk material is identical between the various strengths (dose proportional blends, bulk solutions, etc.), is it sufficient to perform stability on one lot of each strength, when each strength is produced from a separate intermediate bulk?*

여러 함량 제품의 중간 벌크 물질이 동일한 경우(용량 비례 블렌드, 벌크 용액 등), 각 함량 제품을 별도 중간 벌크 물질로 만든다면 함량별로 1개 로트만 안정성 시험을 해도 충분한가?

A19(i): No. For ANDAs that contain multiple strengths (that are dose proportional), three separate intermediate bulk granulations (or blends) should be manufactured. One batch of bulk granulation (or blend) should be used to manufacture all the strengths proposed. The other two bulk granulations (or blends) can be used to manufacture only the lowest and the highest strengths, in addition to the strength used in BE studies (i.e., the strength(s) tested in the BE studies should have three batches). Stability testing should still use all three batches of drug product.

안 된다. 함량이 여럿인 제품의 ANDA(용량 비례)인 경우, 3개의 별도 중간 벌크 과립(또는 블렌드)을 제조한다. 벌크 과립(또는 블렌드) 1개 배치를 이용해 예정 함량의 의약품 모두 제조한다. 나머지 2개 벌크 과립(또는 블렌드) 배치를 이용해 BE 시험에 사용되는 함량 제품 이외에도, 최저 함량 제품과 최고 함량 제품을 제조할 수 있다(BE 시험 대상 함량 제품은 3개 배치여야 한다). 안정성 시험 시에는 의약품 3개 배치를 모두 사용한다.

Q19(ii): *Are differences in the capsule shell (i.e., imprint, color, size, etc.), allowed in cases where a multi-strength capsule product is dose-proportional across all strengths (based on common bead blend)?*

여러 함량으로 제조되는 캡슐 제품이 함량별로 용량 비례적인 경우(공통 비드 블렌드 사용), 캡슐 쉘의 차이(예, 임프린트, 색상, 크기 등)가 허용되는가?

A19(ii): Yes differences in the capsule shell are allowed in the described case.
그렇다. 이와 같은 경우에 캡슐 쉘의 차이를 허용한다.

Q20: *What are the criteria for an exception to the recommendations regarding minimum size for pilot scale for ANDA submission batches? What justification would be needed if we wanted to deviate from these guidance recommendations?*

ANDA 제출 배치의 파일럿 스케일 관련 최소 규모에 대한 권고 사항의 예외를 어떤 경우에 적용하는가? 이 가이드 문서의 권고 사항과 다르게 하고 싶다면 타당성을 어떻게 증명할 수 있는가?

A20: The submission ANDA batches can have a smaller size than the established pilot scale, according to the ICH definition, when any one of the following circumstances prevails:

다음과 같은 경우에 ICH의 정의에 따라 ANDA 제출 배치를 지정 파일럿 스케일보다 더 작게 할 수 있다.

- The reference listed drug product has an orphan drug designation.
RLD 제품이 희귀의약품으로 지정된 경우.
- Use of a controlled drug substance is based on a Drug Enforcement Administration allocation.
DEA가 지정한 관리 대상 원료의약품을 사용하는 경우.
- The test batch size is the same as the commercial batch size with the commitment that a prior approval supplement (PAS) will be provided when there is a scale-up.
스케일업을 하는 경우에 PAS를 제출하겠다고 서약하고, 시험 대상 제품의

배치 규모가 상업적 배치 규모와 동일한 경우.

Q21: *Are scale-up and post-approval changes (SUPAC) level one and two variations and changes permitted among the three ANDA submission batches for components and composition?*

3개 ANDA 제출 배치 가운데 원료와 조성에 대하여 SUPAC 레벨 1 및 2 변경이 허용되는가?

A21: No. The three ANDA submission batches should maintain the chosen formula based on product development studies for components and composition.

안 된다. 3개 ANDA 제출 배치는 원료와 조성에 대한 제품 개발 시험 결과에 의거하여 선택한 제법을 유지해야 한다.

Q22: *Can FDA provide specific examples of cases where statistical analysis is required and the type of statistical analysis needed?*

통계 분석이 필요한 경우와 통계 분석의 종류에 대한 구체적인 예를 제시할 수 있는가?

A22: The FDA stability guidance recommends analysis of data in accordance with ICH Q1E, Appendix A. The flowchart in that guidance provides clear situations where analysis is normally recommended or unnecessary. In addition, ICH Q1E B.7 figures provide example diagrams for assay and degradation products that illustrate how plots should be generated for the three batches using regression lines and upper and lower confidence limits.

