

등록번호

안내서-0316-05



# 생물의약품의 제조방법 변경에 따른 비교동등성 평가 가이드라인 [민원인 안내서]

Guideline on the Comparability of Biopharmaceuticals  
in Manufacturing Process Changes

2022. 11.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

바이오생약심사부

## 제·개정 이력서

### 생물의약품의 제조방법 변경에 따른 비교동등성 평가 가이드라인

| 연번 | 제·개정번호        | 승인일자       | 주요내용  |
|----|---------------|------------|---|
| 1  | B1-2009-3-005 | 2009.6     | 제정  |
| 2  | 안내서-0264-01   | 2017.5.31  | 「식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정」 개정에 따른 등록번호 일괄 정비  |
| 3  | 안내서-0316-02   | 2017.12.28 | 백신과 유전자재조합의약품의 제조방법 변경사항을 중요도에 따라 분류하고 제출자료 요건을 구체적으로 작성                                  |
| 4  |               | 2018.11    | 현재 허가된 인플루엔자백신의 해당 연도 WHO 추천 균주로의 변경 시 심사대상 부여 (시행일 2019.1.1)에 따른 품목변경허가 시 제출할 근거자료 요건 추가 |
| 5  |               | 2019.12    | [별첨 2-1] 유전자재조합의약품 제조방법 기재 예시 개정 및 [별첨 3] 세포치료제 제조방법 변경 시 근거자료 요건 추가                      |
| 6  | 안내서-0316-05   | 2022.11    | 축적된 심사기준을 반영하여 유전자재조합 의약품 제조방법 변경 시 제출자료 요건 정비  |

## 지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

생물의약품의 제조방법 변경에 따른 비교동등성 평가 가이드라인

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

|   |  |   |
|---|--|---|
| <b>등록대상<br/>여부</b>  | <input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?  | <input type="checkbox"/> 예<br><input checked="" type="checkbox"/> 아니오       |
|   | ☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다.<br>(사유 : _____) |   |
|   | <input type="checkbox"/> 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?  | <input type="checkbox"/> 예<br><input checked="" type="checkbox"/> 아니오       |
|   | <input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?  | <input type="checkbox"/> 예<br><input checked="" type="checkbox"/> 아니오       |
|   | <input type="checkbox"/> 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?  | <input type="checkbox"/> 예<br><input checked="" type="checkbox"/> 아니오       |
|   | <input type="checkbox"/> 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?  | <input type="checkbox"/> 예<br><input checked="" type="checkbox"/> 아니오       |
|   | <input type="checkbox"/> 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?   | <input type="checkbox"/> 예<br><input checked="" type="checkbox"/> 아니오       |
| ☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.  |  |   |
| <b>지침서·안내서<br/>구분</b>   | <input type="checkbox"/> 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부 기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)   | <input type="checkbox"/> 예(☞지침서)<br><input checked="" type="checkbox"/> 아니오 |
|   | <input type="checkbox"/> 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)                   | <input checked="" type="checkbox"/> 예(☞안내서)<br><input type="checkbox"/> 아니오 |
| <b>기타 확인<br/>사항</b>   | <input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?  | <input type="checkbox"/> 예<br><input checked="" type="checkbox"/> 아니오       |
|   | ☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.   |   |
| 상기 사항에 대하여 확인하였음.<br><br>2022 년    11    월    11일<br><br><div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span>담당자<br/>확 인(부서장)</span> <span>강 소 영<br/>오 우 용</span> </div> |  |   |

이 안내서는 생물의약품의 제조방법 변경에 따른 비교동등성 평가에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전평가원의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한, 본 안내서는 2022년 11월 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ “민원인 안내서”란 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 생물제제과/유전자재조합의약품과/세포유전자치료제과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호 : 043-719-3541, 3506, 3535

팩스번호 : 043-719-3450, 3500, 3530

# 목 차

|  |    |
|--|----|
| I 배경 .....                               | 1  |
| II. 적용 범위 .....                          | 1  |
| III. 고려사항 .....                          | 2  |
| IV. 제조방법 변경의 종류 .....                    | 2  |
| V. 비교동등성 평가 .....                        | 3  |
| 1. 비교동등성 평가 시 고려사항 .....                 | 3  |
| 2. 제조방법 .....                            | 5  |
| 3. 품질 .....                              | 6  |
| 3.1. 특성분석 .....                          | 6  |
| 3.2. 분석방법 .....                          | 7  |
| 3.3. 기준 규격 .....                         | 8  |
| 3.4. 안정성 .....                           | 8  |
| 4. 비임상시험 .....                           | 9  |
| 5. 임상시험 .....                            | 10 |
| VI. 참고문헌 .....                           | 13 |
| [별첨 1] 백신 제조방법 변경 시 근거자료 요건 .....        | 14 |
| [별첨 2] 유전자재조합의약품 제조방법 변경 시 근거자료 요건 ..... | 39 |
| [별첨 2-1] 유전자재조합의약품 제조방법 기재 예시 .....      | 52 |
| [별첨 3] 세포치료제 제조방법 변경 시 근거자료 요건 .....     | 59 |

# 생물의약품의 제조방법 변경에 따른 비교동등성 평가 가이드라인

## I. 배경

우수한 생물의약품을 공급하기 위해 제품의 품질 향상은 항상 바람직하며 권장된다. 생물의약품은 제조공정과 유지·관리 등을 위해 변경이 필요하며, 제품의 허가 이후 제조방법 개선, 생산 규모 확대 등 여러 가지 목적으로 제조방법을 변경할 수 있다.

화학적으로 합성하는 저분자 의약품과 달리 생물의약품은 제조방법 변경에 따라 목적 물질 자체의 특성이 유지되는지 예측할 수 없는 경우가 많기 때문에 변경 전·후의 제품을 비교하여, 품질, 안전성 및 유효성에 미치는 영향을 평가하는 것이 반드시 필요하다.

이 가이드라인은 생물의약품의 제조방법 변경관리에 대한 고려사항을 기술한 것으로 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」에 따른 제출자료 요건을 변경사항의 중요도에 따라 구체적으로 분류하고, 제조자에게 제조방법의 변경으로 인한 품질, 안전성 및 유효성에 미치는 영향을 평가하는 방법에 대한 추가적인 정보를 제공함으로써 허가·심사 업무의 투명성 및 객관성을 확보하기 위하여 작성되었다.

## II. 적용 범위

이 가이드라인은 적절한 분석법을 사용하여 분석할 때 그 특성을 충분히 규명할 수 있는 단백질을 주성분으로 하는 백신, 혈장분획제제, 유전자재조합의약품, 세포배양의약품, 또는 세포치료제로서, 품목허가 후 제조방법이 변경된 경우에 적용된다.

일반적으로 개발 단계나, 임상시험 중에 제조방법을 변경하는 경우 비교동등성의 입증에 요구될 수 있으나, 이 가이드라인에서는 허가 후 제조방법 변경의 경우에 한하여 기술한다.

### Ⅲ. 고려사항

제조방법 변경이 생물의약품의 품질, 안전성 및 유효성에 미치는 영향은 변경 전 제품과 변경 후 제품에 대한 비교동등성 평가를 통해 수용 가능 여부를 평가할 수 있다.

가이드라인 개정을 통하여 백신, 유전자재조합의약품, 세포치료제의 제조방법 변경 시 근거자료 요건을 별첨 1, 2, 3 사례로 구체화하였다. 별첨의 표에 기술되지 않은 제품의 품질에 영향을 미칠 가능성이 있는 변경사항인 경우, 근거자료가 기술되어 있지 않은 경우, 지정 조건을 모두 충족하지 못하여 상위 중요도를 적용해야 하는 경우 등은 담당 부서(생물제제과, 유전자재조합의약품과, 세포유전자치료제과)로 문의할 수 있다. 또한 필요한 경우, 각 제품의 특성 및 제조방법 변경이 제품의 품질과 안전성 및 유효성에 미치는 영향을 종합적으로 고려하여 근거자료가 추가로 요청되거나 완화될 수 있다.

### Ⅳ. 제조방법 변경의 종류

현행 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」에 따르면 제조방법 변경의 범위는 숙주·백터, 세포 기질, 종균주(마스터 세포은행), 배양 단위, 배양 방법, 회수 방법, 정제공정, 원액이나 최종원액의 첨가제 변경 등을 포함하고 있다. 이외에도 생물의약품의 제조과정에서 일어날 수 있는 변경사항은 매우 다양하므로 변경 발생 시 품질에 미치는 영향에 대하여 반드시 고려해야 한다.

또한 실제적으로 제조방법 변경은 한 가지 사항만 변경되는 경우보다는 여러 가지 상황이 복합적으로 발생하기 때문에 변경사항의 종류를 포함하여 변경사항으로 인해 발생하는 제품의 품질, 안전성 및 유효성에 미치는 잠재적인 영향을 고려하는 것이 필요하다.

백신, 유전자재조합의약품, 세포치료제의 제조방법 변경의 종류는 중요도에 따라 중요/보통/경미로 분류하였으며, 변경 허가를 위한 조건과 근거자료는 별첨의 표로 상세하게 기술하였다.

- 구분 : 제조방법 변경의 중요도(예; 중요, 보통, 경미 품질 변경)
- 조건 : 변경사항을 중요, 보통, 경미 변경으로 분류하기 위한 조건(추가된 표에

기술된 조건이 충족되지 않으면, 해당 변경은 자동으로 다음 상위 중요도로 간주된다. 예; 보통 품질 변경에 대한 권장 조건이 충족되지 않으면, 그 변경은 중요 품질 변경으로 간주된다.)

- 근거자료 : 변경사항에 대하여 심사 시 제출하거나 품목허가권자가 유지해야 하는 자료(변경사항에 대하여 자료를 제출하지 않거나, 다른 자료라면 과학적 타당성을 적절하게 제시해야 한다.)

## V. 비교동등성 평가

비교동등성 평가는 변경 전 제조방법으로 생산된 생물의약품과 변경을 의도하는 제조방법(제조소 추가나 이전 포함)으로 생산된 생물의약품에 대하여 물리화학적·생물학적 특성분석(품질), 공정 평가, 안정성시험, 필요 시 비임상시험 및/또는 임상시험을 실시하여 품질, 안전성 및 유효성 면에서 동등함을 입증하는 것이다.

### 1. 비교동등성 평가 시 고려사항

비교동등성 시험의 목적은 제조방법 변경 시 생산된 제품의 품질, 안전성 및 유효성을 확보하는 것이므로, 변경사항이 품질, 안전성 및 유효성에 미치는 영향을 예측하기 위해 비교동등성 평가 시험을 계획할 때, 다음과 같은 사항을 고려하여야 한다.

- 주성분의 특성 및 분자 구조의 복잡성
- 변경사항이 발생하는 생산 단계와 변경의 종류
- 물리화학적, 생물학적 특성이나 제품의 순도 등에 미치는 잠재적인 영향
- 사용하는 시험항목, 기준, 분석방법의 타당성 및 유용성
- 품질평가 결과와 비임상시험 및 임상시험 결과의 상관성

비교동등성 시험은 품질평가 시험에서 시작하여 필요한 경우, 비임상시험이나 임상시험 또는 시판 후 조사로 진행되는 순차적인 과정이다. 즉, 특성분석 등 품질 측면에서의 시험결과에 따라 비임상시험, 임상시험의 수행 여부를 결정할 수 있다.



비교동등성 평가 시 포함되어야 할 자료의 범위는 변경 범위, 복잡성 및 단계에 따라 달라질 수 있으며, 비교동등성을 입증하기 위해서는 다음과 같은 자료가 평가될 수 있다.

- 물리화학적, 생물학적 성질 등 특성분석 자료
- 공정 밸리데이션 자료
- 공정 중 관리에 대한 자료
- 원료의약품 및/또는 완제의약품의 출하시험 결과
- 원료의약품 및/또는 완제의약품의 장기보존 안정성시험 결과
- 원료의약품 및/또는 완제의약품의 가속 또는 가혹시험 결과
- 순도 및 불순물 프로파일의 변화를 확인하기 위한 자료(예; forced degradation 결과 등)
- 비임상시험 및 임상시험을 실시하는 경우, 이에 대한 자료

대부분의 제조방법 변경에서 품질평가에 대한 비교 자료로서 변경 전·후 제품의 비교동등성을 입증할 수 있다. 그러나 제품의 안전성 및 유효성에 영향을 미칠 것으로 예상되는 차이점이 발견되는 경우, 추가 품질평가 시험, 비임상 또는 임상시험 등을 고려하고 최종적인 판단은 품질, 비임상시험, 임상시험 결과를 종합하여 결론을 도출하는 것이 바람직하다.

▶ 변경 전·후 제품이 동등하다고 판단되는 경우

- 현재의 과학적, 기술적 수준에서 변경 전·후 제품의 품질 특성 및 제조방법이 매우 유사하고 변경사항으로 인해 안전성 및 유효성 프로파일에 어떠한 영향도 미치지 않을 경우
- 품질 특성에서 약간 차이가 있지만 매우 유사하다고 판단할 수 있고, 제조자의 축적된 경험, 적절한 정보와 자료에 기초하여 안전성 및 유효성 프로파일에 영향을 미치지 않을 것으로 결론을 내릴 만큼 충분한 증거가 제시되었을 경우

▶ 변경 전·후 제품이 동등하지 않다고 판단되어 추가 시험이 필요한 경우

- 변경 전·후 제품의 품질 특성이 매우 유사하지만 사용된 분석방법이 변경에 따른 차이를 구분하기에 충분하지 못한 경우
- 변경 전·후 제품이 매우 유사하지만 특성 비교 결과 일부 특성 항목에 차이가 있어 안전성 및 유효성 프로파일에 영향을 미칠 것으로 판단되는 경우

▶ 변경 전·후 제품이 동등하지 않다고 판단되는 경우

- 변경 전·후 제품의 품질 특성이 매우 현저한 차이를 나타내는 경우

## 2. 제조방법

제조방법 변경이 제품에 미치는 영향을 평가하는 것은 해당 제품에 대한 정보, 제조방법에 대한 지식과 경험 등에 따라 달라질 수 있다. 제조방법 평가는 각 단계별로 변경사항의 중요도, 위치, 종류 및 범위와 같은 요소를 고려할 뿐만 아니라, 다른 단계에 대한 잠재적 영향, 예를 들면, 공정 중 관리 항목, 기준, 시험방법 등이 변경될 수 있는지, 변경 후에도 적절한 수준으로 유지될 수 있는지, 오염 가능성은 충분히 배제할 수 있는지 등을 신중히 고려하여야 한다. 일반적으로 제조소 추가 또는 이전의 경우 제조공정의 차이를 평가하고 제조공정 전반에 걸쳐 공정 밸리데이션을 하여야 하며, 일부 사항이 변경되었을 경우에는 변경된 제조공정 단계에 대한 재평가 및/또는 재밸리데이션이 필요하다. 변경 전·후 제조방법을 요약하여 기술하고, 제조방법 변경 관련 밸리데이션 자료 및 각 공정 단계와 공정관리 항목 중 변경사항을 비교하여 제출한다.

오염 가능성은 가능한 배제되어야 하고 주성분 또는 완제품 공정 중 시험의 허용 기준(acceptance criteria) 또는 조치 기준(action limit)은 이러한 관점에서 적절히 관리되어야 한다. 새로 오염이 발생하면 제품의 품질, 안전성 및 유효성에 영향이 있는지 평가되어야 한다.

제조자는 변경된 방법이 기존의 방법과 비교하여 새로이 도입되는 제조방법을 사용하였을 때 동등한 제품을 생산할 수 있음을 입증하여야 한다. 품목허가 변경 신청 시 일반적으로 실제 생산 규모로 생산된 3 배치 이상의 자료를 분석하여 근거자료로 제시할 수 있다. 제품의 특성이나 변경사항을 고려하여 향후 제품의 품질관리적인 측면에서 어떠한 영향을 주는지 평가하기 위하여 장기간의 제품 생산 실적 자료와 비교분석 하여 제품의 품질을 일관성 있게 유지하는 것이 바람직하다.

### 3. 품질

#### 3.1. 특성분석

특성분석 항목으로는 기본적으로 물리화학적 성질, 생물학적 성질, 면역학적 성질, 공정 관련 불순물, 제품 관련 불순물 등이 포함될 수 있다.

##### 3.1.1. 물리화학적 성질

물리화학적 성질, 주성분이 단백질인 경우 해당 단백질의 1차 구조 및 고차 구조에 대한 규명을 포함하여야 하며, 제품의 허가 신청 시 제출하였던 특성분석 항목 시험을 참고로 하여 수행하되, 변경의 종류와 범위에 따라 항목을 적절히 선택할 수 있다. 그러나 제품의 특성분석 양상이 다른 경우 추가적인 특성분석 시험이 필요하다.

##### 3.1.2. 생물학적 성질

단백질은 복잡한 생물학적 성질을 가지고 있기 때문에 각각의 활성을 평가하기 위하여 다양한 생물학적 활성 측정법을 사용하여야 한다. 예를 들면, 어떤 단백질은 여러 개의 기능적 도메인을 가지고 있어 효소 활성과 수용체 매개 활성을 나타내는 경우도 있다. 이런 경우 제조자는 관련된 기능적 활성을 모두 평가하는 것을 고려하여야 한다.

제조방법 변경 후에 특정한 고차 구조에 변경이 일어나지 않았음을 확인하기 위해서 생물학적 활성 분석법을 활용할 수 있는데, 물리화학적 또는 생물학적 분석방법으로 고차 구조가 유지되는지 확인하기 어려운 경우 비임상시험 또는 임상시험을 수행하는 것도 고려할 수 있다.

세포치료제의 경우 세포생물학, 분자유전학, 분자생물학적 특성을 전반적으로 분석하여야 한다. 예를 들어, 세포의 형태학적 특성, 증식 특성, 표면항원, 각 세포의 구성 비율 등을 포함한 세포 집단의 특성, 작용기전과 관련된 세포가 생합성하는 물질의 발현 양상 등에 대한 분석이 필요하다.

### 3.1.3. 면역학적 성질

주성분이 항체의약품이거나 또는 면역학적 성질이 특성분석 중의 일부 항목인 경우 제조자는 변경 후 제품이 면역학적인 특성 면에서 동등함을 확인하여야 한다.

### 3.1.4. 순도, 불순물

변경 전·후의 원료의약품 및 완제의약품에 대하여 여러 가지 분석방법을 사용하여 정량적, 정성적으로 불순물, 유연물질 등의 프로파일이 변화하였는지 평가하여야 한다. 또한 가속 조건 및 분해될 수 있는 조건에서 불순물의 변화, 단백질 수식 후 변형 (post-translational modification)의 가능성을 고려하여 이에 대한 확인이 필요하다.

제조공정 또는 제품 관련 불순물이 확인된다면 이를 규명하는 것이 필요하다. 만약 고차 구조에 대한 정보를 얻기 어렵다면 적절한 생물학적 활성 시험을 통해서 입체 구조가 정확한지 예측할 수 있다.

불순물은 최신 분석기술을 사용하여 분석되어야 하며, 가능한 경우 항목 당 한 가지 이상의 분석기술을 사용하는 것이 바람직하다. 순도 등을 적절히 관리하기 위해서는 원료의약품 또는 완제의약품에 대한 순도 기준을 설정하거나 공정 중 관리 항목에 해당하는 경우 관리 기준을 설정하여야 한다.

변경 전·후 제품의 순도 및 불순물 프로파일이 차이가 난다면 이러한 차이가 안전성 및 유효성에 잠재적인 영향을 주는지 평가하여야 한다. 불순물의 종류와 양에 따라 제품의 안전성 또는 유효성에 유해한 영향이 없음을 확인하기 위해서 비임상시험 및/또는 임상시험을 고려할 수 있다.

## 3.2. 분석방법

비교동등성을 평가하기 위한 시험항목은 제조방법의 변경 후에 나타날 수 있는 제품의 품질 차이를 최대한 파악할 수 있도록 선택하여야 한다. 이미 사용하고 있는 시험방법이 물리화학적 특성 또는 생물학적 활성에서 나타나는 변화를 확인하는데 적합하지 않으면 기존의 시험방법을 변경하거나 새로운 시험방법을 도입하는 것을 고려할 수 있다.

주성분 구조의 복잡성을 고려할 때 물리화학적 및 생물학적 성질을 충분히 규명하기 위해서는 단일 시험항목에 대하여 한 가지 이상의 분석방법을 사용하는 것이 바람직하다. 특성분석에 사용되는 시험법의 경우 반드시 밸리데이션 된 시험법을 사용할 필요는 없지만, 과학적으로 타당해야 하고 신뢰성 있는 결과를 얻을 수 있는 방법을 사용하여야 하며 기준 및 시험방법에 사용되는 시험방법의 경우 밸리데이션을 수행해야 한다.

### 3.3. 기준 규격

원료의약품 또는 완제의약품의 시험항목, 분석방법 및 설정된 기준은 특성분석을 위한 것이라기보다 해당 제품의 품질을 확인하기 위해 설정되는 것이기 때문에 일반적으로 제조방법 변경의 영향을 전반적으로 평가하기는 어렵다.

제조방법 변경 전·후의 품질의 일관성 확보 측면에서 본다면 일반적으로 제조방법 변경에 따라 원료의약품 및 완제의약품의 기준 규격의 범위를 넓히는 것은 특별한 사유가 없는 한 권장되지 않는다. 변경 전 시험항목과 기준이 더 이상 변경 후 제품의 품질관리에 적절하지 않을 때 시험방법의 변경, 시험항목의 삭제 또는 추가 등을 고려할 수 있다.

### 3.4. 안정성

안정성시험은 특성분석에 의해 쉽게 검출될 수 없는 변경 전·후 제품 간의 차이를 분석할 수 있다. 변경으로 원료의약품이나 완제의약품의 안정성에 영향을 미칠 가능성이 있는 경우 해당 단계에서 안정성시험을 실시하여 변경에 의한 영향을 조사하여야 한다. 변경 전·후 각각 3 배치 이상의 원료의약품 또는 완제의약품에 대한 안정성시험 결과를 비교하여 각각의 기준 적합 여부를 확인한다. 필요한 경우, 가속 및 가속시험을 통하여 분해산물 프로파일을 비교할 수 있으며, 새로운 불순물이 발생하는 경우 이에 대한 기준의 설정 또는 변경관리 방안을 고려하여야 한다.

