

가이드라인 등록번호

[안내서-0316-02]



# 생물의약품의 제조방법 변경에 따른 비교동등성 평가 가이드라인

## [민원인 안내서]

2017. 12.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

바이오생약심사부

## 지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

생물의약품 제조방법 변경에 따른 비교동등성 평가 가이드라인(민원인 안내서)

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

<b>등록대상 여부</b>	<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.		
<b>지침서·안내서 구분</b>	<input type="checkbox"/> 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정 사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞ <b>지침서</b> ) <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(☞ <b>안내서</b> ) <input type="checkbox"/> 아니오
<b>기타 확인 사항</b>	<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    12   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 생물제제과/유전자재조합의약품과/세포유전자치료제과로 연락주시기 바랍니다.

전화번호 043-719-3541, 3503, 3542

팩 스 043-719-3450, 3500, 3530

## 목 차

I. 배경 .....	1
II. 적용범위 .....	1
III. 고려사항 .....	1
IV. 제조방법 변경의 종류 .....	2
V. 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
VI. 참고문헌 .....	13
[별첨 1] 백신 제조방법 변경 시 근거자료 요건 .....	14
[별첨 2] 유전자재조합의약품 제조방법 변경 시 근거자료 요건 .....	46
[별첨 2-1] 유전자재조합의약품 제조방법 기재 예시 .....	60

## I. 배경

우수한 생물 의약품을 공급하기 위해 제품의 품질 향상은 항상 바람직하며 권장된다. 생물 의약품은 제조 공정과 유지 관리 등을 위해 변경이 필요하며, 제품의 허가 이후 제조 방법 개선, 생산 규모 확대 등 여러 가지 목적으로 제조 방법을 변경할 수 있다.

화학적으로 합성하는 저분자 의약품과 달리 생물 의약품은 제조 방법 변경에 따라 목적물질 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 생물 의약품의 제조 방법 변경 관리에 대한 고려 사항을 기술한 것으로 「생물학적 제제 등의 품목허가·심사 규정」에 따른 제출자료 요건을 변경 사항의 중요도에 따라 구체적으로 분류하고, 제조자에게 제조 방법의 변경으로 인한 품질, 안전성, 유효성에 미치는 영향을 평가하는 방법에 대한 추가적인 정보를 제공함으로써 허가·심사업무의 투명성 및 객관성을 확보하기 위하여 작성되었다.

## II. 적용범위

이 가이드라인은 적절한 분석법을 사용하여 분석할 때 그 특성을 충분히 규명할 수 있는 단백질을 주성분으로 하는 유전자 재조합 의약품, 세포 배양 의약품, 백신, 혈장 분획 제제로서, 품목허가 후 제조 방법이 변경된 경우에 적용된다.

일반적으로 개발 단계나, 임상 시험 중에 제조 방법을 변경하는 경우 비교 동등성의 입증 요구될 수 있으나, 이 가이드라인에서는 허가 후 제조 방법 변경의 경우에만 한하여 기술한다.

## III. 고려 사항

제조 방법 변경이 생물 의약품의 품질, 안전성, 유효성에 미치는 영향은 변경 전 제품과 변경 후 제품에 대한 비교 동등성 평가를 통해 수용 가능 여부를 평가

할 수 있다.

이번 가이드라인 개정을 통하여 백신과 유전자재조합의약품의 제조방법 변경 시 근거자료 요건을 별첨 1, 2 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 생물제제과 혹은 유전자재조합의약품과로 문의할 수 있다. 또한, 필요한 경우 각 제품의 특성 및 제조방법 변경이 제품의 품질과 안전성·유효성에 미치는 영향을 종합적으로 고려하여 근거 자료가 추가로 요청 되거나 완화 될 수 있다.

#### IV. 제조방법 변경의 종류

현행 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」에 따르면 제조방법의 변경의 범위는 숙주·백터, 세포기질, 종균주(마스터 세포은행), 배양단위, 배양방법, 회수방법, 정제공정, 원액이나 최종원액의 첨가제 변경 등을 포함하고 있다. 이외에도 생물의약품의 제조과정에서 일어날 수 있는 변경 사항은 매우 다양하므로 변경 발생 시 품질에 미치는 영향에 대하여 반드시 고려해야 한다.

또한, 실제적으로 제조방법의 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.

백신과 유전자재조합의약품의 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 데이터(변경사항에 대하여 데이터를 제출하지 않거나, 다른 데이터라면 과학적 타당성을 적절하게 제시해야 한다.)

## V. 비교동등성의 평가

비교동등성 평가는 변경 전 제조방법으로 생산된 생물의약품과 변경을 의도하는 제조방법(제조소 추가나 이전 포함)으로 생산된 생물의약품에 대하여 물리화학적·생물학적 특성 분석(품질), 공정 평가, 안정성 시험, 필요시 비임상시험 및/또는 임상시험을 실시하여 품질, 안전성, 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.

- 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
- 품질 평가결과와 비임상시험 및 임상시험 결과의 상관성

비교동등성 시험은 품질평가지험에서 시작하여, 필요한 경우, 비임상시험이나

임상시험 또는 시판 후 조사로 진행되는 순차적인 과정이다. 즉, 특성분석 등 품질측면에서의 시험결과에 따라 비임상시험, 임상시험의 수행여부를 결정할 수 있다. 비교동등성 평가 시 포함되어야 할 자료의 범위는 변경의 범위, 복잡성 및 단계에 따라 달라질 수 있으며, 비교동등성을 입증하기 위해서는 다음과 같은 자료가 평가될 수 있다.

- 물리화학적, 생물학적 성질 등 특성 분석 자료
- 공정 밸리데이션 자료
- 공정 중 관리에 대한 자료
- 원료의약품 과/또는 완제의약품의 출하시험결과
- 원료의약품 과/또는 완제의약품의 장기보존 안정성시험 결과
- 원료의약품 과/또는 완제의약품의 가속 또는 가혹시험결과
- 순도 및 불순물 프로파일의 변화를 확인하기 위한 자료(예, Forced degradation 결과 등)
- 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 제품의 안전성 및 유효성에 영향을 미칠 것으로 예상되는 차이점이 발견되는 경우 추가 품질 평가 시험, 비임상 혹은 임상 시험 등을 고려하고, 최종적인 판단은 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 일부 특성 항목에 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, 제조 방법에 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, 오염가능성은 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 제조 공정 단계에 대한 재평가 및/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.

오염가능성은 가능한 배제되어야 하고 주성분 또는 완제품 공정 중 시험의 허용기준(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 생산실적 자료와 비교 분석하여 제품의 품질을 일관성 있게 유지하는 것이 바람직하다.

### 3. 품질

#### 3.1 특성분석

특성분석 항목으로는 기본적으로 물리화학적 성질, 생물학적 성질, 면역학적 성질, 공정관련 불순물, 제품관련 불순물 등이 포함될 수 있다.

##### 3.1.1 물리화학적 성질

물리화학적 성질, 1차 구조 및 고차 구조에 대한 규명을 포함하여야 하며, 제품의 허가 신청 시 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 평가 하는 것을 고려해야 한다.

제조 방법 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 임상시험을 수행하는 것도 고려할 수 있다.

### 3.1.3. 면역학적 성질

해당 단백질이 항체의약품이거나 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 제품 관련 불순물이 확인된다면 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 분석되어야 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 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 분석 방법

비교동등성을 평가하기 위한 시험 항목은 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, 기존 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 제조 방법 변경의 영향을 전반적으로 평가하기는 어렵다.

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

### 3.4. 안정성

안정성 시험은 특성분석에 의해 쉽게 검출될 수 없는 변경 전·후 제품 간의 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 3배치 이상의 원료의약품과 또는 완제의약품에 대한 안정성 시험결과를 비교하여 각각의 기준 적합 여부를 확인한다. 필요한 경우, 가속 및 가혹 시험을 통하여 분해산물 프로파일을 비교 할 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 배치 이상의 원료의약품 및/또는 완제의약품에 대한 6개월 이상의 장기 보존 시험자료와 허가된 사용기간 동안의 안정성을 입증하기 위한 장기보존 안정성 시험계획서를 제출한다.