FDA 안전성 가이드 문서는 ICH Q1E 부록 A에 따른 데이터 분석을 권장한다. 이 가이드 문서의 흐름도는 분석이 권장되거나 불필요한 경우를 명확하게 보여 준다. 이외에도 ICH Q1E B.7 그림은 정량과 분해 산물에 대하여 회귀선과 상한/하한 신뢰 한계를 이용해 3개 배치의 데이터로 그래프를 그리는 방법의 예를 보여 준다.

Q23: *How many batches of drug product should be tested for split-portions of scored tablets?*

분할선이 있는 정제의 분할 부분에 대하여 몇 개 배치를 시험해야 하는가?

A23: In general, one batch testing for each scored strength on the split tablets will suffice, as recommended in the guidance for industry, *Tablet Scoring: Nomenclature, Labeling, and Data for Evaluation*.¹⁹

"정제 분할: 명칭, 표시, 데이터 평가"에 기술되어 있는 바와 같이, 일반적으로 분할 정제의 분할 함량 각각에 대하여 1개 배치 시험이면 충분하다.

Q24: *For drug products that include placebo tablets, how many batches (of placebo tablets) are required for submission? Is 6 months of stability data on the placebo tablets needed if the ANDA is submitted after the June 2014 deadline?*

위약 정제를 포함하는 의약품인 경우, 신청 문서 제출 시에 (위약 정제) 배치를 몇 개나 만들어야 하는가? 2014년 6월 이후 ANDA를 제출하는 경우에, 위약 정제의 6개월 안정성 데이터가 필요한가?

A24: One batch of placebo tablets with full CMC information should be included at the time of ANDA submission; however, the final packaging presentation (containing the placebo tablets) should have data from accelerated and long-term stability testing. Six months of accelerated and long-term stability data are recommended for the entire packaging presentation including placebo tablets, where applicable, at the time of submission.

ANDA 제출 시점에 CMC 정보 전체와 함께, 1개 위약 정제 배치를 제출한다. 하지만 최종 포장 프레젠테이션(위약 정제 포함)에 대하여 가속 안정성 시험 데이터와 장기 안정성 시험 데이터가 있어야 한다. 해당되는 경우에는 위약 정제를 포함하여 전체 포장 프레젠테이션에 대하여 제출 시점에 6개월 가속 데이터와 장기 안정성 데이터를 제공한다.

D. ANDA 신청 보완(Amendments to Pending ANDA Application)

Q1: *What are the recommendations for amendments and responses filed to pending ANDAs after issuance of the final FDA stability guidance?*

최종 FDA 안전성 가이드 문서 발행 이후, 현재 심사 중인 ANDA와 관련된 보완과 답변에 대한 권고 사항은 무엇인가?

¹⁹ See footnote 2.

주 2 참조.

A1: All amendments submitted to pending ANDAs after the effective date of the final FDA stability guidance will be held to the standards in place concerning stability data at the time of the original ANDA submission, unless there is a concern with the submitted stability data.

최종 FDA 안정성 가이드 문서의 시행 일자 이후 심사 중인 ANDA와 관련하여 제출되는 모든 보완 문서에, 이미 제출된 안정성 데이터에 문제되는 것이 없다면 최초 ANDA 제출 시의 안정성 데이터 관련 규정을 적용한다.

E. 안정성 시험(Stability Studies)

Q1: *What will be the expected testing time points on accelerated conditions?*
가속 조건의 시험 시점은 어떻게 되는가?

A1: The applicant should test at 0 (initial release), 3, and 6 months; for additional time points on accelerated conditions, please follow ICH Q1A(R2) recommendations for all ANDAs.²⁰

0(최초 출하 승인 시점), 3개월, 6개월 시점에 시험한다. 추가 가속 시험 시점은 ICH Q1A(R2)의 권고 사항을 참고한다.

Q2: *Can the Agency clarify expectations for the storage positions for products placed into the stability program?*
안정성 시험 제품의 보관 방식에 대한 기준을 명확히 제시할 수 있는가?

A2: For primary batches of liquids, solutions, semi-solids, and suspensions, the product should be placed into an inverted (or horizontal) position and an upright (or vertical) position. For routine stability studies, the applicant should pick the worst case orientation for the study.

