

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

2017. 06.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

바이오 생약심사부

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭	생물의약품 제조방법 변경에 따른 비교동등성 평가 가이드라인(민원인 안내서)
----	---

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <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. (사유 :)	
	<input type="checkbox"/> 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 1년 이내 한시적 적용 또는 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <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.		
지침서·안내서 구분	<input type="checkbox"/> 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정 사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술 하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(☞안내서) <input type="checkbox"/> 아니오
기타 확인 사항	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <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.

2017 년 6 월 30 일

담당자
확 인(부서장)

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

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술 방식(“~하여야 한다” 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 또한 본 안내서는 2017년 6월 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 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 가이드라인에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 바이오심사조정과/생물제제과/유전자재조합 의약품과/세포유전자치료제과로 연락주시기 바랍니다.

전화번호 043-719-5064, 3541, 3503, 3542

팩 스 043-719-3450, 3500, 3530



I. 목 적	1
II. 적용범위	1
III. 제조방법 변경의 종류	2
IV. 비교동등성의 평가	3
1. 비교동등성 평가 시 고려사항	3
2. 제조방법	5
3. 품질	6
3.1 특성분석	6
3.2 분석방법	7
3.3 기준규격	8
3.4 안정성	8
4. 비임상시험	9
5. 임상시험	10
V. 참고문헌	13
[별첨1] 백신 제조방법 변경에 따른 근거자료 요건	14
1. 원료의약품	14
2. 완제의약품(최종원액 포함)	28

I. 목 적

생물의약품 제조자는 제품의 개발 중 또는 품목허가 이후에도 제조 방법의 개선, 생산 규모 확대 등 여러 가지 목적으로 제조방법을 변경하게 된다. 생물의약품은 화학적으로 합성하는 저분자 의약품과 달리 제조방법 변경에 따라 목적물질의 특성에 영향을 미칠 가능성이 있기 때문에, 변경 전·후의 제품을 비교하여, 품질, 안전성 및 유효성에 미치는 영향을 평가하는 것이 반드시 필요하다.

생물의약품의 제조방법 변경에 따른 비교동등성의 입증과 평가방법은 1990년대 후반부터 국제적인 논의 주제로 부각되었다. 미국, 유럽 등은 제조방법 변경을 중요도에 따라 단계별로 구분하여 사전 검토 후 변경 또는 변경 후 연차보고 제도로 운영하고 있다. 또한, ICH(International Conference on Harmonization)에서도 2004년 “ICH Q5E : Comparability of Biotechnological /Biological Products Subject to Changes in their Manufacturing Process⁽¹⁾”를 제정한 바 있다.

이 가이드라인은 “생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정⁽²⁾”에 따른 제출 자료 요건을 구체화하고, 생물의약품의 제조방법 변경시 평가에 대한 고려 사항을 기술한 것으로, 제조자에게 제조방법의 변경으로 인한 변경 전·후 제품의 비교동등성 평가 방법에 대한 추가적인 정보를 제공함으로써 허가·심사업무의 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 유전자재조합의약품, 세포배양의약품, 백신, 혈장분획제제로서, 단일 제조자(위탁제조 포함)에 의해 품목허가 후 제조방법이 변경된 경우에 적용된다.

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

III. 제조방법 변경의 종류

현행 “생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정⁽²⁾”에 따르면 제조방법 변경의 범위는 숙주·백터, 세포기질, 종균 주(마스터세포은행), 배양단위 및 배양방법, 회수방법, 정제방법, 원액이나 최종원액의 첨가제 등의 변경을 포함하고 있다. 그러나, 이외에도 생물의약품의 제조과정에서 일어날 수 있는 변경 사항은 매우 다양하며, 주요 변경 항목으로는 다음과 같다.

- 제조 또는 제조소
- 원료물질, 원시약 등
- 제조공정
 - － 배양조건 : pH, 산소, 온도, 시간, 배양방법, 배양단위, 배지조성 등
 - － 정제 조건 및 절차 : 칼럼 및 칼럼 충전재의 종류 및 크기, 공급자, 세척 및 보관조건 등
 - － 제형화 : 첨가제, 시약 등
- 제조단위
 - － 배치의 정의, 크기
- 기계설비
- 시험항목 및 기준, 시험방법
- 보관 조건 및 기간
 - － 세포은행, 원액, 완제품의 저장 조건 및 기간, 수송조건 등
- 용기 시스템
- 숙주·백터계 또는 마스터 세포은행 및 제조용 세포은행

또한, 제조방법 변경을 품질, 안전성 및 유효성에 미치는 영향의 정도에 따라 구분할 수도 있다. 실제로 제조방법의 변경은 한 가지 사항만 변경되는 경우 보다는 여러 가지 사항이 복합적으로 발생한다. 따라서 변경사항의 종류보다 변경사항으로 인해 발생하는 제품의 품질, 안전성 및 유효성에 미치는 잠재적인 결과를 고려해서 분류하는 것이 바람직하다.

IV. 비교동등성의 평가

1. 비교동등성 평가시 고려사항

비교동등성 시험은 제조방법 변경시 변경 전·후의 품질, 안전성 및 유효성에 미치는 영향을 예측하기 위해서 물리화학적·생물학적 특성, 품질, 공정분석, 안정성, 필요시 비임상시험 과/또는 임상시험을 실시하여 서로 동등함을 입증하는 것으로, 이를 통하여 변경 전·후의 제품의 일관된 품질을 확보하는 것을 목적으로 한다.

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

비교동등성 평가시험을 계획하는 경우에는 다음과 같은 사항을 고려하여야 한다.

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

비교동등성시험의 평가는 제조방법 변경의 종류와 안전성과 유효성에 미치는 영향의 중요도에 따라 평가하는 항목과 평가 수준을 신중히 판단하여야 한다. 비교동등성 평가 시 포함되어야 할 자료의 범위는 변경의 범위 및 단계 등에 따라 달라질 수 있으며, 비교 동등성을 입증하기 위해서는 다음과 같은 자료가 평가될 수 있다.

- 물리화학적, 생물학적 성질 등 특성 분석 자료
- 제조공정 밸리데이션 자료
- 공정 중 관리에 대한 자료
- 생산 배치분석 시험결과
- 원료의약품과/또는 완제의약품의 시험결과

- 원료의약품과/또는 완제의약품의 장기보존 안정성시험 결과
- 순도 및 불순물 프로파일의 변화를 확인하기 위한 자료(원료의약품과/또는 완제의약품의 가속 또는 가속시험결과)
- 비임상시험 및 임상시험을 실시하는 경우, 이에 대한 자료

대부분의 제조방법 변경에서 품질 평가에 대한 비교 자료로서 변경 전·후 제품의 비교동등성을 입증할 수 있다. 그러나, 다음과 같이 제품의 안전성 및 유효성에 영향을 미칠 것으로 예상되는 차이점이 발견되는 경우 등에는 비교동등성시험 자료를 면밀히 검토하여 동등하지 않은 경우 추가시험을 고려하고, 최종적인 판단은 [별첨]과 같이 품질, 비임상시험, 임상시험 결과를 종합하여 결론을 도출하는 것이 바람직하다.

▶ 변경 전·후 제품이 동등하다고 판단되는 경우

- 현재의 과학적, 기술적인 수준에서 변경 전·후 제품의 품질특성 및 제조방법이 매우 유사하고 변경사항으로 인해 안전성 및 유효성 프로파일에 어떠한 영향도 미치지 않을 경우
- 품질특성에서 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 품질특성이 매우 유사하지만, 사용된 분석 방법이 변경에 따른 차이를 구분하기에 충분하지 못한 경우
- 변경 전·후 제품이 매우 유사하지만, 특성 비교 결과 약간의 차이가 있어 안전성 및 유효성 프로파일에 영향을 미칠 것으로 판단된 경우

▶ 변경 전·후 제품이 동등하지 않다고 판단되는 경우

- 변경 전·후 제품의 품질특성이 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 범위 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, 오염가능성을 충분히 배제할 수 있는지 등을 신중히 고려하여야 한다. 일반적으로 제조지 추가 또는 이전의 경우 제조공정의 차이를 평가하고 제조공정 전반에 걸쳐 공정 밸리데이션을 실시하여야 하며, 일부 사항이 변경되었을 경우에는, 변경된 제조공정 단계에 대한 재평가와/또는 재밸리데이션이 필요하다. 변경 전·후 제조 방법을 요약하여 기술하고, 제조방법 변경 관련 밸리데이션 자료 및 각 공정 단계와 공정관리 항목 중 변경사항을 비교하여 제출한다.

오염가능성을 가능한 배제하고 주성분 또는 완제품 공정 중 시험의 허용기준 (acceptance criteria) 또는 조치 기준(action limit)은 이러한 관점에서 적절히 조절되어야 한다. 새로 오염이 발생하면 제품의 품질, 안전성 및 유효성에 영향이 있는지 평가되어야 한다.

제조자는 변경된 방법이 기존의 방법과 비교하여 품질관리측면에서 더 효율적이며, 새로이 도입되는 제조방법을 사용하였을 때 동등한 제품을 생산할 수 있음을 입증하여야 한다. 품목허가 변경 신청시 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 생산실적 자료와 비교 분석하여 제품의 품질을 일관성 있게 유지하는 것이 바람직하다.

변경된 사항에 따른 제조공정의 적합성 여부는 변경 사안의 중요도에 따라 “의약품 제조 및 품질관리기준(GMP)” 및 “생물학적제제등 제조 및 품질관리기준”⁽³⁾에 따라 사전 실사 또는 GMP 보고서 등을 통해 확인할 수 있다.

