

가이드라인 등록번호



**의약품 허가 후 제조방법 변경관리  
질의응답집  
[민원인 안내서]**

2023. 8.



**식품의약품안전처**

**의약품심사부**

## 지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

의약품 허가 후 제조방법 변경관리 질의응답집

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"/> 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 단순 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"/> 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부 기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(☞안내서) <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.  2023년 8월 29일  <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="text-align: center;">                         담당자                          확 인(부서장)                     </div> <div style="text-align: center;">                         이 태 웅                          김 미 정                     </div> </div>		

이 안내서는 '의약품 허가 후 제조방법 변경관리' 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술 방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한, 본 안내서는 2023년 8월 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

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

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 의약품규격과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-2997

팩스번호: 043-719-2950

## 제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	안내서-1261-01	2022. 12. 14.	제정
2	안내서-1261-02	2023. 8. 29.	고시 개정사항 반영, 국민신문고 FAQ 추가 등

# I

## 허가 후 제조방법 변경관리 대상

Q 1. 허가 후 제조방법 변경관리는 언제부터 시행되나요?

A 1. 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 부칙 <제2021-90호, 2021.11.11.> 제1조 (시행일)에 따라 2022년 11월 12일 이후 적용됩니다.

- 이에 따라 Q 3.에 따른 적용대상 품목의 경우 동 규정 시행일 이후 「의약품 허가 후 제조방법 변경관리 가이드라인」에 따라 변경유형을 확인하여 관리하면 됩니다.

Q 2. 전문의약품 제조방법을 CTD로 관리하며, 이에 따른 3단계 변경관리 시행은 시행일('22.11.12.) 이후 신청하는 품목에 대해서만 적용되나요? 아니면 기허가 품목에도 소급 적용되나요?

A 2. 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 부칙<제2021-90호, 2021.11.11.> 제2조(적용례)에 따라 시행일 이후 허가(변경허가) 신청 또는 신고(변경신고) 신청한 것부터 적용됩니다.

Q 3. 허가 후 제조방법 변경관리 적용대상은 어떻게 되나요?

A 3. ① '22.11.12. 이후 신규허가(신고) 신청되는 CTD 작성대상 품목의 경우 허가 시 국제공통기술문서(CTD) 3부 제조방법(3.2.S.2, 3.2.S.3, 3.2.P.2, 3.2.P.3, 3.2.P.4, 3.2.P.7)을 허가증에 반영하고, 이후 변경사항에 대해서는 「의약품 허가 후 제조방법 변경관리 가이드라인」에 따라 변경관리 유형을 확인하여 관리하면 됩니다.

- ② '22.11.12. 이전 허가(신고) 된 품목 중 허가규정 제6조제1항에 따라 CTD 작성대상 품목으로 규정 시행일('22.11.12.) 이후, 완제의약품 조성 변경이 발생하거나, 주성분제조원, 제조공정, DMF 등록번호 등 기존 허가증 상 제조방법항에 기재된 사항의 변경이 발생하여 변경(허가) 신청하는 경우, 제조방법에 해당하는 CTD 3부 자료, 기허가사항 및 기제출 CTD에서 변경되는 사항에 대한 상세 비교표(변경사항이 없는 경우 Statement)와 그에 따른 근거자료(해당되는 경우 안정성/동등성 자료 포함)를

제출하여 심사를 받고, 이후 변경사항에 대해서는 「의약품 허가 후 제조방법 변경관리 가이드라인」에 따라 변경관리 유형을 확인하여 관리하면 됩니다.

- ③ 규정시행 전 허가(신고)된 품목 중 허가규정 제6조제1항에 따라 CTD 작성대상 품목으로 기존 허가증 상 제조방법의 변경이 없더라도 업체가 원하는 경우 제조방법에 해당하는 CTD 3부자료(3.2.S.2, 3.2.S.3, 3.2.P.2, 3.2.P.3, 3.2.P.4, 3.2.P.7)를 제출하여 심사를 받고, 「의약품 허가 후 제조방법 변경관리 가이드라인」에 따라 변경관리 유형을 확인하여 관리하면 됩니다.
- ④ 품목허가 신청 시 CTD 작성 제외품목\*의 경우 최초허가(신고)시 심사자료로 CTD를 제출하였더라도 동 CTD기반 제조방법 변경관리 대상에서 제외됩니다.

\* 희귀의약품, 의료용고압가스, 방사성의약품, 수출용의약품, 퇴장방지의약품, 인체에 직접 적용하지 아니하는 제품

**Q 4. 허가 후 제조방법 변경관리가 완제의약품 중심으로 작성되어 있습니다. 변경의 주체가 원료, 완제 회사 중 어느 곳인가요?**

A 4. 품목허가를 받거나 신고한 완제 의약품의 제조판매·수입업자가 「의약품 품목허가 신고·심사규정」 [별표 19] 제출자료의 범위에 따른 자료를 첨부하여 신청하여야 합니다.

**Q 5. 허가 후 제조방법 변경관리의 경우 원료의약품 사항도 포함인지요?**

A 5. 원료의약품의 제조방법(3.2.S.2, 3.2.S.3)에 변경이 발생하는 경우 「허가 후 변경관리 가이드라인」에서 해당되는 변경유형에 따라 관리하여야 합니다.

**Q 6. 희귀의약품으로 지정된 품목이지만 허가당시 CTD 작성하여 허가를 받은 경우 CTD 3부 자료 중 일부를 제조방법으로 관리하고 3단계 변경관리를 진행해야 하나요?**

A 6. Q 3.을 참조하시기 바랍니다. 품목허가 신청 시 CTD 작성대상 제외품목\*의 경우 최초허가(신고)시 심사자료로 CTD를 제출하였더라도 동 CTD기반 제조방법 변경관리 대상에서 제외됩니다.

\* 희귀의약품, 의료용고압가스, 방사정의약품, 수출용의약품, 퇴장방지의약품, 인체에 직접 적용하지 아니하는 제품

- 다만, 업체가 제조방법 등에 '국제공통기술문서 제3부 품질평가자료 중 3.2.S.2, 3.2.S.3, 3.2.P.2, 3.2.P.3, 3.2.P.4, 3.2.P.7에 따름'으로 기재하고, 제조방법을 CTD로 관리하겠다고 하는 경우 변경관리도 동일하게 적용할 수 있습니다.

**Q 7. CTD로 작성된 품목에 한함이라는 뜻은 CTD 대상으로 확대 후 발생하는 변경 건부터 3단계 변경이 적용되는 것이 맞나요?**

A 7. Q 3.을 참조하시기 바랍니다. 현재 국제공통기술문서 작성대상 의약품 중 허가(신고)당시 국제공통기술문서 작성대상 의약품의 경우 CTD 3부 품질자료 중 제조방법에 해당하는 3.2.S.2, 3.2.S.3, 3.2.P.2, 3.2.P.3, 3.2.P.4, 3.2.P.7를 제조방법으로 관리하며 3단계 변경관리 대상입니다.

- 허가(신고)당시 국제공통기술문서 작성대상이 아니었으나 현재 CTD 작성대상 품목의 경우 허가증의 제조방법 최초 변경 시(예. 완제의약품 조성변경이 발생하거나, 주성분 제조원, 제조공정, DMF 등록번호 등 기존 허가증 상 제조방법 항에 기재된 사항의 변경이 발생하는 경우 등), 제조방법에 해당하는 CTD 3부 품질자료(3.2.S.2, 3.2.S.3, 3.2.P.2, 3.2.P.3, 3.2.P.4, 3.2.P.7)를 제출하고 심사를 받은 후 제조방법으로 관리하며 「의약품 허가 후 제조방법 변경관리 가이드라인」의 변경유형에 따라 관리하시기 바랍니다.