액제, 용액, 반고형제, 현탁제 기본 배치의 안정성 시험 시에, 제품을 똑바로 세운(또는 수직) 상태와 뒤집은(또는 수평) 상태로 보관한다. 일반 안정성 시험

²⁰ This recommendation also applies to nasal spray, inhalation solution, suspension, aerosols, and liposomal drug products.

이 권고 사항은 비강 스프레이, 흡입 용액, 현탁액, 에어로졸, 리포솜 의약품에도 적용된다.

시에는 최악 조건에 해당되는 방향을 선정해 시험한다.

Q3: *When and how are reconstitution/dilution studies performed?*

재구성/희석 시험을 언제, 어떻게 하는가?

A3: Recommendations listed in ICH Q1A(R2), section II, B, 7, Storage Conditions (2.2.7) should be followed for all three batches. These studies should be performed when the drug product is labeled for reconstitution or dilution. ICH Q1A(R2) 섹션 II, B, 7 "보관 조건(2.2.7)"에 제시된 권고 사항을 3개 배치 모두에 적용한다. 재구성 또는 희석하여 사용하도록 표시된 의약품인 경우에 이 시험을 실시한다.

Q4: *What types of containers are classified as semipermeable containers, and can the Agency clarify the stability expectations for the drug products in semipermeable containers?*

어떤 종류의 용기를 반투성 용기로 분류하는가? 반투성 용기의 의약품에 대한 안정성 관련 기대 기준을 명확히 정리해줄 수 있는가?

A4: Examples of semipermeable containers are provided in the ICH Q1A(R2) glossary. The recommendations for stability expectations for semipermeable containers are detailed in ICH Q1A(R2) section II, B, 7, c. Drug products packaged in semipermeable containers (2.2.7.3). 반투성 용기의 예는 ICH Q1A(R2) 용어 정의를 참조한다. 반투성 용기의 의약품에 대한 안정성 관련 권고 사항은 ICH Q1A(R2) 섹션 II, B, 7, c "반투성 용기 포장 완제의약품(2.2.7.3)"에 자세히 기술되어 있다.

Q5: *Can the Agency clarify expectations around the number of batches to support tests such as preservative effectiveness and extractable leachable testing?*

추출물/유출물 시험과 보존제 효능 시험 같은 시험을 위한 배치의 수에 대한 FDA의 기대 기준을 명확히 제시해줄 수 있는가?

A5: One of the primary batches of the drug product should be tested for antimicrobial preservative effectiveness (in addition to preservative content) at the

end of the proposed shelf life. The drug product specification should include a test for preservative content, and this attribute should be tested in all stability studies.

의약품 기본 배치 가운데 1개 배치에 대하여 예정 유효 기간 말기에 항미생물 보존제 효능(보존제 함량 이외)을 시험한다. 의약품 규격에 보존제 함량 시험을 포함시키며, 이 항목을 모든 안전성 시험 시에 시험한다.

Extraction/leachable studies are generally one-time studies; however, if multiple types of containers/closures are employed for packaging, then additional studies could be recommended.

추출/유출물 시험은 대개 일회성으로 실시한다. 하지만 여러 종류의 용기/마개를 사용해 포장한다면, 추가 시험이 권고될 수 있다.

Q6: *When are in-use stability studies needed?*
사용시 안정성 시험은 언제 필요한가?

A6: Please refer to response A3 under section E, Stability Studies.
섹션 E "안정성 시험"의 답변 A3을 참조한다.

Q7: *Are there changes to postapproval protocols and commitments when ICH stability guidances are implemented because of scale or type of batches submitted?*
배치의 종류나 규모 때문에 ICH 안정성 가이드 문서의 시행 시에 승인 이후 프로토콜과 이행 약속이 변경되는가?

A7: ICH Q1A(R2), section II, B, 8, Stability Commitment (2.2.8) addresses this question. Section 2.1.8 provides information regarding stability commitment for drug substances.
ICH Q1A(R2) 섹션 II, B, 8 "안정성 이행 약속(2.2.8)"에 이 질문에 관한 내용이 있다. 섹션 2.1.8에는 원료의약품의 안정성 이행과 관련된 정보가 있다.

Also, ANDAs and DMFs should include a commitment to place one batch of drug product and drug substance, respectively, into the annual long-term stability program, and to provide stability data in the annual reports.

또한 완제의약품과 원료의약품 각 1개 배치를 연간 장기 안정성 프로그램에 포함시키고 안정성 데이터를 연차 보고서에 포함시켜 제공할겠다는 약속을 ANDA와 DMF에 포함시켜야 한다.

gmpeye