3. 품질

3.1 특성분석

특성분석 항목으로는 기본적으로 물리화학적 성질, 생물학적 성질, 면역학적 성질, 공정관련 불순물, 제품관련 불순물 등이 포함될 수 있다. ~~특성분석 시험은 “생명공학의약품/생물학적제제의 규격 설정에 관한 가이드⁽⁴⁾”에 따라 시험한다.~~
(해당 가이드라인은 폐기됨)

3.1.1 물리화학적 성질

물리화학적 성질, 1차 구조 및 고차 구조에 대한 규명을 포함하여야 하며, 제품의 허가 신청시 제출하였던 특성분석 항목시험을 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 고려해야 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, 비임상 또는 임상 시험을 수행하는 것도 고려할 수 있다.

3.1.3. 면역학적 성질

해당 단백질이 항체의약품 또는 면역학적 성질이 특성 분석 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, 가속조건 및 분해될 수 있는 조건에 불순물의 변화, 단백질 수식 후 변형 (post-translationally modification)의 가능성을 고려하여 이에 대한 확인이 필요하다.

제조공정 또는 제품관련 불순물을 확인한다면 이를 규명하는 것이 필요하다. 만약 고차구조에 대한 정보를 얻기 어렵다면 적절한 생물학적 활성 시험을 통해서 입체 구조가 정확한지 예측할 수 있다.

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

단백질 구조의 복잡성을 고려할 때 물리화학적 및 생물학적 성질을 충분히 규명하기 위해서는 단일 시험 항목에 대하여 한 가지 이상의 분석방법을 사용하는 것이 바람직하다. 특성분석에 사용되는 시험법의 경우 반드시 밸리데이션된 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. 기준규격

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

제조방법 변경 전·후의 품질의 일관성 확보 측면에서 본다면 일반적으로 제조방법 변경에 따라 원료의약품 및 완제의약품의 기준규격의 범위를 넓히는 것은 특별한 사유가 없는 한 권장하지 않는다. 변경 전 시험항목과 기준이 더 이상 변경 후 제품의 품질관리에 적절하지 않을 때 시험방법의 변경, 시험항목 삭제 또는 추가가 필요하다. 그러나 제조방법 변경 후 불순물 프로파일이 달라 새로운 불순물에 대한 추가의 시험과 기준설정이 필요한 경우 등 변경사항에 따라 제품의 시험 방법과 허용기준을 새로이 설정할 필요가 있을 때는 “생명공학의약품 /생물학적제제의 규격 설정에 관한 가이드⁽⁴⁾”에 따라 설정하고, 이에 대한 근거자료를 제출한다.

3.4. 안정성

안정성 시험은 특성분석에 의해 쉽게 검출될 수 없는 변경 전·후 제품간의 차이를 분석할 수 있다. 변경으로 원료의약품이나 완제품의약품의 안정성에 영향을 미칠 가능성이 있는 경우 해당 단계에서 안정성 시험을 실시하여 변경에 의한 영향을 조사하여야 한다. 변경 전 후 각각 3로트 이상의 원료의약품 과/또는 완제의약품에 대한 안정성 시험결과를 비교하여 각각의 기준 적합 여부를 확인한다. 필요한 경우, 가속 및 가혹 시험을 통하여 분해산물 프로파일을 비교할 수 있으며, 새로운 불순물이 발생하는 경우 이에 대한 기준의 설정 또는 변경 관리 방안을 고려하여야 한다.

일반적으로 제조방법 변경의 종류에 따라 안정성시험이 필요한 경우, 생산 규모로 생산한 3 로트 이상의 원료의약품 과/또는 완제의약품에 대한 6개월 이상의 장기보존 시험자료와 허가된 사용기간 동안의 안정성을 입증하기 위한 장기보존 안정성 시험계획서를 제출한다. 또한, 제조지 추가 등 완제품 제조소가 2개 이상이 되는 경우 추가된 제조소별 1 로트 이상, 총 3 로트 이상의 안정성 시험자료를 제출할 수 있다.

생물의약품의 안정성시험에 대한 내용은 “생물의약품 안정성시험 가이드라인⁽⁵⁾”과 “의약품등의 안정성시험기준⁽⁶⁾” 또는 ICH Q1C⁽⁷⁾ 를 참고한다.

4. 비임상시험

품질 관련 물리화학적 시험과 생물학적/면역학적 시험 결과 두 제품간의 차이가 나타나, 품질 평가 시험 자료만으로는 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 시험 결과 및 효능 효과에 따라 달라질 수 있다. 적절한 비임상시험 디자인을 계획하기 위해서는 제품의 구조와 활성에 대한 충분한 이해가 있어야 하며, 시험 항목의 설정은 제품의 특성과 품질특성 비교 결과에 따라 달라진다. 불순물 프로파일에 변화가 있을 경우 반드시 비임상시험을 수행할 필요는 없지만 불순물 프로파일의 변화에 대한 타당성을 제시하여야 한다.

변경전후 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 참고 내용으로 비임상시험 디자인의 타당성을 제시하여야 한다. 관련 가이드라인으로 “생명공학의약품 비임상 안전성 평가에 관한 가이드라인(ICH S6)”⁽⁸⁾ 을 참조할 수 있다.

일반적으로 다음과 같은 사항들을 고려하여야 하며, 이러한 사항들은 물질의 특성 및 변경 사항에 따라 적절히 변경하여 비임상 시험을 수행할 수 있다.

▶ 시험관내 시험

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

▶ 생체내 시험

임상 관련 약물동태학적 파라미터나 약력학적 효과 및/또는 안전성에 관련하여 불확실하거나 안전성을 우려할 만한 사항이 예상된다면, 하나 이상의 적합한 동물종에서, 적절히 검증된 실험동물 모델을 이용하여 생체내

시험을 실시하는 것을 고려해야 한다. 사람과 상관성 있는 동물종에서 변경 전 제품을 사용하여 얻은 시험결과가 있다면 시험을 계획하는데 도움이 될 수 있다. 시험수행시에는 변경 후 완제의약품 또는 최종 제형화 단계의 물질(최종원액)을 사용하는 것이 바람직하다. 최신의 평가기술을 사용해야 하며, 평가 변수로는 약력학적 파라미터의 변화(예 : 반응하는 기간), 약동학적 파라미터의 변화(예 : 청소율(clearance)) 등을 모니터링하며 필요 시 독성학적 관찰소견, 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 제조방법의 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/임상 시험정보가 중요하며, 또한 다음의 사항을 추가적으로 고려한다.

- 용량/노출과 안전성/유효성의 상관관계
- 임상적 안전성/유효성의 대리변수(surrogate marker)로서 동력학적 파라미터 수용여부
- 용량/노출과 대리변수와의 상관관계
- 약물/수용체의 상호작용
- 질환특이적 작용기전
- 약리학적 활성과 독성의 목적 장기
- 투여 경로

▶ 약동학 시험

임상 비교동등성 시험에서 약동학 시험의 목적은 제품 자체의 임상 약리학적 특성이 아니라 비교동등성을 입증하는 것이므로 변경 전·후의 제품을 대상으로 비교시험하는 것이 권장된다. 투여경로는 기허가된 품목의 모든 임상 투여 경로와 일치하게 시험하는 것이 바람직하다. 변경 전·후 제품의 상대적인 차이를 검출하기 위하여 허가 신청시 제출한 자료를 근거로 피험자 및 투여용량을 선택하여야 한다. 교차투여 시험을 계획했을 때는 지속효과(carry-over effect)나, 면역원성 유발 가능성 등을 고려하여야 한다. 약동학 비교 시에는 AUC, C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$ 등을 비교하되, 흡수/생체이용률 뿐 아니라 배설 즉, 청소율/제거 (clearance/elimination) 반감기를 포함하도록 한다.

▶ 약력학 시험

약력학적 변수는 대개 제품의 역가 변화에 더 민감하고 임상적 결과변수에 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 수행하여야 한다.

약력학적 변수를 선정할 때 목표 피험자와의 임상적인 상관성, 약력학적 변수와 임상적 결과변수 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 투여용량으로 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/체내노출과 효과 사이의 관계에 대한 유용한 정보를 제공할 수 있다. 약력학적 시험결과, 동등성 범위는 시험실시 이전에 설정하고 타당성이 제시되어야 한다.

▶ 유효성 시험

적절한 약력학적 지표가 없거나 명확히 비교동등성을 입증하지 못하는 경우, 임상적 평가변수를 이용한 비교동등성 임상 시험을 수행할 수 있다. 시험은 원칙적으로 변경 전·후의 제품을 비교하는 시험으로 수행하여야 하며, 치료적 유효성이 동등함을 입증하여야 한다. 일반적으로, 자료의 뒤틀림(bias)을 피하기 위하여 무작위배정, 이중 맹검을 하여야 한다. 임상적 유효성뿐만 아니라 안전성의 차이도 파악할 수 있도록 고려하여야 하며, 안전성 자료는 유효성시험의 일부분으로 수집할 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.

허용가능한 동등성 범위는 제품의 출하규격, 임상적 상관성 및 통계적인 고려사항을 고려하여 결정하고 시험 실시 이전에 미리 설정해야 한다. 안전성시험시 유해반응은 단순한 발생뿐만 아니라, 반응이 나타나는 차이(기간, 심각성 및 중증도, 가역성, 치료 시 반응 등)도 설명되어야 한다. 변경 후의 제품에서 면역원성 등 예측하지 못한 안전성 결과가 나타날 수 있기 때문에, 이미 알려진 안전성 문제만을 파악하는 것을 목적으로 시험방법을 설정하는 것은 바람직하지 않다. 면역원성의 평가는 EMEA의 ‘Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins’⁽⁹⁾를 참고한다.