#### 4. 비임상시험

품질 관련 물리화학적 시험과 생물학적 면역학적 시험 결과 두 제품 간의 차이가 나타나, 품질 평가 시험 자료만으로는 안전성 및 유효성과 관련하여 발생할 수 있는 영향을 배제하지 못하는 경우 비임상시험을 고려 할 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 프로파일에 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 비임상 시험 결과에 대한 정보와 품질 등 다른 부분에 대한 참고 내용으로 비임상시험 디자인의 타당성을 제시하여야 한다.

일반적으로 다음과 같은 사항들을 고려하여야 하며, 이러한 사항들은 물질의 특성 및 변경 사항에 따라 적절하게 변경하여 비임상시험을 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 동물 종에서, 적절히 검증된 실험동물 모델을 이용하여 생체 내 시험을 실시하는 것을 고려해야 한다. 사람과 상관성 있는 동물 종에서 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, 평가 변수로는 약력학적 파라미터의 변화(예 : 반응하는 기간), 약동학적 파라미터의 변화 (예 : 청소율(clearance)) 등을 모니터링하며 필요 시 독성학적 관찰조건, 면역반응 등을 고려한다.

### 5. 임상 시험

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
- 질환 특이적 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 비교 시험하는 것이 권장된다. 투여경로는 기허가된 품목의 모든 임상 투여경로와 일치하여 시험하는 것이 바람직하다. 변경 전·후 제품의 상대적인 차이를 검출하기 위하여 허가 신청 시 제출한 자료를 근거로 피험자 및 투여용량을 선택하여야 한다. 교차투여시험을 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 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 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 치우침(bias)을 피하기 위하여 무작위배정, 이중맹검을 하여야 한다. 임상적 유효성뿐만 아니라 안전성의 차이도 파악할 수 있도록 고려하여야 하며, 안전성 자료는 유효성시험의 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. 시험 기간은 평가변수 등을 고려하여 충분한 기간을 산정한다. 허용가능한 동등성 범위는 제품의 출하규격, 임상적 상관성 및 통계적인 고려사항을 고려하여 결정하고 시험 실시 이전에 미리 설정해야 한다. 안전성 시험 시 이상사례는 단순한 발생뿐만 아니라, 반응이 나타나는 차이(기간, 심각성 및 중증도, 가역성, 치료 시 반응 등)도 설명 되어야 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. 참고 문헌

1. 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정
2. 의약품 등의 안전에 관한 규칙
3. 의약품 등의 안정성시험기준
4. 생물약품 안정성시험 가이드라인
5. 바이오의약품 제조공정 밸리데이션 가이드라인
6. 유전자재조합의약품의 품질, 안전성 및 유효성 평가 가이드라인
7. 재조합의약품의 면역원성 평가에 관한 가이드라인
8. ICH Q1A : 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 : Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals
13. ICH E10 : Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials

[별첨 1] 백신 제조방법 변경에 따른 근거자료 요건<sup>1)</sup>

## 1. 원료의약품

변경내용	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> 1. 새로운 제조소·작업소가 허가받은 제조소·작업소이다. 2. 제조 공정이나 관리 절차의 변경은 보통 또는 경미 변경으로 간주된다. 3. 새로운 제조소·작업소가 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 중요한 결함에 따른 삭제가 아니어야 한다(예, 일탈 반복, OOS의 반복 발생, 환경 모니터링 결과 부적합 등).			
<b>근거자료</b> 1. GMP에 실시상황 평가에 필요한 자료. 2. 새로운 제조소의 명칭, 주소, 책임자. 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. 보통 또는 경미 변경으로 제조 공정 및/또는 관리 변경을 분류한 것에 대한 타당성. 6. 변경 전/후 최소한 연속 3로트의 상업적 생산규모 항원 배치에 대해 실시한 공정 관리와 정량적 데이터로 출하 승인 시험 결과를 비교표			

1) 본 근거자료 요건은 ‘생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정’ 제9조(허가항목)에 따라 의약품 제조 판매품목허가증, 수입품목허가증에 기재된 내용에 적용된다.

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, 국가 규제기관이 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
<b>2. 항원 발효, 바이러스 증식 또는 세포 증식 공정 변경 :</b>			
a. 중요 변경(항원이나 최종 제품의 품질에 영향을 미칠 가능성이 큰 변경)(예, 일회용 바이오리액터 기술 도입)	없음	1-7, 9, 11	중요

b. 항원이나 최종 제품의 품질에 영향을 미칠 가능성이 보통 규모인 변경(예, 밸리데이션된 변수 이상으로 체외 세포 연령 확장)	2, 4	1-6, 8, 10	보통
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 트레인의 이중화)	1-6, 9-11	1-4	경미
<b>3. 항원 정제 공정 변경(항원이나 최종 제품의 품질에 영향을 미칠 가능성이 큰 변경)(예, 일회용 바이오리액터 기술 도입):</b>			
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	중요
b. 항원이나 최종 제품의 품질에 영향을 미칠 가능성이 보통 규모의 변경(예, 이온교환 HPLC에서 역상 HPLC로 분리 방법 변경)	2, 4	1, 2, 5-7, 10, 11	보통
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
<b>4. 제조 공정 생산규모 변경:</b>			
a. 발효, 바이러스 증식 또는 세포 증식 단계	3-6, 11-13	2, 3, 5-7, 9, 11	보통
b. 정제 단계	1, 3, 5, 7	2, 5-7, 9, 11	보통

5. 생물학적 유래 원료 공급업체 변경 (예 소 태아 혈청 사람 혈청 알부민 트립신)	없음	4, 8, 12, 13	보통
	8	4, 8	경미
6. 생물학적 유래 원료의 기원 변경	없음	4, 7, 12, 13	보통
	8	4, 7	경미
7. 재가공 단계 도입	14	8, 10, 11, 14	보통
<b>조건</b> 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 트레인인 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 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, 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 원료 물질(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 생산규모로 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 국가규제기관가 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.

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
<b>8. 세포주은행 변경:</b> <i>주: 기허가 MCB(마스터세포은행) 혹은 pre(프리)-MCB와 관련이 없는 새로운 세포 기질의 경우에는 일반적으로 신규 허가신청이 필요하다.</i>			
a. 새로운 MCB의 조제	1	1, 2, 5, 7-9	보통
b. 새로운 WCB(제조용세포은행)의 조제	없음	1, 2	보통
	2-4	1, 2	경미
<b>9. 시드 로트 변경:</b> <i>주: MSL(마스터 시드 로트)나 pre-MSL과 관련이 없는 새로운 바이러스 또는 세균 시드인 경우에는 일반적으로 신규 허가신청이 필요하다.</i>			
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 승인 받은 수준 이상으로 확대하여 새로운 WSL 조제	없음	5-7, 10	보통
10. 세포은행 / 시드 로트 적격성 평가 프로토콜 변경	없음	3, 4	보통
	5	4	경미
<b>조건</b> 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. 프로토콜이 더 엄격하다고 평가된다(즉, 새로운 시험 항목 추가 또는 허용 기준 강화).			
<b>근거자료</b> 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. 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 보고 하겠다고 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.
9. 개정된 승인 이후 안정성 시험 프로토콜.
10. 해당되는 경우, 새로운 WSL의 생산에 사용되는 중요 출발물질의 품질과 관리에 관한 개정 정보(예, SPF(specific pathogen free, 특정병원체부재) 부화란과 닭).

<b>11. 항원 제조 공정 설비 변경:</b>			
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>			
없음.			
<b>근거자료</b>			
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.			
<b>12. 원료의약품 규격 변경 :</b>			
a. 원료/중간 제품: 세포은행 또는 시드 로트는 변경되지 않고 항원이나 최종 제품의 전반적인 품질에 중요한 영향을 미칠 수 있는 출발 물질/중간 제품의 승인 받은 규격 기준 확대	없음	1, 3-6, 8, 11	보통

b. 원료/중간 제품: 출발 물질/중간 제품의 승인 받은 기준 범위 좁힘	1-4	1, 3-7	경미
<b>13. 항원 제조 시의 공정 관리 항목이나 허용 기준 변경:</b>			
a. 공정 관리 기준 좁힘	3, 5, 7, 8	2, 6	경미
b. 새로운 공정 관리 항목/기준 추가	4, 5, 9, 10	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	보통
	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	보통
f. 안전성 또는 품질 문제로 인한 공정 관리 시험 항목 추가나 교체	없음	2-6, 8, 10	보통
<b>조건</b> 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. 공정 관리가 승인 받은 범위 이상으로 변경되지 않는다. 8. 시험 절차는 동일하거나 그 변경이 경미하다.			