## II

## 허가 후 제조방법 변경관리 세부 절차

**Q 8. DMF 등록대상 원료의약품을 사용하는 경우 제조방법 중 3.2.S.2, 3.2.S.3이 원료의약품 등록번호로 같음할 수 있나요?**

A 8. 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제6조제1항 본문에 따라 3.2.S 원료의약품에 관한 자료는 이미 등록된 원료의약품의 경우 제출하지 아니하고 원료의약품 공고번호를 기재할 수 있습니다.

- 다만, 원료의약품 공고번호를 기재할 경우에도, 완제의약품 제조사에서는 DMF 변경사항을 확인하여 완제의약품에 대해 「의약품 허가 후 제조방법 변경관리 가이드라인」에 따라 변경관리를 해야 합니다. 이 경우 원료-완제의약품 연계심사를 실시할 수 있습니다.

\* 완제의약품 중심 허가 운영 관리방안 관련 질의응답집(민원인 안내서) 참조

**Q 9. 허가(신고)에 대한 기준을 허가증에 작성된 제조방법으로 봐야 하는지요? 아니면 CTD에 작성된 제조방법에 해당되는 자료를 기준으로 봐야 하는지요?**

A 9. 최종 허가증의 제조방법으로서 인정받은 내용을 기준으로 하여야 합니다(Q 3. 참고).

**Q 10. 현재 CTD가 마련되어 있지 않은 대상 제품들은 11월 12일까지 모두 CTD를 마련해야 하나요?**

A 10. Q 3.을 참고하시기 바랍니다. 11월 12일 이후 허가(신고)되는 완제의약품의 경우 허가 시 제조방법에 해당하는 CTD 항목(3.2.S.2, 3.2.S.3, 3.2.P.2, 3.2.P.3, 3.2.P.4, 3.2.P.7)이 제조방법으로 관리됩니다. 이전에 허가(신고)를 받은 품목 중 현재 CTD 작성 대상 의약품의 경우 현재 허가증의 제조방법 변경이 발생하는 경우 제조방법에 해당하는 CTD를 제출하여 심사를 받은 후 제조방법으로서 관리하시면 됩니다.



**Q 11. 변경허가(신고)와 달리 시판전 보고는 이면기재가 가능한가요?**

A 11. 이면기재 가능합니다. eCTD로 제출하거나 제조방법으로서 CTD<sub>문서</sub>를 제출합니다. 변경사항 별로 연차(수시)보고 대상임을 확인할 수 있도록 충족조건 및 필요서류 구비를 체크하여 제출하시기 바랍니다.

- CTD<sub>문서</sub>를 제출하는 경우 변경 민원 신청 시 제조방법에 해당하는 CTD(3.2.S.2, 3.2.S.3 및 3.2.P.2, 3.2.P.3, 3.2.P.4, 3.2.P.7 파트) 전체를 제출하고 CTD 변경에 대하여 변경대비표를 작성하여 제출하여야 합니다. 별도로 충족조건 입증서류 및 필요서류 제출은 요구되지 않습니다.

**Q 12. 원료의약품 출발물질의 제조원이 변경되었으나, 최종 원료의약품 품질은 동일한 것을 확인되었습니다. 이와같이 원료의약품의 제조방법이 변경되었으나, 완제의약품의 품질에 영향이 없다면 완제의약품 제조사는 변경관리를 진행할 필요가 없는건가요?**

A 12. 3.2.S.2, 3.2.S.3의 변경이 있는 경우 완제의약품 제조사는 「의약품 허가 후 제조방법 변경관리 가이드라인」에 따라 변경허가신청 또는 연차(수시) 보고하여야 합니다.

\* 제조방법 CTD 도입에 따른 허가사항 관리 안내(민원인안내서) 참고

**Q 13. CTD 3부 일부를 제조방법으로 관리하려면, 허가증에 제조방법을 어떻게 기재해야 하며 허가증에 제조방법을 첨부하여야 하나요?**

A 13. 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제14조제9항에 따라 의약품 허가증의 제조방법란에는 '국제공통기술문서 제3부 품질평가 자료 중 3.2.S.2, 3.2.S.3 및 3.2.P.2, 3.2.P.3, 3.2.P.4, 3.2.P.7에 따름'으로 기재하고, 허가증에 첨부하지는 않습니다.

- 다만, 품목 허가(변경) 신청 시 별도로 CTD 제3부 품질평가자료(3.2.S.2, 3.2.S.3 및 3.2.P.2, 3.2.P.3, 3.2.P.4, 3.2.P.7)를 제출하고, 해당 본문이 허가받은 제조방법이 됩니다.

\* 제조방법 CTD 도입에 따른 허가사항 관리 안내(민원인안내서) 참고

**Q 14.** 원료 제조원만 변경되거나 완제 제조방법만 변경되는 경우 변경되는 부분에 해당하는 CTD만 제출하면 되나요? 아니면 3.2.S.2, 3.2.S.3, 3.2.P.2, 3.2.P.3, 3.2.P.4, 3.2.P.7를 모두 제출해야 하나요?

A 14. '22.11.12. 이후 Q 3.에 따른 적용대상 품목인 경우 CTD에 변경사항을 반영하고, 문서형식의 CTD의 경우는 변경허가 신청시마다 제조방법에 해당하는 CTD 3부 자료(3.2.S.2, 3.2.S.3, 3.2.P.2, 3.2.P.3, 3.2.P.4, 3.2.P.7) 전체를 제출하고, eCTD 제출 시에는 변경 파트만 제출가능합니다.

- 다만 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제6조제1항 본문에 따라 3.2.S 원료의약품에 관한 자료는 이미 등록된 원료의약품의 경우 제출하지 아니하고 원료의약품 공고번호를 기재할 수 있습니다.

**Q 15.** DMF가 등록된 주성분의 경우 DMF 등록사항의 변경보고/변경승인 사항이 발생할 때 완제사에서는 DMF 등록 공고 사항의 문서번호 업데이트 사항으로 변경 발생여부를 확인 할 수 있습니다. 이때 DMF Holder 사에서 따로 변경사항에 대해 완제제조사에 변경사항을 공유해주어야 합니다. 향후 제조방법 사항의 S파트를 현행과 동일하게 DMF 등록사항에 같음한다라는 내용으로 CTD 제출 가능한가요? 불가 시, DMF closed 파트에 따라 확인 불가한 사항은 어떻게 관리 기재 필요한가요?

A 15. '22.11.12. 이후 제조방법 변경시에는 허가증의 제조방법 자료로서 3.2.S.2, 3.2.S.3, 3.2.P.2, 3.2.P.3, 3.2.P.4, 3.2.P.7을 구비하여야 합니다. 다만 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제6조제1항 본문에 따라 3.2.S 원료의약품에 관한 자료는 이미 등록된 원료의약품의 경우 제출하지 아니하고 원료의약품 공고번호를 기재할 수 있습니다. 이때, 원료의약품 제조방법의 변경사항 발생 시 완제의약품 제조사에서 변경수준에 맞는 절차에 따라 변경관리를 하여야 합니다. 기밀 자료의 경우 현재와 마찬가지로 식약처에 직접 제출하실 수 있습니다.

### Ⅲ 허가 후 제조방법 변경관리 자료 제출

**Q 16. 제조방법 변경에 따른 품목허가(신고) 변경 시 변경 관리 유형, 충족조건, 필요서류 및 CTD 변경사항에 대한 내용은 어떻게 제출해야 하나요?**

A 16. ‘제조방법 CTD 도입에 따른 허가사항 관리 안내(허가총괄담당관)’ 붙임 1. 신청양식에 작성하여 제출하여야 하며, CTD 변경사항에 대한 변경대비표는 이와 별개로 3부 제출목록(3.2.S.2, 3.2.S.3, 3.2.P.2, 3.2.P.3, 3.2.P.4, 3.2.P.7) 별로 상세하게 작성하여 제출하시기 바랍니다.