일반적으로 제조방법 변경의 종류에 따라 안정성시험이 필요한 경우, 생산 규모로 생산한 3 배치 이상의 원료의약품 및/또는 완제의약품에 대한 6개월 이상의 장기보존시험 자료와 허가된 사용기간 동안의 안정성을 입증하기 위한 장기보존 안정성시험 계획서를 제출한다.

#### 4. 비임상시험

품질 관련 물리화학적 시험과 생물학적 면역학적 시험 결과 두 제품 간의 차이가 나타나, 품질평가 시험자료만으로는 안전성 및 유효성과 관련하여 발생할 수 있는 영향을 배제하지 못하는 경우 비임상시험을 고려할 수 있다.

비임상시험의 종류와 범위는 해당 제품과 동일 계열의 다른 제품에 대한 정보, 물리화학적, 생물학적, 면역학적 비교동등성 시험결과 및 효능·효과에 따라 달라질 수 있다. 적절한 비임상시험 디자인을 계획하기 위해서는 제품의 구조와 활성에 대한 충분한 이해가 있어야 하며, 시험항목의 설정은 제품의 특성과 품질 특성 비교 결과에 따라 달라진다. 불순물 프로파일에 변화가 있을 경우 반드시 비임상시험을 수행할 필요는 없지만 불순물 프로파일 변화에 대한 타당성을 제시하여야 한다.

변경 전·후 제품의 비교를 목적으로 하는 비임상시험은 가능하다면 동일 시험 내에서 동시에 비교할 수 있도록 한다. 비임상시험 개요 부분에서 기존의 비임상시험 결과에 대한 정보와 품질 등 다른 부분에 대한 참고내용으로 비임상시험 디자인의 타당성을 제시하여야 한다.

일반적으로 다음과 같은 사항들을 고려하여야 하며 이러한 사항들은 물질의 특성 및 변경사항에 따라 적절하게 변경하여 비임상시험을 수행할 수 있다.

##### ▶ 시험관 내 시험

수용체 결합 시험이나 세포를 이용한 시험과 같이 변경 전·후 제품을 동시에 비교함으로써 반응성에 변화가 생겼는지를 평가한다. 이러한 자료는 일반적으로 품질평가의 생물학적인 성질에서 기술되며 비임상시험 평가에서 기초적인 참고자료로 사용할 수 있다.

##### ▶ 생체 내 시험

임상 관련 약물동태학적 파라미터나 약력학적 효과 및/또는 안전성에 관련하여 불확실하거나 안전성을 우려할 만한 사항이 예상된다면, 하나 이상의 적합한 동물 중에서, 적절히 검증된 실험동물 모델을 이용하여 생체 내 시험을 실시하는 것을 고려해야 한다. 사람과 상관성 있는 동물 중에서 변경 전 제품을 사용하여 얻은 시험결과가 있다면 시험을 계획하는데 도움이 될 수 있다. 시험 수행 시에는 변경 후 완제의약품 또는 최종 제형화 단계의 물질(최종원액)을 사용하는 것이 바람직하다. 최신의 평가기술을 사용해야 하며, 평가변수로는 약력학적 파라미터의 변화(예;

반응하는 기간), 약동학적 파라미터의 변화[예; 청소율(clearance)] 등을 모니터링 하며, 필요 시 독성학적 관찰 소견, 면역반응 등을 고려한다.

## 5. 임상시험

임상시험에는 약동·약력학, 면역원성, 안전성, 유효성 시험이 포함될 수 있으며 이는 변경의 종류, 품질의 변화에 미칠 수 있는 영향 등에 따라 달라질 수 있다. 일반적으로 제조방법 변경이 약동학적 양상, 안전성, 순도, 효력 등에 영향을 줄 가능성이 있는 경우이거나, 분석시험 또는 기타 비임상시험이 유의한 변화를 확인하기에 민감도가 떨어지거나 그 범위가 충분히 넓지 않은 경우 비교 임상시험을 고려할 수 있다.

약동학, 약력학적 변화가 예상되는 변경이 있을 경우에 비교동등함을 입증하는데 약동/약력학 시험을 이용할 수 있다. 그러나 적절한 평가지표가 없거나 약력학적 시험으로 명확히 비교동등성을 입증하지 못하는 경우, 임상적 평가변수를 이용한 임상시험이 필요할 수 있다.

임상시험의 필요성을 판단하기 위해서는 변경 전 제품으로 수행한 비임상/임상시험 정보가 중요하며, 또한 다음의 사항을 추가적으로 고려한다.

- 용량/노출과 안전성/유효성의 상관관계
- 임상적 안전성/유효성의 대리변수(surrogate marker)서 동력학적 파라미터 수용 여부
- 용량/노출과 대리변수와의 상관관계
- 약물/수용체의 상호작용
- 질환 특이적 작용기전
- 약리학적 활성과 독성의 목적 장기
- 투여 경로

### ▶ 약동학시험

임상 비교동등성 시험에서 약동학시험의 목적은 제품 자체의 임상약리학적 특성이

아니라 비교동등성을 입증하는 것이므로 변경 전·후의 제품을 대상으로 비교 시험하는 것이 권장된다. 투여 경로는 기허가 된 품목의 모든 임상 투여 경로와 일치하여 시험하는 것이 바람직하다. 변경 전·후 제품의 상대적인 차이를 검출하기 위하여 허가 신청 시 제출한 자료를 근거로 시험대상자 및 투여 용량을 선택하여야 한다. 교차투여시험을 계획했을 때는 지속 효과(carry-over effect)나, 면역원성 유발 가능성 등을 고려하여야 한다. 약동학 비교 시에는 AUC,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $T_{1/2}$  등을 비교하되, 흡수/생체이용률뿐 아니라 배설 즉, 청소율/제거(clearance/elimination) 반감기를 포함하도록 한다.

#### ▶ 약력학시험

약력학적 변수는 대개 제품의 역가 변화에 더 민감하고 임상적 결과 변수에 앞서 평가될 수 있으므로, 어떤 경우에는 유효성을 비교하기에 가장 적절한 방법일 수 있다. 일반적으로 약력학 변수는 약동학/약력학이 결합된 시험으로 확인할 수 있다. 약력학적 시험은 제품 자체의 약력학을 보여주려는 것이 아니라 변경 전·후 제품의 동등성을 입증하는 것이므로 기본적으로 비교시험으로 수행되어야 한다.

약력학적 변수를 선정할 때 목표 시험대상자와의 임상적인 상관성, 약력학적 변수와 임상적 결과 변수 사이의 정량적 관계를 고려하여야 한다. 또한 약력학적 차이를 검출할 수 있도록 민감하고 정밀성이 충분히 확보되었는지를 고려하여야 하며, 어떤 경우에는 하나 이상의 약력학적 지표를 사용하는 것이 효과적이다.

약력학적 시험은 적합한 환자 시험군을 선택하여 한 가지 이상의 투여 용량으로 시험한다. 다만, 건강한 지원자에서 잘 정립된 약력학 변수를 이용하여 약력학적인 효과를 비교 평가할 수 있는 경우에는 건강한 지원자를 대상으로 조사할 수 있다. 특히 여러 투여 용량에서 시행되는 경우, 용량/체내 노출과 효과 사이의 관계에 대한 유용한 정보를 제공할 수 있다. 약력학적 시험 결과, 동등성 범위는 시험 실시 이전에 설정하고 타당성이 제시되어야 한다.

#### ▶ 유효성시험

적절한 약력학적 지표가 없거나 명확히 비교동등성을 입증하지 못하는 경우, 임상적 평가변수를 이용한 비교동등성 임상시험을 수행할 수 있다. 시험은 원칙적으로 변경 전·후의 제품을 비교하는 시험으로 수행하여야 하며, 치료적 유효성이 동등함을 입증하여야 한다. 일반적으로 자료의 치우침(bias)을 피하기 위하여 무작위 배정, 이중 맹검을 하여야 한다. 임상적 유효성뿐만 아니라 안전성의 차이도 파악할 수 있도록



고려하여야 하며, 안전성 자료는 유효성 시험의 일부분으로 수집될 수 있다.

유효성 및/또는 안전성에 미치는 영향을 고려하여 감수성과 민감성에 따른 타당한 환자군을 선정한다. 유효성 평가변수는 치료적 확증 임상시험에서 선택된 것과 반드시 동일할 필요는 없으며 변경 전·후의 차이를 파악하는데 적절한 지표로 선정하고 타당성을 제시한다. 시험기간은 평가변수 등을 고려하여 충분한 기간을 산정한다. 허용 가능한 동등성 범위는 제품의 출하 규격, 임상적 상관성 및 통계적인 고려사항을 고려하여 결정하고 시험 실시 이전에 미리 설정해야 한다. 안전성시험 시 이상사례는 단순한 발생뿐만 아니라 반응이 나타나는 차이(기간, 심각성 및 중증도, 가역성, 치료 시 반응 등)도 설명되어야 한다. 변경 후의 제품에서 이미 알려진 안전성 문제만을 파악하는 것을 목적으로 시험방법을 설정하는 것은 바람직하지 않으며 면역원성 등 예측하지 못한 안전성에 대한 평가도 고려해야 한다.

## VI. 참고문헌

1. 의약품 등의 안전에 관한 규칙
2. 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정
3. 의약품등의 안정성시험기준
4. 생물의약품 안정성시험 가이드라인
5. 바이오의약품 제조공정 밸리데이션 가이드라인
6. 유전자재조합의약품의 품질, 안전성 및 유효성 평가 가이드라인
7. 유전자재조합의약품 면역원성 평가에 관한 가이드라인
8. ICH Q1A(R2) : Stability Testing of New Drug Substances and Products
9. ICH Q1C : Stability Testing for New Dosage Forms
10. ICH Q5E : Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in their Manufacturing Process
11. ICH Q6B : Specifications : Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological /Biological Products
12. ICH S6(R1) : Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals
13. ICH E10 : Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials

[별첨 1] 백신 제조방법 변경 시 근거자료 요건<sup>1)</sup>

1. 원료의약품

| 변경 내용   | 조건   | 근거자료     | 구분 |
|---|------|----------|----|
| <b>1. 항원 제조소·작업소 변경</b>   |      |          |    |
| a. 항원 벌크, 항원 중간제품 제조소·작업소 이전 또는 추가  | 없음   | 1-4, 6-8 | 중요 |
|   | 1-4  | 2, 4-8   | 보통 |
| b. 항원 중간제품, 항원 벌크 제조소 삭제  | 5, 6 | 없음       | 경미 |
| <b>조건</b><br>1. 새로운 제조소·작업소가 허가받은 제조소·작업소이다.<br>2. 제조공정이나 관리 절차의 변경은 보통 또는 경미 변경으로 간주된다.<br>3. 새로운 제조소·작업소가 동일한 품질보증(QA)/품질관리(QC)의 감독 아래 있다.<br>4. 변경이 추가적인 봉쇄 기준을 포함하지 않는다.<br>5. 삭제 대상 시설과 동일한 업무를 수행하며 이미 허가를 받은 제조소/제조업체가 최소 1개는 그대로 있어야 한다.<br>6. 제조의 중요한 결함에 따른 삭제가 아니어야 한다(예; 일탈 반복, OOS의 반복 발생, 환경 모니터링 결과 부적합 등).  |      |          |    |
| <b>근거자료</b><br>1. GMP 실시상황 평가에 필요한 자료<br>2. 새로운 제조소의 명칭, 주소, 책임자<br>3. 공정 밸리데이션 보고서<br>4. 물리화학적 특징, 생물학적 활성, 순도, 불순물, 오염물질 등과 관련하여 변경 전·후 항원의 비교동등성. 품질 자료만으로 동등성을 증명하는데 충분하지 않으면, 비임상 및 임상 가교시험이 필요할 수 있다. 품질 동등성 평가 결과, 제품의 특성과 정보 수준, 기존 관련 비임상 및 임상 자료, 백신 용도 측면 등을 고려하여 상황별로 비임상 및 임상시험의 범위와 특성을 결정한다.<br>5. 보통 또는 경미 변경으로 제조공정 및/또는 관리 변경을 분류한 것에 대한 타당성<br>6. 변경 전·후 최소한 연속 3 로트의 상업적 생산 규모 항원 배치에 대해 실시한 공정관리와 정량적 데이터로 출하승인 시험결과를 비교표 형식으로 정리한 자료(관련 배치에 관한 정보 포함). 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 시험결과를 활용할 수 있다.<br>참고적으로, WHO 가이드라인에서는 타당한 이유가 있고 국가규제기관이 동의하는 경우에는 매트릭스 방법(matrixing), 브래के팅 방법(bracketing), 더 적은 생산 |      |          |    |

1) 본 근거자료 요건은 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제9조(허가항목)에 따라 의약품 제조판매 품목허가증, 수입품목허가증에 기재된 내용에 적용된다.

규모로 생산한 배치, 3개 이하 배치 등을 인정할 수 있다.

\* Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved vaccines(WHO TRS 993, Annex 4)

7. 변경 조건에서 최소 3 로트의 상업적 생산 규모의 항원 배치를 생산하고 실시간/실제 온도 조건에서 최소 6개월 실시하여 확보한 시험결과. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성시험 배치의 과거 시험결과도 인정된다. 또한 제조업체는 정상 보관조건에서 항원의 전체 유효기간/보관기간을 확인하는 실시간 안정성시험을 실시하고 이 장기 안정성시험을 진행하는 동안에 문제가 발생하면 식약처에 보고하겠다고 약속해야 한다. 타당한 이유가 있고 식약처가 사전 동의하는 경우에는 안정성시험을 위해 매트릭스 방법, 브래케팅 방법, 생산 규모를 대표하는 생산 규모로 생산한 배치의 자료를 인정할 수 있다. 참고적으로, WHO 가이드라인에서는 최소 3개월 동안 가속/가속 조건에서 보관하며, 제조업체가 특성 평가를 하여 정한 안정성을 보여주는 주요 항목들에 대한 시험결과를 변경 전·후로 비교한 자료를 제출해야 하며, 국가규제기관이 동의하는 경우에는 안정성시험을 위해 매트릭스 방법, 브래케팅 방법, 더 적은 생산 규모로 생산한 배치, 3개 이하 배치, 강제 분해 또는 가속 온도 조건의 사용 등을 인정할 수 있다.

#### 8. 개정 승인 이후의 안정성시험 프로토콜

| 변경 내용   | 조건           | 근거자료          | 구분 |
|---|--------------|---------------|----|
| <b>2. 항원 발효, 바이러스 증식 또는 세포 증식 공정 변경</b>   |              |               |    |
| a. 중요 변경(항원이나 최종제품의 품질에 영향을 미칠 가능성이 큰 변경)(예; 일회용 바이오리액터 기술 도입)  | 없음           | 1-7,<br>9, 11 | 중요 |
| b. 항원이나 최종제품의 품질에 영향을 미칠 가능성이 보통 규모인 변경(예; 밸리데이션 된 변수 이상으로 체외 세포 연령 확장)   | 2, 4         | 1-6,<br>8, 10 | 보통 |
| c. 항원이나 최종제품의 품질에 미치는 영향이 최소 수준인 경미한 변경(예; 제조방법, 회수, 중간 제품 보관조건, 외래성 인자의 검출 민감도, 생산 규모에 영향을 주지 않는 수득 및/또는 폴링 절차의 변경, 발효 트레인의 이중화) | 1-6,<br>9-11 | 1-4           | 경미 |
| <b>3. 항원 정제공정 변경(항원이나 최종제품의 품질에 영향을 미칠 가능성이 큰 변경)</b>   |              |               |    |

| (예; 일회용 바이오리액터 기술 도입)  |            |                            |    |
|--|------------|----------------------------|----|
| a. 중요 변경(항원이나 최종제품의 품질에 영향을 미칠 가능성이 큰 변경)(예; 항원의 불순물 프로파일이나 공정의 바이러스 제거 능력에 영향을 미칠 가능성이 있는 변경)                                   | 없음         | 1, 2,<br>5-7,<br>9, 11, 12 | 중요 |
| b. 항원이나 최종제품의 품질에 영향을 미칠 가능성이 보통 규모의 변경(예; 이온교환 HPLC에서 역상 HPLC로 분리 방법 변경)  | 2, 4       | 1, 2, 5-7,<br>10, 11       | 보통 |
| c. 항원이나 최종제품의 품질에 미치는 영향이 최소 수준인 경미한 변경(예; 승인받은 여과 단계와 동등한 인라인 여과 단계 추가)   | 1-5        | 1, 2                       | 경미 |
| <b>4. 제조공정 생산 규모 변경</b>  |            |                            |    |
| a. 발효, 바이러스 증식 또는 세포 증식 단계   | 3-6, 11-13 | 2, 3, 5-7,<br>9, 11        | 보통 |
| b. 정제 단계   | 1, 3, 5, 7 | 2, 5-7,<br>9, 11           | 보통 |
| 5. 생물학적 유래 원료 공급업체 변경(예; 소 태아 혈청, 사람 혈청 알부민, 트립신)  | 없음         | 4, 8,<br>12, 13            | 보통 |
|  | 8          | 4, 8                       | 경미 |
| 6. 생물학적 유래 원료의 기원 변경   | 없음         | 4, 7,<br>12, 13            | 보통 |
|  | 8          | 4, 7                       | 경미 |
| 7. 재가공 단계 도입   | 14         | 8, 10,<br>11, 14           | 보통 |
| <b>조건</b><br>1. 항원에 대한 멸균방법의 원리는 변경되지 않는다.<br>2. 변경이 바이러스 제거 데이터나 불활화제의 화학적 특성에 영향을 미치지 않는다.<br>3. 항원 규격이 승인받은 범위 이상으로 변경되지 않는다. |            |                            |    |

4. 항원의 불순물 프로파일이 승인받은 범위 이상으로 변경되지 않는다.
5. 안정성 문제나 제조 시에 반복적으로 발생하는 문제로 인해서 동반되는 필요한 변경이 아니다.
6. 변경이 정제공정에 영향을 미치지 않는다.
7. 생산 규모 변경은 생산 변수와 원료의 비례성 측면에서 직선형이다.
8. 생물학적 유래의 공정서 원료에 대한 변경이다(사람 혈장 유래 물질 제외).
9. 새로운 발효 트레인이 승인받은 발효 트레인과 동일하다.
10. 승인받은 체외 세포 연령은 변화가 없다.
11. 최종제품의 품질, 안전성 및 유효성에 영향을 미치지 않을 것으로 예상되는 변경이다.
12. 원료의 비례성에 영향이 없다(즉, 생산 규모의 변경은 직선형이다).
13. 동일한 바이오리액터를 사용하는 생산 규모 변경이다(즉, 더 큰 바이오리액터를 사용하지 않는다).
14. 밸리데이션 된 공정을 벗어나는 일탈이 반복되어 재가공이 필요한 것이 아니며, 재가공을 추진하게 된 근본 원인이 파악되었다.

#### 근거자료

1. 항원 품질에 미치는 영향과 관련하여, 변경의 분류(중요, 보통, 경미)에 관한 타당성
2. 변경 후 제조공정의 흐름도(공정 및 IPC 포함)와 간략한 설명
3. 변경에 따라 계대수가 증가한다면, 재조합 제품인 경우에는 생산 이후 세포은행의 특성 평가와 시험자료, 비재조합 제품인 경우에는 항원 특성 평가와 시험자료
4. BSE/TSE(bovine spongiform encephalopathy/transmissible spongiform encephalopathy, 소해면상뇌증/전염성해면상뇌증) 전염 위험이 있는 원료물질(예: 반추동물 유래)로부터 얻어진 시약으로 제조하거나 확보한 항원인 경우, BSE/TSE 위험이 없다는 정보와 증거(예: 제조업체 명칭, 해당 물질의 유래가 되는 종과 조직, 기원동물의 원산지 국가, 용도, 과거의 사용 경험)
5. 공정 밸리데이션 보고서
6. 물리화학적 특징, 생물학적 활성, 순도, 불순물, 오염물질 등과 관련하여 변경 전·후 항원의 동등성. 품질 데이터만으로 동등성을 증명하는데 충분하지 않으면, 비임상 및 임상 가교시험이 필요할 수 있다. 품질 동등성 평가 결과, 제품의 특성과 정보 수준, 기존의 비임상 및 임상 관련 데이터, 백신 용도 측면 등을 고려하여 상황별로 비임상 및 임상시험의 범위와 특성을 결정한다.
7. 변경 전·후 최소 연속 3 로트의 상업적 생산 규모의 항원 배치에 대해 실시한 공정관리와 출하승인 시험결과(정량적 데이터)를 비교표 형식으로 정리(관련 배치에 관한 정보 포함). 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 시험결과를 활용할 수 있다. 타당한 이유가 있고 국가규제기관이 동의하는 경우에는, 매트릭스 방법, 브래케팅 방법, 더 적은 생산 규모로 생산한 배치, 3개 이하 배치 등을 인정할 수 있다.