9. 새로운 시험방법은 새로운 비표준 기술 혹은 새로운 방식의 표준 기술은 해당되지 않는다.
10. 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 동의

하는 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 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.

변경내용	조건	근거자료	구분
14. 항원 보관/운송용 일차 용기 마개 시스템 변경	없음	1, 2, 4, 5	보통
	1	1, 3, 5	경미
<b>조건</b>			
1. 변경 후, 용기 마개 시스템이 기승인된 용기시스템과 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 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

변경내용	조건	근거자료	구분
<b>15. 완제의약품 개요 또는 조성의 변경:</b>			
a. 조성 변경(예, 첨가제의 양 변경, 동결건조 제품의 새로운 희석액) <i>주: 조성변경에 항원이나 면역보조제 변경은 포함되지 않는다. 항원 또는 면역보조제 변경에 대해서 MA 또는 라이선스를 받으려면 새로운 신청서를 접수해야 한다.</i>	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>			
1. 새로운 충전량에 맞추기 위한 것이며, 제조 공정의 중요 변경이 아니다.			
2. 권장 용량은 변경되지 않는다.			
3. 실용량 하한 기준을 유지하면서 충전량을 줄이는 것이다.			
<b>근거자료</b>			
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 생산 규모 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
<b>16. 승인 받은 화학/합성 면역보조제 변경:</b>			
a. 화학적/합성 면역보조제 공급업체 변경	없음	4, 5, 10, 11	보통
	1-3	5	경미
b. 화학적/합성 면역보조제 제조 변경	없음	3-5, 10, 11	보통
c. 화학적/합성 면역보조제 규격 변경(시험항목/분석절차 포함)	없음	7-11	보통
	1, 3	7-9	경미

<b>17. 생물학적 면역보조제 변경:</b>			
a. 생물학적 면역보조제 공급업체 변경	없음	1-7, 10-13	중요
b. 생물학적 면역보조제 제조 변경	없음	1-7, 10-12	중요
	4	1-7, 10-12	보통
c. 생물학적 면역보조제 규격 변경(시험항목/분석절차 포함)	없음	6-10	보통
	1, 3	7-8	경미
<b>조건</b> 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.			
<b>근거자료</b> 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 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.

7. 면역보조제에 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) 면역보조제로 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.
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 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.
12. 해당되는 경우, 비임상 및 임상 근거 자료.
13. 해당 시설의 GMP 준수 증거.

변경내용	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. 승인 받은 라인으로 희석액 추가	1, 2	1, 3	경미
f. 희석액 삭제	없음	없음	경미
<b>조건</b>			
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.			
<b>근거자료</b>			
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.			

변경내용	조건	근거자료	구분
<b>19. 완제의약품 제조소/작업소 변경:</b>			
a. 완제의약품 제조소 이전 또는 추가 (조제/충전, 일차 포장 포함)	없음	1-7	중요
	1-5	1-3, 5-8	보통

b. 이차 포장 제조소 또는 완제품 보관소 이전 또는 추가	2, 3	1-3	경미
c. 최종제품 제조 시설 삭제	없음	없음	경미
<b>조건</b> 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 제품 군이나 치료군에 해당되며, 동일한 충전 공정/설비를 사용한다.			
<b>근거자료</b> 1. 제조와 시험에 관여하는 예정 생산 시설의 명칭, 주소, 책임자. 2. GMP 실시상황 평가에 필요한 자료. 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 유효 기간/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
<b>20. 최종 제품 제조 공정 변경:</b>			
a. 조제/충전 단계의 제조 공정 생산규모업	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. 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	보통
<b>조건</b>			
1. 예정 생산규모에서 승인 받은 것과 유사/동등한 설비를 사용한다. <i>주: 설비 크기 변경은 유사/동등한 설비를 사용하는 것으로 간주되지 않는다.</i>			
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 생산규모로 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
<b>21. 반제품 또는 제조 공정 시의 공정 관리(공정 검사/허용 기준) 변경:</b>			
a. 공정 관리 기준 좁힘	2, 3, 5	1, 5	경미
b. 새로운 공정 관리 항목/기준 추가	2, 3, 6, 7	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	중요
	1-3	1, 5, 6, 8, 9	보통
e. 최종 제품의 전반적인 품질에 중요한 영향을 미칠 수 있는 공정 관리 시험 항목 삭제	없음	1, 5, 6, 8	중요
f. 안전성 또는 품질 문제로 인한 공정 관리 시험 항목 추가나 교체	없음	1-6, 8	보통
<b>조건</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 최종 제품 규격 변경이 승인 받은 범위 이내이다.</li> <li>2. 최종 제품의 불순물 프로파일이 승인 받은 범위 이상으로 변경되지 않는다.</li> <li>3. 안정성 문제나 제조 시에 반복적으로 발생하는 문제로 인해 야기되는 변경이 아니다.</li> <li>4. 중요 특성 항목(예, 함량, 불순물, 중요 물리적 특성, 미생물 순도)과 관련된 시험이 아니다.</li> </ol>			



5. 시험 절차는 동일하거나 시험 절차 변경이 경미하다.
6. 시험 절차는 동일하거나 시험 절차 변경이 경미하다.
7. 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 보여 주는 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.

변경내용	조건	근거자료	구분
<b>22. 첨가제 규격 변경 :</b> <i>주: 이 변경에는 면역보조제는 포함되지 않는다. 자세한 사항은 면역보조제 해당 변경을 참조한다(변경 16과 17).</i>			
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	보통
g. 허용 기준 좁힘	3, 4, 6, 7	1	경미
<b>조건</b> 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.
<b>근거자료</b>
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
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 주: 이 변경에는 면역보조제는 포함되지 않는다. 자세한 사항은 면역보조제 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)	없음	2, 3, 5-7	보통

주: 이 변경에는 면역보조제는 포함되지 않는다. 자세한 사항은 면역보조제 해당 변경을 참조한다(변경 16과 17).	1, 5, 6	3	경미
<b>조건</b> 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 국가 규제기관에서 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.			
<b>근거자료</b> 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 보여 주는 주요 항목들에 대한 시험 결과를 변경 전/후로 비교한 자료. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험 결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성 시험 로트의			

<p>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 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 승인 받은 해당 의약품과 비교하여, 혈장 유래 첨가제에 대해 어떤 변경도 하지 않았다는 공급업체의 증명서.</p>
--

변경내용	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 주: 용기 마개 시스템 삭제 사실을 국가 규제기관에 보고하고, 제품 표시 정보도 적절하게 개정한다.	없음	1	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 보고서 또는 동등성 근거 제시. 이차 기능성 용기 마개 시스템인 경우에 밸리데이션 보고서.
3. 예정 용기 마개 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 배지 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
<b>32. 일차 용기 마개 시스템 공급업체 변경:</b>			
a. 공급업체 교체 또는 추가	없음	1-3	경미
	1, 2	4-5	
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 승인 받은 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 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.			