V. 참고문헌

1. ICH Q5E : Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in their Manufacturing Process
2. 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2016-73호, 2016. 7. 28)
3. 약사법 시행규칙(보건복지가족부령 제122호, 일부개정 2009. 7. 1)
4. ~~생명공학의약품/생물학적제제의 규격 설정에 관한 가이드(행정간행물 11-147-0000-000538-01, 2004)~~
5. 생물의약품 안정성시험 가이드라인(안내서-0328-01, 2017. 5. 31)
6. 의약품등의 안정성시험 기준(식품의약품안전처고시 제2016-60호, 2016. 6. 30.)
7. ICH Q1C : Stability Testing for New Dosage Forms
8. ICH S6 : Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals
9. Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins'(CHMP/BMWP/14327)
10. 생물의약품 제조공정 변경에 따른 비교동등성 평가시 고려사항(행정간행물 11-1470000-001746-14, 2008)
11. ICH Q1A(R) : Stability Testing of New Drug Substances and Products
12. ICH Q1C : Quality of Biotechnological Products : Stability Testing of Biotechnological/Biological Products
13. ICH Q6B : Specifications : Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products
14. ICH E10 : Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials
15. US FDA Guidance Concerning Demonstration of Comparability of Human Biological Products Including Therapeutic Biotechnology-derived Products
16. US FDA Guidance For Industry: Changes to an Approved Application For Specified Biotechnology and Specified Synthetic Biological Products, 1997
17. US FDA Guidance For Industry: Changes to an Approved Application For Biological Products, 1996

[별첨 1] 백신 제조방법 변경에 따른 근거자료 요건¹⁾

1. 원료의약품

변경내용	조건	근거자료	구분
2. 항원 제조시설 변경:			
a. 항원 벌크, 항원 중간제품 제조 시설 교체 또는 추가	없음	1-4, 6-8	중대
	1-4	2, 4-8	중간
b. 항원 중간제품, 항원 벌크 제조 시설 또는 제조업체 삭제	5, 6	없음	경미
조건 1. 새로운 제조 시설/구역이 승인 받은 항원 제조시설이다. 2. 제조 공정이나 관리 절차의 변경은 중간 또는 경미 변경으로 간주된다. 3. 새로운 시설/구역이 동일한 품질보증(QA)/품질관리(QC)의 감독 아래 있다. 4. 변경이 추가적인 봉쇄기준을 포함하지 않는다. 5. 삭제 대상 시설과 동일한 업무를 수행하며 이미 허가를 받은 제조소/제조업체가 최소 1개는 그대로 있어야 한다. 6. 제조의 중대한 결함에 따른 삭제가 아니어야 한다(예, 일탈 반복, OOS의 반복 발생, 환경 모니터링 결과 부적합 등)			
근거자료 1. GMP에 적합함을 입증하는 자료 2. 예정 시설의 명칭, 주소, 책임. 3. 공정 밸리데이션 보고서 4. 물리화학적 특징, 생물학적 활성, 순도, 불순물, 오염물질 등과 관련하여 변경 전/후 항원의 비교동등성. 품질 자료만으로 동등성을 증명하는데 충분하지 않으면, 비임상 및 임상 가교 시험이 필요할 수 있다. 품질 동등성 평가 결과, 제품의 특성과 정보수준, 기존 관련 비임상 및 임상 자료, 백신 용도 측면 등을 고려하여 상황별로 비임상 및 임상 시험의 범위와 특성을 결정한다. 5. 중간 또는 경미 변경으로 제조 공정 및/또는 관리 변경을 분류한 것에 대한 타당성.			

1) 본 근거자료 요건은 '생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정' 제9조(허가항목)에 따라 의약품 제조판매품목허가증, 수입품목허가증에 기재된 내용에 적용된다.

6. 변경 전/후 최소한 연속 3로트의 상업적 생산규모 항원 배치에 대해 실시한 공정 관리와 정량적 데이터로 출하 승인 시험 결과를 비교표 형식으로 정리한 자료(관련 배치에 관한 정보 포함). 비교 평가를 위한 변경 이전 시험 결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 시험 결과를 활용할 수 있다.

참고적으로, WHO 가이드라인에서는 타당한 이유가 있고 국가규제기관이 동의하는 경우에는, 매트릭스 방법(matrixing), 브래케팅 방법(→bracketing), 더 적은 생산규모로 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 3로트의 상업적 생산규모의 항원 배치를 생산하고 실시간/실제 온도 조건에서 최소 6개월 실시하여 확보한 시험 결과. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험 결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성 시험 배치의 과거 시험 결과도 인정된다. 또한 제조업체는 정상 보관 조건에서 항원의 전체 유효기간/보관기간을 확인하는 실시간 안정성 시험을 실시하고 이 장기 안정성 시험을 진행하는 동안에 문제가 발생하면 식약처에 보고하겠다고 약속해야 한다. 타당한 이유가 있고 식약처가 사전 동의하는 경우에는 안정성 시험을 위해 매트릭스 방법, 브래케팅 방법, 생산규모를 대표하는 생산규모로 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 시험 결과를 변경 전/후로 비교한 자료를 제출해야 하며, 국가규제기관이 동의하는 경우에는 안정성 시험을 위해 매트릭스 방법, 브래케팅 방법, 더 적은 생산규모로 생산한 배치, 3개 이하 배치, 강제분해 또는 가속 온도 조건의 사용 등을 인정할 수 있다.

8. 개정 승인 이후의 안정성 시험 프로토콜.

변경내용	조건	근거자료	구분
3. 항원 발효, 바이러스 증식 또는 세포 증식 공정 변경 :			
a. 중요 변경(항원이나 최종 제품의 품질에 영향을 미칠 가능성이 큰 변경)(예, 일회용 바이오리액터 기술 도입)	없음	1-7, 9, 11	중대
b. 항원이나 최종 제품의 품질에 영향을 미칠 가능성이 중간 규모인 변경(예, 밸리데이션된 변수 이상으로 체외 세포 연령 확장)	2, 4	1-6, 8, 10	중간
c. 항원이나 최종 제품의 품질에 미치는 영향이 최소 수준인 경미한 변경(예, 제조 방법, 회수, 중간 제품 보관 조건, 외래성 인자의 검출 민감도, 생산 생산규모에 영향을 주지 않는 수득 및/또는 폴링 절차의 변경, 발효 트레이인의 이중화)	1-6, 9-11	1-4	경미

변경내용	조건	근거자료	구분
4. 항원 정제 공정 변경(항원이나 최종 제품의 품질에 영향을 미칠 가능성이 큰 변경)(예, 일회용 바이오리액터 기술 도입):			
a. 중요 변경(항원이나 최종 제품의 품질에 영향을 미칠 가능성이 큰 변경)(예, 항원의 불순물 프로파일이나 공정의 바이러스 제거 능력에 영향을 미칠 가능성이 있는 변경)	없음	1, 2, 5-7, 9, 11, 12	중대
b. 항원이나 최종 제품의 품질에	2, 4	1, 2, 5-7,	중간

영향을 미칠 가능성이 중간 규모의 변경(예, 이온교환 HPLC에서 역상 HPLC로 분리 방법 변경)		10, 11	
c. 항원이나 최종 제품의 품질에 미치는 영향이 최소 수준인 경미한 변경(예, 승인 받은 여과 단계와 동등한 인라인 여과 단계 추가)	1-5	1, 2	경미

변경내용	조건	근거자료	구분
5. 제조 공정 생산규모 변경:			
a. 발효, 바이러스 증식 또는 세포 증식 단계	3-6, 11-13	2, 3, 5-7, 9, 11	중간
b. 정제 단계	1, 3, 5, 7	2, 5-7, 9, 11	중간
6. 생물학적 유래 원료 공급업체 변경(예, 소 태아 혈청, 사람 혈청 알부민, 트립신)	없음	4, 8, 12, 13	중간
	8	4, 8	경미
7. 생물학적 유래 원료의 기원 변경	없음	4, 7, 12, 13	중간
	8	4, 7	경미
8. 재가공 단계 도입	14	8, 10, 11, 14	중간
조건 1. 항원에 대한 멸균 방법의 원리는 변경되지 않는다. 2. 변경이 바이러스 제거 데이터나 불활화제의 화학적 특성에 영향을 미치지 않는다. 3. 항원 규격이 승인 받은 범위 이상으로 변경되지 않는다. 4. 항원의 불순물 프로파일이 승인 받은 범위 이상으로 변경되지 않는다.			

5. 안정성 문제나 제조 시에 반복적으로 발생하는 문제로 인해서 동반되는 필요한 변경이 아니다.
6. 변경이 정제 공정에 영향을 미치지 않는다.
7. 생산규모 변경은 생산 변수와 원료의 비례성 측면에서 직선형이다.
8. 생물학적 유래의 공정서 원료에 대한 변경이다(사람 혈장 유래 물질 제외).
9. 새로운 발효 트레인이 승인 받은 발효 트레인과 동일하다.
10. 승인 받은 체외 세포 연령은 변화가 없다.
11. 최종 제품의 품질, 안전성, 유효성에 영향을 미치지 않을 것으로 예상되는 변경이다.
12. 원료의 비례성에 영향이 없다(즉, 생산규모의 변경은 직선형이다).
13. 동일한 바이오리액터를 사용하는 생산규모 변경이다(즉, 더 큰 바이오리액터를 사용하지 않는다).
14. 밸리데이션된 공정을 벗어나는 이탈이 반복되어 재가공이 필요한 것이 아니며, 재가공을 추진하게 된 근본 원인이 파악되었다.

