

의약품 허가 후 발생하는 변경사항에 대한 EMEA 관리 지침

사 홍 기*

이화여자대학교 약학대학

(2006년 11월 23일 접수 · 2006년 12월 14일 승인)

Understanding Key Thrust of EMEA Post-Authorisation Guidance

Hongkee Sah[†]

College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seodaemun-Gu, Seoul 120-750, Korea

(Received November 23, 2006 · Accepted December 14, 2006)

ABSTRACT – The objective of this report is to introduce the European Union's variation rules governing medicinal products that are subject to post-approval changes. The EMEA outlines a variety of changes occurring to approved medicinal products. It also recommends a marketing authorisation holder to follow specific post-approval applications in various situations. For instance, the Commission Regulation (EC) No. 1085/2003 explains variation types and suggests post-authorisation procedures with which an applicant should comply. In all cases of minor and major variations the applicant has to investigate and validate whether or not the intended changes would have impact on the safety, efficacy and quality of a drug product. The applicant should then submit to the EMEA a variation application with adequate documentation in support of the notified changes. This procedure is implemented to ensure that changes to the approved medicinal product do not cause any public health concerns. In fact, the post-authorisation guidance categorizes post-approval changes into type IA/IB variations, type II variations, and extension applications. Such classifications determine administrative procedures to be followed in an efficient manner. Based on the type of a variation, the regulatory agency opts to reduce or extend the evaluation time-frame. The thrust of the EU's post-authorisation guidance is introduced in text with appropriate explanation. All these information will be likely to be helpful in updating a Korean regulatory guidance that could better deal with post-approval changes to generic drugs available in the market.

Key words – Changes to drug products, EMEA, Post-authorisation, Variations

서 론

식품의약품안전청은 2000년 이후 의약품 동등성 인정품목을 확대하기 위한 시책들을 활발히 전개하여 왔다. 그 결과 2002년에는 생물학적동등성 인정품목 수가 417 품목에 불과하였지만, 2003년 그리고 2004년에는 각각 905와 2,433 품목으로 급격히 증가되었다. 2005년 6월 상반기에만 생물학적동등성 인정 품목 수는 3,155로 크게 늘어났는데, 이는 곧 제네릭의약품이 국내 제약산업에 차지하는 비중을 보여 준다. 하지만 일각에서는, 생물학적동등성 인정품목 수가 최근 들어 급속히 증가한 것에 대하여 우려의 목소리를 제기 하곤 한다. 이와 관련하여, 생물학적동등성시험 기관들의 시설 및 관리 그리고 제네릭의약품의 허가 행정에 대한 다양한 논의가 진행 중이다. 하지만 실제로 생물학적동등성시험의 실시 체계, 제네릭의약품 심사평가 기준 그리고 규제 행

정은 이미 국제적으로 상당히 조화된 수준에 도달하여 있다고 판단된다. 하지만 상대적으로 간과되고 있는 중요한 사항 중의 하나로 제네릭의약품 허가 후 수반되어야 하는 과학적이고 타당한 제품허가 후 규제 행정을 꼽을 수 있겠다.

현실적으로 제네릭의약품은 허가된 후 다양한 변경사항을 겪을 수 있다. 예를 들면, 제제 성분과 조성, 생산지, 생산장비, 생산공정, 사양, 포장, 라벨 그리고 유효기간이 변경될 수 있을 것이다. 미국의 경우, 경구용 속방성 성형제제의 포물레이션, 생산지, 생산배취 크기, 생산장비 그리고 생산공정을 변경하는 경우 제조사가 어떻게 대처해야 하는지에 대한 관리지침을 담고 있는 것은 SUPAC-IR이며, 경구용 지연성/서방성 성형제제를 대상으로 하는 것은 SUPAC-MR이다.^{1,4)} 그리고 연고, 크림, 로션, 젤 그리고 페이스트 등과 같이 피부나 점막에 국소적으로 적용할 수 있는 비멸균 반고형제제들에 대한 제품허가 후 변경사항에 대한 관리지침은 SUPAC-SS를 통하여 이루어지고 있다.^{5,6)} 실제로 각 지침서는 변경수준에 대한 정의를 내리고 있고, 종류별 변경수준에 따라 실시하여야 할 각종 시험에 대하여 설명하고 있

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 02)3277-4367, E-mail : hsah@ewha.ac.kr

다. 또한 각 변경수준에 따른 생체의 용출시험, 약물방출시험 및 인체를 대상으로 한 생물학적동등성시험에 대하여 규정하고 있으며 변경사항 전·후 제품동등성을 증명하여야 할 자료에 대하여 제시하고 있다.

본문에서는 의약품 허가 후 발생하는 변경사항들에 대하여 유럽에서는 어떤 규제행정을 실시하고 있으며, 변경 전·후 의약품 품질 동등성을 어떻게 보증하는지에 대한 핵심을 파악하고자 한다. 동시에 국내 관련 규정을 소개하며 의약품 허가 후 사후관리를 위한 방안을 다각도로 고려하는 것을 목표로 한다. 이러한 작업을 통하여, 제조사가 제품허가 후 발생할 수 있는 변경사항들을 효과적으로 대처할 수 있도록 하고, 관련 행정기관의 효율적이며 과학적인 관리 규제행정을 도모하며, 동시에 제네릭의약품 품질보증을 함양시키는데 활용하고자 한다.

본문 예비정보

유럽에서는 허가되어 시판중인 의약품에 발생하는 경미한 변경사항을 type IA와 type IB로 나누는 반면에, 중대한 변경사항을 type II 또는 허가연장신청(extension application)을 필요로 하는 변경으로 구분하고 있다.^{7,9)} 특히 제품허가 취득 시와 비교하였을 때 총체적으로 심각한 변화가 발생하였을 때에는 허가연장신청을 하도록 권고하고 있는데, 다음은 그러한 변경사항에 대한 예이다.

▶ 주약물 변경사항

- (1) 주약물과 동일한 치료효과를 나타내는 골격을 유지한 채 다른 염이나 에스테르 포합물이나 유도체로 변경하는 경우(이때 이들의 효능 및 안전성 특성에는 유의적인 차이가 없어야 함).
- (2) 다른 이성질체, 이성질체의 혼합물, 라세미 화합물을 단독 좌우상(a single enantiomer) 등으로 변경하는 경우(이때 이들의 효능 및 안전성 특성에는 유의적인 차이가 없어야 함).
- (3) 생물학적 물질이나 생물공학 제품의 구조를 약간 변형시키는 경우.
- (4) 방사성 의약품에 새로운 리간드를 사용한다든지 또는 화학결합 기전의 변경 사항.