<p>타당한 이유가 있고 국가규제기관이 동의하는 경우에는, 안정성 시험을 위해 매트릭스 방법, 브래케팅 방법, 더 적은 생산규모로 생산한 배치, 3개 이하 배치, 강제분해 시험 또는 가속 온도 조건의 사용 등을 인정할 수 있다.</p> <p>4. 용기 마개 시스템에 변경이 없다는 MA 보유자의 증명서.</p> <p>5. 승인 받은 용기와 새로운 공급업체가 제공한 용기의 배치 분석 비교 자료.</p>
--

변경내용	조건	근거자료	구분
<b>33. 일차 용기 또는 기능성 이차 용기의 규격 변경:</b>			
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	보통
f. 허용 기준 강화	8	1	경미
<b>조건</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>삭제된 시험이 남은 시험 항목과 비교하여 중복되는 것으로 증명되었거나 더 이상 약전 기준이 아니다.</li> <li>규격 변경이 용기 마개의 기능적 특성에 영향을 미치지 않거나, 최종 제품의 성능에 영향을 미치지 않는다.</li> <li>안정성 문제나 제조 시에 반복적으로 발생하는 문제로 인해 야기되는 변경이 아니다.</li> <li>허용 기준이 승인 받은 범위 이상으로 변경되지 않는다.</li> <li>새로운 분석 절차는 종류가 동일하다.</li> <li>시험 방법 밸리데이션을 통해 새로운 분석 절차나 변경 분석 절차가 적어도 승인 받은 분석 절차와 동등함이 증명되었다.</li> </ol>			



- |  |
|--|
| <p>7. 새로운 또는 변형된 분석 절차가 정밀성, 정확성, 특이성, 민감성을 유지하거나 더욱 강화된 것이다.</p> <p>8. 승인 받은 허용 기준 범위 이내의 변경이거나, 포장 자재에 대한 새로운 약전 규격을 반영한 변경이다.</p> |
|--|

<p><b>근거자료</b></p>
--------------------

- |   |
|---|
| <p>1. 일차 또는 기능성 이차 용기 마개 시스템의 변경 후 규격서.</p> <p>2. 일차 용기 마개 자재 규격의 변경 근거.</p> <p>3. 시험방법이 기재된 자료, 해당하는 경우에는 시험방법 밸리데이션 자료.</p> |
|---|

[별첨 2] 유전자재조합의약품 제조방법 변경 시 근거자료 요건

1. 원료의약품

제조

변경내용	조건	근거자료	구분
<b>1. 원료의약품 제조소 추가/변경:</b>			
a. 원료의약품 또는 중간제품의 제조소 변경 또는 추가	없음	1-7	중요
	1-3	1-6	보통
b. 원료의약품의 중간 제품, 혹은 벌크 원료약품의 제조소 또는 제조자 삭제	4	2	경미
<b>조건</b>			
1. 새로운 제조 시설/지역이 생물의약품에 대하여 승인 받은 원료 의약품 제조 시설이다. 2. 제조원 추가/변경에 따른 제조 공정이나 관리 절차의 변경이 경미한 변경 수준이다. 3. 새로운 제조 시설/지역이 현재 허가 받은 제조원과 동일한 QA/QC의 감독 아래 있다. 4. 삭제 대상 시설과 동일한 업무를 수행하며 이미 허가를 받은 제조소/제조업체가 최소 1개는 그대로 있어야 한다.			
<b>근거자료</b>			
1. GMP 실시상황 평가에 필요한 자료 2. 제조소의 명칭, 주소, 책임 3. 공정 밸리데이션 결과 4. 변경 전/후 최소 3배치 이상 원료의약품의 동등성 평가 결과(예, 이화학적 특성, 생물학적 활성, 순도와 불순물(비교가혹(forced degradation)), 오염물질 등). 품질 데이터만으로 동등성을 증명하는데 충분하지 않으면, 비임상/임상 시험이 필요할 수 있다. 5. 변경 전/후 최소 3개 연속 상업적 생산규모 원료의약품 배치에 대해 실시한 공정 관리와 출하 승인 시험 결과(정량적 데이터)를 비교표 형식으로 제출한다(관련 배치에 관한 정보 포함). 비교 평가를 위한 변경 이전 시험 결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 시험 결과를 활용할 수도 있다. 6. 변경 조건에서 최소 3개 상업적 생산규모로 생산된 원료의약품 배치에 대하여 최소 6개월 이상의 장기보존 안정성 시험 결과 및 장기보존 안정성 시험			

<p>계획서. 최소 3개 상업적 생산규모로 생산된 원료의약품 배치에 대하여 최소 3개월 동안 가속 및/또는 가혹 조건에서 보관하며, 중요 안정성 특성 항목의 시험 결과를 변경 전/후로 비교한 자료. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험 결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성 시험 배치의 과거 시험 결과도 인정된다.</p> <p>7. 변경 이후 원료의약품을 이용해 제조한 완제의약품의 상업적 생산규모 배치로 안정성 시험을 실시하겠다는 안정성 시험 프로토콜</p>
--

변경내용	조건	근거자료	구분
<b>2. 세포 은행 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
	1-4	1-2	경미
d. WCB를 새로운 배양 배지로 적응	없음	1-6	중요
e. 세포은행 제조소 변경	없음	1-4	보통
<b>조건</b>			
<p>1. 사전 승인 받은 MCB를 이용하여 새로운 WCB를 생산한다.</p> <p>2. 사전 승인 받은 제조방법으로 새로운 WCB를 생산한다.</p> <p>3. 새로운 세포 은행이 사전 승인 받은 계대 수 이내이다.</p> <p>4. 새로운 세포은행 제조소가 기존 제조소와 동일하다.</p>			
<b>근거자료</b>			
<p>1. ICH Q5A, Q5D에 따른 세포 은행의 적격성평가</p> <p>2. MCB/WCB, EOP(end-of-production) 계대 또는 생산 이후 계대 세포의 특성 평가와 시험 정보</p> <p>3. 변경 전/후 최소 3배치 이상 원료의약품의 동등성 평가 결과(예, 이화학적 특성, 생물학적 활성, 순도와 불순물(비교가혹(forced degradation)), 오염물질 등). 품질 데이터만으로 동등성을 증명하는데 충분하지 않으면, 비임상/임상 시험이 필요할 수 있다.</p> <p>4. 새로운 세포 은행으로 제조한 최소 3개 연속 상업적 스케일 생산규모 원료의약품 배치에 대해 실시한 공정 관리와 출하 승인 시험 결과(정량적 데이터)를 비교표 형식으로 정리(관련 배치에 관한 정보 포함)</p> <p>5. 변경 조건에서 최소 3개 상업적 생산규모로 생산된 원료의약품 배치에 대하여 최소 6개월 이상의 장기보존 안정성 시험 결과 및 장기보존 안정성 시험 계획서. 최소 3개 상업적 생산규모로 생산된 원료의약품 배치에 대하여 최소</p>			

3개월 동안 가속 및/또는 가혹 조건에서 보관하며, 중요 안정성 특성 항목의 시험 결과를 변경 전/후로 비교한 자료. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험 결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성 시험 배치의 과거 시험 결과도 인정된다.
6. 변경 이후 원료의약품을 이용해 제조한 완제의약품의 상업적 생산규모 배치로 안정성 시험을 실시하겠다는 안정성 시험 프로토콜

변경내용	조건	근거자료	구분
<b>3. 발효 또는 세포 배양 공정 변경:</b>			
a. 중요 변경(원료의약품이나 완제의약품의 품질에 영향을 미칠 가능성이 큰 변경)	없음	1-8, 10	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. 정제 공정 변경:</b>			
a. 중요 변경(원료의약품이나 완제의약품의 품질에 영향을 미칠 가능성이 큰 변경)	없음	1-2, 5-8, 10-11	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. 제조 공정 규모 변경:</b>			
a. 세포 배양 단계	2-3, 9-11	2-3, 5-8, 10	보통
b. 정제 단계	1-2, 4, 6	2, 5-8, 10	보통
<b>6. 재가공 단계 도입</b>	12-14	7, 9, 12	보통
<b>7. 새로운 중간체 보관 단계 추가 혹은 기존 승인 중간체 보관 단계 변경</b>	없음	5, 13	보통
<b>조건</b>			
1. 변경이 바이러스 클리어런스 데이터나 불활화제의 화학적 특성에 영향을 미치지 않는다.			
2. 원료의약품 규격이 승인 받은 범위 이상으로 변경되지 않는다.			
3. 원료의약품의 불순물 프로파일의 승인 받은 범위 이상으로 변경되지 않는다.			
4. 안정성 문제나 제조 시에 반복적으로 발생하는 문제로 인해 추진되는 변경이 아니다.			