근거자료

1. 항원 품질에 미치는 영향과 관련하여, 변경의 분류(중대, 중간, 경미)에 관한 타당성.
2. 변경 후, 제조 공정의 흐름도(공정 및 IPC 포함)와 간략한 설명
3. 변경에 따라 계대수가 증가한다면, 재조합 제품인 경우에는 생산 이후 세포 은행의 특성 평가와 시험 자료, 비재조합 제품인 경우에는 항원 특성 평가와 시험 자료.
4. BSE/TSE(bovine spongiform encephalopathy/transmissible spongiform encephalopathy, 소해면상뇌증/전염성해면상뇌증) 전염 위험이 있는 원료물질(예, 반추 동물 유래)로부터 얻어진 시약으로 제조하거나 확보한 항원인 경우, BSE/TSE 위험이 없다는 정보와 증거(예, 제조업체 명칭, 해당 물질의 유래가 되는 종과 조직, 기원 동물의 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 가교 시험이 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 임상 시험의 범위와 특성을 결정한다.
7. 변경 전/후 최소 연속 3로트의 상업적 생산규모의 항원 배치에 대해 실시한 공정 관리와 출하 승인 시험 결과(정량적 데이터)를 비교표 형식으로 정리 (관련 배치에 관한 정보 포함). 비교 평가를 위한 변경 이전 시험 결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 시험 결과를 활용할 수 있다. 타당한 이유가 있고 국가규제기관이 동의하는 경우에는, 매트릭스 방법, 브래케팅 방법, 더 적은 생산규모로 생산한 배치, 3개 이하 배치 등을 인정할 수 있다.
8. 변경 전/후 최소 1개의 상업적 생산규모 항원 배치에 대해 실시한 공정 관리와 출하 승인 시험 결과(정량적 자료)를 비교표 형식으로 정리한 자료 (배치 정보 포함). 비교 평가를 위한 변경 이전 시험 결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 시험 결과를 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 생산규모로 생산한 배치도 인정할 수 있다.
9. 변경 조건에서 최소 3로트의 상업적 생산규모의 항원 배치를 생산하고 실시간/실제 온도 조건에서 보관하며, 제조업체가 특성 평가를 하여 정한 안정성을 보여주는 주요 항목들에 대한 시험 결과를 변경 전/후로 비교한 자료. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험 결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성 시험 로트의 과거 시험 결과도 인정된다. 달리 타당성을 증명할 수 없으면, 최소 3개월 동안 시험한 자료를 제출한다. 또한 제조업체는 정상 보관 조건에서

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

10. 변경 조건에서 최소 1개 상업적 생산규모의 항원 배치를 생산하고 실시간/실제 온도 조건에서 보관하며, 제조업체가 특성 평가를 하여 정한 안정성을 보여주는 주요 항목들에 대한 시험 결과를 변경 전/후로 비교한 자료. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험 결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성 시험 로트의 과거 시험 결과도 인정된다. 달리 타당성을 증명할 수 없으면, 최소 3개월 동안 시험한 자료를 제출한다. 또한 제조업체는 정상 보관 조건에서 항원의 전체 유효기간/보관기간을 확인하는 실시간 안정성 시험을 실시하고 이 장기 안정성 시험을 진행하는 동안에 문제가 발생하면 국가규제기관에 보고하겠다고 약속해야 한다. 타당한 이유가 있고 국가규제기관이 동의하는 경우에는, 안정성 시험을 위해 매트릭스 방법, 브래케팅 방법, 더 적은 생산 규모로 생산한 배치, 3개 이하 배치, 강제분해 또는 가속 온도 조건의 사용 등을 인정할 수 있다.

11. 개정된 안정성시험계획서 및 제조공정 변경 후 최초 상업적 생산규모 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, 유지 시간 연장, 추가적인 기계적 스트레스에 대한 저항성) 등 재가공이 항원에 영향을 미치지 않음을 증명하는 자료.

변경내용	조건	근거자료	구분
9. 세포주은행 변경: 주: 기허가 MCB(마스터세포은행) 혹은 pre(프리)-MCB와 관련이 없는 새로운 세포 기질의 경우에는 일반적으로 신규 허가신청이 필요하다.			
a. 새로운 MCB의 조제	1	1, 2, 5, 7-9	중간
b. 새로운 WCB(제조용세포은행)의 조제	없음	1, 2	중간
	2-4	1, 2	경미
c. 세포은행 보관 시설 변경	7	10	경미
10. 시드 로트 변경: 주: MSL(마스터 시드 로트)나 pre-MSL과 관련이 없는 새로운 바이러스 또는 세균 시드인 경우에는 일반적으로 신규 허가신청이 필요하다.			
a. 새로운 MSL의 조제	1	1, 5-9, 11	중대
b. 새로운 WSL(제조용 시드 로트)의 조제	2, 3	5-9, 11	중간
	2-4	5-6	경미
c. 기존의 WSL의 계대 수준을 승인 받은 수준 이상으로 확대하여 새로운 WSL 조제	없음	5-7, 11	중간
d. 시드 로트 보관 시설 변경	7	10	경미
11. 세포은행/시드 로트 시험/보관 시설 변경	5, 7	10	경미
12. 세포은행 / 시드 로트 적격성 평가 프로토콜 변경	없음	3, 4	중간
	6	4	경미
조건 1. 사전 승인 받은 MCB/MSL나 WCB/WSL로 새로운 MCB/MSL를 조제한다. 2. 사전 승인 받은 MCB/MSL로 새로운 세포은행/시드 로트를 조제한다. 3. 새로운 세포은행/시드 로트가 사전 승인 받은 계대 한도이다. 4. 품목 허가증에 기술된 바에 따라 또는 사전 승인 받은 프로토콜/공정에 따라 새로운 세포 /시드 로트를 출하한다. 5. 세포은행/시드 로트의 출하를 위한 시험 항목/허용 기준은 변경이 없다.			

6. 프로토콜이 더 엄격하다고 평가된다(즉, 새로운 시험 항목 추가 또는 허용 기준 강화).
7. 세포은행/시드 로트의 보관 조건은 변화가 없고 세포은행/시드 로트의 운송 조건이 밸리데이션되었다.

근거자료

1. 국가규제기관이 인정하는 가이드라인에 따른 세포은행 또는 시드 로트의 적격성평가
2. MCB/WCB, EOP(end-of-production, 생산종료시점) 계대 또는 생산 이후 계대 세포의 특성 평가와 시험 정보
3. 세포은행/시드 로트 적격성평가 프로토콜의 변경 타당성
4. 개정한 세포은행/시드 로트 적격성평가 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 가교 시험이 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 임상 시험의 범위와 특성을 결정한다.
6. 새로운 시드 로트의 품질 관리 시험 결과(정량적 자료)를 표로 정리한 자료.
7. 새로운 세포은행/시드 로트로 제조한 최소 연속 3로트의 상업적 생산규모 항원 배치에 대해 실시한 공정 관리와 출하 승인 시험 결과(정량적 자료)를 비교표로 정리한 자료(배치 정보 포함). 타당한 이유가 있고 국가규제기관이 동의하는 경우에는, 매트릭스 방법, 브래케팅 방법, 더 적은 생산규모로 생산한 배치, 3개 이하 배치 등을 인정할 수 있다.
8. 변경 조건에서 최소 3로트의 상업적 생산규모의 항원 배치를 생산하고 실시간/실제 온도 조건에서 보관하며, 제조업체가 특성 평가를 하여 정한 안정성을 보여주는 주요 항목들에 대한 시험 결과를 변경 전/후로 비교한 자료. 비교평가를 위한 변경 이전 시험 결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성 시험 로트의 과거 시험 결과도 인정된다. 달리 타당성을 증명할 수 없으면, 최소 3개월 동안 시험한 자료를 제출한다. 또한 제조업체는 정상 보관 조건에서

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

9. 개정된 승인 이후 안정성 시험 프로토콜.

10. 새로운 회사/시설이 GMP에 적합함을 입증하는 자료

11. 해당되는 경우, 새로운 WSL의 생산에 사용되는 중요 출발물질의 품질과 관리에 관한 개정 정보(예, SPF(specific pathogen free, 특정병원체부재) 부화란과 닭)

13. 항원 제조 공정 설비 변경:

a. 운전 원리가 다르고 제품 접촉 재질이 다른 새로운 설비 도입	없음	1-6	중간
b. 운전 원리가 동일하지만 제품 접촉 재질이 다른 새로운 설비 도입	없음	1, 3-6	중간
c. 운전 원리가 다르지만 제품 접촉 재질이 동일한 새로운 설비 도입	없음	1-3, 5, 6	중간
d. 동등한 설비로 교체(필터 포함)	없음	1, 5-7	경미

조건

없음

근거자료

1. IPC(in-process control, 공정 중 관리) 시험 정보.
2. 공정 밸리데이션 보고서.
3. 승인 받은 제품 접촉 설비/물품과 예정 설비/물품으로 생산한 최소 1개 상업적 생산규모 항원 배치에 대해 실시한 공정 관리와 출하 승인 시험

결과(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).

4. 유출물/추출물 정보.

5. 신규 설비에 관한 정보와 새로운 설비와 교체 대상 설비의 운전 원리와 규격과 관련해 유사점과 차이점 비교 정보.

6. 설비 재적격성평가 또는 변경에 따른 재적격성평가 정보.