8. 변경 전·후 최소 1개의 상업적 생산 규모 항원 배치에 대해 실시한 공정관리와 출하승인 시험결과(정량적 자료)를 비교표 형식으로 정리한 자료(배치 정보 포함). 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 시험결과를 활용할 수 있다. 요청이 있는 경우에는 다음 2개의 실제 규모 생산 배치에 관한 자료를 제공할 수 있어야 하며, 규격 기준을 벗어나는 상황이 발생하는 경우에는 품목허가권자가 보고해야 한다(예정 조치와 함께). 타당한 이유가 있고 국가규제기관이 동의하는 경우에는, 더 적은 생산 규모로 생산한 배치도 인정할 수 있다.
9. 변경 조건에서 최소 3 로트의 상업적 생산 규모의 항원 배치를 생산하고 실시간/실제 온도 조건에서 보관하며, 제조업체가 특성 평가를 하여 정한 안정성을 보여주는 주요 항목들에 대한 시험결과를 변경 전·후로 비교한 자료. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성시험 로트의 과거 시험결과도 인정된다. 달리 타당성을 증명할 수 없으면, 최소 3개월 동안 시험한 자료를 제출한다. 또한 제조업체는 정상 보관조건에서 항원의 전체 유효기간/보관기간을 확인하는 실시간 안정성시험을 실시하고 이 장기 안정성시험을 진행하는 동안에 문제가 발생하면 국가규제기관에 보고하겠다고 약속해야 한다. 타당한 이유가 있고 국가규제기관이 동의하는 경우에는, 안정성시험을 위해 매트릭스 방법, 브래케팅 방법, 더 적은 생산 규모로 생산한 배치, 3개 이하 배치, 강제 분해 또는 가속 온도 조건의 사용 등을 인정할 수 있다.
10. 변경 조건에서 최소 1개 상업적 생산 규모의 항원 배치를 생산하고 실시간/실제 온도 조건에서 보관하며, 제조업체가 특성 평가를 하여 정한 안정성을 보여주는 주요 항목들에 대한 시험결과를 변경 전·후로 비교한 자료. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성시험 로트의 과거 시험결과도 인정된다. 달리 타당성을 증명할 수 없으면, 최소 3개월 동안 시험한 자료를 제출한다. 또한 제조업체는 정상 보관조건에서 항원의 전체 유효기간/보관기간을 확인하는 실시간 안정성시험을 실시하고 이 장기 안정성시험을 진행하는 동안에 문제가 발생하면 국가규제기관에 보고하겠다고 약속해야 한다. 타당한 이유가 있고 국가규제기관이 동의하는 경우에는, 안정성시험을 위해 매트릭스 방법, 브래케팅 방법, 더 적은 생산 규모로 생산한 배치, 3개 이하 배치, 강제 분해 또는 가속 온도 조건의 사용 등을 인정할 수 있다.
11. 개정된 안정성시험 계획서 및 제조공정 변경 후 최초 상업적 생산 규모 배치에 대한 이행서약서
12. 외래성 인자 오염 가능성 관련 위험 평가 정보(예; 바이러스 제거 및 BSE/TSE 위험에 대한 영향)
13. 모든 출처에서 확보한 시약과 원료의 동등성을 증명하는 자료
14. 재가공 추진의 근본 원인에 대한 자료, 밸리데이션 자료(예; 유지시간 연장,

|   |
|---|
| 추가적인 기계적 스트레스에 대한 저항성) 등 재가공이 항원에 영향을 미치지 않음을 증명하는 자료 |
|---|

| 변경 내용  | 조건   | 근거자료         | 구분 |
|--|------|--------------|----|
| <b>8. 세포주 은행 변경</b><br>주: 기허가 MCB(마스터 세포은행) 또는 pre(프리)-MCB와 관련이 없는 새로운 세포 기질의 경우에는 일반적으로 신규 허가 신청이 필요하다.   |      |              |    |
| a. 새로운 MCB의 조제   | 1    | 1, 2, 5, 7-9 | 보통 |
| b. 새로운 WCB(제조용 세포은행)의 조제   | 없음   | 1, 2         | 보통 |
|  | 2-4  | 1, 2         | 경미 |
| <b>9. 시드 로트 변경</b><br>주: MSL(마스터 시드 로트)나 pre-MSL과 관련이 없는 새로운 바이러스 또는 세균 시드인 경우에는 일반적으로 신규 허가 신청이 필요하다.   |      |              |    |
| a. 새로운 MSL의 조제   | 1    | 1, 5-10      | 중요 |
| b. 새로운 WSL(제조용 시드 로트)의 조제  | 2, 3 | 5-10         | 보통 |
|  | 2-4  | 5-6          | 경미 |
| c. 기존의 WSL의 계대 수준을 승인받은 수준 이상으로 확대하여 새로운 WSL 조제  | 없음   | 5-7, 10      | 보통 |
| <b>10. 세포은행/시드 로트 적격성 평가 프로토콜 변경</b>   | 없음   | 3, 4         | 보통 |
|  | 5    | 4            | 경미 |
| <b>조건</b><br>1. 사전 승인받은 MCB/MSL나 WCB/WSL로 새로운 MCB/MSL를 조제한다.<br>2. 사전 승인받은 MCB/MSL로 새로운 세포은행/시드 로트를 조제한다.<br>3. 새로운 세포은행/시드 로트가 사전 승인받은 계대 한도이다.<br>4. 품목허가증에 기술된 바에 따라 또는 사전 승인받은 프로토콜/공정에 따라 새로운 세포/시드 로트를 출하한다.<br>5. 프로토콜이 더 엄격하다고 평가된다(즉, 새로운 시험항목 추가 또는 허용 기준 강화). |      |              |    |
| <b>근거자료</b><br>1. 국가규제기관이 인정하는 가이드라인에 따른 세포은행 또는 시드 로트의 적격성 평가<br>2. MCB/WCB, EOP(end-of-production, 생산 종료 시점) 계대 또는 생산 이후 계대  |      |              |    |



세포의 특성 평가와 시험 정보

3. 세포은행/시드 로트 적격성 평가 프로토콜의 변경 타당성
4. 개정한 세포은행/시드 로트 적격성 평가 프로토콜
5. 물리화학적 특징, 생물학적 활성, 순도, 불순물, 오염물질 등과 관련하여 변경 전·후 항원의 동등성. 품질 자료만으로 동등성을 증명하는데 충분하지 않으면, 비임상 및 임상 가교시험이 필요할 수 있다. 품질 동등성 평가 결과, 제품의 특성과 지식 수준, 기존 관련 비임상 및 임상 자료, 백신 용도 측면 등을 고려하여 상황별로 비임상 및 임상시험의 범위와 특성을 결정한다.
6. 새로운 시드 로트의 품질관리 시험결과(정량적 자료)를 표로 정리한 자료
7. 새로운 세포은행/시드 로트로 제조한 최소 연속 3 로트의 상업적 생산 규모 항원 배치에 대해 실시한 공정관리와 출하승인 시험결과(정량적 자료)를 비교표로 정리한 자료(배치 정보 포함). 타당한 이유가 있고 국가규제기관이 동의하는 경우에는, 매트릭스 방법, 브래케팅 방법, 더 적은 생산 규모로 생산한 배치, 3개 이하 배치 등을 인정할 수 있다.
8. 변경 조건에서 최소 3 로트의 상업적 생산 규모의 항원 배치를 생산하고 실시간/실제 온도 조건에서 보관하며, 제조업체가 특성 평가를 하여 정한 안정성을 보여주는 주요 항목들에 대한 시험결과를 변경 전·후로 비교한 자료. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성시험 로트의 과거 시험결과도 인정된다. 달리 타당성을 증명할 수 없으면, 최소 3개월 동안 시험한 자료를 제출한다. 또한 제조업체는 정상 보관조건에서 항원의 전체 유효기간/보관기간을 확인하는 실시간 안정성시험을 실시하고 이 장기 안정성시험을 진행하는 동안에 문제가 발생하면 국가규제기관에 보고하겠다고 약속해야 한다. 타당한 이유가 있고 국가규제기관이 동의하는 경우에는, 안정성시험을 위해 매트릭스 방법, 브래케팅 방법, 더 적은 생산 규모로 생산한 배치, 3개 이하 배치, 강제 분해 또는 가속 온도 조건의 사용 등을 인정할 수 있다.
9. 개정한 승인 이후 안정성시험 프로토콜
10. 해당되는 경우, 새로운 WSL의 생산에 사용되는 중요 출발물질의 품질과 관리에 관한 개정 정보[예; SPF(specific pathogen free, 특정 병원체 부재) 부화란과 닭]

**11. 항원 제조공정 설비 변경**

|  |    |           |    |
|--|----|-----------|----|
| a. 운전 원리가 다르고 제품 접촉 재질이 다른 새로운 설비 도입   | 없음 | 1-6       | 보통 |
| b. 운전 원리가 동일하지만 제품 접촉 재질이 다른 새로운 설비 도입 | 없음 | 1, 3-6    | 보통 |
| c. 운전 원리가 다르지만 제품 접촉 재질이 동일한 새로운 설비 도입 | 없음 | 1-3, 5, 6 | 보통 |

|  |             |                 |    |
|--|-------------|-----------------|----|
| d. 동등한 설비로 교체(필터 포함)   | 없음          | 1, 5-7          | 경미 |
| <b>조건</b>  |             |                 |    |
| 해당사항 없음  |             |                 |    |
| <b>근거자료</b>  |             |                 |    |
| 1. IPC(in-process control, 공정 중 관리) 시험 정보<br>2. 공정 밸리데이션 보고서<br>3. 승인받은 제품 접촉 설비/물품과 예정 설비/물품으로 생산한 최소 1개 상업적 생산 규모 항원 배치에 대해 실시한 공정관리와 출하승인 시험결과(정량적 자료)를 비교표로 정리한 자료(배치 정보 포함). 요청이 있는 경우에는 다음 2개 실제 규모 생산 배치에 관한 자료를 제공할 수 있어야 하며, 규격 기준을 벗어나는 상황이 발생하는 경우에는 품목허가권자가 보고해야 한다(예정 조치와 함께).<br>4. 유출물/추출물 정보<br>5. 신규 설비에 관한 정보와 새로운 설비와 교체 대상 설비의 운전 원리와 규격과 관련해 유사점과 차이점 비교 정보<br>6. 설비 재적격성 평가 또는 변경에 따른 재적격성 평가 정보<br>7. 해당되는 경우, 설비의 유사성/동등성에 대한 근거 |             |                 |    |
| <b>12. 원료의약품 규격 변경</b>   |             |                 |    |
| a. 원료/중간 제품 : 세포은행 또는 시드 로트는 변경되지 않고 항원이나 최종제품의 전반적인 품질에 중요한 영향을 미칠 수 있는 출발물질/중간 제품의 승인받은 규격 기준 확대   | 없음          | 1, 3-6, 8, 11   | 보통 |
| b. 원료/중간 제품 : 출발물질/중간 제품의 승인받은 기준 범위 좁힘  | 1-4         | 1, 3-7          | 경미 |
| <b>13. 항원 제조 시의 공정관리 항목이나 허용 기준 변경</b>   |             |                 |    |
| a. 공정관리 기준 좁힘  | 3, 5, 7, 8  | 2, 6            | 경미 |
| b. 새로운 공정관리 항목/기준 추가   | 4, 5, 9, 10 | 2-6, 8, 10      | 경미 |
| c. 중요하지 않은 공정관리 시험항목 삭제  | 4-6         | 2, 6, 9         | 경미 |
| d. 승인받은 공정관리 기준 확대   | 없음          | 2-6, 8, 10, 11  | 보통 |
|  | 3-5         | 2, 6, 8, 10, 11 | 경미 |

|   |    |                |    |
|---|----|----------------|----|
| e. 향원의 전반적인 품질에 중요한 영향을 미칠 수 있는 공정관리 시험항목 삭제  | 없음 | 2, 6,<br>8, 10 | 보통 |
| f. 안전성 또는 품질 문제로 인한 공정관리 시험항목 추가나 교체  | 없음 | 2-6,<br>8, 10  | 보통 |
| <b>조건</b><br>1. 규격 변경이 승인받은 범위 이내이다.<br>2. 원료의약품의 등급이 동일하거나 그 이상이다.<br>3. 향원 규격이 승인받은 범위 이상으로 변경되지 않는다.<br>4. 향원의 불순물 프로파일이 승인받은 범위 이상으로 변경되지 않는다.<br>5. 안정성 문제나 제조 시에 반복적으로 발생하는 문제로 인해 추진되는 변경이 아니다.<br>6. 중요 특성 항목(예; 함량, 불순물, 중요 물리적 특성, 미생물 순도)과 관련된 시험이 아니다.<br>7. 공정관리가 승인받은 범위 이상으로 변경되지 않는다.<br>8. 시험 절차는 동일하거나 그 변경이 경미하다.<br>9. 새로운 시험방법은 새로운 비표준 기술 혹은 새로운 방식의 표준 기술은 해당되지 않는다.<br>10. 새로운 시험방법이 생물학적/면역학적/면역화학적 또는 물리화학적 방법이나 생물학적 시약을 사용하는 방법이 아니다(표준 약전 미생물 방법 제외).  |    |                |    |
| <b>근거자료</b><br>1. 변경 후, 향원 제조에 사용되는 물품(예; 원료, 출발물질, 용매, 시약, 촉매제)의 품질관리에 관한 개정 정보<br>2. 변경 후, 향원의 중간 제품과 중요 제조공정 단계에서 실시하는 공정관리에 관한 개정 정보<br>3. 개정된 향원 규격(변경되는 경우)<br>4. 분석방법 문서 사본 또는 요약 정보(새로운 분석절차를 사용하는 경우)<br>5. 밸리데이션 보고서(새로운 분석절차를 사용하는 경우)<br>6. 변경 전·후 공정관리 항목/기준 비교표 또는 설명(해당되는 경우)<br>7. 변경 전·후 1개 상업적 생산 규모 향원 배치에 대해 실시한 공정관리와 출하승인 시험결과(정량적 자료)를 비교표로 정리한 자료(배치 정보 포함). 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 시험결과를 활용할 수 있다. 요청이 있는 경우에는 다음 2개 실제 규모 생산 배치에 관한 자료를 제공할 수 있어야 하며, 규격 기준을 벗어나는 상황이 발생하는 경우에는 품목허가권자가 보고해야 한다(예정 조치와 함께). 타당한 이유가 있고 국가규제기관이 동의하는 경우에는, 더 적은 생산 규모로 생산한 배치도 인정할 수 있다.<br>8. 변경 전·후 연속 3 로트의 상업적 생산 규모 향원 배치에 대해 실시한 공정관리와 |    |                |    |

출하승인 시험결과(정량적 자료)를 비교표로 정리한 자료(배치 정보 포함). 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 시험결과를 활용할 수 있다. 타당한 이유가 있고 국가규제기관이 동의하는 경우에는, 매트릭스 방법, 브래케팅 방법, 더 적은 생산 규모로 생산한 배치, 3개 이하 배치 등을 인정할 수 있다.

9. 해당 특성 요소가 중요하지 않음을 보여주는 타당성 평가/위험 평가 자료

10. 새로운 공정관리 시험항목과 기준의 타당성 증명 자료

11. 변경 조건에서 최소 3 로트의 상업적 생산 규모의 항원 배치를 생산하고 실시간/실제 온도 조건에서 보관하며, 제조업체가 특성 평가를 하여 정한 안정성을 보여주는 주요 항목들에 대한 시험결과를 변경 전·후로 비교한 자료. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성시험 로트의 과거 시험결과도 인정된다. 달리 타당성을 증명할 수 없으면, 최소 3개월 동안 시험한 자료를 제출한다. 또한 제조업체는 정상 보관조건에서 최종제품의 전체 유효기간/보관기간을 확인하는 실시간 안정성시험을 실시하고 이 장기 안정성시험을 진행하는 동안에 문제가 발생하면 국가규제기관에 보고하겠다고 약속해야 한다. 타당한 이유가 있고 국가규제기관이 동의하는 경우에는, 안정성시험을 위해 매트릭스 방법, 브래케팅 방법, 더 적은 생산 규모로 생산한 배치, 3개 이하 배치, 강제 분해 또는 가속 온도 조건의 사용 등을 인정할 수 있다.

| 변경 내용   | 조건 | 근거자료       | 구분 |
|---|----|------------|----|
| 14. 항원 보관/운송용 일차 용기 마개 시스템<br>변경  | 없음 | 1, 2, 4, 5 | 보통 |
|   | 1  | 1, 3, 5    | 경미 |
| <b>조건</b>   |    |            |    |
| 1. 변경 후, 용기 마개 시스템이 기승인 된 용기 시스템과 관련 특성을 비교해 보았을 때 동등 이상이다(운송 또는 동등성 평가 결과 포함).   |    |            |    |
| <b>근거자료</b>   |    |            |    |
| 1. 예정 용기 마개 시스템에 관한 정보를 기술한 허가 문서 관련 부분 개정 자료(예; 일차 포장 자재에 관한 설명, 조성, 재질, 규격)   |    |            |    |
| 2. 용기 마개 시스템의 적합성(예; 추출물/유출물 시험)을 증명하는 자료   |    |            |    |
| 3. 예정 용기 마개 시스템이 관련 특성에 비추어 승인받은 용기 마개 시스템과 동등 이상임을 증명하는 결과(예; 운송 또는 상호작용 평가 결과, 추출물/유출물 시험 결과)   |    |            |    |
| 4. 변경 조건에서 최소 3 로트의 상업적 생산 규모의 항원 배치를 생산하고 실시간/실제 온도 조건에서 보관하며, 제조업체가 특성 평가를 하여 정한 안정성을 보여주는 주요 항목들에 대한 시험결과를 변경 전·후로 비교한 자료. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성시험 로트의 과거 시험결과도 인정된다. 달리 타당성을 증명할 수 없으면, 최소 3개월 동안 시험한 |    |            |    |

자료를 제출한다. 또한 제조업체는 정상 보관조건에서 항원의 전체 유효기간/보관기간을 확인하는 실시간 안정성시험을 실시하고 이 장기 안정성시험을 진행하는 동안에 문제가 발생하면 국가규제기관에 보고하겠다고 약속해야 한다. 타당한 이유가 있고 국가규제기관이 동의하는 경우에는, 안정성시험을 위해 매트릭스 방법, 브래케팅 방법, 더 적은 생산 규모로 생산한 배치, 3개 이하 배치, 강제 분해 또는 가속 온도 조건의 사용 등을 인정할 수 있다.

#### 5. 변경 전·후 규격 비교표

## 2. 완제의약품

| 변경 내용   | 조건   | 근거자료        | 구분 |
|---|------|-------------|----|
| <b>15. 완제의약품 개요 또는 조성의 변경</b>   |      |             |    |
| a. 조성 변경(예; 첨가제의 양 변경, 동결건조 제품의 새로운 희석액)<br>주: 조성 변경에 항원이나 면역보조제 변경은 포함되지 않는다. 항원 또는 면역보조제 변경에 대해서 MA 또는 라이선스를 받으려면 새로운 신청서를 접수해야 한다.   | 없음   | 1-10        | 중요 |
| b. 충전량 변경(동일 농도, 충전량만 다름)   | 없음   | 1, 5, 7, 10 | 중요 |
|   | 1, 2 | 1, 5, 7     | 보통 |
|   | 1-3  | 5, 7        | 경미 |
| <b>조건</b><br>1. 새로운 충전량에 맞추기 위한 것이며, 제조공정의 중요 변경이 아니다.<br>2. 권장 용량은 변경되지 않는다.<br>3. 실용량 하한 기준을 유지하면서 충전량을 줄이는 것이다.  |      |             |    |
| <b>근거자료</b><br>1. 제품 표시 정보 개정 자료(해당되는 경우)<br>2. 항원의 면역원성과 구조가 새로운 제형이나 조성면에서 동등성을 증명하는 특성 평가 자료<br>3. 조성이나 용량이 변경되는 경우에는 제형의 개요와 조성<br>4. 최종제품 구성 원료에 대한 정보(예; 첨가제의 선택, 항원과 첨가제의 적합성, 새로운 용기 마개 시스템과의 적합성 및 유출물)<br>5. 배치 처방, 제조공정과 공정관리, 중요 공정 단계와 반제품 관리, 공정 밸리데이션 보고서<br>6. 새로운 첨가제가 도입된 경우의 첨가제 관리(예; 규격)<br>7. 규격 정보, 분석절차(새로운 분석방법을 사용하는 경우), 분석절차 밸리데이션 (새로운 분석방법을 사용하는 경우), 배치 분석 자료(연속 3 로트의 상업적 생산 규모 배치의 분석 증명서 제공). 과학적으로 타당성이 있는 경우에는, 여러 함량 제품, 용기 크기, 충전량에 대하여 브래케팅 방법을 인정할 수 있다.<br>8. 용기 마개 시스템과 유출물/추출물 정보에서 성분 중 어느 것이라도 변경된 경우 (예; 기본 정보, 재질, 규격 요약)<br>9. 변경 조건에서 최소 3 로트의 상업적 생산 규모의 항원 배치를 생산하고 실시간/실제 온도 조건에서 보관하며, 제조업체가 특성 평가를 하여 정한 안정성을 |      |             |    |

보여주는 주요 항목들에 대한 시험결과를 변경 전·후로 비교한 자료. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성시험 로트의 과거 시험결과도 인정된다. 달리 타당성을 증명할 수 없으면, 최소 3개월 동안 시험한 자료를 제출한다. 또한 제조업체는 정상 보관조건에서 최종제품의 전체 유효기간/보관기간을 확인하는 실시간 안정성시험을 실시하고 이 장기 안정성시험을 진행하는 동안에 문제가 발생하면 국가규제기관에 보고하겠다고 약속해야 한다. 타당한 이유가 있고 국가규제기관이 동의하는 경우에는, 안정성시험을 위해 매트릭스 방법, 브래케팅 방법, 더 적은 생산 규모로 생산한 배치, 3개 이하 배치, 강제 분해 또는 가속 온도 조건의 사용 등을 인정할 수 있다.

10. 근거 임상 자료 또는 임상시험이 필요하지 않은 이유에 대한 타당성 정보

| 변경 내용  | 조건   | 근거자료            | 구분 |
|--|------|-----------------|----|
| <b>16. 승인받은 화학/합성 번역보조제 변경</b>   |      |                 |    |
| a. 화학적/합성 번역보조제 공급업체 변경  | 없음   | 4, 5,<br>10, 11 | 보통 |
|  | 1-3  | 5               | 경미 |
| b. 화학적/합성 번역보조제 제조 변경  | 없음   | 3-5,<br>10, 11  | 보통 |
| c. 화학적/합성 번역보조제 규격 변경<br>(시험항목/분석절차 포함)  | 없음   | 7-11            | 보통 |
|  | 1, 3 | 7-9             | 경미 |
| <b>17. 생물학적 번역보조제 변경</b>   |      |                 |    |
| a. 생물학적 번역보조제 공급업체 변경  | 없음   | 1-7, 10-13      | 중요 |
| b. 생물학적 번역보조제 제조 변경  | 없음   | 1-7, 10-12      | 중요 |
|  | 4    | 1-7, 10-12      | 보통 |
| c. 생물학적 번역보조제 규격 변경<br>(시험항목/분석절차 포함)  | 없음   | 6-10            | 보통 |
|  | 1, 3 | 7-8             | 경미 |
| <b>조건</b><br>1. 번역보조제의 규격이 승인받은 범위와 같거나 그보다 협소하다(즉, 허용 기준 좁힘).<br>2. 번역보조제는 알루미늄염이다.<br>3. 규격 변경은 새로운 시험항목의 추가 또는 분석절차에 대한 경미 변경으로 구성된다. |      |                 |    |

4. 면역보조제 제조업체/공급업체 변경은 없다.