5. 변경이 정제 공정에 영향을 미치지 않는다.
6. 제조규모는 공정변수와 원료에 따라 비례적으로 변경된다.
7. 새로운 배양 공정(expansion-seed-production)은 허가 받은 배양 공정과 동일하다.
8. 승인 받은 체외 세포 연령은 변화가 없다.
9. 최종 제품의 품질, 안전성, 유효성에 영향을 미치지 않을 것으로 예상되는 변경이다.
10. 원료물질(raw material)의 사용 비율에는 변경이 없다(생산규모는 비례적으로 변경된다).
11. 동일한 바이옱터락을 사용하는 생산규모 변경이다(즉, 더 큰 바이옱터락을 사용하지 않는다).
12. 밸리데이션된 공정을 벗어나는 일탈이 반복되어 재가공이 필요한 것이 아니며, 재가공을 추진하게 된 근본 원인이 파악되었다.
13. 제안된 재가공이 제품의 품질에 영향을 주지 않는 것으로 확인되었다.
14. 재가공은 재필터, 재농축 공정에 해당된다.

#### 근거자료

1. 원료의약품 품질에 미치는 영향과 관련하여, 변경의 분류(중요, 보통, 경미)에 관한 타당성
2. 변경 예정 제조 공정의 흐름도(공정 및 IPC 포함)와 간략한 설명
3. 변경에 따라 집단 배증 또는 계대 배양 횟수가 증가하는 경우 생산 이후 세포 은행의 특성 평가와 시험 자료
4. BSE/TSE(bovine spongiform encephalopathy/transmissible spongiform encephalopathy) 인자 위험이 있는 출처(예, 반추 동물 유래)에서 확보한 시약으로 제조하거나 확보한 원료의약품인 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 결과
6. 변경 전/후 최소 3배치 이상 원료의약품의 동등성 평가 결과(예, 이화학적 특성, 생물학적 활성, 순도와 불순물(비교가혹(forced degradation)), 오염물질 등). 품질 데이터만으로 동등성을 증명하는데 충분하지 않으면, 비임상/임상 시험이 필요할 수 있다.
7. 변경 전/후 최소 3개 연속 상업적 생산규모 원료의약품 배치에 대해 실시한 공정 관리와 출하 승인 시험 결과(정량적 데이터)를 비교표 형식으로 제출 (관련 배치에 관한 정보 포함). 비교 평가를 위한 변경 이전 시험 결과를

- 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 시험 결과를 활용할 수 있다.
8. 변경 조건에서 최소 3개 상업적 생산규모로 생산된 원료의약품 배치에 대하여 최소 6개월 이상의 장기보존 안정성 시험 결과 및 장기보존 안정성 시험 계획서. 최소 3개 상업적 생산규모로 생산된 원료의약품 배치에 대하여 최소 3개월 동안 가속 및/또는 가혹 조건에서 보관하며, 중요 안정성 특성 항목의 시험 결과를 변경 전/후로 비교한 자료. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험 결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성 시험 배치의 과거 시험 결과도 인정된다.
  9. 변경 조건에서 최소 1개 상업적 생산규모로 생산된 원료의약품 배치에 대하여 최소 6개월 이상의 장기보존 안정성 시험 결과 및 장기보존 안정성 시험 계획서. 최소 1개 상업적 생산규모로 생산된 원료의약품 배치에 대하여 최소 3개월 동안 가속 및/또는 가혹 조건에서 보관하며, 중요 안정성 특성 항목의 시험 결과를 변경 전/후로 비교한 자료. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험 결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성 시험 배치의 과거 시험 결과도 인정된다.
  10. 변경 이후 원료의약품을 이용해 제조한 완제의약품의 상업적 생산규모 배치로 안정성 시험을 실시하겠다는 안정성 시험 프로토콜
  11. 외래성 인자 오염 가능성 관련 위험 평가 정보(예, 바이러스 클리어런스 시험에 대한 영향, BSE/TSE 위험)
  12. 재가공이 원료의약품에 영향을 미치지 않음을 증명하는 데이터로서 재가공 추진의 근본 원인에 대한 데이터, 밸리데이션 데이터(예, 유지 시간 연장, 추가적인 기계적 스트레스에 대한 저항성) 등
  13. 새로운 혹은 재평가된 중간체 보관 단계(Holding step)가 원료의약품의 품질에 부정적인 영향을 주지 않음을 증명하는 데이터

변경내용	조건	근거자료	구분
<b>8. 원료의약품 제조 시의 공정 관리 항목이나 허용 기준 변경:</b>			
a. 새로운 공정 관리 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 공정 관리 시험 항목 삭제	1-4	1, 4, 7	경미
e. 원료의약품의 전반적인 품질에 중요한 영향을 미칠 수 있는 공정 관리 시험	없음	1, 4-5, 9	보통

항목 삭제			
f. 안전성 또는 품질 문제로 인한 공정 관리 시험 항목 추가나 교체	없음	1-5, 8	보통
<b>조건</b>			
1. 원료의약품 규격이 승인 받은 범위 이상으로 변경되지 않는다. 2. 원료의약품의 불순물 프로파일이 승인 받은 범위 이상으로 변경되지 않는다. 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 승인 받은 범위 이상으로 변경되지 않는다. 6. 시험방법이 동일하다.			
<b>근거자료</b>			
1. 변경 예정 원료의약품의 중간 제품과 중요 제조 공정 단계에서 실시하는 공정 관리에 관한 개정 정보 2. 개정된 원료의약품 규격(변경되는 경우) 3. 분석 방법 문서 사본 또는 요약 정보(새로운 분석 절차를 사용하는 경우) 4. 변경 전/후 공정 관리 항목/기준 비교표 또는 설명(해당되는 경우) 5. 변경 전/후 3개 연속 상업적 스케일 원료의약품 배치에 대해 실시한 공정 관리와 출하 승인 시험 결과(정량적 데이터)를 비교표 형식으로 제출(관련 배치에 관한 정보 포함). 비교 평가를 위한 변경 이전 시험 결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 시험 결과를 활용할 수 있다. 6. 변경 전/후 1개 상업적 스케일 원료의약품 배치에 대해 실시한 공정 관리와 출하 승인 시험 결과(정량적 데이터)를 비교표 형식으로 제출(관련 배치에 관한 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. 품질에 중요한 영향을 미칠 수 있는 공정 관리 시험 항목 삭제의 타당성 증명 자료.			

#### 원료의약품 용기 마개 시스템

변경내용	조건	근거자료	구분
9. 원료의약품 보관/운송용 일차 용기 마개 시스템 변경	없음	1-4	중요

조건
해당사항 없음
근거자료
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 용기 마개 시스템의 적합성을 증명하는 자료(예, 추출물/유출물 시험 등)</li> <li>2. 변경 예정 용기 마개 시스템에 관한 정보를 기술한 허가 문서 관련 부분 개정 자료(예, 일차 포장 자재에 관한 설명, 조성, 재질, 규격)</li> <li>3. 변경 조건에서 여러 용기 배치(예, 서로 다른 3개 배치)를 이용하여 최소 3개 상업적 스케일로 생산된 원료의약품 배치에 대하여 최소 6개월 이상의 장기보존 안정성 시험 결과 및 장기보존 안정성 시험 계획서. 최소 3개 상업적 스케일로 생산된 원료의약품 배치에 대하여 최소 3개월 동안 가속 및/또는 가혹 조건에서 보관하며, 중요 안정성 특성 항목의 시험 결과를 변경 전/후로 비교한 자료. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험 결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성 시험 배치의 과거 시험 결과도 인정된다.</li> <li>4. 용기/마개 시스템의 변경 전/후 규격 비교표</li> </ol>