▶ 함량, 약물형태 그리고 투여경로에 대한 변경사항

- (1) 생체이용률 변화, 약물방출 속도 변화 등에 의한 약물 동태학 성상 변화.
- (2) 새로운 함량/역가로 변경 또는 새로운 함량/역가의 도입.

- (3) 새로운 투여경로의 도입 또는 투여경로의 변경(비경구 투여의 경우 동맥주사, 정맥주사, 근육주사, 피하주사 그리고 다른 주사 투여경로로 구별하는 것이 필요함. 식용사육 조류에게 백신을 투여하는 경우 폐, 경구, 눈을 통한 투여경로는 동일한 것으로 간주함).

▶ 식용 사육 동물용 의약품에게 발생하는 변경사항(예: 투여 동물종의 변경 또는 첨가)

본 문

아래는 현재 유럽에서 규정하는 47가지 항목의 경미한 변경사항인 type IA와 IB에 대한 소개이며 이러한 변경사항에 속하기 위한 단서조항에 대한 설명이다.⁸⁾ Type IA와 IB 허가변경 고시절차에 필요한 제출서류는 http://europa.eu.int/comm/enterprise/pharmaceuticals/index_en.htm 또는 <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev2.htm>에서 구체적으로 볼 수 있다. 본문에서는 어떤 종류의 변경사항이 정의되어져 있으며 각 변경사항을 충족하기 위한 단서조건이 무엇인지에 대하여 집중적으로 소개하고자 한다. 본문에서 정의되는 생물의약품은 생물학적 출처로부터 생산되거나 추출된 생물학적 물질을 주약물로 사용하는 제품이다. 예를 들면 백신과 같은 면역학적 제제나 인체 혈액이나 혈장으로부터 유래된 제제가 있다. 또한 언급된 시험방법(test procedures)은 분석방법/절차(analytical procedures)와 동일한 의미를 지니고 있으며, 한계치는 적합판정 기준과 동일한 의미로 사용되었다.

▶ 변경항목 1

제품허가소유자의 이름이나 주소 변경은 type IA이다. 이때 제품허가소유자는 법적으로 그대로 존속하여야 한다.

▶ 변경항목 2

제품명 변경은 type IB이다. 이때 기존 제품명이나 일반적으로 통용되는 이름과 혼동되지 않아야 한다. 유럽연합(European Union, EU) 중앙행정 관리절차를 취하는 제품인 경우, 변경신청서 제출 이전에 유럽의약품평가부(EMA)가 유럽연합 회원국에서 변경된 이름을 사용할 수 있는지에 대해 먼저 확인하도록 하여야 한다.

▶ 변경항목 3

주약물(active substance) 성상에는 변경사항 없이 주약물 이름을 변경하는 경우 type IA에 속한다.

▶ 변경항목 4
유럽약전적합인증서를 갖추지 않은 주약물 제조사의 이름이나 주소 변경은 type IA에 해당된다. 이 때 생산지는 동일하여야 한다.

▶ 변경항목 5
생산지는 동일하면서, 완제품(finished product) 제조사의 이름이나 주소를 변경하는 것은 type IA에 속한다.

▶ 변경항목 6
ATC 코드 변경은 type IA에 해당된다. 인체투여용 의약품의 경우 WHO로부터 ATC 코드를 부여받거나 개정받은 후 변경할 수 있으며, 동물약품의 경우 ATC 동물 코드를 수여받거나 개정 후 변경할 수 있다.

▶ 변경항목 7
완제품 생산공정의 일부나 전부를 실행하는 생산지를 변경하거나 또는 첨가하는 경우이다. 다음의 각 단서조항 충족 여부에 따라 type IA나 type IB로 분류된다.

▶ 변경항목 8
완제품 배취출하 관련규정과 품질관리시험법과 연관된 변경이다. 변경조건에 따라 충족되어야 하는 단서조항이 각기 달리 적용된다.

▶ 변경항목 9
주약물, 중간제품 또는 완제품을 제조하는 생산지나 포장소를 삭제한다든지 또는 배취출하를 담당하는 제조사나 배취시험을 실시하는 장소 등과 같은 관련 생산지를 삭제하는 경우는 type IA로 분류된다.

▶ 변경항목 10
주약물 생산공정과 관련한 경미한 변경사항은 type IB로 분류한다. 이 때 불순물의 정성·정량적 양상이나 물리화학적 성상에 변화가 있어서는 안된다. 주약물이 생물의약품 주성분이 아니어야 하고, 합성경로가 동일하여 중간체에는 변화가 없어야 한다. 생약의약품(herbal medicine)인 경우, 지리적 출처를 비롯하여 생약 주성분의 생산 및 생산경로에는 변경사항이 없어야 한다.

[변경항목 7]

Type IA	모든 제형의 이차 포장소	조항 1과 2를 충족하여야 함.
Type IA	정제나 캡셀과 같은 고형제제의 일차 포장소	조항 1, 2, 3과 5를 충족하여야 함.
Type IB	반고형제제나 액상 제제의 일차 포장소	조항 1, 2, 3과 5를 충족하여야 함.
Type IB	현탁제나 유제 등의 액상제제의 일차 포장소	조항 1, 2, 3, 4와 5를 충족하여야 함.
Type IB	배취 출하를 제외한 다른 모든 공정이 행해지는 장소	조항 1, 2, 4와 5를 충족하여야 함.

- 조항 1: 지난 3년 이내 EEA 소속 회원국으로 받은 GMP 검열을 통과하였음. 또는 지난 3년 이내 EU와 상호 GMP 상호인증이 확립된 해당 국가로부터 GMP 검열을 통과하였음.
- 조항 2: 해당 제형이나 제품을 생산하기에 적합한 장소로 규정되어져 있음.
- 조항 3: 해당 제품은 무균제품이 아님.
- 조항 4: 변경사항에 대한 적합한 발리데이션 방법이 확립되어져 있거나, 기존의 프로토콜로써 새로운 생산지에서 제조한 최소 3개의 생산배취를 대상으로 발리데이션을 성공적으로 수행하였음.
- 조항 5: 해당 제품은 생물의약품이 아님.

[변경항목 8]

Type IA	배취제어나 시험방법을 실시하는 장소를 변경 또는 첨가하는 경우	조항 2, 3과 4를 충족하여야 함.
Type IA	배취출하를 담당하는 제조사를 변경하거나 첨가(이 때 제조사는 배취제어나 시험방법을 실행하진 않음)	조항 1과 2를 충족하여야 함.
Type IA	배취출하를 담당하는 제조사를 변경하거나 첨가(이 때 제조사는 배취제어나 시험방법을 실행함)	조항 1, 2, 3과 4를 충족하여야 함.