\* 변경대비표 양식

CTD 항목	변경 전	변경 후
3.2.S.2		
3.2.S.3		
3.2.P.2		
3.2.P.3		
3.2.P.4		
3.2.P.7		

\* 의약품안전나라 상 신청사항에는 ‘변경 후- 국제공통기술문서 제3부 품질평가자료 중 3.2.S.2, 3.2.S.3 및 3.2.P.2, 3.2.P.3, 3.2.P.4, 3.2.P.7에 따름’으로 기재하더라도, 위 상세 변경 대비표는 별도 첨부가 필요함.

**Q 17. 제조방법 변경관리에서 충족조건이 ‘and 조건’ 인지 ‘or 조건’인지 궁금합니다.**

A 17. 해당변경 유형에 기재된 충족조건은 모두 충족되어야 합니다.

**Q 18. 「의약품 허가 후 제조방법 변경관리 가이드라인」에 포함되지 않은 변경사항은 어떻게 처리해야 하나요?**

A 18. 본 가이드라인에 포함되지 않은 변경의 경우 위험평가를 수행하여 품질에 영향을 미치지 않거나 경미한 영향을 미치는 변경의 경우 제조사의 문서화된 절차 및 의약품 품질시스템에 따라 처리하고, 해당 변경이 제제의 품질 및 안전성·유효성에 영향을 미치지 않도록 관리해야 하며, 그 외의 사항은 기본적으로 품질에 영향을 미치는 중요한 변경사항으로 간주됩니다. 또한 두가지 이상의 변경 유형을 포함하는 경우 위험도가 높은 유형의 변경 유형으로 관리되어야 합니다.

**Q 19. 제조공정 방법이 CTD 로 관리될 경우, 원약 분량과 제조공정조건이 동일하고 제조 단위만 추가될 경우, 변경보고 진행하고 CTD에 2개의 공정을 추가하여 관리되어야 하는지요?**

A 19. 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제14조제5항에 따라 최종제품의 규격이 동일한 범위내에서 2가지 이상의 방법으로 제조하고자 하는 경우에는 〈제1법〉, 〈제2법〉 등으로 표기할 수 있습니다. 다만 〈제1법〉, 〈제2법〉의 제조방법 변경 수준과 그에 따른 변경절차는 「의약품 허가 후 제조방법 변경관리 가이드라인」에 따라 수행하여야 합니다.

**Q 20. 원료의약품 제조방법 변경 후 해당 원료의약품의 불순물 프로파일에 변경이 없다는 것은 구체적으로 어떻게 증명해야 하나요?**

A 20. 원료의약품 제조방법 변경 후 생산된 원료의약품의 배치에서 기설정된 불순물의 실측값의 변동이 발생하는지를 확인하고 새로운 불순물 생성유무를 확인하시기 바랍니다.

**Q 21. 난용성 원료의약품의 결정형 또는 입자도의 변경이 발생하는 경우, 완제의약품의 품질과 생체이용율에 미치는 영향은 어떻게 고찰해야 하나요?**

A 21. 원료의약품의 결정형 및 입자도와 같은 물리화학적 특성의 변경으로 인한 변경 전·후 완제의약품의 용출, 봉쇄시간 또는 기타 약물 방출 등의 비교를 통해 변경에 미치는 영향을 고찰하면 됩니다.

**Q 22. 가이드라인 2. 원료의약품 제조소 및 제조업자의 변경 또는 추가의 충족조건 2. 변경된 제조소의 원료의약품은 완제연계심사로서 DMF 품질심사를 완료하였다는 것은 구체적으로 어떻게 입증해야 하나요?**

A 22. 연계심사 문서번호와 문서번호를 비교 확인을 통해 가능합니다. 연계심사 문서번호는 문서번호와 함께 ‘의약품안전나라’를 통해 실시간으로 공고됩니다.

\* 의약품안전나라 > 의약품등 정보> 의약품 및 화장품 품목정보 > 원료의약품(DMF)공고

- 원료-완제의약품 연계심사 후 연계심사문서번호가 부여되며 등록 또는 변경등록 처리 시 부여된 문서번호와 동일하게 부여됩니다.

- 후발 등록품목 중 허여품목의 경우에는 별도의 문서번호와 연계심사 문서번호를 부여하지 않고 최초 등록품목과 동일하게 간주됩니다.
- 자료제출 품목의 경우 별도의 연계심사 문서번호 및 문서번호가 부여됩니다.
- \* 참고로, 연계심사문서번호와 문서번호가 동일하더라도 국제공통기술문서(CTD) 대상 완제의약품의 등록된 DMF 문서번호의 자료가 CTD로서 검토이력이 없는 경우 등에는, 완제의약품 허가(변경허가)시 원료에 대한 심사가 이루어질 수 있습니다.

**Q 23. 가이드라인 2. 원료의약품 제조소 및 제조업자의 변경 또는 추가, 필요서류 6. 제조방법 변경 후 원료의약품 품질 특성이 완제의약품의 안정성에 영향을 미칠 수 있는 경우 및 3. 원료의약품 제조공정의 변경 중 필요서류 1. 안전성·유효성, 및 품질에 미치는 영향에 대한 고찰자료란 구체적으로 무엇인가요?**

**A 23.** 원료의약품의 제조방법 변경에 따라 새롭게 생성된 불순물이 완제의약품 불순물 프로파일에 영향을 미치거나, 원료의약품 제조방법 변경에 따른 물리화학적 특성(용해성, 수분량, 입자크기, 결정형 등) 변경이 완제의약품의 기준 및 시험방법의 변경을 초래하는 경우 안정성시험 계획 및 이행 서약을 제출하고, 그에 따라 안정성시험을 통한 영향을 고찰하여야 합니다. 원료의약품 제조소 또는 제조공정 변경 전·후 원료의약품의 불순물 검출치 비교 또는 새로운 유연물질 발생 가능성을 확인하고(3. 원료의약품 제조공정의 변경 - 필요서류 9 - 불순물에 대한 고찰 및 근거자료), 완제의약품에 추가적으로 잔류할 수 있는 불순물 또는 보관 중 분해생성물로 인한 완제의 순도기준 변경 및 그에 따른 안정성 시험 계획이 필요합니다. 물리화학적 특성 변경에 대한 고찰은 Q39.를 참고바라며, 이에 따라 완제의약품 1개 배치에 대한 배치분석자료가 요구될 수 있습니다.

**Q 24. 가이드라인 중 해당변경은 제조과정에서 예상하지 못한 사유로 기준을 충족하지 못한 경우 또는 안전성 문제 때문에 발생한 결과가 아니라는 것은 구체적으로 어떤 경우를 의미하며, 만약 위의 사유로 변경을 해야하면 어떤 절차를 거쳐야 하는 건가요?**

A 24. 제조과정에서 예상하지 못한 사유로 기준을 충족하지 못한 경우는, CTD 3.2.S.2, 3.2.P.3에 기술된 제조공정으로 원료 또는 완제의약품을 생산할 때 설정된 기준(주요공정시험, 반제품시험 및 완제의약품의 배치분석결과 등)을 충족하지 못하는 경우가 발생하거나, 안전성이 미확인된 새로운 불순물의 확인 또는 총 불순물기준 변경 등이 발생하는 경우를 말합니다. 이 경우 원료 및 완제의약품 제조자는 ICH Q9에 따른 품질위해관리 절차를 통해 필요한 절차를 취해야하며, 그 결과 원료 및 완제의약품 제조방법 변경이 필요한 경우, 이러한 변경은 통상적으로 중요변경사항으로 간주되므로, 사전 변경허가를 신청하여야 하며, 제출자료 등에 관련하여 규제기관과 논의하여야 합니다.