## 2. 완제의약품

### 제조

변경내용	조건	근거자료	구분
<b>10. 완제의약품 분량 또는 조성의 변경:</b>			
a. 조성 변경(예, 첨가제의 양 변경, 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
<b>조건</b>			
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).			
<b>근거자료</b>			
1. 제품 표시 정보 개정 자료(해당되는 경우).			
2. 새로운 조성 혹은 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, 제조 공정과 공정 관리, 중요 공정 단계와 반제품 관리, 공정 밸리데이션 결과.			
6. 새로운 첨가제를 사용하는 경우에 첨가제 관리 정보(예, 규격).			
7. 규격, 분석 절차(새로운 분석 방법을 사용하는 경우), 시험방법 밸리데이션 (새로운 분석 방법을 사용하는 경우),			
8. 최소 3개 연속 상업적 스케일 완제의약품 배치에 대해 실시한 공정 관리와 출하 승인 시험 결과(정량적 데이터)를 비교표 형식으로 제출(관련 배치에 관한 정보 포함). 비교 평가를 위한 변경 이전 시험 결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 시험 결과를 활용할 수 있다. 필요한 경우 제품의 주요 특성에 대한 완제의약품 수준에서의 비교분석자료(제조방법 변경 전·후 3배치의 물리화학적, 생물학적 성질, 순도 및 불순물 프로파일의 변화를 확인하기 위한 자료, 경향			

분석 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 스케일로 생산된 완제의약품 배치에 대하여 최소 6개월 이상의 장기보존 안정성 시험 결과 및 장기보존 안정성 시험 계획서. 최소 3개 상업적 스케일로 생산된 완제의약품 배치에 대하여 최소 3개월 동안 가속 및/또는 가혹 조건에서 보관하며, 중요 안정성 특성 항목의 시험 결과를 변경 전/후로 비교한 자료. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험 결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성 시험 배치의 과거 시험 결과도 인정된다.
11. 사용(유효)기간 동안 장기보존 안정성 시험을 수행하겠다는 계획서 (CTD 3.2.8.2)
12. 근거 비임상/임상 데이터 또는 비임상/임상 시험이 필요하지 않은 이유에 대한 타당성 정보.

변경내용	조건	근거자료	구분
<b>11. 완제의약품 제조소 이전 또는 추가:</b>			
a. 완제의약품 제조소 이전 또는 추가 (충전 및 일차포장 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	1-7	중요
	1-2	1-3, 8-9	보통
d. 완제의약품 제조소, 조립 제조소 또는 포장 제조소삭제	없음	1	경미
<b>조건</b>			
1. 조성, 제조 공정, 의약품 규격은 변경이 없다.			
2. 용기 마개 시스템과 보관 조건은 변경이 없다.			
<b>근거자료</b>			
1. 제조와 시험에 관여하는 이전/추가/삭제 예정 생산 시설의 명칭, 주소, 책임			
2. GMP 실시상황 평가에 필요한 자료			
3. 개정된 제조 공정에 대한 자료 또는 신청 문서 제출(시설 변경 이외)에 따라 의약품 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 결과
6. 변경 전/후 최소 3개 연속 상업적 스케일 완제의약품 배치에 대해 실시한 공정 관리와 출하 승인 시험 결과(정량적 데이터)를 비교표 형식으로 제출(관련 배치에 관한 정보 포함). 비교 평가를 위한 변경 이전 시험 결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 시험 결과를 활용할 수 있다. 필요한 경우 제품의 주요 특성에 대한 완제의약품 수준에서의 비교분석자료(제조방법 변경 전·후 3배치의 물리화학적, 생물학적 성질, 순도 및 불순물 프로파일의 변화를 확인하기 위한 자료, 경향 분석 자료 등) 등의 자료.
7. 변경 조건에서 최소 3개 상업적 스케일로 생산된 완제의약품 배치에 대하여 최소 6개월 이상의 장기보존 안정성 시험 결과 및 장기보존 안정성 시험 계획서. 최소 3개 상업적 스케일로 생산된 완제의약품 배치에 대하여 최소 3개월 동안 가속 및/또는 가혹 조건에서 보관하며, 중요 안정성 특성 항목의 시험 결과를 변경 전/후로 비교한 자료. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험 결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성 시험 배치의 과거 시험 결과도 인정된다.
8. 펜 조립이 품질에 미치는 영향 평가 자료 (예, 펜 조립 전/후 품질 동등성 시험 결과 등)
9. 변경된 제조원에서 생산된 펜에 대한 기능성 시험 결과 (예, 용량정확도 시험 등)

변경내용	조건	근거자료	구분
<b>12. 완제의약품 제조 공정 변경:</b>			
a. 조제/충전 단계의 생산규모 증가 혹은 축소	1-4	1-6	중요
b. 승인 받은 생산규모 범위 이내의 새로운 스케일 추가	없음	1, 3-5	보통
	1-5	1, 4	경미
c. 새로운 단계 추가(예, 여과)	3	1-6	보통
<b>조건</b>			
1. 변경 예정 생산규모에서 승인 받은 것과 동일한 설비를 사용한다. (설비 크기 변경은 유사/동등한 설비를 사용하는 것으로 간주되지 않는다.)			
2. 제조 공정이나 공정 관리 변경은 배치 규모의 변경에 의한 것이다(예,			

<p>동일 조제, 관리, SOP).</p> <p>3. 안정성 문제나 제조 시에 반복적으로 발생하는 문제로 인해 추진되는 변경이 아니다.</p> <p>4. 완제의약품 멸균 방법의 원리는 변경되지 않는다.</p> <p>5. 동결 건조 단계와 관련된 변경이 아니다.</p>
<b>근거자료</b>
<p>1. 승인 받은 공정과 다른 경우에 제조 공정에 대한 설명, 중요 제조 공정 단계와 반제품에 대해 실시하는 관리 관련 정보</p> <p>2. 해당되는 경우에 공정 관리 시험 정보</p> <p>3. 공정 밸리데이션 결과(예, 배지 충전 시험)</p> <p>4. 변경 전/후 최소 3개 연속 상업적 스케일 완제의약품 배치에 대해 실시한 공정 관리와 출하 승인 시험 결과(정량적 데이터)를 비교표 형식으로 제출 (관련 배치에 관한 정보 포함). 비교 평가를 위한 변경 이전 시험 결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 시험 결과를 활용할 수 있다. 필요한 경우 제품의 주요 특성에 대한 완제의약품 수준에서의 비교분석자료(제조방법 변경 전·후 3배치의 물리화학적, 생물학적 성질, 순도 및 불순물 프로파일의 변화를 확인하기 위한 자료, 경향분석 자료 등) 등의 자료.</p> <p>5. 변경 조건에서 최소 3개 상업적 스케일로 생산된 완제의약품 배치에 대하여 최소 6개월 이상의 장기보존 안정성 시험 결과 및 장기보존 안정성 시험 계획서. 최소 3개 상업적 스케일로 생산된 완제의약품 배치에 대하여 최소 3개월 동안 가속 및/또는 가혹 조건에서 보관하며, 중요 안정성 특성 항목의 시험 결과를 변경 전/후로 비교한 자료. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험 결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성 시험 배치의 과거 시험 결과도 인정된다.</p> <p>6. 해당되는 경우에 유출물/추출물 정보</p>

변경내용	조건	근거자료	구분
<b>13. 반제품 또는 제조 공정 시의 공정 관리(공정 검사/허용 기준) 변경:</b>			
a. 새로운 공정 관리 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 공정 관리 시험 항목 삭제	1-4	1, 4, 7	경미
e. 완제의약품의 전반적인 품질에 중요한 영향을 미칠 수 있는 공정 관리 시험 항목 삭제	없음	1, 4-5, 9	보통
f. 안전성 또는 품질 문제로 인한 공정 관리 시험 항목 추가나 교체	없음	1-5, 8	보통
<b>조건</b>			
1. 완제의약품 규격이 승인 받은 범위 이상으로 변경되지 않는다. 2. 완제의약품의 불순물 프로파일의 승인 받은 범위 이상으로 변경되지 않는다. 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 승인 받은 범위 이상으로 변경되지 않는다. 6. 시험방법이 동일하다.			
<b>근거자료</b>			
1. 변경 예정 완제의약품의 중간 제품과 중요 제조 공정 단계에서 실시하는 공정 관리에 관한 개정 정보 2. 개정된 완제의약품 규격(변경되는 경우) 3. 분석 방법 문서 사본 또는 요약 정보(새로운 분석 절차를 사용하는 경우) 4. 변경 전/후 공정 관리 항목/기준 비교표 또는 설명(해당되는 경우) 5. 변경 전/후 3개 연속 상업적 스케일 완제의약품 배치에 대해 실시한 공정 관리와 출하 승인 시험 결과(정량적 데이터)를 비교표 형식으로 제출(관련 배치에 관한 정보 포함). 비교 평가를 위한 변경 이전 시험 결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 시험 결과를 활용할 수 있다. 6. 변경 전/후 1개 상업적 스케일 원료의약품 배치에 대해 실시한 공정 관리와 출하 승인 시험 결과(정량적 데이터)를 비교표 형식으로 제출(관련 배치에 관한 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. 품질에 중요한 영향을 미칠 수 있는 공정 관리 시험 항목 삭제의 타당성 증명 자료.			