- 조항 1: 배취출하를 담당하는 제조사는 EEA 내에 위치하여야 함.
- 조항 2: 생산지는 적합한 인증을 취득하고 있음.
- 조항 3: 해당 제품은 생물의약품이 아님.
- 조항 4: 시험방법이 새로운 장소나 새로운 시험기관으로 성공적으로 이전되었음.

▶ 변경항목 11

주약물 또는 중간체의 생산배취 크기가 변경되는 경우이다. 다음의 각 단서조항 충족 여부에 따라 각기 다른 type IA나 type IB로 나누어진다.

▶ 변경항목 12

주약물이나 주약물을 제조하기 위해 사용하는 출발물질/중간체/시약의 사양이 변경되는 경우이다. 단서조항의 충족 여부에 따라 type IA나 type IB로 분류된다.

▶ 변경항목 13

주약물이나 주약물을 제조하기 위해 사용하는 출발물질/중간체/시약에 대한 실험방법이 변하는 경우이다. 단서조항

의 충족여부에 따라 type IA나 IB로 나누어진다.

▶ 변경항목 14

주약물 제조사 또는 주약물 생산을 위해 사용하는 출발물질/시약/중간체 제조사에 발생하는 변경사항이다. 이때 제조사는 해당 유럽약전적합인증서를 가지고 있지 않고 있으며, 각 변경사항에 따라 충족하여야 할 단서조항이 다르다.

▶ 변경항목 15

주약물 또는 주약물 제조과정 중 사용되는 출발물질/시약/중간체에 대한 새로운 또는 갱신된 유럽약전적합인증서를 제출하는 경우인데, 경우에 따라 type IA나 IB로 나누어진다.

[변경항목 11]

Type IA	의약품 허가 받을 당시 규정된 배취크기 10배까지 증가	조항 1, 2, 3과 4를 충족하여야 함.
Type IA	배취크기를 줄이는 경우	조항 1, 2, 3, 4와 5를 충족하여야 함.
Type IB	의약품 허가 받을 당시 규정된 배취크기보다 10배 이상 증가	조항 1, 2, 3과 4를 충족하여야 함.

- 조항 1: 생산방법에 발생하는 모든 변경사항(예, 다른 크기의 기계를 사용)은 반드시 스케일업 필요성에 의해 발생하는 경우에 한함.
- 조항 2: 변경된 배취크기로 제조한 배취(최소한 2 배취 이상)를 사용하여 사양에 따라 시험한 결과가 있어야 함.
- 조항 3: 주약물이 생물학적 물질이 아님.
- 조항 4: 변경사항이 제조공정의 재현성에 영향을 미치지 않음.
- 조항 5: 변경이 생산 도중 발생한 예상치 못한 사건의 결과이거나 안정성 문제를 해결하기 위한 방편이어서는 안됨.

[변경항목 12]

Type IA	사양 한계를 좁히는 변경	조항 1, 2와 3을 충족하여야 함.
Type IB	사양 한계를 좁히는 변경	조항 2와 3을 충족하여야 함.
Type IB	주약물의 사양에 새로운 실험(평가) 항목을 첨가	조항 2, 4과 5를 충족하여야 함.
Type IB	주약물을 제조하기 위해 사용하는 출발물질/중간체/시약의 사양에 새로운 실험(평가) 항목을 첨가	조항 2와 4를 충족하여야 함.

- 조항 1: 제품허가 또는 type II 변경허가 신청 시 사양 한계에 대한 검토, 분석을 실시하기로 확약한 사항의 이행 결과로서 파생되는 변경사항이 아님.
- 조항 2: 변경이 생산 도중 발생하는 예상치 못한 사건의 결과여서 안됨
- 조항 3: 모든 변경은 제품허가 시 명시한 범위/한계 이내에 존재해야 함.
- 조항 4: 새로운 분석방법이 참신하지만 비표준방법 또는 표준방법을 기발한 방법으로 적용한 것이 아니어야 함.
- 조항 5: 주약물이 생물학적 물질이 아님.

[변경항목 13]

Type IA	기허가된 실험방법에 대한 경미한 변경	조항 1, 2, 3과 5를 충족하여야 함.
Type IB	실험방법을 대체하거나 첨가하는 등의 실험방법에 대한 변경	조항 2, 3, 4와 5를 충족하여야 함.

- 조항 1: 분석방법은 동일하여야 함(예를 들어 사용하는 분석칼럼의 길이나 온도 변경은 가능하지만 분석칼럼의 종류나 분석방법을 바꾸는 경우는 안됨). 그리고 새로운 불순물이 탐지되지 않음.
- 조항 2: 관련 지침서에 따라 적절한 (재)발리데이션을 실시하였음.
- 조항 3: 발리데이션을 통하여 새로운 실험방법이 기존의 방법과 최소한 동등하다는 결론을 보유하여야 함.
- 조항 4: 새로운 분석방법이 참신하지만 비표준방법 또는 표준방법을 기발한 방법으로 적용한 것이 아니어야 함.
- 조항 5: 주성분, 출발물질, 중간체 또는 시약이 생물학적 물질이 아님.

[변경항목 14]

Type IB	기허가된 제조사의 생산지 변경(대체 또는 첨가)	조항 1, 2와 4를 충족하여야 함.
Type IB	새로운 제조사로 대체하거나 첨가	조항 1, 2, 3과 4를 충족하여야 함.

- 조항 1: 제조공정 중 평가관리와 모든 물질의 분석방법 등에 대한 사양, 배워크기를 포함한 제조방법과 구체적인 합성 경로가 기허가 받은 사항들과 동일하여야 함.
- 조항 2: 인체 또는 동물로부터 유래된 물질이 제조공정 중 사용되는 경우, 제조사는 바이러스 안전성이나 TSE(전염성해면상뇌증) 등의 이슈에 대한 검토가 요구되는 새로운 공급체를 전혀 사용하지 않음.
- 조항 3: 현재의 또는 새로운 주약물 제조사가 DMF(Drug Master File)를 사용하지 않음.
- 조항 4: 변경사항이 발생하는 대상이 생물학적약품이 아님.

[변경항목 15]

Type IA	현재 허가받은 제조사가 제출하는 경우	조항 1, 2와 4를 충족하여야 함.
Type IB	멸균물질을 대상으로 새로운 제조사(대체, 또는 첨가)가 제출하는 경우	조항 1, 2, 3과 4를 충족하여야 함.
Type IA	비멸균물질을 대상으로 새로운 제조사(대체, 또는 첨가)가 제출하는 경우	조항 1, 2, 3과 4를 충족하여야 함.
Type IB	전염성해면상뇌증(TSE)에 예민한 동물용 의약품에 사용되는 물질 대상	조항 1, 2, 3과 4를 충족하여야 함.