**근거자료**

1. 외래성 인자 오염 가능성 관련 위험 평가 정보(예; 바이러스 제거 시험 및 BSE/TSE 리스크)
2. 예정 면역보조제의 제조에 사용되는 물품(예; 원료, 출발물질)의 품질관리에 관한 정보
3. 예정 제조공정 흐름도, 예정 제조공정의 간략 설명, 제조공정의 주요 단계에서 실시되는 관리 정보와 예정 면역보조제의 중간 제품에 관한 정보
4. 달리 타당성을 증명하지 못하면, 공정 밸리데이션 보고서(예; 면역보조제 제조)
5. 면역보조제의 안정성, 특징, 특성분석 자료를 포함한 일반 특성 설명
6. 물리화학적 특징, 생물학적 활성, 순도, 불순물, 오염물질 등과 관련하여 변경 전·후 면역보조제의 동등성. 품질 자료만으로 동등성을 증명하는데 충분하지 않으면, 비임상 및 임상 가교시험이 필요할 수 있다. 품질 동등성 평가 결과, 제품의 특성과 지식 수준, 기존 관련 비임상 및 임상 자료, 백신 용도 측면 등을 고려하여 상황별로 비임상 및 임상시험의 범위와 특성을 결정한다.
7. 면역보조제에 대한 예정 규격 개정 사본(및 해당되는 경우 개정 분석절차)
8. 분석방법 문서 사본 또는 요약 정보(새로운 분석절차를 사용하는 경우)
9. 분석방법의 밸리데이션 보고서(새로운 분석절차를 사용하는 경우)
10. 변경 전·후(승인 예정/후) 면역보조제로 생산한 최소 3 로트의 상업적 생산 규모 최종제품 배치에 대해 실시한 공정관리와 출하승인 시험결과(정량적 자료)를 비교표 형식으로 정리한 자료(배치 정보 포함). 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성시험 로트의 과거 시험결과도 인정된다.
11. 변경 조건에서 최소 3 로트의 상업적 생산 규모의 항원 배치를 생산하고 실시간/실제 온도 조건에서 보관하며, 제조업체가 특성 평가를 하여 정한 안정성을 보여주는 주요 항목들에 대한 시험결과를 변경 전·후로 비교한 자료. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성시험 로트의 과거 시험결과도 인정된다. 달리 타당성을 증명할 수 없으면, 최소 3개월 동안 시험한 자료를 제출한다. 또한 제조업체는 정상 보관조건에서 최종제품의 전체 유효기간/보관기간을 확인하는 실시간 안정성시험을 실시하고 이 장기 안정성시험을 진행하는 동안에 문제가 발생하면 국가규제기관에 보고하겠다고 약속해야 한다. 타당한 이유가 있고 국가규제기관이 동의하는 경우에는, 안정성시험을 위해 매트릭스 방법, 브래케팅 방법, 더 적은 생산 규모로 생산한 배치, 3개 이하 배치, 강제 분해 또는 가속 온도 조건의 사용 등을 인정할 수 있다.
12. 해당되는 경우, 비임상 및 임상 근거자료
13. 해당 시설의 GMP 준수 증거



| 변경 내용  | 조건      | 근거자료 | 구분 |
|--|---------|------|----|
| <b>18. 희석액 변경</b>  | 없음      | 1-4  | 보통 |
| a. 제조공정 변경   | 1, 3    | 1-4  | 경미 |
| b. 희석액 출처 교체 또는 추가   | 없음      | 1-4  | 보통 |
|  | 1-3     | 1-3  | 경미 |
| c. 희석액 제조 시설 변경(동일 회사)   | 1, 2    | 1, 3 | 경미 |
| d. 희석액 충전 라인 추가  | 1, 2, 4 | 1, 3 | 경미 |
| e. 승인받은 라인으로 희석액 추가  | 1, 2    | 1, 3 | 경미 |
| f. 희석액 삭제  | 없음      | 없음   | 경미 |
| <b>조건</b><br>1. 희석액은 주사용수나 식염수(완충 식염수 포함)이고(즉, 보존제 같은 기능적 활성을 가진 성분이 없다), 조성 변경이 없다.<br>2. 희석 이후에 최종제품 규격이 승인받은 범위 이상으로 변경되지 않는다.<br>3. 변경 후, 희석액은 국내에서 시판되는 것이다.<br>4. 승인받은 충전시설에서 희석액 충전 라인을 추가한다.   |         |      |    |
| <b>근거자료</b><br>1. 예정 제조공정의 흐름도(공정 및 IPC 포함)와 간략한 설명<br>2. 희석액 규격 문서 사본<br>3. 승인받은 희석액과 예정 희석액으로 생산한 최소 3 로트의 상업적 생산 규모 최종제품 배치에 대해 실시한 공정관리와 출하승인 시험결과(정량적 자료)를 비교표 형식으로 정리한 자료(배치 정보 포함). 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성시험 로트의 과거 시험결과도 인정된다.<br>4. 새로운 희석액으로 희석한 제품의 안정성 자료 |         |      |    |

| 변경 내용                                      | 조건   | 근거자료     | 구분 |
|--|------|----------|----|
| <b>19. 완제의약품 제조소/작업소 변경</b>                |      |          |    |
| a. 완제의약품 제조소 이전 또는 추가<br>(조제/충전, 일차 포장 포함) | 없음   | 1-7      | 중요 |
|  | 1-5  | 1-3, 5-8 | 보통 |
| b. 이차 포장 제조소 또는 완제품 보관소<br>이전 또는 추가        | 2, 3 | 1-3      | 경미 |
| c. 최종제품 제조시설 삭제                            | 없음   | 없음       | 경미 |

## 조건

1. 예정 시설이 승인받은 조제/충전 시설이다(동일 회사/MA 보유자).
2. 조성, 제조공정, 최종제품 규격은 변경이 없다.
3. 용기 마개 시스템과 보관조건은 변경이 없다.
4. 밸리데이션 된 동일한 제조공정을 사용한다.
5. 새로 도입되는 제품은 해당 제조소에서 이미 승인받은 제품과 같은 제품군이나 치료군에 해당되며, 동일한 충전 공정/설비를 사용한다.

## 근거자료

1. 제조와 시험에 관여하는 예정 생산시설의 명칭, 주소, 책임자
2. GMP 실시상황 평가에 필요한 자료
3. 제조공정 부분 정보 개정이나 신청문서 제출(시설 변경 이외)에 따라 최종제품 제조공정 개요 부분이 변경되지 않았다는 확인 자료
4. 승인받은 공정과 다른 경우에 제조공정에 대한 비교 설명, 중요 제조공정 단계와 반제품에 대해 실시하는 관리 관련 정보
5. 공정 밸리데이션 보고서. 관련이 있다면 자료에 시설 간 수송을 포함한다.
6. 최소 3 로트의 상업적 생산 규모 변경 전·후 최종제품 배치에 대해 실시한 공정관리와 출하승인 시험결과(정량적 자료)를 비교표 형식으로 정리한 자료(배치 정보 포함). 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 실시간/실제 온도 조건에서 최소 6개월 시험한 안정성 자료를 제출하며, 안정성시험 로트의 과거 시험결과도 인정된다. 과학적으로 타당성이 있는 경우에는, 여러 함량 제품, 용기 크기, 충전량에 대하여 브래케팅 방법을 인정할 수 있다.
7. 변경 조건에서 최소 3 로트의 상업적 생산 규모의 최종제품 배치를 생산하고 실시간/실제 온도 조건에서 보관하며, 제조업체가 특성 평가를 하여 정한 안정성을 보여주는 주요 항목들에 대한 시험결과를 변경 전·후로 비교한 자료. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성시험 로트의 과거 시험결과도 인정된다. 달리 타당성을 증명할 수 없으면, 최소 6개월 동안 시험한 자료를 제출한다. 또한 제조업체는 정상 보관조건에서 최종제품의 전체 유효기간/보관기간을 확인하는 실시간 안정성시험을 실시하고 이 장기 안정성시험을 진행하는 동안에 문제가 발생하면 국가규제기관에 보고하겠다고 약속해야 한다. 타당한 이유가 있고 국가규제기관이 동의하는 경우에는, 안정성시험을 위해 매트릭스 방법, 브래케팅 방법, 더 적은 생산 규모로 생산한 배치, 3개 이하 배치, 강제 분해 또는 가속 온도 조건의 사용 등을 인정할 수 있다.
8. 예정 조제/충전 시설이 동등하다는 근거

| 변경 내용  | 조건  | 근거자료   | 구분 |
|--|-----|--------|----|
| <b>20. 최종제품 제조공정 변경</b>  |     |        |    |
| a. 조제/충전 단계의 제조공정 생산 규모 업  | 1-4 | 1-6    | 보통 |
| b. 설비 추가 또는 교체(예: 조제/탱크, 필터 하우징, 충전 라인과 헤드, 동결건조기)   | 없음  | 1-8    | 보통 |
|  | 5   | 2, 7-9 | 경미 |
| c. 제조공정의 생산 규모 축소 또는 승인받은 생산 규모 범위 이내의 새로운 생산 규모 추가  | 1-4 | 1, 4   | 경미 |
| d. 새로운 단계 추가(예: 여과)  | 3   | 1-6    | 보통 |
| <b>조건</b><br>1. 예정 생산 규모에서 승인받은 것과 유사/동등한 설비를 사용한다.<br>주: 설비 크기 변경은 유사/동등한 설비를 사용하는 것으로 간주되지 않는다.<br>2. 제조공정이나 공정관리 변경은 배치 규모의 변경에 의한 것이다(예: 동일한 조제, 동일한 관리 기준, 동일한 SOP 사용).<br>3. 안정성 문제나 제조 시에 반복적으로 발생하는 문제로 인해 추진되는 변경이 아니다.<br>4. 최종제품 멸균방법의 원리는 변경되지 않는다.<br>5. 동등한 설비로 교체, “LFL(like for like)”로 간주되는 변경이다(즉, 제품 접촉 재질, 설비 크기, 운전 원리 측면에서 동등).  |     |        |    |
| <b>근거자료</b><br>1. 승인받은 공정과 다른 경우에 제조공정에 대한 설명, 중요 제조공정 단계와 반제품에 대해 실시하는 관리 관련 정보<br>2. 해당되는 경우에 공정관리 시험 정보<br>3. 공정 밸리데이션 보고서(예: 배치 충전 시험)<br>4. 최소 3 로트의 상업적 생산 규모 변경 전·후 최종제품 배치에 대해 실시한 공정관리와 출하승인 시험결과(정량적 자료)를 비교표 형식으로 정리한 자료(배치 정보 포함). 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성시험 로트의 과거 시험결과도 인정된다. 과학적으로 타당성이 있는 경우에는, 여러 함량 제품, 용기 크기, 충전량에 대하여 브래케팅 방법을 인정할 수 있다.<br>5. 변경 조건에서 최소 3 로트의 상업적 생산 규모의 항원 배치를 생산하고 실시간/실제 온도 조건에서 보관하며, 제조업체가 특성 평가를 하여 정한 안정성을 보여주는 주요 항목들에 대한 시험결과를 변경 전·후로 비교한 자료. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성시험 로트의 과거 |     |        |    |

시험결과도 인정된다. 달리 타당성을 증명할 수 없으면, 최소 3개월 동안 시험한 자료를 제출한다. 또한 제조업체는 정상 보관조건에서 최종제품의 전체 유효기간/보관기간을 확인하는 실시간 안정성시험을 실시하고 이 장기 안정성시험을 진행하는 동안에 문제가 발생하면 국가규제기관에 보고하겠다고 약속해야 한다. 타당한 이유가 있고 국가규제기관이 동의하는 경우에는, 안정성시험을 위해 매트릭스 방법, 브래케팅 방법, 더 적은 생산 규모로 생산한 배치, 3개 이하 배치, 강제 분해 또는 가속 온도 조건의 사용 등을 인정할 수 있다.

6. 해당하는 경우, 유출물/추출물 정보
7. 신규 설비에 관한 정보와 새로운 설비와 교체 대상 설비의 운전 원리와 규격과 관련해 유사점과 차이점 비교 정보
8. 설비 재적격성 평가 또는 변경에 따른 재적격성 평가 정보
9. 해당하는 경우, 설비의 유사성/동등성에 대한 판단 근거

| 변경 내용  | 조건         | 근거자료          | 구분 |
|--|------------|---------------|----|
| <b>21. 반제품 또는 제조공정 시의 공정관리(공정 검사/허용 기준) 변경</b> |            |               |    |
| a. 공정관리 기준 좁힘                                  | 2, 3, 5    | 1, 5          | 경미 |
| b. 새로운 공정관리 항목/기준 추가                           | 2, 3, 6, 7 | 1-6, 8        | 경미 |
| c. 중요하지 않은 공정관리 시험항목 삭제                        | 2-4        | 1, 5, 7       | 경미 |
| d. 승인받은 공정관리 기준 확대                             | 없음         | 1-6, 8, 9     | 중요 |
|  | 1-3        | 1, 5, 6, 8, 9 | 보통 |
| e. 최종제품의 전반적인 품질에 중요한 영향을 미칠 수 있는 공정관리 시험항목 삭제 | 없음         | 1, 5, 6, 8    | 중요 |
| f. 안전성 또는 품질 문제로 인한 공정관리 시험항목 추가나 교체           | 없음         | 1-6, 8        | 보통 |

#### 조건

1. 최종제품 규격 변경이 승인받은 범위 이내이다.
2. 최종제품의 불순물 프로파일이 승인받은 범위 이상으로 변경되지 않는다.
3. 안정성 문제나 제조 시에 반복적으로 발생하는 문제로 인해 야기되는 변경이 아니다.
4. 중요 특성 항목(예: 함량, 불순물, 중요 물리적 특성, 미생물 순도)과 관련된 시험이 아니다.
5. 시험절차는 동일하거나 시험절차 변경이 경미하다.
6. 새로운 시험방법은 새로운 비표준 기술 또는 새로운 방식의 표준 기술은 해당되지 않는다(식약처장이 인정하는 공정서 및 의약품집의 미생물학적 시험방법은 제외).

## 근거자료

1. 예정 항원의 중간 제품과 중요 제조공정 단계에서 실시하는 공정관리에 관한 개정 정보
2. 개정된 최종제품 규격(변경되는 경우)
3. 분석방법 문서 사본 또는 요약 정보(새로운 분석절차를 사용하는 경우)
4. 밸리데이션 보고서(새로운 분석절차를 사용하는 경우)
5. 변경 전·후 공정관리 항목/기준 비교표 또는 설명(해당되는 경우)
6. 변경 전·후 1개 상업적 생산 규모 최종제품 배치에 대해 실시한 공정관리와 출하승인 시험결과(정량적 자료)를 비교표 형식으로 정리한 자료(배치 정보 포함). 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 시험결과를 활용할 수 있다.
7. 해당 특성 요소가 중요하지 않음을 보여주는 타당성 평가/위험 평가 자료
8. 새로운 공정관리 시험항목과 기준의 타당성 증명 자료
9. 변경 조건에서 최소 3 로트의 상업적 생산 규모의 항원 배치를 생산하고 실시간/실제 온도 조건에서 보관하며, 제조업체가 특성 평가를 하여 정한 안정성을 보여주는 주요 항목들에 대한 시험결과를 변경 전·후로 비교한 자료. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성시험 로트의 과거 시험결과도 인정된다. 달리 타당성을 증명할 수 없으면, 최소 3개월 동안 시험한 자료를 제출한다. 또한 제조업체는 정상 보관조건에서 최종제품의 전체 유효기간/보관기간을 확인하는 실시간 안정성시험을 실시하고 이 장기 안정성시험을 진행하는 동안에 문제가 발생하면 국가규제기관에 보고하겠다고 약속해야 한다. 타당한 이유가 있고 국가규제기관이 동의하는 경우에는, 안정성시험을 위해 매트릭스 방법, 브래케팅 방법, 더 적은 생산 규모로 생산한 배치, 3개 이하 배치, 강제 분해 또는 가속 온도 조건의 사용 등을 인정할 수 있다.

| 변경 내용  | 조건   | 근거자료 | 구분 |
|--|------|------|----|
| <b>22. 첨가제 규격 변경</b><br>주: 이 변경에는 면역보조제는 포함되지 않는다. 자세한 사항은 면역보조제 해당 변경을 참조한다(변경 16과 17). |      |      |    |
| a. 시험항목 삭제   | 5, 8 | 1, 3 | 경미 |
| b. 시험항목 추가   | 4    | 1-3  | 경미 |
| c. 분석절차 교체   | 1-3  | 1, 2 | 경미 |
| d. 승인받은 분석절차의 경미 변경  | 없음   | 1, 2 | 경미 |
| e. 자체 시험절차에서 공식적으로 인정되는 공정서 분석방법으로 변경  | 없음   | 1, 2 | 경미 |

|             |            |      |    |
|-------------|------------|------|----|
| f. 허용 기준 확대 | 없음         | 1, 3 | 보통 |
| g. 허용 기준 좁힘 | 3, 4, 6, 7 | 1    | 경미 |

#### 조건

1. 시험방법 밸리데이션을 통해 예정 분석절차가 적어도 승인받은 분석절차와 동등함이 증명되었다.
2. 새로운 분석절차가 정밀성, 정확성, 특이성, 민감성을 유지하거나 더욱 강화된 것이다.
3. 승인받은 허용 기준 범위 이내의 변경이거나, 첨가제에 대한 새로운 약전 규격을 반영한 변경이다.
4. 잔류용매 허용 기준은 인정 또는 승인된 허용 범위 이내이다(예; 클래스 3 잔류용매에 대한 ICH 기준 또는 약전 기준 이내).
5. 삭제된 시험이 남은 시험항목과 비교하여 중복되는 것으로 증명되었거나 더 이상 약전 기준이 아니다.
6. 시험절차는 동일하거나 시험절차 변경이 경미하다.
7. 제조 시에 예상치 못한 문제가 발생하여 추진하는 변경이 아니다(예; 적격성 평가가 되지 않은 새로운 불순물 발생, 총 불순물 기준 변경).
8. 대체 분석방법은 이미 해당 규격의 항목에 대해 승인받은 것이고, 경미 변경 문서 제출을 통해 추가되지 않았다.

#### 근거자료

1. 개정한 첨가제 규격 문서
2. 자체 분석절차를 사용하고 인정되는 공정서 기준을 주장하는 경우, 자체 방법과 공정서 방법 사이의 동등성 평가 결과
3. 예정 첨가제 규격의 타당성(예; 최종제품 성능에 미칠 영향과 첨가제 관리 적합성 증명)

| 변경 내용   | 조건   | 근거자료       | 구분 |
|---|------|------------|----|
| 23. 식물 또는 합성 유래의 TSE 또는 바이러스 위험 가능성이 있는 인체 또는 동물 유래 첨가제의 출처 변경                | 없음   | 2-7        | 중요 |
| 24. TSE 위험이 있는 유래(예; 동물)에서 식물 또는 합성 유래로 변경                                    | 없음   | 1, 3, 5, 6 | 보통 |
| 25. TSE 위험 유래에서 다른 TSE 위험 유래로 첨가제의 유래 변경                                      | 5, 6 | 2-7        | 경미 |
| 26. 생물학적 첨가제 제조방법 변경<br>주: 이 변경에는 번역보조제는 포함되지 않는다. 자세한 사항은 번역보조제 해당 변경을 참조한다. | 없음   | 2-7        | 중요 |
|   | 2    | 2-7        | 보통 |
|   | 1, 2 | 2-7        | 경미 |

|  |         |           |    |
|--|---------|-----------|----|
| 27. 혈장 유래 첨가제(예; 사람 혈청 알부민) 공급업체 변경  | 없음      | 3-8       | 중요 |
|  | 3, 4    | 5, 6, 9   | 보통 |
| 28. 비생물학적 유래 또는 생물학적 유래 첨가제 공급업체 변경(혈장 유래 첨가제 제외)<br>주: 이 변경에는 면역보조제는 포함되지 않는다. 자세한 사항은 면역보조제 해당 변경을 참조한다(변경 16과 17).  | 없음      | 2, 3, 5-7 | 보통 |
|  | 1, 5, 6 | 3         | 경미 |
| <b>조건</b><br>1. 첨가제 또는 최종제품 규격이 승인받은 범위 이상으로 변경되지 않는다.<br>2. 사람 혈장 유래 첨가제와 관련된 변경이 아니다.<br>3. 새로운 공급업체의 사람 혈장 유래 첨가제가 승인받은 의약품이고 국가규제기관에서 최종 승인받은 이후에 신규 첨가제 공급업체가 제조 변경을 추진하지 않았다.<br>4. 첨가제가 활성 성분의 구조에 영향을 미치지 않는다.<br>5. TSE 위험 부분이 TSE 적합성 증명서에 설명되어 있고, 앞서 승인받은 것과 비교하여 TSE 위험이 동일하거나 더 낮다.<br>6. 신규 첨가제에 대하여 바이러스 안전성 자료에 대한 평가가 필요하지 않다.   |         |           |    |
| <b>근거자료</b><br>1. 첨가제가 전적으로 식물성 또는 합성 유래라는 첨가제 제조업체의 증명서<br>2. 첨가제 출처(예; 동물 종, 원산지)와 TSE 위험 최소화를 위한 공정 단계 정보<br>3. 승인받은 첨가제와 비교하여 예정 첨가제의 불순물 프로파일과 물리화학적 특성이 동등함을 증명하는 정보<br>4. 제조공정에 대한 설명, 예정 첨가제의 반제품과 중요 제조공정 단계에 대해 실시하는 관리 관련 정보<br>5. 최소 3 로트의 상업적 첨가제 배치의 시험결과(정량적 자료)를 비교표 형식으로 정리한 자료(배치 정보 포함)<br>6. 변경 조건에서 최소 3 로트의 상업적 생산 규모의 항원 배치를 생산하고 실시간/실제 온도 조건에서 보관하며, 제조업체가 특성 평가를 하여 정한 안정성을 보여주는 주요 항목들에 대한 시험결과를 변경 전·후로 비교한 자료. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성시험 로트의 과거 시험 결과도 인정된다. 달리 타당성을 증명할 수 없으면, 최소 3개월 동안 시험한 자료를 제출한다. 또한 제조업체는 정상 보관조건에서 최종제품의 전체 유효기간/보관기간을 확인하는 실시간 안정성시험을 실시하고 이 장기 안정성시험을 진행하는 동안에 문제가 발생하면 국가규제기관에 보고하겠다고 약속해야 한다. |         |           |    |