## 완제의약품 용기 마개 시스템

변경내용	조건	근거자료	구분
14. 일차 용기 마개 시스템 변경	없음	1-7	중요
	2	3, 7	경미
15. 펜 디바이스 변경	1	1, 3, 8-9	보통
16. 용기 마개 시스템 삭제	없음	1	경미
<b>조건</b>			
1. 카트리지 제조 변경은 없고 펜 디바이스만 변경되었다.			
2. 변경된 부분이 제품과 접촉하지 않는다.			
<b>근거자료</b>			
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 시험 결과, 용기 마개 시스템의 적합성(예, 추출물/유출물 시험)과 약전 기준 적합을 증명하는 데이터			
5. 변경 전/후 최소 3개 연속 상업적 스케일 완제의약품 배치에 대해 실시한 공정 관리와 출하 승인 시험 결과(정량적 데이터)를 비교표 형식으로 제출 (관련 배치에 관한 정보 포함). 비교 평가를 위한 변경 이전 시험 결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 과거 시험 결과를 활용할 수 있다. 필요한 경우 제품의 주요 특성에 대한 완제의약품 수준에서의 비교분석자료(제조방법 변경 전·후 3배치의 물리화학적, 생물학적 성질, 순도 및 불순물 프로파일의 변화를 확인하기 위한 자료, 경향분석 자료 등) 등의 자료.			
6. 변경 조건에서 최소 3개 상업적 생산규모로 생산된 완제의약품 배치에 대하여 최소 6개월 이상의 장기보존 안정성 시험 결과 및 장기보존 안정성 시험 계획서. 최소 3개 상업적 생산규모로 생산된 완제의약품 배치에 대하여 최소 3개월 동안 가속 및/또는 가혹 조건에서 보관하며, 중요 안정성 특성 항목의 시험 결과를 변경 전/후로 비교한 자료. 비교 평가를 위한 변경 이전 시험 결과를 동시에 생산할 필요는 없다. 안정성 시험 배치의 과거 시험 결과도 인정된다.			
7. 변경 예정 용기 마개 시스템이 관련 특성에 비추어 적합함을 증명하는 정보 (예, 최근 배치 충전 시험 결과, 무균 제품의 무균성 유지 증명, 다회 투여 제품의 무균성 유지 등)			

- |   |
|---|
| <p>8. 펜 조립이 품질에 미치는 영향 평가 자료 (예, 펜 조립 전/후 품질 동등성 시험 결과 등)</p> <p>9. 변경된 펜에 대한 기능성 시험 결과 (예, 용량정확도 시험 등)</p> |
|---|

[별첨 2-1] 유전자재조합의약품 제조방법 기재 예시

제조방법 작성예시 (유전자재조합의약품)

공정 번호	공정명칭	원료·시약·용매 등 <sup>1)</sup>	공정과정	비고
1	마스터 세포은행 (MCB)의 제조	a. 숙주 : XX 세포 b. 발현벡터 : XX c. 배양배지 : XX (FBS/serum (미)포함, pH) d. 동결배지 : XX (FBS/serum (미)포함, pH)	b를 이용하여 a를 형질전환 시켜 생산세포를 만들어 XX mL c가 충전된 XX (크기, 배양부피, 재질)에 접종(세포농도)한 다음 XX °C에서 XX 시간 (계대숫자 또는 PDL) 계대 배양하였다. d를 이용하여 마스터 세포은행 (Lot No. 제조일자)이 제조되었으며, XX 용기(크기, 재질)에 XX mL씩 분주 후 XX °C에서 동결하여 XX °C 액체질소 탱크에 보관한다(용기당 또는 mL당 세포수 및 제조수량).  ※MCB의 Lot No. 제조일자, 보관조건 기술	마스터 세포은행의 제조자 명칭(소재지) <sup>3)</sup>  원료의 기원(숙주 및 벡터의 출처) - 숙주세포부터 마스터 세포은행 확립까지 생산세포주의 단계별 흐름도 <sup>4)</sup>
2	제조용 세포은행 (WCB)의 제조	e. 주성분 : 공정 1의 MCB f. 사용배지 : XX (FBS/serum (미)포함, pH) g. 동결배지 : XX (FBS/serum (미)포함, pH)	MCB 바이알 1개(세포농도)를 배양용기(크기, 재질, 배양부피)에 충전된 배지 c 또는 f에 접종하여 XX °C에서 XX 시간 (계대숫자 또는 PDL) 계대 배양하였다. g를 이용하여 제조용 세포은행 (Lot No. 제조일자)이 제조되었으며, XX 용기 (크기, 재질)에 XX mL씩 분주 후 XX °C에서 동결하여 XX °C 액체질소 탱크에 보관한다 (용기당 또는 mL당 세포수 및 제조수량).  ※WCB의 Lot No. 제조일자, 보관조건 기술	제조용 세포은행의 제조자 명칭(소재지) <sup>3)</sup>
3	종배양 1 (Shake flasks 및 cell bags)	h. 주성분 : 공정 2의 WCB i. 사용배지 : XX ((비)선택배지, (FBS/serum, pH)	h 바이알 XX개를 해동, i가 충전된 일련의 shake flasks / cell bags를 이용하여 XX °C 에서 (배양기간) 동안 확대 배양한다. - 접종 세포농도 - 최종 개체수배가정도, 세포농도  <배양 크기> 1) shake flasks(재질) XX mL (working vol. X mL) × XX개 → XX L (working vol. XX mL) × XX개 → XX L (working vol. XX mL) × XX개 2) cell bags(재질) XX L (working vol. XX L) × XX개 → XX L (working vol. XX L) × XX개  ※배양 크기(working volume), 배양온도, 배양기간 등 주요 제조과정 기술	제조자 명칭(소재지/ 공정 XX~XX) <sup>3)</sup>  <공정관리항목/기준> <sup>2)</sup>
4	종배양 2 (XX L seed bioreactor)	j. 주성분 : 공정 3의 배양물 k. 사용배지 : XX (FBS/serum	j를 k가 충전된 XX L, XX L bioreactor를 이용하여 XX °C에서 [배양기간] 동안 확대 배양한다. - 접종 세포농도 - 최종 개체수배가정도, 세포농도	<공정관리항목/기준>