- 조항 1: 완제품 출하와 유효기간 사양은 변하지 않음.
- 조항 2: 불순물에 대한 추가사양과 제품 특이적인 필수사항(예, 입도 분포 양상, 다형/동질이상)은 변하지 않음.
- 조항 3: 다음 경우에는 주약물에 대한 시험을 사용 전에 즉시 실행함(재분석기간이 유럽약전적합인증서에 명시되지 않았거나 재분석기간에 대한 정당성을 입증하는 자료가 제공되지 않았을 때).
- 조항 4: 주약물이나 주약물 제조를 위해 사용하는 출발물질/시약/중간체 제조공정 시, 바이러스 안전성 검토를 필요로 하는, 인체나 동물로부터 유래된 원료를 사용하지 않음.

▶ 변경항목 16

주약물을 대상으로 또는 주약물 제조공정에 사용되는 출발물질/시약/중간체에 대한 새로운 또는 갱신된 전염성해면상뇌증 관련 유럽약전적합인증서를 제출하는 경우이다(현재 허가받은 제조사가 허가 받은 공정을 사용하는 경우에 해당된다). TSE에 감염될 수 있는 동물용 의약품에 사용되는 물질의 경우에는 type IB로, 그리고 그 이외의 물질은 type IA로 분류된다.

▶ 변경항목 17

주약물과 관련된 설명된 변경사항들이다. 주약물의 재분석기간 변경은 type IB로 취급되는데 단서조항 1, 2와 3을 충족하여야 한다. 주약물의 보관조건 변경사항 역시 type IB로 분류되는데 이 경우 단서조항 1과 2를 충족하여야 한다.

- 조항 1: 기허가된 프로토콜에 따라 안정성 조사를 실시함. 그 결과로 합의된 관련 사양이 서로 부합된다는 것을 도출하여야 함.
- 조항 2: 변경이 생산 도중 발생한 예상치 못한 사건의 결과이거나 안정성 문제를 해결하기 위한 방법이 아님.
- 조항 3: 주성분이 생물학적 물질이 아님.

▶ 변경항목 18

첨가제를 다른 유사한 첨가제로 변경하는 것은 type IB로 취급되는데, 이때 다음과 같은 전제 조건에 해당되어야 한다: 첨가제의 기능적 성상은 동일하여야 함; 유사 첨가제를 함유하는 새로운 완제품(최소한 2개의 파일럿 배워크)의 용출양상이 변경 전 완제품의 용출양상과 유사하여야함; 생물의약품과 같이 용출시험 실시가 부적절한 경우에는 유사 첨가제를 함유하는 새로운 완제품의 봉해가 변경 전 완제품 봉해와 유사하여야 함; 유사 첨가제가 바이러스 안전성 검토를 요구하는 인체나 동물로부터 유래된 물질을 사용하지 않거나 함유하고 있지 않아야 함; TSE에 감염될 수 있는 동물용 의약품에 사용되는 첨가제인 경우 적합한 자격을 지닌 기관의 주관 하에 위해분석을 실시하여야 함; 생물학적 활성을 지닌 물질을 포함하는 의약품은 해당되지 않음; 최소한 2개의 파일럿 또는 생산 배워크를 대상으로 안정성시험을 이미 개시하였으며 현재 적어도 3개월동안 실시된 안정성시험결과는 만족스러운 수준임을 증명하는 데이터로 지니고 있어야 함; 그리고 또한 안정성 시험을 끝까지 마치겠다는 확약을 하여야 함; 허가된 유효기간까지 안정성시험을 실시하였을 때 사양에 벗어나거나 벗어날 가능성이 있는 결과가 관측될 때에는 즉시 관련 기관에 보고하여야함.

[변경항목 19]

Type IA	사양한계를 좁히는 변경	조항 1, 2와 3을 충족하여야 함.
Type IB	사양한계를 좁히는 변경	조항 2와 3을 충족하여야 함.
Type IB	사양에 신규 시험인자를 첨가	조항 2, 4와 5를 충족하여야 함.

- 조항 1: 제품허가 또는 변경허가 신청 시 특정항목에 대한 분석을 실시하기로 확약한 사항의 이행 결과로서 파생되는 변경사항이 아님.
- 조항 2: 제조공정 중에 발생하는 예기치 못한 사건의 결과 때문에 발생하는 변경사항이 아님.
- 조항 3: 모든 변경사항은 현재 허가된 한계 범위 내에 존재하여야 함.
- 조항 4: 새로운 분석방법이 참신하지만 비표준방법 또는 표준방법을 기발한 방법으로 적용한 것이 아니어야 함.
- 조항 5: 백신 adjuvants나 생물학적 물질은 해당되지 않음.

[변경항목 20]

Type IA	기허가된 분석방법의 경미한 변경	조항 1, 2, 3과 5를 충족하여야 함.
Type IB	생물학적 첨가제에 대한 분석방법의 경미한 변경	조항 1, 2와 3을 충족하여야 함.
Type IB	기허가된 분석방법을 새로운 분석방법으로 대체한다든지 등과 같은 분석방법의 변경	조항 2, 3, 4와 5를 충족하여야 함.

- 조항 1: 분석방법 자체에는 변경사항이 없음(예를 들면 칼럼 길이나 온도는 바꿀 순 있지만, 칼럼종류나 방법을 바꾸어서는 안됨). 또한 새로운 불순물이 탐지되면 안됨.
- 조항 2: 해당 지침서에 따라 적절한 (재)발리데이션을 실시함.
- 조항 3: 방법 발리데이션을 실행하여 새로운 분석방법이 변경 전의 방법과 최소한 동등함을 입증하여야 함.
- 조항 4: 새로운 분석방법이 참신하지만 비표준방법 또는 표준방법을 기발한 방법으로 적용한 것이 아니어야 함.
- 조항 5: 첨가제가 생물학적 물질에 속하지 않음.

▶ 변경항목 19
첨가제의 사항변경을 다루는데, 충족하는 조건에 따라 type IA 또는 IB로 나누어진다.

▶ 변경항목 20
첨가제의 분석방법에 변경사항이 발생하였을 때 이를 규정하기 위한 항목이다.

▶ 변경항목 21
첨가제에 대한 신규 또는 갱신된 유럽약전적합인증서를 제출하는 경우이다. 상황에 따라 type IA 또는 type IB로 나누는데, 모든 경우 다음의 세 가지 조항을 충족시켜야 한다.