7. 해당되는 경우, 설비의 유사성/동등성에 대한 근거

14. 원료의약품 규격 변경 :

a. 원료/중간 제품: 세포은행 또는 시드 로트는 변경되지 않고 항원이나 최종 제품의 전반적인 품질에 중대한 영향을 미칠 수 있는 출발 물질/중간 제품의 승인 받은 규격 기준 확대	없음	1, 3-6, 8, 11	중간
b. 원료/중간 제품: 출발 물질/중간 제품의 승인 받은 기준 범위 좁힘	1-4	1, 3-7	경미

15. 항원 제조 시의 공정 관리 항목이나 허용 기준 변경:

a. 공정 관리 기준 좁힘	3, 5, 8, 9	2, 6	경미
b. 새로운 공정 관리 항목/기준 추가	4, 5, 10, 11	2-6, 8, 10	경미
c. 중요하지 않은 공정 관리 시험 항목 삭제	4-6	2, 6, 9	경미
d. 승인 받은 공정 관리 기준 확대	없음	2-6, 8, 10, 11	중간
	3-5	2, 6, 8, 10, 11	경미

e. 항원의 전반적인 품질에 중요한 영향을 미칠 수 있는 공정 관리 시험 항목 삭제	없음	2, 6, 8, 10	중간
f. 안전성 또는 품질 문제로 인한 공정 관리 시험 항목 추가나 교체	없음	2-6, 8, 10	중간
16. 공정 관리 시험 장소 변경	3-5, 7, 8	12	경미
조건 1. 규격 변경이 승인 받은 범위 이내이다. 2. 원료의약품의 등급이 동일하거나 그 이상이다. 3. 항원 규격이 승인 받은 범위 이상으로 변경되지 않는다. 4. 항원의 불순물 프로파일이 승인 받은 범위 이상으로 변경되지 않는다. 5. 안정성 문제나 제조 시에 반복적으로 발생하는 문제로 인해 추진되는 변경이 아니다. 6. 중요 특성 항목(예, 함량, 불순물, 중요 물리적 특성, 미생물 순도)과 관련된 시험이 아니다. 7. 해당되는 경우, 교체된 시험 절차의 정밀성, 정확성, 특이성, 민감성 등이 유지되거나 더욱 강화된다. 8. 공정 관리가 승인 받은 범위 이상으로 변경되지 않는다. 9. 시험 절차는 동일하거나 그 변경이 경미하다. 10. 새로운 시험방법은 새로운 비표준 기술 혹은 새로운 방식의 표준 기술은 해당되지 않는다. 11. 새로운 시험 방법이 생물학적/면역학적/면역화학적 또는 물리화학적 방법이나 생물학적 시약을 사용하는 방법이 아니다(표준 약전 미생물 방법 제외).			
근거자료 1. 변경 후, 항원 제조에 사용되는 물품(예, 원료, 출발 물질, 용매, 시약, 촉매제)의 품질 관리에 관한 개정 정보. 2. 변경 후, 항원의 중간 제품과 중요 제조 공정 단계에서 실시하는 공정 관리에			

관한 개정 정보.

3. 개정된 항원 규격(변경되는 경우).
4. 분석 방법 문서 사본 또는 요약 정보(새로운 분석 절차를 사용하는 경우).
5. 밸리데이션 보고서(새로운 분석 절차를 사용하는 경우).
6. 변경 전/후 공정 관리 항목/기준 비교표 또는 설명(해당되는 경우).
7. 변경 전/후 1개 상업적 생산규모 항원 배치에 대해 실시한 공정 관리와 출하 승인 시험 결과(정량적 자료)를 비교표로 정리한 자료(배치 정보 포함). 비교 평가를 위한 변경 이전 시험 결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 시험 결과를 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 생산규모로 생산한 배치도 인정할 수 있다.
8. 변경 전/후 연속 3로트의 상업적 생산규모 항원 배치에 대해 실시한 공정 관리와 출하 승인 시험 결과(정량적 자료)를 비교표로 정리한 자료(배치 정보 포함). 비교 평가를 위한 변경 이전 시험 결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 시험 결과를 활용할 수 있다. 타당한 이유가 있고 국가규제기관이 동의하는 경우에는, 매트릭스 방법, 브래케팅 방법, 더 적은 생산규모로 생산한 배치, 3개 이하 배치 등을 인정할 수 있다.
9. 해당 특성 요소가 중요하지 않음을 보여 주는 타당성 평가/위험 평가 자료.
10. 새로운 공정 관리 시험 항목과 기준의 타당성 증명 자료.
11. 변경 조건에서 최소 3로트의 상업적 생산규모의 항원 배치를 생산하고 실시간/실제 온도 조건에서 보관하며, 제조업체가 특성 평가를 하여 정한 안정성을 보여주는 주요 항목들에 대한 시험 결과를 변경 전/후로 비교한 자료. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험 결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성 시험 로트의 과거 시험 결과도 인정된다. 달리 타당성을 증명할 수 없으면, 최소 3개월 동안 시험한 자료를 제출한다. 또한 제조업체는 정상 보관 조건에서 최종 제품의 전체 유효기간/보관기간을 확인하는 실시간 안정성 시험을 실시

하고 이 장기 안정성 시험을 진행하는 동안에 문제가 발생하면 국가규제기관에 보고하겠다고 약속해야 한다. 타당한 이유가 있고 국가규제기관이 동의하는 경우에는, 안정성 시험을 위해 매트릭스 방법, 브래케팅 방법, 더 적은 생산 규모로 생산한 배치, 3개 이하 배치, 강제분해 또는 가속 온도 조건의 사용 등을 인정할 수 있다.

12. 새로운 회사/시설이 GMP에 적합함을 입증하는 자료

변경내용	조건	근거자료	구분
24. 항원 보관/운송용 일차 용기	없음	1, 2, 4, 5	중간
마개 시스템 변경	1	1, 3, 5	경미
조건			
1. 변경 후, 용기 마개 시스템이 기승인된 용기시스템과 관련 특성을 비교해 보았을 때 동등 이상이다(운송 또는 동등성 평가 결과 포함).			
근거자료			
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 승인 받은 용기 마개 시스템과 동등 이상임을 증명하는 결과(예, 운송 또는 상호작용 평가 결과, 추출물/유출물 시험 결과).			
4. 변경 조건에서 최소 3로트의 상업적 생산규모의 항원 배치를 생산하고 실시간/실제 온도 조건에서 보관하며, 제조업체가 특성 평가를 하여 정한 안정성을 보여주는 주요 항목들에 대한 시험 결과를 변경 전/후로 비교한 자료. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험 결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성 시험 로트의 과거 시험 결과도 인정된다. 달리 타당성을 증명할 수 없으면, 최소 3개월 동안 시험한 자료를 제출한다. 또한 제조업체는 정상 보관 조건에서 항원의 전체 유효기간/보관기간을 확인하는 실시간 안정성 시험을 실시하고 이 장기 안정성 시험을 진행하는 동안에 문제가 발생하면 국가규제기관에 보고하겠다고 약속해야 한다. 타당한 이유가 있고 국가규제기관이 동의하는 경우에는, 안정성			

시험을 위해 매트릭스 방법, 브래케팅 방법, 더 적은 생산규모로 생산한 배치, 3개 이하 배치, 강제분해 또는 가속 온도 조건의 사용 등을 인정할 수 있다.

5. 변경 전후 규격 비교표.

2. 완제의약품(최종원액 포함)

변경내용	조건	근거자료	구분
29. 완제의약품 개요 또는 조성의 변경:			
a. 조성 변경(예, 첨가제의 양 변경, 동결건조 제품의 새로운 희석액) 주: 조성변경에 항원이나 면역보조제 변경은 포함되지 않는다. 항원 또는 면역보조제 변경에 대해서 MA 또는 라이선스를 받으려면 새로운 신청서를 접수해야 한다.	없음	1-10	중대
b. 충전량 변경(동일 농도, 충전량만 다름)	없음	1, 5, 7, 10	중요
	1, 2	1, 5, 7	중간
	1-3	5, 7	경미
조건			
1. 새로운 충전량에 맞추기 위한 것이며, 제조 공정의 중요 변경이 아니다.			
2. 권장 용량은 변경되지 않는다.			
3. 실용량 하한 기준을 유지하면서 충전량을 줄이는 것이다.			
근거자료			
1. 제품 표시 정보 개정 자료(해당되는 경우).			
2. 항원의 면역원성과 구조가 새로운 제형이나 조성면에서 동등성을 증명하는 특성 평가 자료.			
3. 조성이나 용량이 변경되는 경우에는 제형의 개요와 조성.			
4. 최종 제품 구성 원료에 대한 정보(예, 첨가제의 선택, 항원과 첨가제의 적합성, 새로운 용기 마개 시스템과의 적합성 및 유출물)			

5. 배치 처방, 제조 공정과 공정 관리, 중요 공정 단계와 반제품 관리, 공정 밸리데이션 보고서.
6. 새로운 첨가제가 도입된 경우의 첨가제 관리(예 : 규격)
7. 규격 정보, 분석 절차(새로운 분석 방법을 사용하는 경우), 분석 절차 밸리데이션(새로운 분석 방법을 사용하는 경우), 배치 분석 자료(연속 3로트의 상업적 생산규모 배치의 분석 증명서 제공). 과학적으로 타당성이 있는 경우에는, 여러 함량 제품, 용기 크기, 충전량에 대하여 브래케팅 방법을 인정할 수 있다.
8. 용기 마개 시스템과 유출물/추출물 정보에서 성분 중 어느 것이라도 변경된 경우, (예, 기본 정보, 재질, 규격 요약).
9. 변경 조건에서 최소 3로트의 상업적 생산규모의 항원 배치를 생산하고 실시간/실제 온도 조건에서 보관하며, 제조업체가 특성 평가를 하여 정한 안정성을 보여주는 주요 항목들에 대한 시험 결과를 변경 전/후로 비교한 자료. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험 결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성 시험 로트의 과거 시험 결과도 인정된다. 달리 타당성을 증명할 수 없으면, 최소 3개월 동안 시험한 자료를 제출한다. 또한 제조업체는 정상 보관 조건에서 최종 제품의 전체 유효기간/보관기간을 확인하는 실시간 안정성 시험을 실시하고 이 장기 안정성 시험을 진행하는 동안에 문제가 발생하면 국가규제기관에 보고하겠다고 약속해야 한다. 타당한 이유가 있고 국가규제기관이 동의하는 경우에는, 안정성 시험을 위해 매트릭스 방법, 브래케팅 방법, 더 적은 생산규모로 생산한 배치, 3개 이하 배치, 강제분해 또는 가속 온도 조건의 사용 등을 인정할 수 있다.
10. 근거 임상 자료 또는 임상 시험이 필요하지 않은 이유에 대한 타당성 정보.