Q 25. 가이드라인 6. 원료의약품 제조에 사용하는 원료(출발물질, 중간체, 용매, 시약)규격변경에서 필요서류 4. 해당변경이 품질에 영향을 미치지 않음을 입증하는 자료(위험평가 자료)는 어떤 자료를 제출해야 하나요?

A 25. 원료의약품 제조에 사용되는 출발물질, 중간체, 용매, 시약등의 규격변경으로 야기되는 원료의약품의 품질특성이 완제의약품 품질에 미치는 영향을 고찰하기 바랍니다. 이때 원료의약품의 불순물 프로파일의 변경이나 물리화학적 특성의 변경이 발생하지 않는다면, 변경 전후 원료의약품 배치분석자료를 비교하는 것으로 갈음될 수 있습니다.

Q 26. 가이드라인 7. 고형제제의 조성변경 필요서류 8. 변경된 첨가제가 완제의약품의 분석절차를 방해하지 않는다는 것을 입증하는 자료는 무엇을 말하나요?

A 26. 첨가제 변경 후 특이성 등 완제의약품 분석법의 밸리데이션 결과를 비교하는 자료를 제출하면 됩니다. 다만, 첨가제의 종류 및 시험방법의 변경이 없다면, 대한민국약전 일반정보 16. 의약품 시험방법 베리피케이션에 따라 함량시험과 순도시험의 해당 항목에 대해 확인하시기 바랍니다.



Q 27. 가이드라인 13. 비무균제제의 제조규모 변경 충족조건 1. 해당변경은 제제의 재현성 및/또한 일관성에 영향을 미치지 않는 것은 어떻게 확인해야 하나요?

A 27. 필요서류 2. 공정밸리데이션 결과 및 4. 변경 전후 생산규모 완제의약품의 최소 1배치 분석자료를 통해 확인할 수 있습니다.

Q 28. 가이드라인 15. 완제의약품의 제조공정 변경 충족조건 4. 완제의약품의 품질에 영향을 미치는 제조공정(주요공정) 조건의 변동이 없다는 것은 제조공정 중 허가시 설정된 주요공정조건의 변경이 없다는 의미인가요?

A 28. CTD 3.2.P.3.4에서 설정된 주요공정조건 변경이 없는 경우를 말합니다.

Q 29. 가이드라인 16. 완제의약품 또는 반제품의 제조에 적용되는 공정관리시험 또는 공정관리시험 기준(IPC)의 변경 필요서류 6. 공정관리시험 및 기준의 추가, 삭제, 변경에 대한 타당성 입증자료로는 어떤 자료를 제출하여야 하나요?

A 29. 공정관리시험 기준을 변경하는 경우 해당 공정관리시험 기준 변동사항이 이후 공정에 미치는 영향(타정성 등), 제제의 품질(용해도, 순도, 제제균일성 등)에 대한 고찰자료 등 완제의약품 품질의 일관성을 보증함을 입증할 수 있는 자료를 제출하여야 합니다.

Q 30. 가이드라인 7c. 고형 제제의 첨가제의 종류 및 분량 변경 시 의약품동등성 시험으로 생물학적동등성시험을 제출하지 않고 비교용출시험자료를 제출하는 경우 장기 및 가속 안정성시험자료를 제출해야 하나요?

A 30. 고형 제제의 조성 변경수준이 생물학적동등성시험자료를 제출하지 않는 경우에는 장기보존 및 가속 안정성 최소 3개월 자료를 제출하시면 됩니다.

Q 31. 가이드라인 9. 완제의약품(고형제제 제외)의 조성 변경에서 의약품동등성 시험자료로서 이화학적동등성시험자료를 제출하는 경우 장기 및 가속 6개월 안정성시험자료를 제출해야 하나요?

A 31. 제제의 조성 변경 시 생물학적동등성시험자료를 이화학적동등성시험자료로 갈음되는 경우 최소 2배치(파일럿 배치 이상) 장기 및 가속 안정성시험자료 최소 3개월 자료를 제출하고, 생물학적동등성시험자료(비교임상시험자료)를 제출하는 경우 최소 6개월 자료를 제출하시면 됩니다.

Q 32. 무균제제 생산 시 동일 제조소내에 새로운 공조기를 설치하여 밸리데이션을 진행하고 바이알 충전 공정에 대한 제조소 변경을 진행하고자 합니다. 이때 「의약품 허가 후 제조방법 변경관리 가이드라인」 12. 완제의약품 제조 공정의 일부 또는 전부에 대한 제조소 추가 및 변경에 따라 관련 자료를 제출하고 변경을 진행하면 되나요?

A 32. 무균제제의 제조소 변경의 경우 원칙적으로 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 및 「의약품 제조 및 품질관리기준」에 해당하는 관련 규정을 우선 준수하시고, 이에 따라 변경신청이 가능하다면 의약품 허가 후 제조방법 변경관리 가이드라인의 해당 항목에 따라 변경을 진행하시면 됩니다.

Q 33. 기허가 품목의 원약분량 중 착색제를 제외한 첨가제의 종류와 분량은 유지하고 비교의 상세 규격이 변경되는 경우(예; 크로스포비돈 typeA → typeB) 의약품 허가 후 제조방법 변경 중 어느 변경유형에 해당되나요?

A 33. ‘의약품 허가 후 제조방법 변경관리 가이드라인, 변경 유형 15b. 완제의약품의 제조공정 변경(주1. 용출에 영향을 주는 첨가제 등급변경)’에 해당하는 것으로 판단되며, 해당 항목의 충족조건과 필요서류를 참고하여 처리하시기 바랍니다.

Q 34. 점안제의 점도조절제로 히드록시에칠셀룰로오스(NF)를 사용할 때, 히드록시에칠셀룰로오스의 점도 기준이 변경되는 경우 어떤 변경 유형에 해당되나요?

A 34. 공정서에 수재된 첨가제의 경우 공정서 규격의 상세 기재사항(치환도, 점도, 평균중합도, 건조감량 및 부피밀도 등)이 있는 경우 원료약품 및 그 분량의 비교 란에 기재되어야 합니다. 점도조절제의 점도 기준이 변경되는 경우 의약품 허가 후 제조방법 변경관리 가이드라인 9. 완제의약품(고형제제 제외)의 조성 변경 항에 따라 처리하시기 바랍니다.



**Q 35. 액상주사제의 고무마개(vial stopper)가 동일 재질이나 다른 사이즈의 고무마개로 변경되는 경우 의약품 허가 후 제조방법 변경관리 가이드라인 21번에 따른 허가 변경 대상인가요?**

A 35. 무균주사제의 일차포장에 관한 사항 중 고무마개의 크기 또는 외형이 변경되는 경우, 의약품 허가 후 제조방법 변경관리 가이드라인 21. 무균제제의 직접용기 및 포장 재질, 종류 변경 항목의 충족조건에 따라 종합적으로 검토하시어 변경을 진행하시기 바랍니다.

**Q 36. 완제의약품의 첨가제 중 히드록시프로필셀룰로오스의 등급변경을 고려하고 있습니다. 이와같은 첨가제의 등급변경은 제조사 자체 관리하여도 되나요?**

A 36. 첨가제 중 규격에 설정되어 있는 일부 항목을 ‘원료약품 및 그 분량’의 비교에 기재하여야 하는 원료약품의 종류(예)는 다음의 항목을 참고하시기 바랍니다.