- Type IA: 제출자가 현재 허가받은 제조사일 때.
- Type IB: 멸균물질에 대하여 신규 제조사로 대체하거나 또는 첨가하는 경우.
- Type IA: 다른 물질에 대하여 신규 제조사로 대체하거나 또는 첨가하는 경우.
- Type IB: TSE 감수성을 지니는 동물에게 사용되는 동물용 의약품에 있는 물질이 대상일 때.

- 조항 1. 완제품 출하 및 유효기간 사양에는 변화가 없음.
- 조항 2. 불순물에 대한 추가사양과 제품 특이적인 필수

사항(예, 입도 분포 양상, 다형/동질이상)은 변하지 않음.
• 조항 3. 첨가제 제조공정 시, 바이러스 안전성 검토를 필요로 하는, 인체나 동물로부터 유래된 원료를 사용하지 않음.

▶ 변경항목 22
첨가제에 대한 신규 또는 갱신된 TSE 유럽약전적합인증서를 제출하는 경우이다. 제출자가 현재 허가받은 제조사이거나 또는 대체/첨가된 제조사인 경우에는 type IA로 분류된다. TSE 감수성을 지니는 동물에게 사용되는 동물용 의약품에 사용되는 첨가제가 대상인 경우는 type IB로 취급된다.

▶ 변경항목 23
TSE 위해성이 존재하는 첨가제나 시약의 출처를 식물 또는 합성물질로 변경하는 경우이다. 생물학적 활성이 있는 물질의 제조나 생물학적 활성이 있는 주약물의 제조에 사용되는 첨가제나 시약이 대상인 경우는 type IB이다. 이외의 경우는 type IA로 분류된다. 이 때 모든 경우 첨가제, 완제품 출하 및 유효기간 사양에는 변화가 없어야 한다.

▶ 변경항목 24
공정서에 수재되지 않았지만 제품허가 제출서류에는 설명되어 있는 첨가제의 합성 또는 회수와 관련된 변경사항은

type IB이다. 이 때 변경사항이 사양에 악 영향을 미치지 않아야 하며, 해당물질의 정성 및 정량적 불순물 양상 또는 물리화학적 성상에는 변화를 초래하지 않는다. 그리고 해당물질은 생물학적 물질이 아닌 경우이다.

▶ 변경항목 25

유럽 공정서 또는 유럽연합 회원국 공정서 준수 목적으로 발생하는 변경사항을 다루고 있다. 종류에 따라 type IA와 IB로 나누어진다. 하지만 모든 경우, 약전을 준수하기 위해 발생하는 변경사항이어야 하며, 불순물에 대한 추가사항과 제품 특이적인 필수사항(예, 입도 분포 양상, 다형/동질이상)은 변하지 않아야 한다.

유럽 공정서에 수재되지 않은 주약물이나 첨가제의 사양을 유럽 공정서 또는 자국 공정서에 준수될 수 있도록 사양을 변경하는 경우는 type IB에 해당한다. 하지만, 유럽 공정

서 또는 자국 공정서에 수재된 주약물이나 첨가제의 관련조항이 갱신됨에 따라 이를 준수하기 위해 발생하는 변경사항은 type IA으로 간주된다.

▶ 변경항목 26

완제품의 직접 포장(immediate packaging) 사양에 대한 변경사항이 발생하는 경우이다. 단서 조항의 충족여부에 따라 type IA와 IB로 분류된다.

▶ 변경항목 27

완제품의 직접 포장의 분석방법을 변경하는 경우이다. 단서조항의 충족여부에 따라 type IA 또는 IB로 나누어진다.

▶ 변경항목 28

완제품과 접촉하지 않는 일차포장물질과 연관된 변경(예:

[변경항목 26]

Type IA	사양 한계를 좁히는 변경	조항 1, 2와 3을 충족하여야 함.
Type IB	사양 한계를 좁히는 변경	조항 2와 3을 충족하여야 함.
Type IB	새로운 실험 인자를 첨가	조항 2와 4를 충족하여야 함.

- 조항 1: 제품허가 또는 변경허가 신청 시 특정항목에 대한 분석을 실시하기로 확약한 사항의 이행 결과로서 파생되는 변경사항이 아님.
- 조항 2: 제조공정 중에 발생하는 예기치 못한 사건의 결과 때문에 발생하는 변경사항이어서는 안됨.
- 조항 3: 모든 변경사항은 현재 허가된 한계 범위 내에 존재하여야 함.
- 조항 4: 새로운 분석방법이 참신하지만 비표준방법 또는 표준방법을 기발한 방법으로 적용한 것이 아니어야 함.

[변경항목 27]

Type IA	기허가된 분석방법에 대한 경미한 변경사항	조항 1, 2와 3을 충족하여야 함.
Type IB	시험방법을 대체한다든지 또는 첨가하는 등의 시험방법에 대한 다른 변경사항	조항 2, 3과 4를 충족하여야 함.

- 조항 1: 분석방법 자체에는 변경사항이 없음(예를 들면 칼럼 길이나 온도는 바꿀 순 있지만, 칼럼종류나 방법을 바꾸어서는 안됨). 또한 새로운 불순물이 탐지되면 안됨.
- 조항 2: 해당 지침서에 따라 적절한 (재)발리데이션을 실시함.
- 조항 3: 방법 발리데이션을 실행하여 새로운 분석방법이 변경 전의 방법과 최소한 동등함을 입증하여야 함.
- 조항 4: 새로운 분석방법이 참신하지만 비표준방법 또는 표준방법을 기발한 방법으로 적용한 것이 아니어야 함.

[변경항목 29]

Type IB	반고형 및 액상제제	조항 1, 2, 3과 4를 충족하여야 함.
Type IA	다른 모든 제제	조항 1, 2, 3과 4를 충족하여야 함.
Type IB	다른 모든 제제	조항 1, 3과 4를 충족하여야 함.

- 조항 1: 해당 완제품은 생물의약품 또는 멸균제품이 아님.
- 조항 2: 해당 변경사항은 동일한 포장형태와 포장물질을 지녀야 함(예를 들면, blister에서 blister로 변경).
- 조항 3: 사용하고자 하는 포장물질은 기허가된 변경 전 포장물질과 관련성상들이 최소한 동등하여야 함.
- 조항 4: 최소 2개의 파일럿 또는 생산 배치를 대상으로 안정성시험을 이미 개시하였으며 현재 적어도 3개월 동안 실시된 안정성 시험결과는 만족스러운 수준임을 증명하는 데이터를 지니고 있어야 함. 그리고 또한 안정성시험을 끝까지 마치겠다는 확약을 하여야 함. 허가된 유효기간까지 안정성시험을 실시하였을 때 사양에 벗어나거나 벗어날 가능성이 있는 결과가 관측될 때에는 즉시 관련 기관에 보고하여야 함. 또한 이 경우에 대한 처리방안을 가지고 있어야 함.

flip-off 캡의 색깔, 앰플의 color code rings, 주사기 바늘 shield의 변경)은 type IA로 취급된다. 이 때 완제품의 운송, 사용, 안전성 또는 안정성에 영향을 미칠 수 있는 포장물질의 주요 구성부분에는 영향이 없어야 한다.