|  |
|--|
| <p>타당한 이유가 있고 국가규제기관이 동의하는 경우에는, 안정성시험을 위해 매트릭스 방법, 브래케팅 방법, 더 적은 생산 규모로 생산한 배치, 3개 이하 배치, 강제 분해 시험 또는 가속 온도 조건의 사용 등을 인정할 수 있다.</p> <p>7. 필요한 경우에 바이러스 안전성 문서를 포함하여, 외래성 인자 오염 가능성 관련 위험 평가 정보(예; 바이러스 제거 시험 및 BSE/TSE 위험에 대한 영향)</p> <p>8. 예정 사람 혈장 유래 첨가제의 사용을 뒷받침하는 임상 안전성 자료와 전체 제조 자료</p> <p>9. 현재 승인받은 해당 의약품과 비교하여, 혈장 유래 첨가제에 대해 어떤 변경도 하지 않았다는 공급업체의 증명서</p> |
|--|

| 변경 내용   | 조건  | 근거자료    | 구분 |
|---|-----|---------|----|
| 29. 일차 용기 마개 시스템 변경(예; 새로운 코팅제, 접착제, 마개, 유리 종류)   | 없음  | 1-7     | 보통 |
|   | 1-3 | 3       | 경미 |
| 30. 제품 접촉 재질 변경은 없이, 재사용 용기에서 일회용 용기로 변경(예; 재사용 펜에서 일회용 펜으로 변경)   | 없음  | 1, 3, 6 | 보통 |
| 31. 용기 마개 시스템 삭제<br>주: 용기 마개 시스템 삭제 사실을 국가규제기관에 보고하고, 제품 표시 정보도 적절하게 개정한다.  | 없음  | 1       | 경미 |
| <b>조건</b><br>1. 용기 마개 시스템의 유형이나 재질은 변경되지 않는다.<br>2. 용기 마개 시스템의 크기나 형태는 변경되지 않는다.<br>3. 용기의 품질을 개선하기 위한 변경이며, 제품 접촉 재질은 변하지 않는다(예; 내부 크기는 변하지 않고, 유리 바이알의 두께 증가).  |     |         |    |
| <b>근거자료</b><br>1. 적절한 경우에 개정된 제품 표시 정보<br>2. 무균 제품인 경우에 공정 밸리데이션 보고서 또는 동등성 근거 제시. 이차 기능성 용기 마개 시스템인 경우에 밸리데이션 보고서<br>3. 예정 용기 마개 시스템에 관한 정보(예; 개요, 일차/이차 포장 자재 재질, 성능 규격)<br>4. 보호성(누출이 없음), 바람직하지 않은 성분의 유출 없음, 제품과의 적합성을 입증하는 결과와 독성/생물학적 반응성 시험결과<br>5. 변경 전·후 최소 연속 3 로트의 상업적 생산 규모 최종제품 배치에 대해 실시한 공정관리와 출하승인 시험결과(정량적 자료)를 비교표 형식으로 정리한 자료. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 시험결과를 활용할 수 있다. 과학적으로 타당한 이유가 있는 경우에는, 여러 함량 제품, 용기 |     |         |    |



|  |
|--|
| 크기, 충전량에 대해 브래케팅 방법을 인정할 수 있다.   |
| 6. 변경 조건에서 최소 3 로트의 상업적 생산 규모의 항원 배치를 생산하고 실시간/실제 온도 조건에서 보관하며, 제조업체가 특성 평가를 하여 정한 안정성을 보여주는 주요 항목들에 대한 시험결과를 변경 전·후로 비교한 자료. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성시험 로트의 과거 시험결과도 인정된다. 달리 타당성을 증명할 수 없으면, 최소 3개월 동안 시험한 자료를 제출한다. 또한 제조업체는 정상 보관조건에서 최종제품의 전체 유효기간/보관기간을 확인하는 실시간 안정성시험을 실시하고 이 장기 안정성시험을 진행하는 동안에 문제가 발생하면 국가규제기관에 보고하겠다고 약속해야 한다. 타당한 이유가 있고 국가규제기관이 동의하는 경우에는, 안정성시험을 위해 매트릭스 방법, 브래케팅 방법, 더 적은 생산 규모로 생산한 배치, 3개 이하 배치, 강제 분해 또는 가속 온도 조건의 사용 등을 인정할 수 있다. |
| 7. 예정 용기 마개 시스템이 관련 특성에 비추어 적합함을 증명하는 정보[예; 최근 배치 충전 시험결과, 운송 또는 상호작용 시험결과(단백질 완전성 보존 및 무균 제품의 무균성 유지 증명), 다회 투여 제품의 무균성 유지, 사용자 시험]   |

| 변경 내용   | 조건   | 근거자료 | 구분 |
|---|------|------|----|
| <b>32. 일차 용기 마개 시스템 공급업체 변경</b>   |      |      |    |
| a. 공급업체 교체 또는 추가  | 없음   | 1-3  | 경미 |
|   | 1, 2 | 4-5  | 경미 |
| b. 공급업체 삭제  | 없음   | 없음   | 경미 |
| <b>조건</b>   |      |      |    |
| 1. 용기 마개 시스템의 유형, 재질, 형태, 크기 또는 무균 용기 마개 시스템의 멸균 공정은 변경되지 않는다.  |      |      |    |
| 2. 용기 마개 시스템의 규격이 승인받은 허용 범위 이상으로 변경되지 않는다.   |      |      |    |
| <b>근거자료</b>   |      |      |    |
| 1. 예정 용기 마개 시스템과 공급업체에 대한 정보(예; 성적서, 개요, 일차 포장 자재 재질, 규격)   |      |      |    |
| 2. 용기 마개 시스템의 적합성 증명 자료(예; 유출물/추출물 시험)  |      |      |    |
| 3. 변경 조건에서 최소 3 로트의 상업적 생산 규모의 항원 배치를 생산하고 실시간/실제 온도 조건에서 보관하며, 제조업체가 특성 평가를 하여 정한 안정성을 보여주는 주요 항목들에 대한 시험결과를 변경 전·후로 비교한 자료. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성시험 로트의 과거 시험결과도 인정된다. 달리 타당성을 증명할 수 없으면, 최소 3개월 동안 시험한 자료를 제출한다. 또한 제조업체는 정상 보관조건에서 최종제품의 전체 유효기간/ |      |      |    |

보관기간을 확인하는 실시간 안정성시험을 실시하고 이 장기 안정성시험을 진행하는 동안에 문제가 발생하면 국가규제기관에 보고하겠다고 약속해야 한다. 타당한 이유가 있고 국가규제기관이 동의하는 경우에는, 안정성시험을 위해 매트릭스 방법, 브래케팅 방법, 더 적은 생산 규모로 생산한 배치, 3개 이하 배치, 강제 분해 시험 또는 가속 온도 조건의 사용 등을 인정할 수 있다.

4. 용기 마개 시스템에 변경이 없다는 MA 보유자의 증명서
5. 승인받은 용기와 새로운 공급업체가 제공한 용기의 배치 분석 비교 자료

| 변경 내용  | 조건   | 근거자료 | 구분 |
|--|------|------|----|
| <b>33. 일차 용기 또는 기능성 이차 용기의 규격 변경</b>   |      |      |    |
| a. 시험항목 삭제   | 1, 2 | 1, 2 | 경미 |
| b. 시험항목 추가   | 3    | 1, 2 | 경미 |
| c. 시험방법 대체(replacement)  | 6, 7 | 1-3  | 경미 |
| d. 시험방법의 경미한 변경  | 4-7  | 1-3  | 경미 |
| e. 허용 기준 확대  | 없음   | 1, 2 | 보통 |
| f. 허용 기준 강화  | 8    | 1    | 경미 |
| <b>조건</b><br>1. 삭제된 시험이 남은 시험항목과 비교하여 중복되는 것으로 증명되었거나 더 이상 약전 기준이 아니다.<br>2. 규격 변경이 용기 마개의 기능적 특성에 영향을 미치지 않거나, 최종제품의 성능에 영향을 미치지 않는다.<br>3. 안정성 문제나 제조 시에 반복적으로 발생하는 문제로 인해 야기되는 변경이 아니다.<br>4. 허용 기준이 승인받은 범위 이상으로 변경되지 않는다.<br>5. 새로운 분석절차는 종류가 동일하다.<br>6. 시험방법 밸리데이션을 통해 새로운 분석절차나 변경 분석절차가 적어도 승인받은 분석절차와 동등함이 증명되었다.<br>7. 새로운 또는 변형된 분석절차가 정밀성, 정확성, 특이성, 민감성을 유지하거나 더욱 강화된 것이다.<br>8. 승인받은 허용 기준 범위 이내의 변경이거나, 포장 자재에 대한 새로운 약전 규격을 반영한 변경이다. |      |      |    |
| <b>근거자료</b><br>1. 일차 또는 기능성 이차 용기 마개 시스템의 변경 후 규격서<br>2. 일차 용기 마개 자재 규격의 변경 근거<br>3. 시험방법이 기재된 자료, 해당하는 경우에는 시험방법 밸리데이션 자료   |      |      |    |

### 3. WHO 추천 균주 변경 : 인플루엔자백신

| 변경 내용   | 조건 | 근거자료 | 구분 |
|---|----|------|----|
| 34. 현재 허가된 인플루엔자백신의 해당 연도 WHO 추천 균주로의 변경  | -  | 1-13 | 보통 |
| <p><b>근거자료</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 원료 관리 중 시드 바이러스의 기원, 계대수 정보, 제조 정보, 시험방법, 시험결과에 관한 자료</li> <li>2. 배양 및 정제공정을 포함한 주요 공정 및 중간체 관리 자료</li> <li>3. 원액의 공정 밸리데이션 및 평가 자료(주요 공정 밸리데이션 자료로 불활화 검증 및 바이러스 분할 효율 자료 등 포함)</li> <li>4. 원액의 특성 자료(물리화학적 특징, 생물학적 활성, 순도, 불순물, 오염물질 등과 관련하여 변경 전·후 항원의 동등성 등)</li> <li>5. 원액의 기준 및 시험방법에 관한 자료(필요 시)</li> <li>6. 변경된 표준 항원과 표준 항체에 대한 정보를 포함한 원액에 대한 헤마글루티닌 함량 시험방법 밸리데이션 자료</li> <li>7. 원액의 품질관리에 관한 자료(변경 전 시드 바이러스로 제조한 원액 자료 포함)</li> <li>8. 원액의 안정성 자료</li> <li>9. 완제의약품의 원료약품 및 그 분량에 관한 자료</li> <li>10. 완제의약품의 제제 개발, 배치 조성, 기준에 관한 자료(필요 시)</li> <li>11. 최종원액 또는 완제의약품의 헤마글루티닌 함량 시험방법 밸리데이션 자료</li> <li>12. 완제의약품의 안정성 자료</li> <li>13. 완제의약품의 안정성시험 계획서</li> </ol> <p>주: 6, 7은 품목변경허가 신청 후 제출 가능, 8, 11, 12는 경우에 따라 마지막 생산 연도의 자료(8, 12는 자료 부족 시 그 전년도 자료 포함)로 갈음 가능하다.</p> |    |      |    |

[별첨 2] 유전자재조합의약품 제조방법 변경 시 근거자료 요건

1. 원료의약품

1) 제조

| 변경 내용   | 조건  | 근거자료 | 구분 |
|---|-----|------|----|
| <b>1. 원료의약품 제조소 추가/변경</b>   |     |      |    |
| a. 원료의약품 또는 중간 제품의 제조소 변경 또는 추가   | 없음  | 1-7  | 중요 |
|   | 1-3 | 1-6  | 보통 |
| b. 원료의약품의 중간 제품 또는 벌크 원료약품의 제조소 또는 제조자 삭제   | 4   | 2    | 경미 |
| <b>조건</b><br>1. 새로운 제조 시설/지역이 생물의약품에 대하여 승인받은 원료의약품 제조시설 이다.<br>2. 제조원 추가/변경에 따른 제조공정이나 관리 절차의 변경이 경미한 변경 수준이다.<br>3. 새로운 제조 시설/지역이 현재 허가받은 제조원과 동일한 QA/QC의 감독 아래 있다.<br>4. 삭제 대상 시설과 동일한 업무를 수행하며 이미 허가를 받은 제조소/제조업체가 최소 1개는 그대로 있어야 한다.   |     |      |    |
| <b>근거자료</b><br>1. GMP 실시상황 평가에 필요한 자료<br>2. 제조소의 명칭, 주소, 책임<br>3. 공정 밸리데이션 결과<br>4. 변경 전·후 최소 3 배치 이상 원료의약품의 동등성 평가 결과(예; 이화학적 특성, 생물학적 활성, 순도와 불순물[비교 가혹(forced degradation), 오염물질 등]. 품질 데이터만으로 동등성을 증명하는데 충분하지 않으면, 비임상/임상시험이 필요할 수 있다.<br>5. 변경 전·후 최소 3개 연속 상업적 생산 규모 원료의약품 배치에 대해 실시한 공정관리와 출하승인 시험결과(정량적 데이터)를 비교표 형식으로 제출한다(관련 배치에 관한 정보 포함). 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 시험결과를 활용할 수도 있다.<br>6. 변경 조건에서 최소 3개 상업적 생산 규모로 생산된 원료의약품 배치에 대하여 최소 6개월 이상의 장기보존 안정성시험 결과 및 장기보존 안정성시험 계획서. 다만, 특성분석 및 안정성시험 결과에서 제품의 안정성이 입증된 경우(새로운 제품관련 불순물이 관찰되지 않았고, 생물학적 활성 등이 안정한 경우 등)에는 최소 3개월 이상의 장기보존 안정성시험 결과를 제출할 수 있다.<br>7. 필요한 경우, 최소 3개 상업적 생산 규모로 생산된 원료의약품 배치에 대하여 최소 3개월 동안 가속 및/또는 가혹 조건에서 보관하며, 중요 안정성 특성 항목의 시험결과를 변경 전·후로 비교한 자료. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 |     |      |    |

동시에 생산할 필요는 없다. 안정성시험 배치의 과거 시험결과도 인정된다.

| 변경 내용   | 조건  | 근거자료 | 구분 |
|---|-----|------|----|
| <b>2. 세포은행 추가/변경</b>  |     |      |    |
| a. 새로운 MCB의 생산  | 없음  | 1-6  | 중요 |
| b. MCB를 새로운 배양 배지로 적응   | 없음  | 1-6  | 중요 |
| c. 새로운 WCB의 생산*   | 없음  | 1-6  | 중요 |
| d. WCB를 새로운 배양 배지로 적응   | 없음  | 1-6  | 중요 |
| e. WCB 제조소 변경 또는 추가   | 1-3 | 1-2  | 보통 |
| <b>조건</b><br>1. 사전 승인받은 MCB를 이용하여 새로운 WCB를 생산한다.<br>2. 사전 승인받은 제조방법으로 새로운 WCB를 생산한다.<br>3. 새로운 세포은행이 사전 승인받은 계대수 이내이다.<br>4. 새로운 세포은행 제조소가 기존 제조소와 동일하다.  |     |      |    |
| <b>근거자료</b><br>1. ICH Q5A, Q5D에 따른 세포은행의 적격성 평가<br>2. MCB/WCB 및/또는 EOP(end-of-production) 계대 또는 생산 이후 추가 계대 세포(LIVCA)에 대한 세포은행 특성 평가와 시험 정보<br>3. 변경 전·후 최소 3 배치 이상 원료의약품의 동등성 평가 결과(예; 이화학적 특성, 생물학적 활성, 순도와 불순물[비교 가혹(forced degradation), 오염물질 등]. 품질 데이터만으로 동등성을 증명하는데 충분하지 않으면, 비임상/임상시험이 필요할 수 있다.<br>4. 새로운 세포은행으로 제조한 최소 3개 연속 상업적 생산 규모 원료의약품 배치에 대해 실시한 공정관리와 출하승인 시험결과(정량적 데이터)를 비교표 형식으로 정리(관련 배치에 관한 정보 포함)<br>5. 변경 조건에서 최소 3개 상업적 생산 규모로 생산된 원료의약품 배치에 대하여 최소 6개월 이상의 장기보존 안정성시험 결과 및 장기보존 안정성시험 계획서. 다만, 특성분석 및 안정성시험 결과에서 제품의 안정성이 입증된 경우(새로운 제품관련 불순물이 관찰되지 않았고, 생물학적 활성 등이 안정한 경우 등)에는 최소 3개월 이상의 장기보존 안정성시험 결과를 제출할 수 있다.<br>6. 필요한 경우, 최소 3개 상업적 생산 규모로 생산된 원료의약품 배치에 대하여 최소 3개월 동안 가속 및/또는 가혹 조건에서 보관하며, 중요 안정성 특성 항목의 시험결과를 변경 전·후로 비교한 자료. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성시험 배치의 과거 시험결과도 인정된다. |     |      |    |
| <b>비고</b>   |     |      |    |

\* 사전 승인받은 MCB 및 제조방법을 이용하여 WCB 추가 로트를 생산하는 경우(조건 1~4)에는 자체 변경관리 절차에 따라 근거자료 1~2를 확보한 후 변경사항을 적용한다.

| 변경 내용   | 조건        | 근거자료         | 구분 |
|---|-----------|--------------|----|
| <b>3. 발효 또는 세포배양 공정 변경</b>  |           |              |    |
| a. 중요 변경(원료의약품이나 완제의약품의 품질에 영향을 미칠 가능성이 큰 변경)   | 없음        | 1-9          | 중요 |
| b. 원료의약품이나 완제의약품의 품질에 영향을 미칠 가능성이 보통 수준인 변경   | 1-3       | 1-8          | 보통 |
| c. 원료의약품이나 완제의약품의 품질에 미치는 영향이 최소 수준인 비중요 변경   | 1-5, 7-10 | 1-4, 7       | 경미 |
| <b>4. 정제공정 변경</b>   |           |              |    |
| a. 중요 변경(원료의약품이나 완제의약품의 품질에 영향을 미칠 가능성이 큰 변경)   | 없음        | 1-2, 5-9, 11 | 중요 |
| b. 원료의약품이나 완제의약품의 품질에 영향을 미칠 가능성이 보통 수준인 변경   | 1-3       | 1-2, 5-8, 11 | 보통 |
| c. 원료의약품이나 완제의약품의 품질에 미치는 영향이 최소 수준인 비중요 변경   | 1-4       | 1-2, 7       | 경미 |
| <b>5. 제조공정 규모 변경</b>  |           |              |    |
| a. 세포배양 단계  | 2-3, 9-11 | 2-3, 5-9     | 보통 |
| b. 정제 단계  | 1-2, 4, 6 | 2, 5-9       | 보통 |
| <b>6. 재가공 단계 도입</b>   | 12-13     | 7, 10, 12    | 보통 |
| <b>7. 새로운 중간체 보관 단계 추가 또는 기존인 중간체 보관 단계 변경</b>  | 없음        | 5, 13        | 보통 |
| <b>조건</b><br>1. 변경이 바이러스 클리어런스 데이터나 불활화제의 화학적 특성에 영향을 미치지 않는다.<br>2. 원료의약품 규격이 승인받은 범위 이상으로 변경되지 않는다.<br>3. 원료의약품의 불순물 프로파일의 승인받은 범위 이상으로 변경되지 않는다. |           |              |    |

4. 안정성 문제나 제조 시에 반복적으로 발생하는 문제로 인해 추진되는 변경이 아니다.
5. 변경이 정제공정에 영향을 미치지 않는다.
6. 제조 규모는 공정변수와 원료에 따라 비례적으로 변경된다.
7. 새로운 배양공정(expansion-seed-production)은 허가받은 배양공정과 동일하다.
8. 승인받은 체외 세포 연령은 변화가 없다.
9. 최종제품의 품질, 안전성, 유효성에 영향을 미치지 않을 것으로 예상되는 변경이다.
10. 원료물질(raw material)의 사용 비율에는 변경이 없다(생산 규모는 비례적으로 변경된다).
11. 동일한 바이오리액터를 사용하는 생산 규모 변경이다(즉, 더 큰 바이오리액터를 사용하지 않는다).
12. 밸리데이션 된 공정을 벗어나는 이탈이 반복되어 재가공이 필요한 것이 아니며, 재가공을 추진하게 된 근본 원인이 파악되었다.
13. 제안된 재가공이 제품의 품질에 영향을 주지 않는 것으로 확인되었다.