		(미)포함, pH)	<p>&lt;배양 크기&gt; (재질)</p> <p>1) XX L bioreactor (working vol. XX L) × XX개</p> <p>2) XX L bioreactor (working vol. XX L) × XX개</p> <p>※배양온도, scale, 배양기간 등 주요 제조과정 기술</p>	
5	본배양 (XX L production bioreactor)	<p>l. 주성분 : 공정 4의 배양물</p> <p>m. 사용배지 : XX (FBS/serum (미)포함, pH) YY (feed 배지) (FBS/serum (미)포함, pH)</p>	<p>l(세포농도)을 m가 충전된 XX L production bioreactor를 이용하여 XX °C에서 [배양기간] 동안 배양한다.</p> <p>[배지 추가 조건] 시 YY(feed 배지)를 XX 일에 XX L추가하여 배양한다.</p> <p>- 접종 세포농도</p> <p>- 최종 개체수배가정도, 세포농도</p> <p>&lt;배양 크기&gt; (재질)</p> <p>XX L bioreactor (working vol. XX L) × XX 개</p> <p>※배양온도, scale, 배양기간 등 주요 제조과정 기술</p>	<공정관리항목/기준>
6	회수	n. 주성분 : 공정 5의 배양물	<p>n을 원심분리하여 세포와 세포배양액을 분리하여 XX 필터로 여과 한다. 회수액은 XX (크기, 재질)에 담아 XX °C에서 최대 XX 일간 보관 가능하다.</p> <p>※중간체 보관 용기/조건/기간 기술</p>	<p>Population doubling level (PDL) 또는 subcultivation 수 또는 subcultivation frequency</p> <p>- MCB~회수 :</p> <p>- WCB~회수:</p> <p>또는</p> <p>MCB해동~회수단계까지 배양기간:</p> <p>세포 연령한도(limit of in vitro cell age) :</p> <p>&lt;공정관리항목/기준&gt;</p> <p>Microbial/바이러스 관련 시험</p>
7	정제 1 (XX 크로마토그래피)	<p>o.주성분 : 공정 6 산물</p> <p>p.고정상 : [resin 명칭]</p> <p>q.완충액: q.1. 평형완충액: XX(pH) q.2. 용리완충액: XX(pH)</p>	<p>p로 충전한 칼럼(높이×직경)을 q.1로 평형시키고, o를 흡착시킨 뒤 q.2를 이용하여 XX를 분리한다 (부피, 속도(Linear flow rate), 온도). XX에 담아 XX °C에서 XX 일간 보관 가능하다.</p> <p>- [반복] XX Cycle</p> <p>※칼럼 정보 기재</p> <p>※중간체 보관 용기/조건/기간 기술</p>	<p>제조사 명칭(소재지/공정 XX~XX)</p> <p>&lt;공정관리항목/기준&gt;</p>
8	정제 2 (Low pH 처리)	r. 주성분 : 공정 7 산물	r에 s를 첨가하여 pH XX으로 조정된 후 XX °C에서 XX 분간 바이러스를 불활성화 시킨다. 이후	<공정관리항목/기준>

	바이러스 불활화)	s. pH조절제(산성) t. pH조절제(염기성)	t를 가하여 pH XX으로 조정한다. 이 액은 XX에 담아 XX °C에서 XX 일간 보관 가능하다.  ※Low pH 공정 정보 ※중간체 보관 용기/조건/기간 기술	
9	정제3 (XX 크로마토그래피)	u. 주성분 : 공정 8 산물 v. 고정상 : [resin 명칭] w. 완충액: w.1. 평형완충액: XX(pH) w.2. 용리완충액: XX(pH)	v로 충전한 칼럼(높이×직경)을 w.1로 평형시키고, u를 흡착시킨 뒤 w.2를 이용하여 XX를 분리한다 (부피, 속도(Linear flow rate), 온도). XX에 담아 XX °C에서 XX 일간 보관 가능하다. - XX Cycle  ※칼럼 정보 ※중간체 보관 용기/조건/기간 기술	<공정관리항목/기준>
10	정제 5 (바이러스 제거여과)	x. 주성분 : 공정 9 산물 y. 바이러스 제거필터 : [필터 명칭/재질]	x를 y를 이용하여 여과한다. 이 액은 XX에 담아 XX °C에서 XX 일간 보관 가능하다.  ※중간체 보관 조건 기술	<공정관리항목/기준>
11	한외여과 및 정용여과	z. 주성분 : 공정 10 산물 a'. 제형화완충액:	z를 한외여과로 농축한다. 이 농축액을 a'으로 정용여과한 후 [버퍼 조성], 최종농도 XX mg/mL, pH XX이 되도록 조절한다. 이 액은 XX에 담아 XX °C에서 XX 일간 보관 가능하다.  ※중간체 보관 조건 기술	<공정관리항목/기준>
12	원액(혹은 최종 원액의 제조	b'. 주성분 : 공정 11 산물	b'를 0.22μm 필터로 여과하여 원액(농도, pH)을 제조한다. 이 원액은 XX °C에서 XX 일간 보관 가능하다.  ※중간체 보관 조건 기술	제조사 명칭(소재지/ 공정 XX~XX) <sup>3)</sup>  <보관용기> (재질, 규격, 크기) - 모델명(제조원)  원액의 조성 제조규모  <공정관리항목/기준>
13	무균여과 및 충전 (완제 제조)	c'. 주성분 : 공정 12 산물	c'에 XX(조성)를 가하여 XX(재질, 크기)에서 혼합하고, pH를 XX로 조정하고(완제의약품 제조규모), 0.22 μm 무균 필터(XX 회/재질)로 여과한다. 여과한 액을 XX 용기에 XX mL(과충 전량 XX mL) 충전한다(충전 규모).  ※완제의약품 제조규모(최종원액 충전, 충전량(과충전량) 기술	제조사 명칭(소재지/ 공정 XX~XX) <sup>3)</sup> 최종원액의 조성 <공정관리항목/기준>  <보관용기> 직접용기(재질 및 규격) - 모델명(제조원) - 용기: XXmL 종류 (예, 유리바이알), 재질, (규격, 크기) - 마개: 재질, (규격)
13-1	펜 조립		충전된 카트리지를 이용하여 펜을 조립한다.	제조사 명칭(소재지) <sup>3)</sup>

	(해당하는 경우)		(생산규모) ※펜 조립 부품 등 기재	<공정관리항목/기준>  <보관용기> 펜(재질 및 규격) - 모델명/번호(제조원) - 부품 종류 - 마개: 재질, (규격) - 플런저: 재질, (규격)
13-2	동결건조 (해당하는 경우)		충전된 바이알을 동결건조 한다(생산규모)	<공정관리항목/기준>
13-3	육안검사 (해당하는 경우)		육안 및/또는 자동화로 100% 육안검사 한다.	<공정관리항목/기준>
14	라벨 및 2차 포장	d'.주성분 : 공정13/13'의 바이알/펜 등 e'.첨부물: 주사용수 f'.첨부물: 주사침, Safety system, 알콜솜, 필터, 주입여과기, 주사기, 트랜스퍼 캐놀라 등 (인체적용 및 비적용을 포함한 모든 첨부물 기재)	d'(바이알, 펜 등)을 e', f'과 함께 XX개 단위로 박스 포장한다.  ※첨부물 등 기재	제조사 명칭(소재지) <sup>3)</sup>  <공정관리항목/기준>  TOR : 조건 및 기준

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

<sup>2)</sup> 단위공정별로 수행되는 공정검사의 검사항목 및 기준 기재

<sup>3)</sup> 단위공정별로 제조 및 시험에 관한 모든 제조소 또는 시설에 해당하는 제조소의 명칭, 주소 (별첨으로 기재)

<sup>4)</sup> 숙주세포부터 마스터세포은행 확립까지 단계별 흐름도 기재 (별첨으로 기재)

※ 재가공 : 해당되는 경우 재가공 공정 비교란 혹은 별첨으로 기재

## [첨부 1] 제조공정 흐름도

## [첨부 2] 제조소

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

## [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 처리 방법 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) 숙주세포로부터 세포은행 확립까지 단계별 흐름도

### 3) 배지 조성

### 4) 완충액 조성

### 5) 재가공 (해당되는 경우)

## 제·개정 이력서

<b>생물의약품의 제조방법 변경에 따른 비교동등성 평가 가이드라인 (민원인 안내서)</b>
--

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		2017.12.	백신과 유전자재조합의약품의 제조방법 변경 사항을 중요도에 따라 분류하고 제출자료 요건을 구체적으로 작성

# 생물의약품의 제조방법 변경에 따른 비교동등성 평가 가이드라인

---

발 행 일 : 2017년 12월

발 행 인 : 이 선 희

편 집 위 원 장 : 김 대 철

편 집 위 원 : (바이오생약심사부 생물제제과)

백선영, 김도근, 김병철, 지승완, 임재현, 남주선,  
임종미, 진미령, 오상연, 배창준, 김현국

(바이오생약심사부 유전자재조합의약품과)

서수경, 오일웅, 김광제, 김종원, 도희정, 송현,  
김진아, 김지영, 김신영, 박혜원

(바이오생약심사부 세포유전자치료제과)

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

도움주신분들

강용, 김혜성, 박정기, 서광성, 서지현, 서현진, 오지현,  
정유진, 천지혜, 하수정, 곽준신, 고문정, 김대욱, 김판겸,  
김형신, 남해연, 박경현, 박혜경, 윤여준, 이숙은

발 행 부 서 : 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부

---