▶ 변경항목 29

직접 포장물질의 정성적 그리고/또는 정량적 구성성분에 대한 변경 사항을 다룬다. 단서조항의 충족여부에 따라 type IA와 IB로 분류된다.

▶ 변경항목 30

제품허가 제출서류에 명시된 포장구성성분이나 의료기기 장치의 공급자를 바꾸거나 첨가 또는 삭제하는 등의 변경 (이 때 MDI의 spacer devices는 제외)이다. 단서조항 충족여부에 따라 type IA와 IB로 나누어진다.

▶ 변경항목 31

제품 제조공정 중 실시하는 시험 또는 한계치와 연관된 변경이다.

[변경항목 30]

Type IA	공급자를 삭제	조항 1을 충족하여야 함.
Type IB	공급자를 대체하거나 첨가	조항 1, 2, 3과 4를 충족하여야 함.

- 조항 1: 포장 성분 또는 의료기기장치를 삭제하여서는 안됨.
- 조항 2: 포장 성분(기기장치의 정성 및 정량적인 조성은 동일하여야 함.
- 조항 3: 사양과 품질관리시험법은 최소한 동등하여야 함.
- 조항 4: 해당 제품의 경우, 멸균방법과 조건은 동일하여야 함.

[변경항목 31]

Type IA	공정 중 시험의 한계치를 줄이는 변경	조항 1, 2와 3을 충족하여야 함.
Type IB	공정 중 시험의 한계치를 줄이는 변경	조항 2와 3을 충족하여야 함.
Type IB	새로운 시험과 한계치를 추가하는 변경	조항 2와 4를 충족하여야 함.

- 조항 1: 제품허가 또는 변경허가 신청 시 특정항목에 대한 분석을 실시하기로 확약한 사항의 이행 결과로서 파생되는 변경사항이 아님.
- 조항 2: 제조공정 중에 발생하는 예기치 못한 사건의 결과 때문에 발생하는 변경사항이어서는 안됨.
- 조항 3: 모든 변경사항은 현재 허가된 한계 범위 내에 존재하여야 함.
- 조항 4: 새로운 분석방법이 참신하지만 비표준방법 또는 표준방법을 기발한 방법으로 적용한 것이 아니어야 함.

[변경항목 32]

Type IA	제품허가를 취득할 때 명시한 배취 크기의 10배 까지 증가	조항 1, 2, 3, 4와 5를 충족하여야 함.
Type IA	10배까지 배취크기를 감소	조항 1, 2, 3, 4, 5와 6을 충족하여야 함.
Type IB	위와 다른 경우	조항 1, 2, 3, 4, 5, 6과 7을 충족하여야 함.

- 조항 1: 변경사항이 제품의 재현성 및 일관성에 영향을 미치지 않음.
- 조항 2: 대상은 일반적인 경구용 속방성 제제 및 비멸균성 액체 제제임.
- 조항 3: 제조공정방법이나 공정 중 제어시험에 대해 발생하는 모든 변경은 배취크기 변경에 따라 필연적으로 야기되는 사항이어야 함(예: 다른 크기의 장비를 사용).
- 조항 4: 변경된 배취크기로 생산한 최소 3 배취를 대상으로 현재의 프로토콜에 따라 제조발리테이션을 성공적으로 실시하였거나 또는 발리테이션 계획안이 수립되어져 있어야 함.
- 조항 5: 변경사항이 발생하는 대상이 생물약품이 아님.
- 조항 6: 제조공정 중에 발생하는 예기치 못한 사건의 결과나 안정성 문제 때문에 발생하는 변경사항이어서는 안됨.
- 조항 7: 최소 1개의 파일럿 또는 생산 배취를 대상으로 안정성시험을 이미 개시하였으며 현재 적어도 3개월 동안 실시된 안정성 시험결과는 만족스러운 수준임을 증명하는 데이터를 지니고 있어야 함. 그리고 또한 안정성시험을 끝까지 마치겠다는 확약을 하여야 함. 허가된 유효기간까지 안정성시험을 실시하였을 때 사양에 벗어나거나 벗어날 가능성이 있는 결과가 관측될 때에는 즉시 관련 기관에 보고하여야 함. 또한 이 경우에 대한 처리방안을 가지고 있어야 함.

▶ 변경항목 32

완제품 배취 크기 변경을 다루고 있다. 상황에 따라 type IA와 IB로 나눈다.

▶ 변경항목 33

완제품 제조공정에 대한 경미한 변경은 type IB로 취급한다. 이 때 다음 사항들을 충족하여야 한다: 전반적인 제조공정 원리는 동일함; 새로운 제조공정을 도입하였을 때 품질, 안전성 및 효능 면에서 동일한 제품을 생산하여야 한다. 완제품이 생물학적 활성이 있는 성분을 포함하고 있지 않다; 멸균방법과 관련한 변경사항은 표준 약전 주기(cycle)에 관한 것이어야 한다; 최소 1개의 파일럿 또는 생산 배취를 대상으로 안정성시험을 이미 개시하였으며 현재 적어도 3개월 동

안 실시된 안정성시험결과는 만족스러운 수준임을 증명하는 데이터를 지니고 있어야 한다. 또한 안정성 시험을 끝까지 마치겠다는 확약을 한다; 허가된 유효기간까지 안정성시험을 실시하였을 때 사양에 벗어나거나 벗어날 가능성이 있는 결과가 관측될 때에는 즉시 관련 기관에 보고하여야 하며, 이러한 경우에 대비한 처리방안을 가지고 있어야 한다.

▶ 변경항목 34

완제품에 현재 사용되는 착색제나 착향제에 발생하는 변경사항을 다루는데, 상황에 따라 type IA나 IB로 분류된다.

▶ 변경항목 35

정제의 코팅 무게 변화 또는 캡셀 외피의 무게 변화를 다

[변경항목 34]

Type IA	착색제를 구성하는 성분 한 가지 또는 그 이상을 감소하거나 삭제하는 경우	조항 1, 2, 3, 4와 7을 충족하여야 함.
Type IA	착향제를 구성하는 성분 한 가지 또는 그 이상을 감소하거나 삭제하는 경우	조항 1, 2, 3, 4와 7을 충족하여야 함.
Type IB	착색제를 구성하는 성분 한 가지 또는 그 이상을 증가, 첨가 또는 대체하는 경우	조항 1, 2, 3, 4, 5, 6과 7을 충족하여야 함.
Type IB	착향제를 구성하는 성분 한 가지 또는 그 이상을 증가, 첨가 또는 대체하는 경우	조항 1, 2, 3, 4, 5, 6과 7을 충족하여야 함.