아래의 예시에 포함되지 않은 첨가제의 경우에도, 그 규격 중 설정된 항목(점도, 평균중합도 등)을 ‘원료약품 및 그 분량’의 비교란에 기재하여야 하며, 비교란에 기재된 항목의 변경이 발생하는 경우 그 변경으로 인하여 제형의 기능적 특성 및 제품 품질(점도, 봉쇄시간 혹은 용출프로파일 등)에 미치는 영향을 고찰하여야 합니다.

이에 영향이 발생하는 경우, 고형제제는 의약품 허가 후 제조방법 변경관리 가이드라인, ‘15b. 완제의약품의 제조공정 변경 중 용출에 영향을 주는 첨가제 등급변경에 해당하는 변경’으로 그에 해당하는 충족조건과 필요조건을 고려하여 관리하시면 됩니다.

고형제제 외 시럽제, 주사제 등에서 원료의약품 및 그 분량 비교란에 변경이 발생하는 경우 의약품 허가 후 제조방법 변경관리 가이드라인, ‘9. 완제의약품(고형제제 제외)의 조성변경’에 따라 충족조건과 필요조건을 고려하여 변경을 진행하시기 바랍니다.

※ 참고> 대표적으로 세부규격을 기재해야하는 원료약품 종류(예)

성분명	대한민국약전 표시사항	미국약전(USP)·공정서 표시사항
인슐린	동물종명	
알부민탄닌산염	단백질의 기원	
헤파린나트륨	원료로 쓴 기관명	
메틸셀룰로오스	점도	점도
에틸셀룰로오스		점도
분말셀룰로오스	평균중합도 범위	평균중합도 범위
미결정셀룰로오스	평균중합도, 건조감량 및 부피밀도 범위	평균중합도, 건조감량 및 부피밀도 범위, 사이즈가 표시되어있는 경우 입도크기
셀룰로오스 아세테이트		아세틸기 함유량
히드록시프로필 셀룰로오스		점도
히프로멜로오스	치환도 유형, 점도	치환도 유형, 점도
히프로멜로오스 프탈레이트	치환도 유형, 점도	점도, 프탈기 함유량
히프로멜로오스 숙신산아세테이트		점도
유당수화물	알갱이로 만든 가루는 이를 표시	$\alpha, \beta$ -이성체비 측정에 의해 결정된 $\alpha, \beta$ -유당함유율, 입도크기, 변성유당일 경우 그 방법
무수유당	$\alpha, \beta$ -이성체비 측정에 의해 결정된 $\alpha, \beta$ -유당 함유율	$\alpha, \beta$ -이성체비 측정에 의해 결정된 $\alpha, \beta$ -유당함유율, 입도크기
포비돈	K 값	K 값
코포비돈		K 값
크로스포비돈		타입(A 또는 B)
전호화전분		기원
전분글리콜산나트륨		기원, 타입(A 또는 B), pH 범위, 가교제가 사용된 경우 그 종류
히드록시에틸셀룰로오스		점도

**Q 37. 고형제제의 낱알식별을 위해 분할선을 추가하려고 합니다. 이때 「의약품 허가 후 제조방법 변경관리 가이드라인」에서 어떤 항목을 적용하여야 하나요?**

A 37. 분할선 추가의 경우 '의약품 허가 후 제조방법 변경관리 가이드라인', '11. 정성적 또는 정량적인 조성과 평균 질량의 변경이 없는 성상의 변경'에 해당하므로 충족조건과 필요서류를 참고하여 변경관리 하시기 바랍니다.

- '의약품 허가 후 제조방법 변경관리 가이드라인'에 안내한 바와 같이, 정성적 또는 정량적인 조성과 평균 질량의 변경이 없는 성상의 변경은 의약품동등성 시험자료 제출이 필요하지 않으나, 분할선 추가에 따라 편차, 타정 등 공정조건이 변경되는 경우에는 변경 사항에 대한 추가적인 검토가 필요하므로, 상세자료를 바탕으로 사전검토를 신청하시면 보다 구체적인 답변을 받으실 수 있음을 알려드립니다.
- 또한, 해당 품목의 분할선 추가 가능 여부는 추가적인 검토가 필요한 사항이므로 타당한 근거자료를 첨부하여 별도 심사의뢰 하시기 바랍니다.

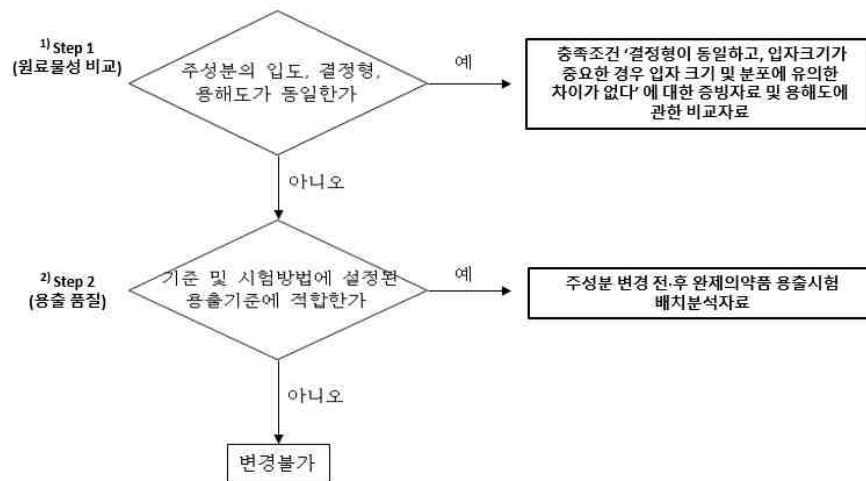
**Q 38. 필요서류 중 '변경 후 제제의 생산 규모 배치에 대한 안정성 시험 계획서 및 이행서약'은 구체적으로 어떤 자료를 제출해야 하나요?**

A 38. 변경 허가 이후 1개의 실생산 규모 생산 배치에 대하여 사용기간 동안의 장기보존 시험을 지속하겠다는 이행 약속을 의미합니다.

**Q 39. 주성분 제조원을 변경(추가)할 때, 그 외 원료약품 및 그 분량과 제조방법 등 변경이 없는 경우, 의약품 허가 후 제조방법 변경관리 가이드라인의 '2. 원료 의약품의 제조소 또는 제조업자의 변경 또는 추가' 및 '3. 원료의약품 제조공정의 변경' 중 필요서류 '완제의약품의 안전성, 유효성 및 품질에 미치는 영향에 대한 고찰자료'는 어떻게 제출하여야 하나요?**

**A 39. 원료의약품의 물리·화학적 특성 비교, 기준 및 시험방법 용출시험, 배치분석 등에 관한 자료를 아래 흐름도에 따라 준비하여 제출하시기 바랍니다. 완제의약품의 불순물 프로파일, 시험성적서, 필요한 경우 안정성 자료를 함께 제출하시기 바랍니다.**

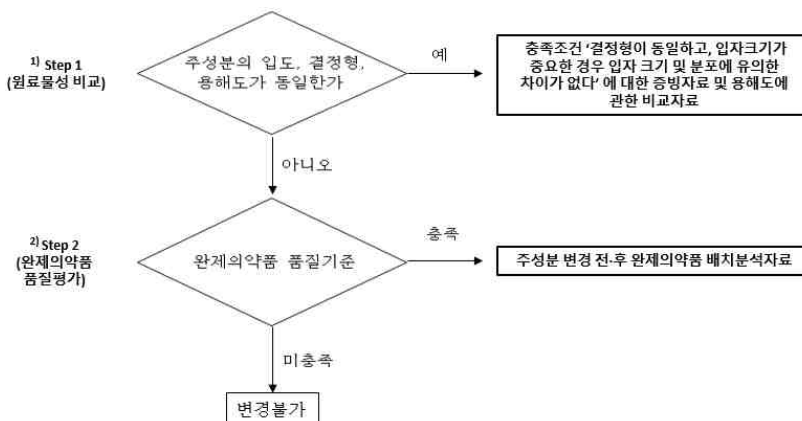
### 1) 고형제제



1) 원료의약품의 물리화학적 성질에 관한 자료 : 입도, 결정다형, 용해도 실측치

2) 대한민국약전 용출시험법 '판정법 2'에 따라 판정하고, 용출 기준에 Q값이 규정된 경우 또는 별도의 개별용출률 및 반복 용출시험 기준이 포함된 경우 그에 따른다.