변경내용	조건	근거자료	구분
30. 승인 받은 화학/합성 번역보조제 변경:			
a. 화학적/합성 번역보조제	없음	4, 5, 10, 11	중간
공급업체 변경	1-3	5	경미
b. 화학적/합성 번역보조제 제조 변경	없음	3-5, 10, 11	중간

c. 화학적/합성 면역보조제 규격 변경(시험항목/분석절차 포함)	없음	7-11	중간
	1, 3	7-9	경미
31. 생물학적 면역보조제 변경:			
a. 생물학적 면역보조제 공급업체 변경	없음	1-7, 10-13	중대
b. 생물학적 면역보조제 제조 변경	없음	1-7, 10-12	중대
	4	1-7, 10-12	중간
c. 생물학적 면역보조제 규격 변경(시험항목/분석절차 포함)	없음	6-10	중간
	1, 3	7-8	경미
조건			
1. 면역보조제의 규격이 승인 받은 범위와 같거나 그보다 협소하다(즉, 허용 기준 좁힘). 2. 면역보조제는 알루미늄염이다. 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, 출발 물질)의 품질 관리에 관한 정보. 3. 예정 제조 공정 흐름도, 예정 제조 공정의 간략 설명, 제조공정의 주요 단계에서 실시되는 관리 정보와 예정 면역보조제의 중간제품에 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 충분			

하지 않으면, 비임상 및 임상 가교 시험이 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 임상 시험의 범위와 특성을 결정한다.

7. 번역보조제에 대한 예정 규격 개정 사본(및 해당되는 경우 개정 분석절차)
8. 분석 방법 문서 사본 또는 요약 정보(새로운 분석 절차를 사용하는 경우).
9. 분석 방법의 밸리데이션 보고서(새로운 분석 절차를 사용하는 경우).
10. 변경 전/후(승인 예정/후) 번역보조제로 생산한 최소 3로트의 상업적 생산 규모 최종 제품 배치에 대해 실시한 공정 관리와 출하 승인 시험 결과(정량적 자료)를 비교표 형식으로 정리한 자료(배치 정보 포함). 비교 평가를 위한 변경 이전 시험 결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성 시험 로트의 과거 시험 결과도 인정된다.
11. 변경 조건에서 최소 3로트의 상업적 생산규모의 항원 배치를 생산하고 실 시간/실제 온도 조건에서 보관하며, 제조업체가 특성 평가를 하여 정한 안정성을 보여주는 주요 항목들에 대한 시험 결과를 변경 전/후로 비교한 자료. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험 결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성 시험 로트의 과거 시험 결과도 인정된다. 달리 타당성을 증명할 수 없으면, 최소 3개월 동안 시험한 자료를 제출한다. 또한 제조업체는 정상 보관 조건에서 최종 제품의 전체 유효기간/보관기간을 확인하는 실시간 안정성 시험을 실시하고 이 장기 안정성 시험을 진행하는 동안에 문제가 발생하면 국가규제 기관에 보고하겠다고 약속해야 한다. 타당한 이유가 있고 국가규제기관이 동의하는 경우에는, 안정성 시험을 위해 매트릭스 방법, 브래케팅 방법, 더 적은 생산규모로 생산한 배치, 3개 이하 배치, 강제분해 또는 가속 온도 조건의 사용 등을 인정할 수 있다.
12. 해당되는 경우, 비임상 및 임상 근거 자료
13. 해당 시설의 GMP 준수 증거

변경내용	조건	근거자료	구분
32. 희석액 변경:	없음	1-5	중간
a. 제조공정 변경	1, 3	1-4	경미
b. 희석액 출처 교체 또는 추가	없음	1-5	중간
	1-3	1-3	경미
c. 희석액 제조 시설 변경(동일 회사)	1, 2	1, 3, 5	경미
d. 희석액 충전 라인 추가	1, 2, 4	1, 3, 5	경미
e. 승인 받은 라인으로 희석액 추가	1, 2	1, 3, 5	경미
f. 희석액 삭제	없음	없음	경미
조건			
1. 희석액은 주사용수나 식염수(완충 식염수 포함)이고(즉, 보존제 같은 기능적 활성을 가진 성분이 없다), 조성 변경이 없다. 2. 희석 이후에 최종 제품 규격이 승인 받은 범위 이상으로 변경되지 않는다. 3. 변경 후, 희석액은 국내에서 시판되는 것이다. 4. 승인 받은 충전 시설에서 희석액 충전 라인을 추가한다.			
근거자료			
1. 예정 제조 공정의 흐름도(공정 및 IPC 포함)와 간략한 설명 2. 희석액 규격 문서 사본. 3. 승인 받은 희석액과 예정 희석액으로 생산한 최소 3로트의 상업적 생산규모 최종 제품 배치에 대해 실시한 공정 관리와 출하 승인 시험 결과(정량적 자료)를 비교표 형식으로 정리한 자료(배치 정보 포함). 비교 평가를 위한 변경 이전 시험 결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성 시험 로트의 과거 시험 결과도 인정된다. 4. 새로운 희석액으로 희석한 제품의 안정성 자료. 5. 해당 시설이 GMP에 적합함을 입증하는 자료			

변경내용	조건	근거자료	구분
33. 완제의약품 제조업체/제조 시설 변경:			
a. 완제의약품 제조 시설 교체 또는 추가(조제/충전, 일차 포장 포함)	없음	1-7	중대
	1-5	1-3, 5-8	중간
b. 이차 포장 시설, 표시/보관 시설, 유통 시설 교체 또는 추가	2, 3	1-3	경미
c. 최종제품 제조 시설 삭제	없음	없음	경미
조건 1. 예정 시설이 승인 받은 조제/충전 시설이다(동일 회사/MA 보유자). 2. 조성, 제조 공정, 최종 제품 규격은 변경이 없다. 3. 용기 마개 시스템과 보관 조건은 변경이 없다. 4. 밸리데이션된 동일한 제조 공정을 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 생산 시설의 명칭, 주소, 책임. 2. 해당 시설의 GMP 준수 증거 3. 제조 공정 부분 정보 개정이나 신청 문서 제출(시설 변경 이외)에 따라 최종 제품 제조 공정 개요 부분이 변경되지 않았다는 확인 자료. 4. 승인 받은 공정과 다른 경우에 제조 공정에 대한 비교 설명, 중요 제조 공정 단계와 반제품에 대해 실시하는 관리 관련 정보. 5. 공정 밸리데이션 보고서. 관련이 있다면 자료에 시설 간 수송을 포함한다. 6. 최소 3로트의 상업적 생산규모 변경 전후 최종 제품 배치에 대해 실시한 공정 관리와 출하 승인 시험 결과(정량적 자료)를 비교표 형식으로 정리한 자료(배치 정보 포함). 비교 평가를 위한 변경 이전 시험 결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 실시간/실제 온도 조건에서 최소 6개월 시험한 안정성 자료를 제출하며, 안정성 시험 로트의 과거 시험 결과도 인정된다. 과학적으로 타당성이 있는 경우에는, 여러 함량 제품, 용기 크기, 충전량에 대하여 브래케팅 방법을 인정할 수 있다.			

7. 변경 조건에서 최소 3로트의 상업적 생산규모의 최종 제품 배치를 생산하고 실시간/실제 온도 조건에서 보관하며, 제조업체가 특성 평가를 하여 정한 안정성을 보여주는 주요 항목들에 대한 시험 결과를 변경 전/후로 비교한 자료. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험 결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성 시험 로트의 과거 시험 결과도 인정된다. 달리 타당성을 증명할 수 없으면, 최소 6개월 동안 시험한 자료를 제출한다. 또한 제조업체는 정상 보관 조건에서 최종 제품의 전체 유효기간/보관기간을 확인하는 실시간 안정성 시험을 실시하고 이 장기 안정성 시험을 진행하는 동안에 문제가 발생하면 국가규제기관에 보고하겠다고 약속해야 한다. 타당한 이유가 있고 국가규제기관이 동의하는 경우에는, 안정성 시험을 위해 매트릭스 방법, 브래케팅 방법, 더 적은 생산규모로 생산한 배치, 3개 이하 배치, 강제분해 또는 가속 온도 조건의 사용 등을 인정할 수 있다.
8. 예정 조제/충전 시설이 동등하다는 근거.

변경내용	조건	근거자료	구분
34. 최종 제품 제조 공정 변경:			
a. 조제/충전 단계의 제조 공정 생산규모업	1-4	1-6	중간
b. 설비 추가 또는 교체(예, 조제/ 탱크, 필터 하우징, 충전 라인과 헤드, 동결건조기)	없음	1-8	중간
	5	2, 7-9	경미
c. 제조 공정의 생산규모 축소 또는 승인 받은 생산규모 범위 이내의 새로운 생산규모 추가	1-4	1, 4	경미
d. 새로운 단계 추가(예, 여과)	3	1-6	중간
조건			
1. 예정 생산규모에서 승인 받은 것과 유사/동등한 설비를 사용한다. 주: 설비 크기 변경은 유사/동등한 설비를 사용하는 것으로 간주되지 않는다.			
2. 제조 공정이나 공정 관리 변경은 배치 규모의 변경에 의한 것이다(예, 동일한 조제, 동일한 관리 기준, 동일한 SOP 사용).			

3. 안정성 문제나 제조 시에 반복적으로 발생하는 문제로 인해 추진되는 변경이 아니다.
4. 최종 제품 멸균 방법의 원리는 변경되지 않는다.
5. 동등한 설비로 교체; “LFL(like for like)”로 간주되는 변경이다(즉, 제품 접촉 재질, 설비 크기, 운전 원리 측면에서 동등).