- 조항 1: 제품의 기능적 성상(예; 봉쇄시간, 용출양상)에는 변화가 발생하여서는 안됨.
- 조항 2: 경미한 포블레이션 조절을 통하여 제품의 총무게를 유지하고자 하는 경우, 기존 완제품 포블레이션의 많은 부분을 차지하는 첨가제를 대상으로 하여야 함.
- 조항 3: 완제품사양은 외적 형상/향미/미각 그리고, 해당사항이 있는 경우, 확인시험의 삭제 또는 첨가에 대해서만 갱신되어야 함.
- 조항 4: 최소 2개의 파일럿 또는 생산 배취를 대상으로 안정성시험(장기보존시험 및 가속시험)을 이미 개시하였으며 현재 적어도 3개월 동안 실시된 안정성시험결과는 만족스러운 수준임을 증명하는 데이터를 지니고 있어야 함. 그리고 또한 안정성 시험을 끝까지 마치겠다는 확약을 하여야 함. 허가된 유효기간까지 안정성시험을 실시하였을 때 사양에 벗어나거나 벗어날 가능성이 있는 결과가 관측될 때에는 즉시 관련 기관에 보고하여야함. 또한 이 경우에 대한 처리방안을 가지고 있어야 함. 또한 관련이 있을 때, 광안정성 시험을 실시해야 함.
- 조항 5: 새로운 성분이 착색제인 경우 위원회명령(Council Directive) 78/25/EEC를, 그리고 착향제인 경우 88/388/EEC에 따라야 함.
- 조항 6: 사용하는 새로운 성분이 바이러스 안전성이나 TSE 등의 이슈에 대한 검토가 요구되는 인체 또는 동물로부터 유래되는 물질이 아님.
- 조항 7: 동물에게 경구투여하는 생물의약품의 경우, 착색제와 착향제가 대상 동물에서의 흡수에 중요한 영향을 미치는 경우에는 제외됨.

[변경항목 35]

Type IA	경구용 속방성(IR) 성형제제인 경우	조항 1, 3과 4를 충족하여야 함.
Type IB	위저항성, 지연성 또는 서방성 제제인 경우	조항 1, 2, 3과 4를 충족하여야 함.

- 조항 1: 최소 2개의 파일럿 배취를 대상으로 측정된 변경된 완제품의 용출양상은 변경 전 완제품의 용출양상과 유사하여야 함. 용출시험을 실시하기에 부적합한 한약/생약의약품의 경우에는 변경 전후의 봉쇄시간이 유사하여야 함.
- 조항 2: 코팅이 약물방출기전에 영향을 미치지 않음.
- 조항 3: 완제품 사양은, 해당되는 경우, 무게와 용적 부분과 관련해서만 갱신해야 함.
- 조항 4: 최소 2개의 파일럿 또는 생산 배취를 대상으로 안정성시험을 이미 개시하였으며 현재 적어도 3개월 동안 실시된 안정성 시험결과는 만족스러운 수준임을 증명하는 데이터를 지니고 있어야 함. 그리고 또한 안정성시험을 끝까지 마치겠다는 확약을 하여야 함. 허가된 유효기간까지 안정성시험을 실시하였을 때 사양에 벗어나거나 벗어날 가능성이 있는 결과가 관측될 때에는 즉시 관련 기관에 보고하여야 함. 또한 이 경우에 대한 처리방안을 가지고 있어야 함.

루고 있다. 단서조항의 충족여부에 따라 type IA나 IB로 나누고 있다.

▶ 변경항목 36

용기나 마개의 형태나 용적과 연관된 변경사항이다. 대상 의약품이 멸균제제이거나 생물의약품인 경우에는 type IB로 분류되나, 그 이외의 완제품인 경우에는 type IA로 취급된다. 모든 경우에 다음의 단서조항을 충족하여야 한다:

- 조항 1: 용기의 정성·정량적 조성성분에는 변화가 없음.
- 조항 2: 완제품의 운송, 사용, 안전성 또는 안정성에 영향을 미칠 수 있는 포장물질의 주요 구성부분에는 영향을 미치지 않음.
- 조항 3: 두부 공간(head space)이나 표면적/용적비에 변화가 일어나는 경우, 최소 2개의 파일럿 또는 생산 배치를 대상으로 안정성시험(장기보존시험 및 가속시험)을 이미 개시하였으며 현재 적어도 3개월 동안 실시된 안정성 시험결과는 만족스러운 수준임을 증명하는 데이터를 지니고 있어야 함. 그리고 또한 안정성 시험을 끝까지 마치겠다는 확약을 하여야 함. 허가된 유효기간까지 안정성시험을 실시하였을 때 사양에 벗어나거나 벗어날 가능성이 있는 결과가 관측될 때에는 즉시 관련 기관에 보고하여야 함. 또한 이 경우에 대한 처리방안을 가지고 있어야 함.

▶ 변경항목 37

완제품 사양에 발생하는 변경사항을 다루고 있다. 단서조항의 충족여부에 따라 type IA와 IB로 분류된다.

▶ 변경항목 38

완제품의 시험방법을 변경하는 경우이다. 변경사항의 종류와 단서조항 충족여부에 따라 type IA와 IB로 분류된다.

▶ 변경항목 39

정제에 인장(imprinting), 부조(bossing), 또는 다른 표식을 첨가하거나 변경하는 경우(분할 정제의 나눔표시선은 제외), 제품표식을 위해 사용하는 잉크를 대체하거나 첨가하는 것을 포함하여 캡셀 프린트를 변경하거나 첨가하는 경우 type IA로 취급된다. 이때 외양 형상을 제외하고 완제품 출하 및 유효기간 사양에는 변화가 없어야 하며, 새로 사용하는 잉크는 의약품등록규정에 적합해야 한다.

▶ 변경항목 40

정제, 캡셀, 좌제 또는 질좌약의 용적과 연관된 변경사항을 다룬다(하지만 이때, 위저항성, 지연성, 그리고 서방성 제제와 정제를 나눌 수 있게 제조된 분할정제가 대상인 경우는 type IB로 취급된다.) 하지만 다른 모든 정제, 캡셀, 좌제, 그리고 질좌약인 경우에는 type IA로 분류된다. 모든

[변경항목 37]

Type IA	사양 한계치를 좁히는 경우	조항 1, 2와 3을 충족하여야 함.
Type IB	사양 한계치를 좁히는 경우	조항 2와 3을 충족하여야 함.
Type IB	새로운 시험인자를 도입하는 경우	조항 2, 4와 5를 충족하여야 함.