### 2) 고형제제 외(액상제제, 폐흡입제, 반고형제 등)



1) 원료의약품의 물리화학적 성질에 관한 자료 : 입도, 결정다형, 용해도 실측치

2) 기준 및 시험방법에 따름 (유제 및 현탁제는 용출시험이 설정되지 않은 경우, 비교용출시험 포함)

**Q 40. 원료의약품의 제조소 또는 제조업자의 변경이 완제의약품의 제조방법 변경을 초래하는 중대한 변경인 경우 동등성 자료의 제출이 필요한가요?**

A 40. 주성분의 물리화학적 특성이 완제의약품의 안전성유효성 품질에 중요한 영향을 미칠 수 있는 제제(예; 폐에 적용하는 흡입제, 현탁성 주사제 및 점안제, 세벨라머, 구형흡착탄, 당이 결합된 제이철착염을 포함하는 제제 등)의 경우에는 주성분 제조원 변경(추가)에 따른 타당성 고찰자료의 구비가 필요합니다. 「의약품동등성시험기준(식품의약품안전처 고시)」 [별표 3]에서는 주성분 제조원 변경으로 인하여 주성분의 입도, 결정형 등 물리화학적 특성이 변경되는 경우, 완제의약품 제조방법 변경 등 완제의약품의 품질에 미치는 영향을 고려하여 경미한 변경 또는 중요한 변경으로 구분하고 있으며, 표1.의 의약품동등성 시험의 종류에 따른 동등성시험을 실시하여야 합니다.

이때, 주성분 제조원 변경(추가)로 인한 완제의약품 제조방법 변경사항이 중요한 변경에 해당되는 경우에는 변경허가(신고) 신청이 필요하며, 경미한 변경인 경우에는 동등성 심사 대상에 해당되지 않으며, 자체 관리하시기 바랍니다.

**Q 41. 「의약품 허가 후 제조방법 변경관리 가이드라인」의 '9. 완제의약품(고형제제 제외)의 조성 변경'과 관련하여 점안제의 원료약품 및 분량이 변경되는 경우, 의약품동등성시험의 종류 및 대조약 설정은 어떻게 하여야 하나요?**

A 41. 점안제 등과 같이 고형제제가 아닌 경우에는 「의약품동등성시험기준」 [별표 2]의 '1. 원료약품 및 분량 변경수준, 2. 고형제제가 아닌 제제의 경우'에 따른 의약품동등성시험의 실시가 필요합니다.

의약품동등성시험의 종류는 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제27조 제3항 단서 및 제27조제5항제1호에 따라 안전성·유효성 심사 자료를 준비하시기 바라며, 제27조제3항 및 제5항에서 정하는 바와 같이 원료약품의 종류가 이미 허가·신고 사항과 동일한 제제에 대해서는 이화학적동등성 시험자료로서 생물학적동등성시험자료 또는 비교임상시험성적에 관한 자료를 갈음할 수 있습니다.

이 경우, 대조약은 「의약품동등성시험기준」 제3조의2에 따라 공고된 대조약으로 설정하여 시험을 실시하시기 바랍니다.

Q 42. 「의약품 허가 후 제조방법 변경관리 가이드라인」의 '11. 정성적 또는 정량적인 조성과 평균 질량의 변경이 없는 성상 변경'과 관련하여 장용성, 서방성 완제의약품의 식별표시를 위한 '각인(편치) 변경' 시, 의약품동등성 시험 자료의 제출이 필요한가요?

A 42. 모양 및/또는 크기의 변경이 없는 단순 식별표시를 위한 각인 변경의 경우, 의약품동등성시험 자료의 제출은 필요하지 않습니다. 다만, 해당 변경으로 인하여 공정조건, 공정 중 검사기준 등의 변경이 이루어지는 경우에는 의약품동등성시험자료의 제출이 필요할 수 있습니다.

모양 또는 크기의 변경이 있는 경우에는 Cmaj에 해당되며, 공정조건, 공정 중 검사기준 등의 변경수준에 따라 의약품동등성시험 자료가 제출되어야 합니다.

Q 43. 「의약품 허가 후 제조방법 변경관리 가이드라인」의 '12. 완제의약품의 제조 공정의 일부 또는 전부에 대한 제조소 추가 또는 변경'과 관련하여 주사제 등 액상제제의 “원료칭량 공정 및 완제품 포장공정 제조소를 제외한 제조소”가 변경되는 경우(12c), 의약품동등성시험 자료의 제출이 필요한가요?

A 43. 「의약품동등성시험기준」 [별표 4]에 따라,

원료약품 및 그 분량과 제조방법(작동원리 및 공정조건 포함) 변경이 없는 액상제제(경구용 액제, 주사제, 점안제, 점이제 등)의 제조소 변경의 경우에는 이화학적동등성시험자료의 제출은 필요하지 않습니다.

원료약품 및 그 분량과 제조방법(작동원리 및 공정조건 포함) 변경이 있는 제조소 변경의 경우에는 생물학적동등성시험 대상으로, 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제27조제3항제1호 내지 제6호에 해당하는 의약품은 공고 대조약을 대조약으로 설정하여 이화학적동등성시험을 실시할 수 있습니다.

**Q 44. 「의약품 허가 후 제조방법 변경관리 가이드라인」의 '14. 무균제제의 제조 규모 변경'과 관련하여 분말주사제의 제조 규모가 10배 초과하여 변경되는 경우, 의약품동등성시험 자료의 제출이 필요한가요?**

**A 44.** 분말주사제의 경우, '사용(투여) 시 성상'에 따른 제형의 특수성 여부를 먼저 고려하시기 바랍니다.

사용(투여) 시 맑은 액상제제인 경우에는 일반제제로서 「의약품동등성시험 기준」 [별표 3]에 따른 '경미한 변경'에 해당된다고 판단되어 의약품동등성시험의 실시가 필요치 않으나, 현탁성 주사제인 경우에는 '중요한 변경'에 해당되어 변경 전 의약품을 대조약으로 설정하여 사용(투여) 시 상태로 의약품동등성시험자료를 제출하시기 바랍니다.

다만, 제조 규모 변경으로 인하여 공정조건, 공정 중 검사기준 등이 변경되는 경우에는 가이드라인의 해당 항목을 모두 고려하여 최종 제조방법의 변경수준 및 제출자료 범위를 판단하여야 함을 알려드립니다.

**Q 45. 「의약품 허가 후 제조방법 변경관리 가이드라인」의 '15. 완제의약품의 제조공정 변경'과 관련하여 경구용 액제의 제조장비가 변경되는 경우, 의약품동등성시험이 필요한가요?**

**A 45.** 액상제제(경구용 액제, 주사제, 점안제, 점이제 등)의 경우 「의약품동등성시험기준」 [별표 3]에 따라,

작동원리는 동일하나 디자인이 상이한 제조장비로 변경할 때에는 '경미한 변경'에 해당하여 이화학적동등성시험은 필요하지 않으나,

작동원리가 상이한 제조장비로 변경할 때에는 '중요한 변경'에 해당되므로 이화학적동등성시험을 실시하여야 하며, 변경 전 의약품을 대조약으로 설정하는 것이 가능합니다. 다만, [별표 3]의 '다. 중요한 변경' 중 7)에 해당하는 경우에는 생물학적동등성시험 대상으로, 의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제25조제2항 및 제27조제3항에 따라 생물학적동등성시험을 이화학적동등성시험으로 갈음할 수 있으며 이 때에는 공고된 대조약으로 시험을 실시합니다.