근거자료

1. 승인 받은 공정과 다른 경우에 제조 공정에 대한 설명, 중요 제조 공정 단계와 반제품에 대해 실시하는 관리 관련 정보.
2. 해당되는 경우에 공정 관리 시험 정보.
3. 공정 밸리데이션 보고서(예, 배치 충전 시험).
4. 최소 3로트의 상업적 생산규모 변경 전후 최종 제품 배치에 대해 실시한 공정 관리와 출하 승인 시험 결과(정량적 자료)를 비교표 형식으로 정리한 자료(배치 정보 포함). 비교 평가를 위한 변경 이전 시험 결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성 시험 로트의 과거 시험 결과도 인정된다. 과학적으로 타당성이 있는 경우에는, 여러 함량 제품, 용기 크기, 충전량에 대하여 브래케팅 방법을 인정할 수 있다.
5. 변경 조건에서 최소 3로트의 상업적 생산규모의 항원 배치를 생산하고 실시간/실제 온도 조건에서 보관하며, 제조업체가 특성 평가를 하여 정한 안정성을 보여주는 주요 항목들에 대한 시험 결과를 변경 전/후로 비교한 자료. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험 결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성 시험 로트의 과거 시험 결과도 인정된다. 달리 타당성을 증명할 수 없으면, 최소 3개월 동안 시험한 자료를 제출한다. 또한 제조업체는 정상 보관 조건에서 최종 제품의 전체 유효기간/보관기간을 확인하는 실시간 안정성 시험을 실시하고 이 장기 안정성 시험을 진행하는 동안에 문제가 발생하면 국가규제기관에 보고하겠다고 약속해야 한다. 타당한 이유가 있고 국가규제기관이 동의하는 경우에는, 안정성 시험을 위해 매트릭스 방법, 브래케팅 방법, 더 적은 생산 규모로 생산한 배치, 3개 이하 배치, 강제분해 또는 가속 온도 조건의 사용 등을 인정할 수 있다.

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

변경내용	조건	근거자료	구분
35. 반제품 또는 제조 공정 시의 공정 관리(공정 검사/허용 기준) 변경:			
a. 공정 관리 기준 좁힘	2, 3, 7	1, 5	경미
b. 새로운 공정 관리 항목/기준 추가	2, 3, 8, 9	1-6, 8	경미
c. 중요하지 않은 공정 관리 시험 항목 삭제	2-4	1, 5, 7	경미
d. 승인 받은 공정 관리 기준 확대	없음	1-6, 8, 9	중대
	1-3	1, 5, 6, 8, 9	중간
e. 최종 제품의 전반적인 품질에 중대한 영향을 미칠 수 있는 공정 관리 시험 항목 삭제	없음	1, 5, 6, 8	중대
f. 안전성 또는 품질 문제로 인한 공정 관리 시험 항목 추가나 교체	없음	1-6, 8	중간
36. 공정 관리 시험 장소 변경	1-3, 5, 6	10	경미
조건			
1. 최종 제품 규격 변경이 승인 받은 범위 이내이다.			
2. 최종 제품의 불순물 프로파일이 승인 받은 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. 해당하는 경우, 교체된 시험 절차의 정밀성, 정확성, 특이성, 민감성 등이 유지되거나 더욱 강화된다.			

6. 공정 관리가 승인 받은 범위 이상으로 변경되지 않는다.
7. 시험 절차는 동일하거나 시험 절차 변경이 경미하다.
8. 시험 절차는 동일하거나 시험 절차 변경이 경미하다.
9. 새로운 시험방법은 새로운 비표준 기술 혹은 새로운 방식의 표준 기술은 해당되지 않는다.(식약처장이 인정하는 공정서 및 의약품집의 미생물학적 시험 방법은 제외).

근거자료

1. 예정 항원의 중간 제품과 중요 제조 공정 단계에서 실시하는 공정 관리에 관한 개정 정보.
2. 개정된 최종 제품 규격(변경되는 경우).
3. 분석 방법 문서 사본 또는 요약 정보(새로운 분석 절차를 사용하는 경우).
4. 밸리데이션 보고서(새로운 분석 절차를 사용하는 경우).
5. 변경 전/후 공정 관리 항목/기준 비교표 또는 설명(해당되는 경우).
6. 변경 전/후 1개 상업적 생산규모 최종 제품 배치에 대해 실시한 공정 관리와 출하 승인 시험 결과(정량적 자료)를 비교표 형식으로 정리한 자료(배치 정보 포함). 비교 평가를 위한 변경 이전 시험 결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 시험 결과를 활용할 수 있다.
7. 해당 특성 요소가 중요하지 않음을 보여 주는 타당성 평가/위험 평가 자료.
8. 새로운 공정 관리 시험 항목과 기준의 타당성 증명 자료.
9. 변경 조건에서 최소 3로트의 상업적 생산규모의 항원 배치를 생산하고 실시간/실제 온도 조건에서 보관하며, 제조업체가 특성 평가를 하여 정한 안정성을 보여주는 주요 항목들에 대한 시험 결과를 변경 전/후로 비교한 자료. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험 결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성 시험 로트의 과거 시험 결과도 인정된다. 달리 타당성을 증명할 수 없으면, 최소 3개월 동안 시험한 자료를 제출한다. 또한 제조업체는 정상 보관 조건에서 최종 제품의 전체 유효기간/보관기간을 확인하는 실시간 안정성 시험을 실시하고 이 장기 안정성 시험을 진행하는 동안에 문제가 발생하면 국가규제기관에 보고하겠다고 약속해야 한다. 타당한 이유가 있고

국가규제기관이 동의하는 경우에는, 안정성 시험을 위해 매트릭스 방법, 브래케팅 방법, 더 적은 생산규모로 생산한 배치, 3개 이하 배치, 강제분해 또는 가속 온도 조건의 사용 등을 인정할 수 있다.

10. 새로운 회사/시설이 GMP에 적합함을 입증하는 자료

변경내용	조건	근거자료	구분
37. 첨가제 규격 변경 : 주: 이 변경에는 번역보조제는 포함되지 않는다. 자세한 사항은 번역보조제 해당 변경을 참조한다(변경 30과 31).			
a. 시험 항목 삭제	5, 8	1, 3	경미
b. 시험 항목 추가	4	1-3	경미
c. 분석 절차 교체	1-3	1, 2	경미
d. 승인 받은 분석 절차의 경미 변경	없음	1, 2	경미
e. 자체 시험 절차에서 공식적으로 인정되는 공정서 분석방법으로 변경	없음	1, 2	경미
f. 허용 기준 확대	없음	1, 3	중간
g. 허용 기준 좁힘	3, 4, 6, 7	1	경미
조건 1. 시험 방법 밸리데이션을 통해 예정 분석 절차가 적어도 승인 받은 분석 절차와 동등함이 증명되었다. 2. 새로운 분석 절차가 정밀성, 정확성, 특이성, 민감성을 유지하거나 더욱 강화된 것이다. 3. 승인 받은 허용 기준 범위 이내의 변경이거나, 첨가제에 대한 새로운 약전 규격을 반영한 변경이다. 4. 잔류 용매 허용 기준은 인정 또는 승인된 허용 범위 이내이다(예, 클래스 3 잔류 용매에 대한 ICH 기준 또는 약전 기준 이내). 5. 삭제된 시험이 남은 시험 항목과 비교하여 중복되는 것으로 증명되었거나 더 이상 약전 기준이 아니다.			

6. 시험 절차는 동일하거나 시험 절차 변경이 경미하다.
7. 제조 시에 예상치 못한 문제가 발생하여 추진하는 변경이 아니다(예, 적격성평가가 되지 않은 새로운 불순물 발생, 총 불순물 기준 변경).
8. 대체 분석 방법은 이미 해당 규격의 항목에 대해 승인 받은 것이고, 경미 변경 문서 제출을 통해 추가되지 않았다.

근거자료

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

변경내용	조건	근거자료	구분
38. 식물 또는 합성 유래의 TSE 또는 바이러스 위험 가능성이 있는 인체 또는 동물 유래 첨가제의 출처 변경	없음	2-7	중대
39. TSE 위험이 있는 유래(예, 동물)에서 식물 또는 합성 유래로 변경	없음	1, 3, 5, 6	중간
40. TSE 위험 유래에서 다른 TSE 위험 유래로 첨가제의 유래 변경	5, 6	2-7	경미
41. 생물학적 첨가제 제조방법 변경 주: 이 변경에는 번역보조제는 포함되지 않는다. 자세한 사항은 번역보조제 해당 변경을 참조한다	없음	2-7	중대
	2	2-7	중간
	1, 2	2-7	경미
42. 혈장 유래 첨가제(예, 사람 혈청 알부민) 공급업체 변경	없음	3-8	중대
	3, 4	5, 6, 9	중간
43. 비생물학적 유래 또는	없음	2, 3, 5-7	중간

<p>생물학적 유래 첨가제 공급업체 변경(혈장 유래 첨가제 제외)</p> <p>주: 이 변경에는 면역보조제는 포함되지 않는다. 자세한 사항은 면역보조제 해당 변경을 참조한다(변경 30과 31).</p>	1, 5, 6	3	경미
44. 첨가제 시험 시설 변경	1	10	경미
<p>조건</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 첨가제 또는 최종 제품 규격이 승인 받은 범위 이상으로 변경되지 않는다. 2. 사람 혈장 유래 첨가제와 관련된 변경이 아니다. 3. 새로운 공급업체의 사람 혈장 유래 첨가제가 승인 받은 의약품이고 국가규제기관에서 최종 승인 받은 이후에 신규 첨가제 공급업체가 제조 변경을 추진하지 않았다. 4. 첨가제가 활성 성분의 구조에 영향을 미치지 않는다. 5. TSE 위험 부분이 TSE 적합성 증명서에 설명되어 있고, 앞서 승인 받은 것과 비교하여 TSE 위험이 동일하거나 더 낮다. 6. 신규 첨가제에 대하여 바이러스 안전성 자료에 대한 평가가 필요하지 않다. 			
<p>근거자료</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 첨가제가 전적으로 식물성 또는 합성 유래라는 첨가제 제조업체의 증명서. 2. 첨가제 출처(예, 동물 종, 원산지)와 TSE 위험 최소화를 위한 공정 단계 정보. 3. 승인 받은 첨가제와 비교하여 예정 첨가제의 불순물 프로파일과 물리화학적 특성이 동등함을 증명하는 정보. 4. 제조 공정에 대한 설명, 예정 첨가제의 반제품과 중요 제조 공정 단계에 대해 실시하는 관리 관련 정보. 5. 최소 3로트의 상업적 첨가제 배치의 시험 결과(정량적 자료)를 비교표 형식으로 정리한 자료(배치 정보 포함). 6. 변경 조건에서 최소 3로트의 상업적 생산규모의 항원 배치를 생산하고 실시간/실제 온도 조건에서 보관하며, 제조업체가 특성 평가를 하여 정한 안정성을 보여주는 주요 항목들에 대한 시험 결과를 변경 전/후로 비교한 자료. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험 결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성 시험 			

로트의 과거 시험 결과도 인정된다. 달리 타당성을 증명할 수 없으면, 최소 3개월 동안 시험한 자료를 제출한다. 또한 제조업체는 정상 보관 조건에서 최종 제품의 전체 유효기간/보관기간을 확인하는 실시간 안정성 시험을 실시하고 이 장기 안정성 시험을 진행하는 동안에 문제가 발생하면 국가규제기관에 보고하겠다고 약속해야 한다. 타당한 이유가 있고 국가규제기관이 동의하는 경우에는, 안정성 시험을 위해 매트릭스 방법, 브래케팅 방법, 더 적은 생산 규모로 생산한 배치, 3개 이하 배치, 강제분해 시험 또는 가속 온도 조건의 사용 등을 인정할 수 있다.