#### 근거자료

1. 원료의약품 품질에 미치는 영향과 관련하여, 변경의 분류(중요, 보통, 경미)에 관한 타당성
2. 변경 예정 제조공정의 흐름도(공정 및 IPC 포함)와 간략한 설명
3. 변경에 따라 집단 배증 또는 계대배양 횟수가 증가하는 경우 생산 이후 세포 은행의 특성 평가와 시험자료
4. BSE/TSE(bovine spongiform encephalopathy/transmissible spongiform encephalopathy) 인자 위험이 있는 출처(예; 반추동물 유래)에서 확보한 시약으로 제조하거나 확보한 원료의약품인 경우, BSE/TSE 위험이 없다는 정보와 증거(예; 제조업체 명칭, 해당 물질의 유래가 되는 종과 조직, 기원동물의 원산지 국가, 용도, 과거의 사용 경험)
5. 공정 밸리데이션 결과
6. 변경 전·후 최소 3배치 이상 원료의약품의 동등성 평가 결과(예; 이화학적 특성, 생물학적 활성, 순도와 불순물[비교 가속(forced degradation), 오염물질 등]. 품질 데이터만으로 동등성을 증명하는데 충분하지 않으면, 비임상/임상시험이 필요할 수 있다.
7. 변경 전·후 최소 3개 연속 상업적 생산 규모 원료의약품 배치에 대해 실시한 공정관리와 출하승인 시험결과(정량적 데이터)를 비교표 형식으로 제출(관련 배치에 관한 정보 포함). 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 시험결과를 활용할 수 있다. 재가공 단계 도입의 경우에는 상업적 생산 규모를 대표하는 규모로 생산한 배치의 자료를 인정할 수 있다.
8. 변경 조건에서 최소 3개 상업적 생산 규모로 생산된 원료의약품 배치에 대하여

|  |
|--|
| <p>최소 6개월 이상의 장기보존 안정성시험 결과 및 장기보존 안정성시험 계획서. 다만, 특성분석 및 안정성시험 결과에서 제품의 안정성이 입증된 경우(새로운 제품관련 불순물이 관찰되지 않았고, 생물학적 활성 등이 안정한 경우 등)에는 최소 3개월 이상의 장기보존 안정성시험 결과를 제출할 수 있다.</p> <p>9. 필요한 경우, 최소 3개 상업적 생산 규모로 생산된 원료의약품 배치에 대하여 최소 3개월 동안 가속 및/또는 가혹 조건에서 보관하며, 중요 안정성 특성 항목의 시험결과를 변경 전·후로 비교한 자료. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성시험 배치의 과거 시험결과도 인정된다.</p> <p>10. 변경 조건에서 상업적 생산 규모로 생산된 원료의약품 배치에 대하여 장기보존 안정성시험 계획서.</p> <p>11. 외래성 인자 오염 가능성 관련 위험 평가 정보(예; 바이러스 클리어런스 시험에 대한 영향, BSE/TSE 위험)</p> <p>12. 재가공이 원료의약품에 영향을 미치지 않음을 증명하는 데이터로서 재가공 추진의 근본 원인에 대한 데이터, 밸리데이션 데이터(예; 유지시간 연장, 추가적인 기계적 스트레스에 대한 저항성) 등</p> <p>13. 새로운 또는 재평가된 중간체 보관 단계(holding step)가 원료의약품의 품질에 부정적인 영향을 주지 않음을 증명하는 데이터</p> |
|--|

| 변경 내용  | 조건        | 근거자료       | 구분 |
|--|-----------|------------|----|
| <b>8. 원료의약품 제조 시의 공정관리 항목이나 허용 기준 변경</b>   |           |            |    |
| a. 새로운 공정관리 항목/기준 추가   | 1-5       | 1-4, 8     | 경미 |
| b. 승인받은 공정관리 기준 강화   | 1, 3, 5-6 | 1, 4       | 경미 |
| c. 승인받은 공정관리 기준 완화   | 없음        | 1-5, 8     | 보통 |
|  | 1-4       | 1, 4, 6, 8 | 경미 |
| d. 중요하지 않은 공정관리 시험항목 삭제  | 1-4       | 1, 4, 7    | 경미 |
| e. 원료의약품의 전반적인 품질에 중요한 영향을 미칠 수 있는 공정관리 시험항목 삭제  | 없음        | 1, 4-5, 9  | 보통 |
| f. 안전성 또는 품질 문제로 인한 공정관리 시험항목 추가나 교체   | 없음        | 1-5, 8     | 보통 |
| <b>조건</b> <p>1. 원료의약품 규격이 승인받은 범위 이상으로 변경되지 않는다.</p> <p>2. 원료의약품의 불순물 프로파일이 승인받은 범위 이상으로 변경되지 않는다.</p> |           |            |    |



3. 안정성 문제나 제조 시의 재발성 문제로 인해 추진되는 변경이 아니다.
4. 중요 특성 항목(예: 함량, 불순물, 중요 물리적 특성, 미생물 순도)과 관련된 시험이 아니다.
5. 공정관리 규격이 승인받은 범위 이상으로 변경되지 않는다.
6. 시험방법이 동일하다.

#### 근거자료

1. 변경 예정 원료의약품의 중간 제품과 중요 제조공정 단계에서 실시하는 공정관리에 관한 개정 정보
2. 개정된 원료의약품 규격(변경되는 경우)
3. 분석방법 문서 사본 또는 요약 정보(새로운 분석절차를 사용하는 경우)
4. 변경 전·후 공정관리 항목/기준 비교표 또는 설명(해당되는 경우)
5. 변경 전·후 3개 연속 상업적 생산 규모 원료의약품 배치에 대해 실시한 공정관리와 출하승인 시험결과(정량적 데이터)를 비교표 형식으로 제출(관련 배치에 관한 정보 포함). 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 시험결과를 활용할 수 있다.
6. 변경 전·후 1개 상업적 생산 규모 원료의약품 배치에 대해 실시한 공정관리와 출하승인 시험결과(정량적 데이터)를 비교표 형식으로 제출(관련 배치에 관한 정보 포함). 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 시험결과를 활용할 수 있다.
7. 해당 특성 요소가 중요하지 않음을 보여 주는 타당성 평가/위험 평가 자료
8. 새로운 공정관리 시험항목과 기준의 타당성 증명 자료
9. 품질에 중요한 영향을 미칠 수 있는 공정관리 시험항목 삭제의 타당성 증명 자료

## 2) 원료의약품 용기 마개 시스템

| 변경 내용  | 조건 | 근거자료 | 구분 |
|--|----|------|----|
| 9. 원료의약품 보관/운송용 일차 용기 마개 시스템 변경  | 없음 | 1-5  | 중요 |
| 조건<br>해당사항 없음  |    |      |    |
| 근거자료<br>1. 용기 마개 시스템의 적합성을 증명하는 자료(예; 추출물/유출물 시험 등)<br>2. 변경 예정 용기 마개 시스템에 관한 정보를 기술한 허가 문서 관련 부분 개정 자료(예; 일차 포장 자재에 관한 설명, 조성, 재질, 규격)<br>3. 변경 조건에서 여러 용기 배치(예; 서로 다른 3개 배치)를 이용하여 최소 3개 상업적 생산 규모로 생산된 원료의약품 배치에 대하여 최소 6개월 이상의 장기보존 안정성시험 결과 및 장기보존 안정성시험 계획서. 다만, 특성분석 및 안정성시험 결과에서 제품의 안정성이 입증된 경우(새로운 제품관련 불순물이 관찰되지 않았고, 생물학적 활성 등이 안정한 경우 등)에는 최소 3개월 이상의 장기보존 안정성시험 결과를 제출할 수 있다.<br>4. 필요한 경우, 최소 3개 상업적 생산 규모로 생산된 원료의약품 배치에 대하여 최소 3개월 동안 가속 및/또는 가혹 조건에서 보관하며, 중요 안정성 특성 항목의 시험결과를 변경 전·후로 비교한 자료. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성시험 배치의 과거 시험결과도 인정된다.<br>5. 용기 마개 시스템의 변경 전·후 규격 비교표 |    |      |    |

## 2. 완제의약품

### 1) 제조

| 변경 내용   | 조건  | 근거자료             | 구분 |
|---|-----|------------------|----|
| 10. 완제의약품 분량 또는 조성의 변경                        |     |                  |    |
| a. 조성 변경(예; 첨가제의 종류 및/혹은 양, 동결건조 제품의 새로운 희석액) | 없음  | 1-12             | 중요 |
| b. 충전량 변경/추가(동일 조성, 충전량만 다름)                  | 없음  | 1-5, 7-12        | 중요 |
|   | 1-2 | 1, 4-5, 7-11     | 보통 |
|   | 1-3 | 1, 5, 7-8, 10-11 | 경미 |

## 조건

1. 충전 전까지 제조공정의 변경은 없으며 충전 단계 제조공정 변경은 경미한 변경 수준이다.
2. 투여 용량은 변경되지 않는다.
3. 실용량 하한 기준을 유지하면서 충전량을 줄이는 것이다(과충전량 변경).

## 근거자료

1. 제품 표시 정보 개정 자료(해당되는 경우)
2. 새로운 조성 또는 충전량의 동등성을 증명하는 특성 평가 데이터
3. 조성이나 용량이 변경되는 경우에는 제제의 개요와 조성
4. 완제의약품 구성 원료물질에 대한 정보(예; 첨가제 선택, 원료의약품과 첨가제의 조화성, 유출물, 새로운 용기 마개 시스템과의 조화성)
5. 배치 조성 정보, 제조공정과 공정관리, 중요 공정 단계와 반제품 관리, 공정 밸리데이션 결과
6. 새로운 첨가제를 사용하는 경우에 첨가제 관리 정보(예; 규격)
7. 규격, 분석절차(새로운 분석방법을 사용하는 경우), 시험방법 밸리데이션(새로운 분석방법을 사용하는 경우)
8. 최소 3개 연속 상업적 생산 규모 완제의약품 배치에 대해 실시한 공정관리와 출하승인 시험결과(정량적 데이터)를 비교표 형식으로 제출(관련 배치에 관한 정보 포함). 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 시험결과를 활용할 수 있다. 필요한 경우 제품의 주요 특성에 대한 완제의약품 수준에서의 비교분석 자료(제조방법 변경 전·후 3 배치의 물리화학적, 생물학적 성질, 순도 및 불순물 프로파일의 변화를 확인하기 위한 자료, 경향분석 자료 등) 등의 자료
9. 용기 마개 시스템(예; 기본 정보, 재질, 규격 요약)과 유출물/추출물 정보(해당되는 경우)
10. 변경 조건에서 최소 3개 상업적 생산 규모로 생산된 완제의약품 배치에 대하여 최소 6개월 이상의 장기보존 안정성시험 결과 및 장기보존 안정성시험 계획서. 다만, 특성분석 및 안정성시험 결과에서 제품의 안정성이 입증된 경우(새로운 제품관련 불순물이 관찰되지 않았고, 생물학적 활성 등이 안정한 경우 등)에는 최소 3개월 이상의 장기보존 안정성시험 결과를 제출할 수 있다.
11. 필요한 경우, 최소 3개 상업적 생산 규모로 생산된 완제의약품 배치에 대하여 최소 3개월 동안 가속 및/또는 가혹 조건에서 보관하며, 중요 안정성 특성 항목의 시험결과를 변경 전·후로 비교한 자료. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성시험 배치의 과거 시험결과도 인정된다.
12. 근거 비임상/임상 데이터 또는 비임상/임상시험이 필요하지 않은 이유에 대한 타당성 정보

| 변경 내용  | 조건  | 근거자료      | 구분 |
|--|-----|-----------|----|
| <b>11. 완제의약품 제조소 이전 또는 추가</b>  |     |           |    |
| a. 완제의약품 제조소 이전 또는 추가(충전 및 일차 포장 제조소 포함)   | 없음  | 1-7       | 중요 |
| b. 이차 포장 및 라벨링 제조소 이전 또는 추가  | 1-2 | 1-3       | 경미 |
| c. 펜 디바이스 조립 제조소 이전 또는 추가  | 없음  | 1-8       | 중요 |
|  | 1-2 | 1-3, 9-10 | 보통 |
| d. 완제의약품 제조소, 조립 제조소 또는 포장 제조소 삭제  | 없음  | 1         | 경미 |
| <b>조건</b><br>1. 조성, 제조 공정, 의약품 규격은 변경이 없다.<br>2. 용기 마개 시스템과 보관조건은 변경이 없다.  |     |           |    |
| <b>근거자료</b><br>1. 제조와 시험에 관여하는 이전/추가/삭제 예정 생산시설의 명칭, 주소, 책임<br>2. GMP 실시상황 평가에 필요한 자료<br>3. 개정된 제조공정에 대한 자료 또는 신청 문서 제출(시설 변경 이외)에 따라 의약품 제조공정 개요 부분이 변경되지 않았다는 확인 자료<br>4. 승인받은 공정과 다른 경우에 제조 공정에 대한 비교 설명, 중요 제조공정 단계와 반제품에 대해 실시하는 관리 관련 정보<br>5. 공정 밸리데이션 결과<br>6. 변경 전·후 최소 3개 연속 상업적 생산 규모 완제의약품 배치에 대해 실시한 공정관리와 출하승인 시험결과(정량적 데이터)를 비교표 형식으로 제출(관련 배치에 관한 정보 포함). 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 시험결과를 활용할 수 있다.<br>7. 변경 조건에서 최소 3개 상업적 생산 규모로 생산된 완제의약품 배치에 대하여 최소 6개월 이상의 장기보존 안정성시험 결과 및 장기보존 안정성시험 계획서. 다만, 특성분석 및 안정성시험 결과에서 제품의 안정성이 입증된 경우(새로운 제품관련 불순물이 관찰되지 않았고, 생물학적 활성 등이 안정한 경우 등)에는 최소 3개월 이상의 장기보존 안정성시험 결과를 제출할 수 있다.<br>8. 필요한 경우, 최소 3개 상업적 생산 규모로 생산된 완제의약품 배치에 대하여 최소 3개월 동안 가속 및/또는 가혹 조건에서 보관하며, 중요 안정성 특성 항목의 시험결과를 변경 전·후로 비교한 자료. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 |     |           |    |

|   |
|---|
| 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성시험 배치의 과거 시험결과도 인정된다.              |
| 9. 펜 조립이 품질에 미치는 영향 평가 자료(예; 펜 조립 전·후 품질 동등성 시험 결과 등) |
| 10. 변경된 제조원에서 생산된 펜에 대한 기능성 시험 결과(예; 용량 정확도 시험 등)     |

| 변경 내용  | 조건  | 근거자료   | 구분 |
|--|-----|--------|----|
| <b>12. 완제의약품 제조공정 변경</b>   |     |        |    |
| a. 조제/충전 단계의 생산 규모 증가 또는 축소  | 1-4 | 1-7    | 중요 |
| b. 승인받은 생산 규모 범위 이내의 새로운 스케일 추가  | 없음  | 1, 3-6 | 보통 |
|  | 1-5 | 1, 4   | 경미 |
| c. 새로운 단계 추가(예; 여과)  | 3   | 1-7    | 보통 |
| <b>조건</b><br>1. 변경 예정 생산 규모에서 승인받은 것과 동일한 설비를 사용한다(설비 크기 변경은 유사/동등한 설비를 사용하는 것으로 간주되지 않는다.).<br>2. 제조공정이나 공정관리 변경은 배치 규모의 변경에 의한 것이다(예; 동일 조제, 관리, SOP).<br>3. 안정성 문제나 제조 시에 반복적으로 발생하는 문제로 인해 추진되는 변경이 아니다.<br>4. 완제의약품 멸균 방법의 원리는 변경되지 않는다.<br>5. 동결건조 단계와 관련된 변경이 아니다.  |     |        |    |
| <b>근거자료</b><br>1. 승인받은 공정과 다른 경우에 제조공정에 대한 설명, 중요 제조공정 단계와 반제품에 대해 실시하는 관리 관련 정보<br>2. 해당되는 경우에 공정관리 시험 정보<br>3. 공정 밸리데이션 결과(예; 배치 충전 시험)<br>4. 변경 전·후 최소 3개 연속 상업적 생산 규모 완제의약품 배치에 대해 실시한 공정관리와 출하승인 시험결과(정량적 데이터)를 비교표 형식으로 제출(관련 배치에 관한 정보 포함). 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 시험결과를 활용할 수 있다.<br>5. 변경 조건에서 최소 3개 상업적 생산 규모로 생산된 완제의약품 배치에 대하여 최소 6개월 이상의 장기보존 안정성시험 결과 및 장기보존 안정성시험 계획서. 다만, 특성분석 및 안정성시험 결과에서 제품의 안정성이 입증된 경우(새로운 제품관련 불순물이 관찰되지 않았고, 생물학적 활성 등이 안정한 경우 등)에는 최소 3개월 이상의 장기보존 안정성시험 결과를 제출할 수 있다. |     |        |    |

6. 필요한 경우, 최소 3개 상업적 생산 규모로 생산된 완제의약품 배치에 대하여 최소 3개월 동안 가속 및/또는 가속 조건에서 보관하며, 중요 안정성 특성 항목의 시험결과를 변경 전·후로 비교한 자료. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성시험 배치의 과거 시험결과도 인정된다.
7. 해당되는 경우에 유출물/추출물 정보

| 변경 내용   | 조건        | 근거자료       | 구분 |
|---|-----------|------------|----|
| <b>13. 반제품 또는 제조공정 시의 공정관리(공정 검사/허용 기준) 변경</b>  |           |            |    |
| a. 새로운 공정관리 항목/기준 추가  | 1-5       | 1-4, 8     | 경미 |
| b. 승인받은 공정관리 기준 강화  | 1, 3, 5-6 | 1, 4       | 경미 |
| c. 승인받은 공정관리 기준 완화  | 없음        | 1-5, 8     | 보통 |
|   | 1-4       | 1, 4, 6, 8 | 경미 |
| d. 중요하지 않은 공정관리 시험항목 삭제   | 1-4       | 1, 4, 7    | 경미 |
| e. 완제의약품의 전반적인 품질에 중요한 영향을 미칠 수 있는 공정관리 시험항목 삭제   | 없음        | 1, 4-5, 9  | 보통 |
| f. 안전성 또는 품질 문제로 인한 공정관리 시험항목 추가나 교체  | 없음        | 1-5, 8     | 보통 |
| <b>조건</b><br>1. 완제의약품 규격이 승인받은 범위 이상으로 변경되지 않는다.<br>2. 완제의약품의 불순물 프로파일이 승인받은 범위 이상으로 변경되지 않는다.<br>3. 안정성 문제나 제조 시의 재발성 문제로 인해 추진되는 변경이 아니다.<br>4. 중요 특성 항목(예; 함량, 불순물, 중요 물리적 특성, 미생물 순도)과 관련된 시험이 아니다.<br>5. 공정관리 규격이 승인받은 범위 이상으로 변경되지 않는다.<br>6. 시험방법이 동일하다.                             |           |            |    |
| <b>근거자료</b><br>1. 변경 예정 완제의약품의 중간 제품과 중요 제조공정 단계에서 실시하는 공정관리에 관한 개정 정보<br>2. 개정된 완제의약품 규격(변경되는 경우)<br>3. 분석방법 문서 사본 또는 요약 정보(새로운 분석절차를 사용하는 경우)<br>4. 변경 전·후 공정관리 항목/기준 비교표 또는 설명(해당되는 경우)<br>5. 변경 전·후 3개 연속 상업적 생산 규모 완제의약품 배치에 대해 실시한 공정관리와 출하승인 시험결과(정량적 데이터)를 비교표 형식으로 제출(관련 배치에 관한 정보 |           |            |    |

|  |
|--|
| 포함). 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 시험 결과를 활용할 수 있다.   |
| 6. 변경 전·후 1개 상업적 생산 규모 원료의약품 배치에 대해 실시한 공정관리와 출하승인 시험결과(정량적 데이터)를 비교표 형식으로 제출(관련 배치에 관한 정보 포함). 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 시험결과를 활용할 수 있다. |
| 7. 해당 특성 요소가 중요하지 않음을 보여 주는 타당성 평가/위험 평가 자료  |
| 8. 새로운 공정관리 시험항목과 기준의 타당성 증명 자료  |
| 9. 품질에 중요한 영향을 미칠 수 있는 공정관리 시험항목 삭제의 타당성 증명 자료   |

## 2) 완제의약품 용기 마개 시스템

| 변경 내용  | 조건 | 근거자료       | 구분 |
|--|----|------------|----|
| 14. 일차 용기 마개 시스템 변경  | 없음 | 1-8        | 중요 |
|  | 2  | 3, 8       | 경미 |
| 15. 펜 디바이스 변경  | 1  | 1, 3, 9-10 | 보통 |
| 16. 용기 마개 시스템 삭제   | 없음 | 1          | 경미 |
| 조건   |    |            |    |
| 1. 카트리지 제조 변경은 없고 펜 디바이스만 변경되었다.   |    |            |    |
| 2. 변경된 부분이 제품과 접촉하지 않는다.   |    |            |    |
| 근거자료   |    |            |    |
| 1. 적절한 경우에 개정된 제품 표시 정보  |    |            |    |
| 2. 달리 타당성을 증명하지 못하면, 무균 제품인 경우에 공정 밸리데이션 결과. 이차 기능성 용기 마개 시스템인 경우에 밸리데이션 보고서   |    |            |    |
| 3. 변경 예정 용기 마개 시스템에 관한 정보가 기술된 허가 문서의 개정본(예; 개요, 일차/이차 포장 자재 재질, 성능 규격)  |    |            |    |
| 4. 보호성(누출이 없음), 바람직하지 않은 성분의 유출 없음, 제품과 조화성을 증명하는 결과와 독성/생물학적 반응성 시험결과, 용기 마개 시스템의 적합성(예; 추출물/유출물 시험)과 약전 기준 적합을 증명하는 데이터                                      |    |            |    |
| 5. 변경 전·후 최소 3개 연속 상업적 생산 규모 완제의약품 배치에 대해 실시한 공정관리와 출하승인 시험결과(정량적 데이터)를 비교표 형식으로 제출(관련 배치에 관한 정보 포함). 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 시험결과를 활용할 수 있다. |    |            |    |
| 6. 변경 조건에서 최소 3개 상업적 생산 규모로 생산된 완제의약품 배치에 대하여 최소 6개월 이상의 장기보존 안정성시험 결과 및 장기보존 안정성시험 계획서.   |    |            |    |

다만, 특성분석 및 안정성시험 결과에서 제품의 안정성이 입증된 경우(새로운 제품관련 불순물이 관찰되지 않았고, 생물학적 활성 등이 안정한 경우 등)에는 최소 3개월 이상의 장기보존 안정성시험 결과를 제출할 수 있다.