**Q 46. 제조장비, 공정조건, 공정 중 검사 기준, 생산 규모 등 제조방법에 다수의 변경이 발생하는 경우, 의약품동등성시험 종류는 어떻게 판단하나요?**

A 46. 다수의 변경이 발생한 경우에는 「의약품 허가 후 제조방법 변경관리 가이드라인」의 해당 항목별 충족 조건에 따른 종합적 검토가 필요하며, 의약품동등성시험은 「의약품동등성시험기준(식품의약품안전처 고시)」에 따라 최종 변경수준 및 제출자료 범위를 판단하여야 합니다.

**Q 47. 제조방법 변경관리 가이드라인에서 Minor change(Cmin)와 Major change(Cmaj)을 구분하는 기준이 「의약품동등성시험기준」 [별표 3] 제조방법의 변경수준 및 제출자료의 범위에서 정하는 품질에 영향이 없는 변경/경미한 변경/중요한 변경과 일치하나요?**

A 47. 「의약품 허가 후 제조방법 변경관리 가이드라인」에서 정하는 Cmin와 Cmaj의 경우 완제의 제조방법 뿐 아니라 원료의약품과 완제의약품의 제조원, 제조방법 중 품질에 중요한 영향을 미치는 사항을 중요도, 충족조건 및 제출자료의 난이도 등을 종합적으로 판단하여 구분하는 것으로 「의약품동등성시험기준(식품의약품안전처 고시)」 [별표 3]에 따른 완제의약품 제조방법의 변경수준에서 정하는 경미한 변경/중요한 변경 구분과는 차이가 있을 수 있습니다.

참고로, 「의약품동등성시험기준(식품의약품안전처 고시)」 [별표 3]에 따른 '경미한 변경'은 「의약품 허가 후 제조방법 변경관리 가이드라인」의 보고유형 중 시판전 보고(IR), 변경허가(신고) 신청(Cmin, Cmaj)에 해당될 수 있으며, 중요한 변경은 모두 가이드라인의 Cmaj에 해당됨을 알려드립니다.

상기 규정의 '경미한 변경'과 관련한 보고 유형 예시는 아래의 표를 참고하시기 바랍니다.



「의약품동등성 시험기준」에 따른 제조방법 변경구분	허가 후 변경구분	원료의약품의 물리화학적 특성 변경	완제의약품 제조방법 변경	동등성 시험자료 구비여부	동등성 시험자료 심사 필요여부	보고유형
「의약품동등성 시험기준」 [별표3]에 따른 품질에 영향이 없는 변경	주성분 제조원 변경(추가)	X	X	X	X	IR 또는 Cmaj (DMF 품질심사 여부 등 고려 필요)
		O	X	X	X	Cmaj
		O	O	O	X (BCS에 따른 용해도가 높거나 고시조건 30분 이내 $\geq 85\%$ )	
	일반제제 공정조건 범위 외 변경	-	O	O	X	IR 또는 Cmaj (주요공정 변경 여부 등 고려 필요)
	일반제제 생산규모 10배 초과	-	O	O	X	IR

**Q 48.** 「의약품 허가 후 제조방법 변경관리 가이드라인」의 '15. 완제의약품의 제조공정 변경'과 관련하여 필요 서류 2. (P.2) 해당되는 경우, 제조 공정의 개발에 관한 검토 자료 : In-Vitro 비교시험 자료, 예를 들면, 고형 제제 단위에 대한 기준 및 시험방법에서의 다시점 용출 프로파일을 제출하는 경우 「의약품동등성시험기준」에 따른 의약품동등성시험자료를 별도로 제출해야 하나요?

**A 48.** 필요 서류 2. 제조 공정의 개발에 관한 검토 자료에서 다시점 용출 프로파일의 경우 제조공정 변경에 따른 변경 전·후 품질 일관성 확인을 위한 기준 및 시험방법 조건의 용출시험 결과를 의미하며, 반드시 「의약품동등성시험기준」에 따른 비교용출시험자료는 아닙니다. 「의약품동등성시험기준」에 따른 자료는 동 유형의 변경에서 필요 서류 1로서 별도로 정하고 있습니다. 참고로, 「의약품동등성시험기준」에 따른 의약품동등성시험자료의 제출을 필요로 하는 변경 시, 필요 서류 1의 제출자료가 비교용출시험자료로, 필요 서류 2와 시험조건이 동일하거나 동등이상(예. 「의약품동등성시험기준」 비교용출시험 조건)인 경우에는 필요 서류 1의 자료로 필요 서류 2의 자료를 갈음할 수 있을 것으로 사료됩니다.

**Q 49.** 필요서류 중 '변경 후 제제의 생산 규모 배치에 대한 안정성 시험 계획서 및 이행서약'은 구체적으로 어떤 자료를 제출해야 하나요?

**A 49.** 변경 허가 이후 1개의 실생산 규모 생산 배치에 대하여 사용기간 동안의 장기보존 시험을 지속하겠다는 이행 약속을 의미하며, CTD 3.2.P.8.2 를 제출하시면 됩니다.

**Q 50.** '국제공통기술문서(CTD) 작성 해설서'에서 안내한 CTD 필수 기재사항에 해당하지 않는 변경은 '의약품 허가 후 제조방법 변경관리 가이드라인' 변경유형에 포함되지 않는 데 어떻게 처리해야 하나요?

**A 50.** 제조사 자체의 문서화된 절차 및 의약품품질시스템에 따라 위험도 평가를 수행하여 변경수준(품질에 영향을 미치지 않는 변경 / 품질에 중요한 영향을 미치는 중대한 변경사항)을 분류하고, 해당 변경이 제제의 품질 및 안전성·유효성에 영향을 미치지 않도록 관리하시기 바랍니다.

품질에 중요한 영향을 미치는 변경으로 간주되는 경우, 변경신청(Change) 절차에 따라 처리하시기 바랍니다. ▲품질에 영향을 미치지 않는 변경사항에 해당되나, 허가증 상 제조방법 CTD의 기재 사항의 변경이 있는 경우 연차보고(AR) 절차에 따라 반영하시기 바랍니다.

▲ 품질에 영향을 미치지 않는 변경사항 예시

- 출발물질 외 원료약품, 시약, 용매 공급원 변경, 기 작성된 동물 유래 성분 근거 내용(국가, 기재방법 간소화 등) 변경이 없는 공캡슐 공급원 변경, 첨가제의 규격 변경 없는 공급원 변경, 기 작성된 동물 유래 성분 근거 내용(국가, 기재방법 간소화 등) 변경, 재질의 변경사항이 없는 직접 접촉 자재 공급원 및 규격(성상, 사이즈, 무게 등) 등 변경, 낱알식별표시를 위한 인쇄방법의 변경(잉크→레이저), 오기사항임이 명확한 CTD 기재 내용의 단순 오타 정정 등

Q 51. '23. 6. 9.자 「의약품동등성시험기준」 개정고시 시행에 따라, [별표 3] 제조방법의 변경수준 및 제출자료의 범위 중 주성분 제조원 변경(또는 추가)가 삭제되었습니다. CTD 제조방법 반영 후 해당 변경은 '의약품 허가 후 제조방법 변경관리 가이드라인, 2c 원료의약품의 생산'에 따르면 되는데, '22.11.12 이전 허가된 품목 중 CTD 제조방법 최초 반영과 동시에 주성분 제조원 변경(추가)하는 경우에는 어떤 자료를 제출하여야 하나요?