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).
8. 예정 사람 혈장 유래 첨가제의 사용을 뒷받침하는 임상 안전성 자료와 전체 제조 자료.
9. 현재 승인 받은 해당 의약품과 비교하여, 혈장 유래 첨가제에 대해 어떤 변경도 하지 않았다는 공급업체의 증명서.
10. 새로운 회사/시설이 GMP에 적합함을 입증하는 자료

변경내용	조건	근거자료	구분
52. 일차 용기 마개 시스템 변경 (예, 새로운 코팅제, 접착제, 마개, 유리 종류)	없음	1-7	중간
	1-3	3	경미
53. 제품 접촉 재질 변경은 없이, 재사용 용기에서 일회용 용기로 변경(예, 재사용 펜에서 일회용 펜으로 변경)	없음	1, 3, 6	중간
54. 용기 마개 시스템 삭제 주: 용기 마개 시스템 삭제 사실을 국가규제기관에 보고하고, 제품 표시 정보도 적절하게 개정한다.	없음	1	경미

조건

1. 용기 마감 시스템의 유형이나 재질은 변경되지 않는다.
2. 용기 마감 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 보고서 또는 동등성 근거 제시. 이차 기능성 용기 마감 시스템인 경우에 밸리데이션 보고서.
3. 예정 용기 마감 시스템에 관한 정보(예, 개요, 일차/이차 포장 자재 재질, 성능 규격).
4. 보호성(누출이 없음), 바람직하지 않은 성분의 유출 없음, 제품과의 적합성을 입증하는 결과와 독성/생물학적 반응성 시험 결과.
5. 변경 전/후 최소 연속 3로트의 상업적 생산규모 최종 제품 배치에 대해 실시한 공정 관리와 출하 승인 시험 결과(정량적 자료)를 비교표 형식으로 정리한 자료. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험 결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 시험 결과를 활용할 수 있다. 과학적으로 타당한 이유가 있는 경우에는, 여러 함량 제품, 용기 크기, 충전량에 대해 브래케팅 방법을 인정할 수 있다.
6. 변경 조건에서 최소 3로트의 상업적 생산규모의 항원 배치를 생산하고 실시간/실제 온도 조건에서 보관하며, 제조업체가 특성 평가를 하여 정한 안정성을 보여주는 주요 항목들에 대한 시험 결과를 변경 전/후로 비교한 자료. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험 결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성 시험 로트의 과거 시험 결과도 인정된다. 달리 타당성을 증명할 수 없으면, 최소 3개월 동안 시험한 자료를 제출한다. 또한 제조업체는 정상 보관 조건에서 최종 제품의 전체 유효기간/보관기간을 확인하는 실시간 안정성 시험을 실시하고 이 장기 안정성 시험을 진행하는 동안에 문제가 발생하면 국가규제기관에 보고하겠다고 약속해야 한다. 타당한 이유가 있고 국가규제기관이 동의하는 경우에는, 안정성 시험을 위해 매트릭스 방법, 브래케팅 방법, 더 적은 생산규모로 생산한 배치, 3개 이하 배치, 강제분해 또는 가속 온도 조건의 사용 등을 인정할 수 있다.

7. 예정 용기 마개 시스템이 관련 특성에 비추어 적합함을 증명하는 정보(예, 최근 배치 충전 시험 결과, 운송 또는 상호 작용 시험 결과(단백질 완전성 보존 및 무균 제품의 무균성 유지 증명), 다회 투여 제품의 무균성 유지, 사용자 시험).

변경내용	조건	근거자료	구분
55. 일차 용기 마개 시스템 공급업체 변경:			
a. 공급업체 교체 또는 추가	없음	1-3	경미
	1, 2	4-5	
b. 공급업체 삭제	없음	없음	경미
조건			
1. 용기 마개 시스템의 유형, 재질, 형태, 크기 또는 무균 용기 마개 시스템의 멸균 공정은 변경되지 않는다.			
2. 용기 마개 시스템의 규격이 승인 받은 허용 범위 이상으로 변경되지 않는다.			
근거자료			
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 3로트의 상업적 생산규모의 항원 배치를 생산하고 실시간 /실제 온도 조건에서 보관하며, 제조업체가 특성 평가를 하여 정한 안정성을 보여주는 주요 항목들에 대한 시험 결과를 변경 전/후로 비교한 자료. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험 결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성 시험 로트의 과거 시험 결과도 인정된다. 달리 타당성을 증명할 수 없으면, 최소 3개월 동안 시험한 자료를 제출한다. 또한 제조업체는 정상 보관 조건에서 최종 제품의 전체 유효기간/보관기간을 확인하는 실시간 안정성 시험을 실시하고 이 장기 안정성 시험을 진행하는 동안에 문제가 발생하면 국가규제기관에 보고하겠다고 약속해야 한다. 타당한 이유가 있고 국가규제기관이 동의하는 경우에는, 안정성 시험을 위해 매트릭스 방법, 브래케팅 방법, 더 적은 생산 규모로 생산한 배치, 3개 이하 배치, 강제분해 시험 또는 가속 온도 조건의 사용 등을 인정할 수 있다.			

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

변경내용	조건	근거자료	구분
56. 일차 용기 또는 기능성 이차 용기의 규격 변경:			
a. 시험 항목 삭제	1, 2	1, 2	경미
b. 시험 항목 추가	3	1, 2	경미
c. 시험 방법 대체(replacement)	6, 7	1-3	경미
d. 시험 방법의 경미한 변경	4-7	1-3	경미
e. 허용 기준 확대	없음	1, 2	중간
f. 허용 기준 강화	8	1	경미
조건			
<ol style="list-style-type: none"> 1. 삭제된 시험이 남은 시험 항목과 비교하여 중복되는 것으로 증명되었거나 더 이상 약전 기준이 아니다. 2. 규격 변경이 용기 마개의 기능적 특성에 영향을 미치지 않거나, 최종 제품의 성능에 영향을 미치지 않는다. 3. 안정성 문제나 제조 시에 반복적으로 발생하는 문제로 인해 야기되는 변경이 아니다. 4. 허용 기준이 승인 받은 범위 이상으로 변경되지 않는다. 5. 새로운 분석 절차는 종류가 동일하다. 6. 시험 방법 밸리데이션을 통해 새로운 분석 절차나 변경 분석 절차가 적어도 승인 받은 분석 절차와 동등함이 증명되었다. 7. 새로운 또는 변형된 분석 절차가 정밀성, 정확성, 특이성, 민감성을 유지하거나 더욱 강화된 것이다. 8. 승인 받은 허용 기준 범위 이내의 변경이거나, 포장 자재에 대한 새로운 약전 규격을 반영한 변경이다. 			
근거자료			
<ol style="list-style-type: none"> 1. 일차 또는 기능성 이차 용기 마개 시스템의 변경 후 규격서. 2. 일차 용기 마개 자재 규격의 변경 근거. 3. 시험방법이 기재된 자료, 해당하는 경우에는 시험방법 밸리데이션 자료. 			

제·개정 이력서

생물의약품의 제조방법 변경에 따른 비교동등성 평가 가이드라인 (민원인 안내서)
--

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	B1-2009-3-005	2009.06.	제정
2	안내서-0264-01	2017.05.31	「식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정」 개정에 따른 등록번호 일괄 정비
3	개정(안)	2017.06	「백신 제조방법 변경에 따른 근거자료 요건」을 별첨으로 추가

생물의약품의 제조방법 변경에 따른 비교동등성 평가 가이드라인

발 행 일 : 2017년 6월

발 행 인 : 손 여 원

편 집 위 원 장 : 김 대 철

편 집 위 원 : (바이오생약심사부 바이오심사조정과)

박윤주, 김재옥, 권오석, 남경탁,
김연희, 김미애, 한승훈, 정기숙

(바이오생약심사부 생물제제과)

정혜주, 김도근, 김병철, 김종원, 지승완, 남주선,
임종미, 오상연, 배창준, 김현국

(바이오생약심사부 유전자재조합의약품과)

서수경, 오일웅, 김광제, 김세은, 도희정, 송현,
김진아, 김신영, 박혜원

(바이오생약심사부 세포유전자치료제과)

정지원, 정호상, 김지현, 최경숙, 김자은, 박송희,
이소영, 이정은

도움주신 분 : (주)글락소스미스클라인, (주)녹십자, (주)보령바이오파마,
사노피파스퇴르(주), (주)셀트리온, 에스케이케미칼(주),
(주)엘지화학, (주)얀센백신, (주)일양약품, (주)한국백신,
한국엠에스디(유)

발 행 부 서 : 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부