7. 필요한 경우, 최소 3개 상업적 생산 규모로 생산된 완제의약품 배치에 대하여 최소 3개월 동안 가속 및/또는 가혹 조건에서 보관하며, 중요 안정성 특성 항목의 시험결과를 변경 전·후로 비교한 자료. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성시험 배치의 과거 시험결과도 인정된다.
8. 변경 예정 용기 마개 시스템이 관련 특성에 비추어 적합함을 증명하는 정보(예; 최근 배치 충전 시험결과, 무균 제품의 무균성 유지 증명, 다회 투여 제품의 무균성 유지 등)
9. 펜 조립이 품질에 미치는 영향 평가 자료(예; 펜 조립 전·후 품질 동등성 시험 결과 등)
10. 변경된 펜에 대한 기능성 시험 결과(예; 용량 정확도 시험 등)



[별첨 2-1] 유전자재조합의약품 제조방법 기재 예시

| 공정<br>번호 | 공정 명칭                                     | 원료·시약·용매 등 <sup>1)</sup>   | 공정 과정   | 비고   |
|----------|---|--|---|--|
| 1        | 마스터<br>세포은행<br>(MCB)의<br>구축               | a. 생산세포<br>: XX 벡터를 이용하여<br>형질전환된 XX<br>세포<br>b. 배양 배지<br>: XX(FBS/serum (미)<br>포함, pH)<br>c. 동결 배지<br>: XX(FBS/serum (미)<br>포함, pH) | 생산 세포 a를 XX mL b에 접종(세포<br>농도)한 다음 약 XX °C에서 (계대 숫자<br>또는 PDL) 계대배양 하였다. c를<br>이용하여 마스터 세포은행(Lot No.<br>제조일자)이 제조되었으며, XX 용기<br>(크기, 재질)에 XX mL씩 분주 후 XX<br>°C에서 동결하여 액체질소 탱크에<br>보관한다.<br><br>※ MCB의 Lot No. 제조일자, 보관조건<br>기술                                      | 마스터 세포은행의<br>제조자 명칭(소재지) <sup>2)</sup><br>* 세포은행 보관소는<br>제외              |
| 2        | 제조용<br>세포은행<br>(WCB)의<br>제조               | d. 주성분<br>: 공정 1의 MCB<br>e. 사용 배지<br>: XX(FBS/serum (미)<br>포함, pH)<br>f. 동결 배지<br>: XX(FBS/serum (미)<br>포함, pH)                      | MCB 바이알 1개(세포 농도)를 배양<br>용기에 충전된 배지 b 또는 e에<br>접종하여 약 XX °C에서 (계대 숫자 또는<br>PDL) 계대배양 하였다. f를 이용하여<br>제조용 세포은행이 제조 되었으며,<br>액체질소 탱크에 보관한다.   | 제조용 세포은행의<br>제조자 명칭(소재지) <sup>2)</sup>                                   |
| 3        | 종배양 1<br>(Shake<br>flasks 및<br>cell bags) | g. 주성분<br>: 공정 2의 WCB<br>h. 사용 배지<br>: XX(비) 선택 배지],<br>(FBS/serum, pH)  | g 바이알 XX개를 해동, h가 충전된<br>일련의 shake flasks/cell bags를<br>이용하여 XX °C에서 [배양 기간] 동안<br>확대 배양한다.<br><br><배양 크기><br>1) shake flasks<br>XX mL → XX L → XX L<br>2) cell bags<br>XX L → XX L<br><br>※ 배양 크기, 배양 온도, 배양 기간 등<br>주요 제조과정 기술                                    | 제조자 명칭(소재지/<br>공정 XX~XX) <sup>2)</sup><br><br><공정관리 항목/기준> <sup>3)</sup> |
| 4        | 종배양 2<br>(XX L<br>seed<br>bioreactor)     | i. 주성분<br>: 공정 3의 배양물<br>j. 사용 배지<br>: XX(FBS/serum (미)<br>포함, pH)   | i를 j가 충전된 XX L, XX L<br>bioreactor를 이용하여 XX °C에서 [배양<br>기간] 동안 확대 배양한다.<br>- 접종 세포 농도<br>- 최종 세포 농도<br><br><배양 크기><br>1) XX L bioreactor(working vol. XX L)<br>× XX개<br>2) XX L bioreactor(working vol. XX L)<br>× XX개<br><br>※ 배양 온도, scale, 배양 기간 등 주요<br>제조과정 기술 | <공정관리 항목/기준>   |

|    |   |   |   |  |
|----|---|---|---|--|
| 5  | 본배양<br>(XX L<br>production<br>bioreactor) | k. 주성분<br>: 공정 4의 배양물<br>l. 사용 배지<br>: XX(FBS/serum (미)<br>포함, pH)<br>YY(feed 배지),<br>(FBS/serum (미)<br>포함, pH) | k(세포 농도)을 l이 충전된 XX L<br>production bioreactor를 이용하여 XX<br>°C에서 [배양 기간] 동안 배양한다.<br>[배치 추가 조건] 시 YY(feed 배지)를<br>XX 일에 XX L 추가하여 배양한다.<br>- 접종 세포 농도<br>- 최종 세포 농도<br><br><배양 크기><br>XX L single-use 또는 스테인레스 스틸<br>bioreactor(working vol. XX L) × XX 개<br><br>※ 배양 온도, scale, 배양 기간 등 주요<br>제조과정 기술<br>※ 주요 공정변수를 표 양식으로 기재할<br>수 있다. | <공정관리 항목/기준>   |
| 6  | 회수  | m. 주성분<br>: 공정 5의 배양물   | m을 원심분리하여 세포와 세포배양액을<br>분리하여 XX 필터로 여과한다.<br><br>※ 필요한 경우, 중간체 보관<br>용기/조건/기간(예, 1개월 이상) 기술   | 계대한도<br><br><공정관리 항목/기준><br><br>Microbial/바이러스<br>관련 시험    |
| 7  | 정제 1<br>(XX<br>크로마토<br>그래피)               | n. 주성분<br>: 공정 6 산물<br>o. 고정상<br>: [resin 명칭]<br>p. 완충액 :<br>p.1. 평형 완충액 :<br>XX(pH)<br>p.2. 용리 완충액 :<br>XX(pH) | o로 충전한 칼럼(레진 높이, 칼럼<br>부피)을 p.1로 평형시키고, n를 흡착시킨<br>뒤 p.2를 이용하여 XX를 분리한다.<br><br>※ 주요 공정변수를 표 양식으로 기재할<br>수 있다.  | 제조사 명칭(소재지/<br>공정 XX~XX) <sup>2)</sup><br><br><공정관리 항목/기준> |
| 8  | 정제 2<br>(Low pH<br>처리<br>바이러스<br>불활화)     | q. 주성분<br>: 공정 7 산물<br>r. pH 조절제(산성)<br>s. pH 조절제(염기성)  | q에 r를 첨가하여 pH X.X으로 조정한<br>후 XX °C에서 XX 분간 바이러스를<br>불활성화 시킨다. 이후 s를 가하여 pH<br>X.X으로 조정한다.<br><br>※ Low pH 공정 정보   | <공정관리 항목/기준>   |
| 9  | 정제 3<br>(XX<br>크로마토<br>그래피)               | t. 주성분<br>: 공정 8 산물<br>u. 고정상<br>: [resin 명칭]<br>v. 완충액 :<br>v.1. 평형 완충액 :<br>XX(pH)<br>v.2. 용리 완충액 :<br>XX(pH) | u로 충전한 칼럼(레진 높이, 칼럼<br>부피)을 v.1로 평형시키고, t를 흡착시킨<br>뒤 v.2를 이용하여 XX를 분리한다.  | <공정관리 항목/기준>   |
| 10 | 정제 4<br>(바이러스<br>제거 여과)                   | w. 주성분<br>: 공정 9 산물<br>x. 바이러스 제거 필터<br>: [필터 명칭]   | w를 x를 이용하여 여과한다.  | <공정관리 항목/기준>   |

|      |                   |                                    |   |  |
|------|-------------------|------------------------------------|---|--|
| 11   | 한외여과 및 정용여과       | y. 주성분<br>: 공정 10 산물<br>z. 제형화 완충액 | y를 한외여과로 농축한다. 이 농축액을 z로 정용여과한 후 [버퍼 조성], 최종 농도 XX mg/mL가 되도록 조절한다.   | <공정관리 항목/기준>   |
| 12   | 원액(또는 최종원액)의 제조   | a'. 주성분<br>: 공정 11 산물              | a'를 0.22 μm 필터로 여과하여 원액 (농도, pH)을 제조한다. 이 원액은 XX °C에서 XX 개월간 보관 가능하다.   | <p>제조사 명칭(소재지/공정 XX~XX)<sup>2)</sup></p> <p>&lt;보관 용기&gt;<br/>(재질, EP 등 규격)</p> <p>원액의 조성</p> <p>&lt;공정관리 항목/기준&gt;</p> <p>* 항 체 - 약 물 결합체의 경우, 항체의 시험 항목 및 기준 기재</p> <p>* 최 종 원 액 에 서 실 시 간 출 하 승 인 으 로 품 질 관 리 를 수행하는 경우, 해당 시험항목 및 기준 기재</p>          |
| 13   | 무균여과 및 충전 (완제 제조) | b'. 주성분<br>: 공정 12 산물              | <p>b'에 XX(조성)를 가하여 혼합하고, pH를 XX로 조정하고(완제의약품 제조 규모), 0.22 μm 무균 필터(XX 회)로 여과한다. 여과한 액을 XX 용기에 XX mL 충전한다(충전 규모).</p> <p>※ 완제의약품 제조 규모(최종원액, 충전) 기술</p> | <p>제조사 명칭(소재지/공정 XX~XX)<sup>2)</sup></p> <p>&lt;공정관리 항목/기준&gt;</p> <p>*충전 공정에서 실 시 간 출 하 승 인 으 로 품 질 관 리 를 수행하는 경우, 해당 시험항목 및 기준 기재</p> <p>&lt;보관 용기&gt;<br/>직접 용기(재질 및 규격)</p> <p>- 용 기 : 종류(예: 유리 바이알), 재질, (EP 등 규격)</p> <p>- 마 개 : 재질, (EP 등 규격)</p> |
| 13-1 | 펜 조립 (해당하는 경우)    |                                    | 충전된 카트리지를 이용하여 펜을 조립한다.   | <p>제조사 명칭 (소재지)<sup>2)</sup></p> <p>&lt;공정관리 항목/기준&gt;</p>   |
| 13-2 | 동결건조              |                                    | 충전된 바이알을 동결건조 한다.   | <공정관리 항목/기준>   |

|      |                   |  |   |   |
|------|-------------------|--|---|---|
|      | (해당하는 경우)         |  | - 동결건조 조건   |   |
| 13-3 | 육안검사<br>(해당하는 경우) |  | 육안 및/또는 자동화로 100% 육안검사한다.                           | <공정관리 항목/기준>  |
| 14   | 라벨 및 2차 포장        | c'. 주성분 : 공정 13/13'의 바이알/펜 등<br>d'. 첨부물 : 주사용수<br>e'. 첨부물 : 주사침, Safety system, 알코올 솜, 필터, 주입 여과기, 주사기, 트랜스퍼 캐놀라 등(인체 적용 및 비적용을 포함한 모든 첨부물 기재) | c'(바이알, 펜 등)를 d', e'와 함께 박스 포장한다.<br><br>※ 첨부물 등 기재 | 제조사 명칭(소재지) <sup>2)</sup><br><br><공정관리 항목/기준><br><br>첨부용제<br>- 용기 : 종류(예; 유리 바이알), 재질, (EP 등 규격)<br>- 저장방법 및 사용기간 |

1) 각 공정별로 투입·사용되는 모든 원료(시약, 용매 등)의 목적, 명칭 등 기재/배지(및 첨가물) 및 완충액의 조성 기재(별첨으로 기재)

2) 단위공정별로 제조 및 시험에 관한 모든 제조소 또는 시설에 해당하는 제조소의 명칭, 주소(별첨으로 기재)

3) 단위공정별로 수행되는 공정검사의 검사 항목 및 기준 기재

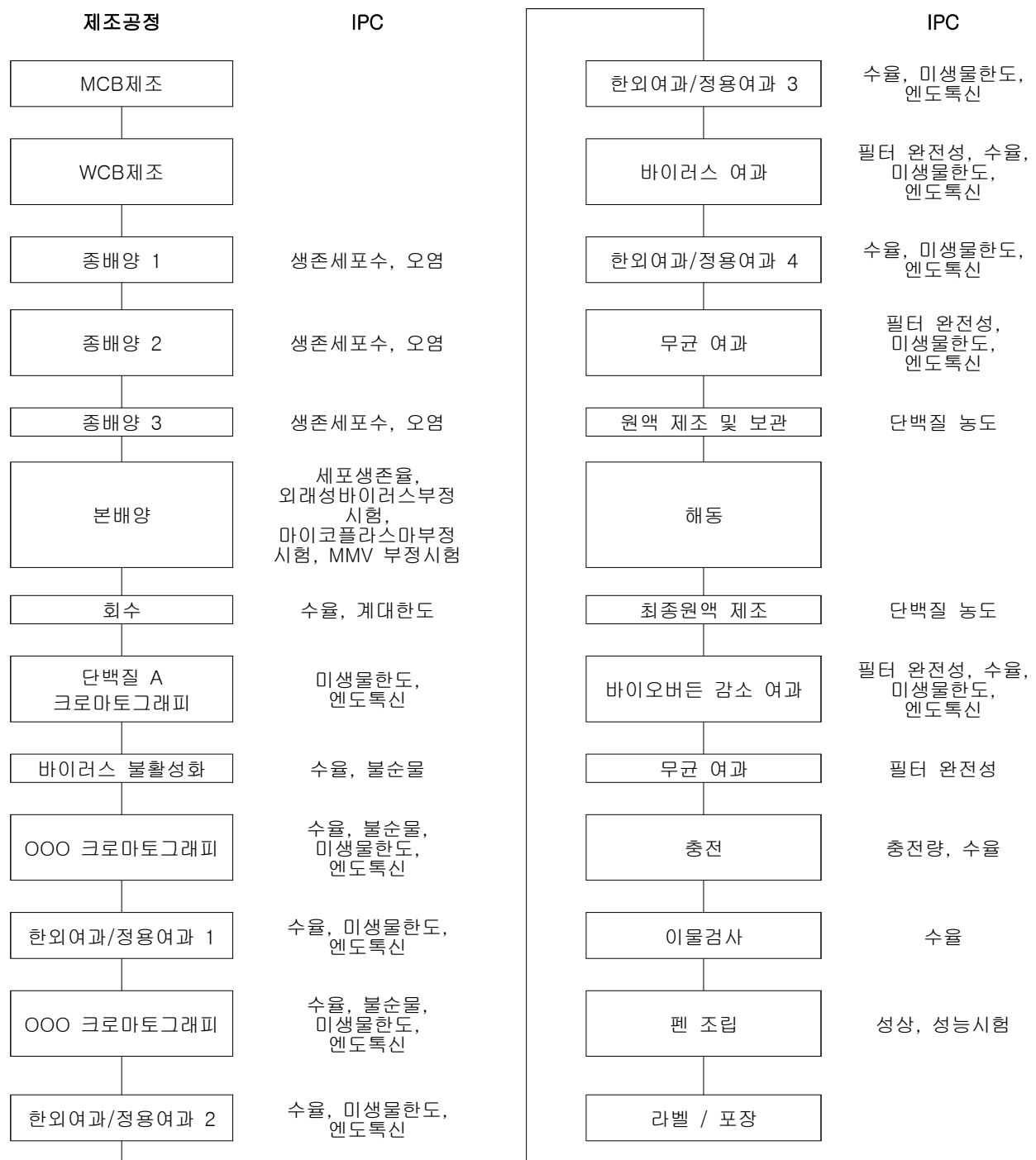
※ 재가공 : 해당되는 경우 재가공 공정 비교란 또는 별첨으로 기재

## [첨부 1] 제조공정 흐름도

※ 배치 정의

- 원료의약품 1 배치는 WCB 바이알 X개로부터 출발하며, XXX L 규모의 배양 회수액 X회가 개별적으로 \*\*\* 단계까지 처리된 후, \*\*\* 단계에서 단일 공정액으로 합쳐져 원료의약품 1 배치로 제조된다.

(X개 바이알 WCB → X개 Bioreactor 본 배양 → X개 배치 원료의약품)



## [첨부 2] 제조소

※ MCB, WCB, 원료, 충전, 라벨 및 포장, 첨부용제, Conjugate(PEG, Linker, ... 등 주성분에 포함되는 Chemical) 제조소 기재(표에 기재한 경우에는 생략 가능)

## [첨부 3] 관련 정보

### 1) 동물유래성분

※ 최종제품이 동물유래성분을 함유하거나 제조과정 중 동물유래성분을 사용하는 경우에는 기원동물 및 사용부위를 기재하여야 하며, 반추동물유래성분의 경우에는 전염성해면상뇌증(TSE) 감염을 방지하기 위한 원료선택(반추동물의 원산국, 반추동물의 연령 등) 또는 처리방법 등을 다음 각 호의 어느 하나와 같이 추가로 기재하여야 한다.

1. [기원동물의 명칭]의 [사용부위]에서 유래된 [동물유래성분]을 함유 또는 사용한다.
2. 전염성해면상뇌증 감염을 방지하기 위하여 [반추동물의 원산국]산 [반추동물의 연령]의 건강한 [반추동물의 명칭]에서 [사용부위]를 채취하여 [처리공정] 처리한 [동물유래 성분명]을 사용한다.)

### 2) 배지 조성 (주요 조성 위주로 기재, 상표명 기재 가능)

### 3) (표에 모두 기재하기 어려운 경우) 정제용 완충액 조성

### 4) 재가공(해당되는 경우)

### 5) 펜

- 외형(모양 및 구조, 필요시 그림 추가 가능)

### 6) 항체 규격(antibody-drug conjugate의 경우)

| 시험항목 | 기준           | 시험방법                               |
|------|--------------|------------------------------------|
| 성상   | 색상 :<br>탁도 : | 탁도 : 유럽약전 2.2.1<br>색상 : 유럽약전 2.2.2 |
| pH   |              | 유럽약전 2.2.3/미국약전<791>               |

|                              |                                      |   |
|------------------------------|--------------------------------------|---|
| 삼투압                          |                                      | 유럽약전 2.2.35/미국약전<785>   |
| 확인시험                         | 표준품과 동등                              | Tryptic Peptide mapping<br>- 컬럼 명칭                                  |
| 당 프로파일                       | Afucosylation :<br>M5 :<br>G0F :     | 시험법 명칭(예) HILIC-UHPLC<br>- 2-aminobenzamide 라벨링<br>- 컬럼 명칭          |
| 순도시험 1<br>(크기배제 크로마토그<br>래피) | 주피크(%) :<br>고분자량종(%) :<br>저분자량종(%) : | 크기 배제 크로마토그래피<br>- 컬럼 명칭  |
|                              | <중 간 생 략>                            |   |
| 함량시험<br>(자외가시부흡광도법)          | 총 단백질 함량<br>XX~XX mg/mL              | UV 280 nm/340 nm,<br>흡광계수   |
| 역가시험<br>(XX Bioassay)        | 표준품 대비<br>XX~XXX%                    | (예시 1) XX(Target) 결합 활성(ELISA) : 항체 명칭<br>(예시 2) 생물학적 활성 시험 : 세포 명칭 |
| 엔도톡신                         |                                      | 유럽약전 2.6.14/미국약전<85>  |
| 미생물한도                        |                                      | 유럽약전 2.6.12/미국약전<61>  |

[별첨 3] 세포치료제 제조방법 변경 시 근거자료 요건<sup>2)</sup>

| 변경 내용   | 조건  | 근거자료 | 구분 |
|---|-----|------|----|
| <b>1. 제조소·작업소 변경</b>  |     |      |    |
| a. 신규 제조소 추가 또는 이전  | 없음  | 1-6  | 중요 |
| b. 기존 제조소에 작업소 추가   | 없음  | 1-6  | 중요 |
| c. 기존 제조소에 보관소 추가/변경  | 1-2 | 7    | 경미 |
| <b>조건</b><br>1. 기존 제조소에 보관소 추가 시 허가받은 제조소이다.<br>2. 기존 제조소에 보관소 추가 시 허가받은 제조원과 동일한 QA/QC의 감독 아래 있다.  |     |      |    |
| <b>근거자료</b><br>1. GMP 실시상황 평가에 필요한 자료<br>2. 제조소의 명칭, 주소, 책임자<br>3. 공정 밸리데이션 자료<br>4. 물리화학적 특성, 생물학적 특성(성장 특성, 단백질 분비 등), 순도, 불순물, 오염물질 등과 관련하여 변경 전·후 최소 3 로트 이상 원료/완제의약품 <sup>3)</sup> 의 비교동등성. 품질 자료만으로 동등성을 증명하는데 충분하지 않으면, 비임상 및 임상시험이 필요할 수 있다.<br>5. 변경 전·후 최소 연속 3 로트의 상업적 생산 규모로 생산된 원료/완제의약품 로트에 대해 실시한 공정관리와 출하승인 시험결과를 비교표 형식으로 정리한 자료(관련 로트에 관한 정보 포함). 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 시험결과를 활용할 수 있다.<br>6. 변경 조건에서 생산된 최소 3 로트의 상업적 생산 규모의 원료/완제의약품 로트에 대한 장기보존 안정성시험 결과의 변경 전 로트와의 비교동등성. 사용기간 또는 최소 6개월 이상에 대한 장기보존 안정성시험 결과, 장기보존 안정성시험 계획서 및 안정성 이행서약. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 수행한 안정성시험 결과도 인정된다.<br>7. 변경사항이 반영된 제조업 허가증, 제조소 도면 |     |      |    |

2) 본 근거자료 요건은 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제9조(허가항목)에 따라 의약품 제조판매 품목허가증, 수입품목허가증에 기재된 내용에 적용된다.