A 51. 'CTD 대상 완제의약품의 제조방법 변경 심사방안 알림(의약품규격과-1114 (2023. 4. 13.), 식약처 홈페이지 - 법령/자료 - 안내서/지침 참고)에 따른 제출 자료를 구비하시기 바랍니다. 또한, '의약품 허가 후 제조방법 변경관리 질의응답집' Q 23. 답변 및 Q 39. 흐름도를 참고하여 주성분 제조원 변경(추가)에 따른 완제의약품의 안전성·유효성 및 품질에 미치는 영향에 대한 고찰이 이루어져야 합니다.

Q 52. 제조방법에 해당하는 3.2.S.2, 3.2.S.3 파트는 DMF 등록번호를 기재함으로서 CTD 직접 제출을 갈음할 수 있는데, DMF 등록번호는 어디에 기재해야 되나요?

A 52. 민원서식기 제조원 항목 중 '주성분 제조원'에 기재하시기 바랍니다.

## 부록 1. 허가 후 변경 유형별 요구되는 안정성 자료 요약표

구분 (가이드라인 상 변경유형)	장기 및 가속 안정성 시험 <u>3개월 이상 자료</u> (최소 2배치 - 파일럿 배치 이상)	장기 및 가속 안정성 시험 <u>6개월 이상 자료</u> (최소 2배치 - 파일럿 배치 이상)	변경 후 생산규모 배치에 대한 안정성 시험 <u>이행 계획서</u>
<b>원료의약품</b>			
2. 원료의약품의 제조소 또는 제조업자의 변경 또는 추가			○ (2a, 2b, 2c, Cmaj)
3. 원료의약품 제조공정의 변경	○ (Cmaj)		
<b>완제의약품</b>			
7. 고형 제제의 조성 변경	○ (7c)	○ (7c) (생동자료 제출 시)	○ (7a ,7c)
9. 완제의약품(고형제제 제외)의 조성 변경	○	○ (생동자료 제출 시)	○
10. 완제의약품(고형제제 제외)에 쓰이는 착색제 또는 착향제의 종류와 분량의 변경			○
12. 완제의약품 제조공정의 일부 또는 전부에 대한 제조소 추가 또는 변경 * 장용성 및 방출조절제제, 서방성 제제 등 제형의 특수성이 인정되는 제제		○ (12b1, 12b2, 12c2) (생동자료 제출 시)	○ (12b1, 12b2, 12c2)
13. 비무균제제의 제조 규모 변경			○
14. 무균제제의 제조규모 변경			○

15. 완제의약품의 제조공정 변경 * 장용성 및 방출조절제제, 서방성 제제 등 제형의 특수성이 인정되는 제제	○ (15b, 15c)	○ (15b, 15c) (생동자료 제출 시)	○
20. 비무균제제의 직접용기 및 포장 재질, 종류 변경	○ (Cmaj, 필요 시 광가속시험 결과 포함)		○
구분	장기 및 가속 안정성 시험 <u>3개월 이상 자료</u> (최소 2배치 - 1개의 파일럿 배치 이상 포함)	장기 및 가속 안정성 시험 <u>6개월 이상 자료</u> (최소 2배치 - 1개의 파일럿 배치 이상 포함)	변경 후 생산규모 배치에 대한 안정성 시험 <u>이행 계획서</u>
완제의약품			
12. 완제의약품 제조공정의 일부 또는 전부에 대한 제조소 추가 또는 변경 * 장용성 및 방출조절제제, 서방성제제 등 제형의 특수성이 인정되는 제제 외 일반제제		○ (생동자료 제출 시)	○ (12b1, 12b2, 12c2)
15. 완제의약품의 제조공정 변경 * 장용성 및 방출조절제제, 서방성제제 등 제형의 특수성이 인정되는 제제 외 일반제제	○	○ (생동자료 제출 시)	○
구분	장기 및 가속 안정성 시험 <u>3개월 이상 자료</u> (2배치 - 파일럿 배치 이상)	장기 및 가속 안정성 시험 <u>6개월 이상 자료</u> (3배치 - 최소 2배치 파일럿 배치 이상 포함)	변경 후 생산규모 배치에 대한 안정성 시험 <u>이행 계획서</u>
완제의약품			
21. 무균제제의 직접용기 및 포장 재질, 종류 변경	○ (Cmin)	○ (Cmaj, 필요 시 광 가속시험 결과 포함)	○

\* 장기보존시험은 시험개시 때와 3개월마다(6개월- 0, 3, 6개월 / 3개월- 0, 3개월) 수행, 가속시험은 시험개시 때를 포함하여 최소 3번의 시험(6개월- 0, 3, 6개월 / 3개월- 0, 1, 3개월 또는 0, 1, 2, 3개월) 수행

\*\* 위 시점 이후 해당 제조방법 변경에 대한 안정성 시험은 변경 허가 이후 1개의 실생산 규모 생산 배치에 대하여 사용기간 동안의 장기보존 시험을 지속하겠다는 이행 약속에 따름

## 부록 2. 신규 품목허가 신청이나 그에 준하는 전반적인 자료를 필요로 하는 변경의 예

변경 사항	충족 조건	필요 서류	보고유형
1. 주성분을 다른 주성분으로 변경	-	1	신규 품목허가 신청 / 그에 준하는 전반적인 자료를 필요로 하는 변경
2. 복합제 중 주성분 종류 추가 또는 삭제			
3. 주성분의 용량 변경			
4. 일반제제에서 서방성 제형으로 변경 또는 그 반대로 변경			
5. 제형의 변경			
6. 투여 경로의 변경			
7. 제조 공정을 포함한 전체적인 요소와 관련된 완제의약품 제조소 변경 (예. 위탁제조에서 자사제조 전환, 위탁제조사 변경)			
충족 조건 -			
필요 서류 1. 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 [별표 1] 또는 [별표 14]에 따른 제출자료			

## 「의약품 허가 후 제조방법 변경관리 질의응답집」[민원인 안내서]

발행일	2023년 8월
발행인	박윤주
편집위원장	김영림
편집위원	(의약품심사부 의약품규격과) 김미정, 강현경, 이태웅 (의약품심사부 약효동등성과) 김소희, 이경신, 신보람 (의약품심사부 첨단약품품질심사과) 박상애, 권오석, 이희진 (허가총괄담당관) 김은주, 이근아, 박향
도움주신분	의약품 심사 소통단(CHORUS) 전주기 관리 심사분과
발행처	식품의약품안전평가원 의약품심사부

### 공익신고자 보호제도란?

- 공익신고자등(친족 또는 동거인 포함)이 공익신고등으로 인하여 피해를 받지 않도록 **비밀보장, 불이익보호조치, 신변보호조치** 등을 통하여 보호하는 제도

#### ♣ 보호조치 요구 방법

우편(30102) 세종특별자치시 도움5로 20 정부세종청사 7동, 국민권익위원회 공익보호자원과 /  
전화 044-200-7773 / 팩스 044-200-7949



“청렴한 식약처  
국민 안심의 시작”

### 【공직자 부조리 및 공익신고안내】★★ 신고자 및 신고내용은 보호됩니다.

- ▶ 부조리 신고 : 식약처 홈페이지 “국민신문고 > 공직자 부조리 신고” 코너
- ▶ 공익 신고 : 식약처 홈페이지 “국민소통 > 신고센터 > 부패·공익신고 상담” 코너