3) 원료/완제의약품 표기는 원료의약품 이전 단계에 변경이 있을 경우에는 원료의약품과 완제의약품 모두, 완제의약품 단계에 변경이 있을 경우에는 완제의약품에 대한 자료를 의미한다.



| 변경 내용   | 조건  | 근거자료 | 구분                 |
|---|-----|------|--------------------|
| <b>2. 세포은행 변경</b>   |     |      |                    |
| a. 새로운 MCB의 생산  | 3-4 | 1-5  | 중요                 |
| b. 새로운 WCB의 생산  | 없음  | 1-5  | 중요                 |
|   | 1   | 1-5  | 중요                 |
|   | 1-3 | 1-2  | 경미<br>(변경허가 대상 아님) |
| <b>3. 세포은행 관리 기준/항목 변경</b>  | 없음  | 6,7  | 보통                 |
|   | 5   | 7    | 경미                 |
| <b>조건</b><br>1. 사전 승인받은 MCB를 이용하여 새로운 WCB를 생산한다.<br>2. 사전 승인받은 제조방법으로 새로운 WCB를 생산한다.<br>3. 새로운 세포은행 제조소가 기존 제조소와 동일하다.<br>4. 사전 승인된 계획서에 따라 새로운 공여자의 세포/조직으로 세포은행을 생산한다.<br>5. 세포은행 관리 기준이 강화된다(예: 시험항목 추가, 적합 기준을 좁힘).   |     |      |                    |
| <b>근거자료</b><br>1. ICH Q5A, Q5D에 따른 세포은행의 적격성 평가. WCB 제조방법이 변경되는 경우 변경의 폭에 따라 필요한 적격성 평가의 범위가 달라질 수 있다.<br>2. MCB/WCB, EOP(end-of-production) 계대 또는 생산 이후 계대 세포의 특성 평가와 시험 정보<br>3. 물리화학적 특성, 생물학적 특성(성장 특성, 단백질 분비 등), 순도, 불순물, 오염물질 등과 관련하여 변경 전·후 최소 3 로트 이상 원료의약품 및 완제의약품의 비교동등성. 품질 자료만으로 동등성을 증명하는데 충분하지 않으면, 비임상 및 임상시험이 필요할 수 있다.<br>4. 변경 전·후 최소 연속 3 로트의 상업적 생산 규모로 생산된 원료의약품 및 완제의약품 로트에 대해 실시한 공정관리와 출하승인 시험결과를 비교표 형식으로 정리한 자료(관련 로트에 관한 정보 포함). 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 시험결과를 활용할 수 있다(관련 로트에 관한 정보 포함).<br>5. 변경 조건에서 생산된 최소 3 로트의 상업적 생산 규모의 원료의약품 및 완제의약품 로트에 대한 장기보존 안정성시험 결과의 변경 전 로트와의 비교동등성. 사용기간 또는 최소 6개월 이상에 대한 장기보존 안정성시험 결과, 장기보존 안정성시험 계획서 및 안정성 이행서약. 비교 평가를 위한 변경 이전 |     |      |                    |

|   |
|---|
| <p>시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 수행한 안정성시험 결과도 인정된다.</p> <p>6. 세포은행 적격성 평가 또는 주기적 관리 기준 변경의 적절성에 대한 자료</p> <p>7. 변경된 세포은행 적격성 평가 기준·방법 또는 주기적 관리 기준·방법</p> |
|---|

| 변경 내용   | 조건  | 근거자료       | 구분 |
|---|-----|------------|----|
| <b>4. 배양, 회수 공정 변경</b>  |     |            |    |
| a. 중요 변경(원료의약품이나 완제의약품의 품질에 영향을 미칠 가능성이 큰 변경, 예; 완제의약품 계대 단계 변경, 배지 조성 변경, 로트·배양 규모의 변경)  | 없음  | 1-7        | 중요 |
| b. 원료의약품이나 완제의약품의 품질에 영향을 미칠 가능성이 보통 수준인 변경(예; 세포 회수 시 세척방법 변경)   | 1-3 | 1, 2, 4-7  | 보통 |
| c. 원료의약품이나 완제의약품의 품질에 미치는 영향이 최소 수준인 비중요 변경   | 1-5 | 1, 2, 8, 9 | 경미 |
| <b>5. 동결보존, 해동 공정 변경</b>  |     |            |    |
| a. 중요 변경(원료의약품이나 완제의약품의 품질에 영향을 미칠 가능성이 큰 변경, 예; 동결보존·해동 공정 추가, 동결보존제 변경, 세포 동결조건 변경)   | 없음  | 1, 2, 4-7  | 중요 |
| b. 원료의약품이나 완제의약품의 품질에 영향을 미칠 가능성이 보통 수준인 변경   | 없음  | 1, 2, 4-7  | 보통 |
| c. 원료의약품이나 완제의약품의 품질에 미치는 영향이 최소 수준인 비중요 변경   | 1-5 | 1, 2, 8, 9 | 경미 |
| <b>조건</b> <p>1. 원료의약품 및 완제의약품의 규격은 변경되지 않는다.</p> <p>2. 계대 및 배양기간은 허가사항과 동일하다.</p> <p>3. 불순물 프로파일은 변경 전 범위 이상으로 변경되지 않는다.</p> <p>4. 안전성 문제나 제조 시 반복적으로 발생하는 문제로 인해 추진되는 변경이 아니다</p> <p>5. 최종제품의 품질, 안전성 및 유효성에 영향을 미치지 않을 것으로 예상되는 변경이다.</p> |     |            |    |

## 근거자료

1. 제품 품질에 미치는 영향과 관련하여, 변경의 분류(중요, 보통, 경미)에 관한 타당성
2. 변경 예정 제조공정의 흐름도(공정 및 IPC 포함)와 간략한 설명
3. 변경에 따라 집단 배증(population doubling level) 또는 계대배양 횟수가 증가하는 경우 최종 배양세포(또는 계대 한도 이상 배양세포)의 특성 평가와 시험자료
4. 공정 밸리데이션 자료
5. 물리화학적 특성, 생물학적 특성(성장 특성, 단백질 분비 등), 순도, 불순물, 오염물질 등과 관련하여 변경 전·후 최소 3 로트 이상 원료/완제의약품의 비교동등성. 품질 자료만으로 동등성을 증명하는데 충분하지 않으면, 비임상 및 임상시험이 필요할 수 있다.
6. 변경 전·후 최소 연속 3 로트의 상업적 생산 규모로 생산된 원료/완제의약품 로트에 대해 실시한 공정관리와 출하승인 시험결과를 비교표 형식으로 정리한 자료(관련 로트에 관한 정보 포함). 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 시험결과를 활용할 수 있다.
7. 변경 조건에서 생산된 최소 3 로트의 상업적 생산 규모의 원료/완제의약품 로트에 대한 장기보존 안정성시험 결과의 변경 전 로트와의 비교동등성. 사용기간 또는 최소 6개월 이상에 대한 장기보존 안정성시험 결과, 장기보존 안정성시험 계획서 및 안정성 이행서약. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 수행한 안정성시험 결과도 인정된다.
8. 물리화학적 특징, 생물학적 활성, 순도, 불순물, 오염물질 등과 관련하여 변경 전·후 최소 1 로트 이상 원료/완제의약품의 비교동등성. 품질 자료만으로 동등성을 증명하는데 충분하지 않으면, 비임상 및 임상시험이 필요할 수 있다.
9. 변경 전·후 최소 1 로트의 상업적 생산 규모로 생산된 원료/완제의약품 로트에 대해 실시한 공정관리와 출하승인 시험결과를 비교표 형식으로 정리한 자료(관련 로트에 관한 정보 포함). 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 시험결과를 활용할 수 있다.

| 변경 내용   | 조건 | 근거자료      | 구분 |
|---|----|-----------|----|
| 6. 생물학적 유래 원료 공급원 변경(예; 소 태아 혈청, 트립신, 재조합 단백질)                        | 없음 | 1-3, 6, 7 | 보통 |
| 7. 생물학적 유래 원료의 기원 변경  | 없음 | 1, 4-7    | 보통 |
| 8. 비약전 규격 물질*(생물학적 유래 원료 제외)의 공급원 변경<br>* 첨가제 자체는 생물 유래가 아니나 제조 중에 생물 | 없음 | 1-3, 6, 7 | 보통 |

|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
| 유래 원료가 사용되는 경우를 포함   |  |  |  |
| <b>조건</b><br>해당사항 없음   |  |  |  |
| <b>근거자료</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. BSE/TSE(bovine spongiform encephalopathy/transmissible spongiform encephalopathy) 인자 위험이 있는 출처(예; 반추동물 유래)에서 확보한 시약으로 제조하거나 확보한 원료의약품인 경우, BSE/TSE 위험이 없다는 정보와 증거(예; 제조업체 명칭, 해당 물질의 유래가 되는 종과 조직, 기원동물의 원산지 국가, 용도, 과거의 사용 경험)</li> <li>2. 물리화학적 특성, 생물학적 특성(성장 특성, 단백질 분비 등), 순도, 불순물, 오염물질 등과 관련하여 변경 전·후 최소 1 로트 이상 원료/완제의약품의 비교동등성. 품질 자료만으로 동등성을 증명하는데 충분하지 않으면, 비임상 및 임상시험이 필요할 수 있다. 다만, 소 태아 혈청 공급원 변경의 경우 3 배치 이상의 생물학적 특성(성장 특성, 단백질 분비 등)에 대한 비교 자료가 필요하다 (소규모 배양, 동시 비교 자료 인정 가능).</li> <li>3. 변경 전·후 최소 1 로트의 상업적 생산 규모로 생산된 원료/완제의약품 로트에 대해 실시한 공정관리와 출하승인 시험결과를 비교표 형식으로 정리한 자료(관련 로트에 관한 정보 포함). 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 시험결과를 활용할 수 있다.</li> <li>4. 물리화학적 특성, 생물학적 특성(성장 특성, 단백질 분비 등), 순도, 불순물, 오염물질 등과 관련하여 변경 전·후 최소 3 로트 이상 원료/완제의약품의 비교동등성. 품질 자료만으로 동등성을 증명하는데 충분하지 않으면, 비임상 및 임상시험이 필요할 수 있다.</li> <li>5. 변경 전·후 최소 연속 3 로트의 상업적 생산 규모로 생산된 원료/완제의약품 로트에 대해 실시한 공정관리와 출하승인 시험결과를 비교표 형식으로 정리한 자료(관련 로트에 관한 정보 포함). 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 시험결과를 활용할 수 있다.</li> <li>6. 외래성 인자 오염 가능성 관련 위험 평가 정보(예; 바이러스 안전성, BSE/TSE 위험)</li> <li>7. 시약과 원료의 동등성을 증명하는 자료</li> </ol> |  |  |  |

| 변경 내용                                 | 조건        | 근거자료   | 구분 |
|---------------------------------------|-----------|--------|----|
| <b>9. 제조 시의 공정 중 관리 항목 및 허용 기준 변경</b> |           |        |    |
| a. 새로운 공정관리 항목/기준 추가                  | 1-3       | 1-3, 8 | 경미 |
| b. 승인받은 공정관리 기준 강화                    | 1-3, 5, 6 | 1, 3   | 경미 |

|                                      |     |            |    |
|--------------------------------------|-----|------------|----|
| c. 승인받은 공정관리 기준 완화                   | 1-2 | 1-5, 8     | 보통 |
|                                      | 1-4 | 1, 3, 6, 8 | 경미 |
| d. 중요하지 않은 공정관리 시험항목 삭제              | 1-4 | 1, 3, 7    | 경미 |
| e. 안전성 또는 품질 문제로 인한 공정관리 시험항목 추가나 교체 | 1-2 | 1-5, 8     | 보통 |

#### 조건

1. 원료의약품 및 완제의약품 규격이 승인받은 범위 이상으로 변경되지 않는다.
2. 원료의약품 및 완제의약품의 불순물 프로파일의 승인받은 범위 이상으로 변경되지 않는다.
3. 안정성 문제나 제조 시의 재발성 문제로 인해 추진되는 변경이 아니다.
4. 중요 특성 항목(예; 함량, 불순물, 형태학적 특성, 미생물학적 안전성)과 관련된 시험이 아니다.

#### 근거자료

1. 변경 예정 원료의약품/완제의약품의 중간 제품과 중요 제조공정 단계에서 실시하는 공정관리에 관한 개정 정보
2. 분석방법 문서 사본 또는 요약 정보(새로운 분석절차를 사용하는 경우)
3. 변경 전·후 공정관리 항목/기준 비교표 또는 설명(해당되는 경우)
4. 새로운 공정 중 시험방법 밸리데이션 자료(해당되는 경우)
5. 변경 전·후 최소 연속 3 로트의 상업적 생산 규모로 생산된 원료/완제의약품 로트에 대해 실시한 공정관리와 출하승인 시험결과를 비교표 형식으로 정리한 자료(관련 로트에 관한 정보 포함). 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 시험결과를 활용할 수 있다.
6. 변경 전·후 최소 1 로트의 상업적 생산 규모로 생산된 원료/완제의약품 로트에 대해 실시한 공정관리와 출하승인 시험결과를 비교표 형식으로 정리한 자료(관련 로트에 관한 정보 포함). 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 시험결과를 활용할 수 있다.
7. 해당 특성 요소가 중요하지 않음을 보여주는 타당성 평가/위험 평가 자료
8. 새로운 공정관리 시험항목과 기준의 타당성 증명 자료

| 변경 내용                                     | 조건  | 근거자료 | 구분 |
|---|-----|------|----|
| 10. 원료의약품 또는 동결중간체 보관/운송용 일차 용기 마개 시스템 변경 | 없음  | 1-4  | 중요 |
|   | 1,2 | 2,4  | 경미 |
| 조건  |     |      |    |

1. 원료의약품 또는 중간체와 접촉하는 부분은 변경되지 않는다.
2. 용기 마개 시스템의 품질이 변경 전과 비교해 동등 이상이다.

#### 근거자료

1. 용기 마개 시스템의 적합성을 증명하는 자료
2. 변경 예정 용기 마개 시스템에 관한 정보를 기술한 허가 문서 관련 부분 개정 자료(예; 일차 포장 자재에 관한 설명, 조성, 재질, 규격)
3. 변경 조건에서 최소 3개 상업적 생산 규모로 생산된 원료의약품 또는 동결중간체 로트에 대한 안정성시험 결과의 변경 전 로트와의 비교동등성. 사용기간 또는 최소 6개월 이상에 대한 장기보존 안정성시험 결과, 장기보존 안정성시험 계획서 및 안정성 이행서약이 필요하다. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 수행한 안정성시험 결과도 인정된다.
4. 용기/마개 시스템의 변경 전·후 규격 비교표

| 변경 내용   | 조건  | 근거자료             | 구분 |
|---|-----|------------------|----|
| <b>11. 완제의약품 분량 또는 조성의 변경</b>   |     |                  |    |
| a. 조성 변경(예; 첨가제의 종류, 양 변경)  | 없음  | 1-11             | 중요 |
| b. 충전량 변경/추가(동일 조성, 충전량만 다름)  | 없음  | 1-3, 5, 7, 8, 10 | 중요 |
|   | 1-3 | 5, 7             | 경미 |
| <b>조건</b>   |     |                  |    |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 충전 전까지 제조공정의 변경은 없으며 충전 단계 제조공정 변경은 경미한 변경 수준이다.</li> <li>2. 투여 용량은 변경되지 않는다.</li> <li>3. 실용량 하한 기준을 유지하면서 충전량을 줄이는 것이다(과충전량 변경).</li> </ol>  |     |                  |    |
| <b>근거자료</b>   |     |                  |    |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 제품 표시 정보 개정 자료(해당되는 경우)</li> <li>2. 새로운 조성 또는 충전량의 동등성을 증명하는 특성 평가 데이터</li> <li>3. 조성이나 용량이 변경되는 경우에는 제제의 개요와 조성</li> <li>4. 완제의약품 구성 원료물질에 대한 정보(예; 첨가제 선택, 원료의약품과 첨가제의 조화성, 유출물, 새로운 용기 마개 시스템과의 조화성)</li> <li>5. 로트 조성 정보, 제조공정과 공정관리, 중요 공정 단계와 반제품 관리, 공정 밸리데이션 자료</li> <li>6. 새로운 첨가제를 사용하는 경우에 첨가제 관리 정보(예; 규격)</li> </ol> |     |                  |    |

7. 규격, 분석절차(새로운 분석방법을 사용하는 경우), 시험방법 밸리데이션(새로운 분석방법을 사용하는 경우)
8. 변경 전·후 최소 연속 3 로트의 상업적 생산 규모로 생산된 완제의약품 로트에 대해 실시한 공정관리와 출하승인 시험결과를 비교표 형식으로 정리한 자료(관련 로트에 관한 정보 포함). 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 시험결과를 활용할 수 있다. 필요한 경우 제품의 주요 특성에 대한 완제의약품 수준에서의 비교분석 자료(제조방법 변경 전·후 3 로트의 물리화학적, 생물학적 성질, 순도 및 불순물 프로파일의 변화를 확인하기 위한 자료, 경향분석 자료 등) 등의 자료
9. 용기 마개 시스템(예; 기본 정보, 재질, 규격 요약)과 유출물/추출물 정보(해당되는 경우)
10. 변경 조건에서 생산된 최소 3 로트의 상업적 생산 규모의 완제의약품 로트에 대한 장기보존 안정성시험 결과의 변경 전 로트와의 비교동등성. 사용 기간 또는 최소 6개월 이상에 대한 장기보존 안정성시험 결과, 장기보존 안정성시험 계획서 및 안정성 이행서약. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 수행한 안정성시험 결과도 인정된다.
11. 근거 비임상/임상 데이터 또는 비임상/임상시험이 필요하지 않은 이유에 대한 타당성 정보

| 변경 내용   | 조건  | 근거자료 | 구분 |
|---|-----|------|----|
| 12. 비약전 규격 첨가제* 공급업체 변경<br>(생물 유래 첨가제 제외)   | 없음  | 1-6  | 보통 |
| * 첨가제 자체는 생물 유래가 아니나 제조 중에 생물 유래 원료가 사용되는 경우를 포함  | 1-3 | 2    | 경미 |
| <b>조건</b><br>1. 첨가제 또는 최종제품 규격이 승인받은 범위 이상으로 변경되지 않는다.<br>2. TSE 위험 부분이 TSE 적합성 증명서에 설명되어 있고, 앞서 승인받은 것과 비교하여 TSE 위험이 동일하거나 더 낮다.<br>3. 신규 첨가제에 대하여 바이러스 안전성 자료에 대한 평가가 필요하지 않다.  |     |      |    |
| <b>근거자료</b><br>1. 첨가제 출처와 TSE 위험 최소화를 위한 공정 단계 정보<br>2. 승인받은 첨가제와 비교하여 변경 예정 첨가제의 불순물 프로파일과 물리화학적 특성이 동등함을 증명하는 정보<br>3. 최소 3 로트의 상업적 첨가제 로트의 시험결과(정량적 자료)를 비교표 형식으로 정리한 자료(로트 정보 포함)<br>4. 변경 전·후 최소 연속 3 로트의 상업적 생산 규모로 생산된 완제의약품 로트에 |     |      |    |

- 대해 실시한 공정관리와 출하승인 시험결과를 비교표 형식으로 정리한 자료(관련 로트에 관한 정보 포함). 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 시험결과를 활용할 수 있다.
5. 변경 조건에서 생산된 최소 3 로트의 상업적 생산 규모의 완제의약품 로트에 대한 장기보존 안정성시험 결과의 변경 전 로트와의 비교동등성. 사용기간 또는 최소 6개월 이상에 대한 장기보존 안정성시험 결과, 장기보존 안정성시험 계획서 및 안정성 이행서약. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 수행한 안정성시험 결과도 인정된다.
  6. 필요한 경우에 바이러스 안전성 문서를 포함하여, 외래성 인자 오염 가능성 관련 위험 평가 정보(예; 바이러스 제거 시험 및 BSE/TSE 위험에 대한 영향)

| 변경 내용               | 조건  | 근거자료 | 구분 |
|---------------------|-----|------|----|
| 13. 일차 용기 마개 시스템 변경 | 없음  | 1-7  | 중요 |
|                     | 1-3 | 3    | 경미 |

#### 조건

1. 용기 마개 시스템의 유형이나 재질은 변경되지 않는다.
2. 용기 마개 시스템의 크기나 형태는 변경되지 않는다.
3. 용기의 품질을 개선하기 위한 변경이며, 제품 접촉 재질은 변하지 않는다(예; 내부 크기는 변하지 않고, 유리 바이알의 두께 증가)

#### 근거자료

1. 적절한 경우에 개정된 제품 표시 정보
2. 무균 제품인 경우에 공정 밸리데이션 자료
3. 변경 예정 용기 마개 시스템에 관한 정보가 기술된 허가 문서의 개정본(예; 개요, 일차/이차 포장 자재 재질, 성능 규격)
4. 보호성(누출이 없음), 바람직하지 않은 성분의 유출 없음, 제품과 조화성을 증명하는 결과와 독성/생물학적 반응성 시험결과, 용기 마개 시스템의 적합성과 약전 기준 적합을 증명하는 데이터
5. 변경 전·후 최소 연속 3 로트의 상업적 생산 규모로 생산된 완제의약품 로트에 대해 실시한 공정관리와 출하승인 시험결과를 비교표 형식으로 정리한 자료(관련 로트에 관한 정보 포함). 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 시험결과를 활용할 수 있다. 필요한 경우 제품의 주요 특성에 대한 완제의약품 수준에서의 비교분석 자료(제조방법 변경 전·후 3 로트의 물리화학적, 생물학적 성질, 순도 및 불순물 프로파일의 변화를 확인하기 위한 자료, 경향분석 자료 등) 등의 자료
6. 변경 조건에서 생산된 최소 3 로트의 상업적 생산 규모의 완제의약품 로트에 대한



장기보존 안정성시험 결과의 변경 전 로트와의 비교동등성. 사용기간 또는 최소 6개월 이상에 대한 장기보존 안정성시험 결과, 장기보존 안정성시험 계획서 및 안정성 이행서약. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 수행한 안정성시험 결과도 인정된다.

7. 변경 예정 용기 마개 시스템이 관련 특성에 비추어 적합함을 증명하는 정보(예; 최근 배지 충전 시험결과, 무균 제품의 무균성 유지 증명 등)

## 생물의약품의 제조방법 변경에 따른 비교동등성 평가 가이드라인

---

발행일 2022년 11월

발행인 서경원

편집위원장 박인숙

편집위원 (바이오생약심사부 생물제제과)

김재욱, 김영훈, 김연희, 배창준, 박상미, 양미숙, 송주경,  
이은경, 박소영, 신진영, 이현, 박종식

(바이오생약심사부 유전자재조합의약품과)

오우용, 도희정, 진미령, 최민정, 최예진, 김효진, 강소영,  
최경민, 신준현, 김지원

(바이오생약심사부 세포유전자치료제과)

강진욱, 최경숙, 박정연, 박송희, 백정희, 전설희, 박지원,  
유혜선, 이재린, 안난영, 이가영

발행부서 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부

---

연락처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부

전화번호 043-719-3541, 3506, 3535

팩스번호 043-719-3500

공익신고자 보호법이 항상 당신의 양심을 지켜드립니다.

식약처의 공무원이나 관계자가 부조리한 행위를 하거나 부당하게 처리한 경우가 있을 때는 다음으로 신고하여 주시기 바랍니다. 신고자의 신원은 절대보장 하겠으며 향후 민원처리에 있어 추후의 불편함이 없도록 최선을 다하여 도와드릴 것을 약속드립니다.

공익신고자 보호제도란?

공익신고자 등(친족 또는 동거인 포함)이 공익신고 등으로 인하여 피해를 받지 않도록 **비밀보장, 불이익보호조치, 신변보호조치** 등을 통하여 보호하는 제도

※보호조치요구방법

전화 02-360-3761/우편(120-705) 서울특별시 서대문구 통일로 81 국민권익위원회 공익보호지원과/  
팩스 02-360-3567

식약처 홈페이지([www.mfds.go.kr](http://www.mfds.go.kr)) > 국민소통 > 국민신문고 > 공직자 부조리신고