- 조항 1: 제품허가 또는 변경허가 신청 시 특정항목에 대한 분석을 실시하기로 확약한 사항의 이행 결과로서 파생되는 변경사항이 아님.
- 조항 2: 제조공정 중에 발생하는 예기치 못한 사건의 결과 때문에 발생하는 변경사항이어서는 안됨.
- 조항 3: 모든 변경사항은 현재 허가된 한계 범위 내에 존재하여야 함.
- 조항 4: 새로운 분석방법이 참신하지만 비표준방법 또는 표준방법을 기발한 방법으로 적용한 것이 아니어야 함.
- 조항 5: 완제품에 포함된 생물학적 활성물질이 있는 주약물이나 물질을 대상으로 하는 분석방법은 해당되지 않음.

[변경항목 38]

Type IA	기허가된 분석방법에 대한 경미한 변경	조항 1, 2, 3, 4와 5를 충족하여야 함.
Type IB	생물학적 주약물이나 첨가제에 대한 분석방법에 대한 변경	조항 1, 2, 3과 4를 충족하여야 함.
Type IB	시험방법을 대체한다든지 또는 첨가하는 등의 시험방법에 대한 다른 변경	조항 2, 3, 4와 5를 충족하여야 함.

- 조항 1: 분석방법 자체에는 변경사항이 없음(예를 들면 칼럼 길이나 온도는 바꿀 순 있지만, 칼럼종류나 방법을 바꾸어서는 안됨). 또한 새로운 불순물이 탐지되면 안됨.
- 조항 2: 해당 지침서에 따라 적절한 (재)발리데이션을 실시함.
- 조항 3: 방법 발리데이션을 실시하여 새로운 분석방법이 변경 전의 방법과 최소한 동등함을 입증하여야 함.
- 조항 4: 새로운 분석방법이 참신하지만 비표준방법 또는 표준방법을 기발한 방법으로 적용한 것이 아니어야 함.
- 조항 5: 완제품에 포함된 생물학적 활성물질이 있는 주약물이나 물질을 대상으로 하는 분석방법은 해당되지 않음.

경우 새로운 제제조성을 지닌 완제품의 용출양상은 기 허가된 변경 전 완제품의 용출양상과 유사하여야 한다. 용출 시험을 실시할 수 없는 한약/생약의약품의 경우에는 변경 전후 유사한 봉쇄시간을 나타내어야 한다. 또한 용적을 제외하고 완제품 출하 및 유효기간 사양에는 변화가 없어야 한다.

▶ 변경항목 41

완제품의 포장 팩(pack) 크기를 변경하는 경우이다. 변경 전 허가된 팩 크기 범위 이내에서 제형단위(예: 정제, 앰플 등)의 숫자를 변경하는 경우에는 type IA에 속한다. 하지만 변경하고자 하는 팩의 제형단위 숫자가 변경 전 허가된 팩 크기 범위를 벗어나는 경우에는 type IB이다. 그리고 비멸균성 다용량 제품(multi-dose products)의 충전무게나 충전부피를 변경하는 경우도 type IB로 취급된다. 상기의 모든 경우 기 허가된 제품성상요약서에 명시된 것처럼 새로운 팩 크기는 약물량/약량학(posology) 및 치료기간과 일

치하여야 하며, 일차 포장물질에는 변화가 없어야 한다.

▶ 변경항목 42

유효기간이나 보관조건과 연관된 변경사항은 type IB에 속하는데 소개된 각각의 경우 충족해야하는 단서조항이 존재한다.

▶ 변경항목 43

측량 또는 투여 기기/장치를 첨가, 대체 또는 제거하는 경우(이들 기기/장치는 일차포장의 중요 구성성분이어서는 안되며, 또한 기기/장치 중 MDI의 spacers는 제외)인데, 상황에 따라 type IA와 IB로 나누어진다.

▶ 변경항목 44

동물용 의약품에 사용되는 측량 또는 투여 기기/장치의 사양과 연관된 변경사항이다.

[변경항목 42]

Type IB	포장된 완제품 상태에서의 유효기간 변경	조항 1, 2와 3을 충족하여야 함.
Type IB	포장 개봉 후 완제품의 유효기간 변경	조항 1과 2를 충족하여야 함.
Type IB	회색하거나 재조합한 후 유효기간의 변경	조항 1과 2를 충족하여야 함.
Type IB	완제품 또는 회색/재조합된 제품의 보존조건 변경	조항 1, 2와 4를 충족하여야 함.

- 조항 1: 기 허가된 프로토콜에 따라 안정성시험을 실시한 결과 합의된 관련 사양에 부합됨을 증빙함.
- 조항 2: 제조공정 중에 발생하는 예기치 못한 사건의 결과나 안정성문제 때문에 발생하는 변경사항이어서는 안됨.
- 조항 3: 유효기간이 5년을 초과하지 않음.
- 조항 4: 해당 제품이 생물학약품이 아님.

[변경항목 43]

Type IA	인체 투여용 의약품의 기기/장치를 첨가, 또는 대체하는 경우	조항 1과 2를 충족하여야 함.
Type IB	인체 투여용 의약품의 기기/장치를 삭제하는 경우	조항 3을 충족하여야 함.
Type IB	동물용 의약품인 경우	조항 1과 2를 충족하여야 함.

- 조항 1: 새로운 측량 기기/장치는 필요량을 정확히 전달할 수 있어야 함. 그리하여 기 허가된 약물량/약량학과 부합되어야 하며 그러한 연구결과를 가지고 있어야 함.
- 조항 2: 새로운 기기/장치는 완제품과 조화되어야 함.
- 조항 3: 변경 후 여전히 정확한 약용량을 전달할 수 있어야 함.

[변경항목 44]

Type IA	사양 한계치를 좁히는 경우	조항 1, 2와 3을 충족하여야 함.
Type IB	사양 한계치를 좁히는 경우	조항 2와 3을 충족하여야 함.
Type IB	새로운 시험인자를 도입하는 경우	조항 2와 4를 충족하여야 함.

- 조항 1: 제품허가 또는 변경허가 신청 시 특정항목에 대한 분석을 실시하기로 확약한 사항의 이행 결과로서 파생되는 변경사항이 아님.
- 조항 2: 제조공정 중에 발생하는 예기치 못한 사건의 결과 때문에 발생하는 변경사항이어서는 안됨.
- 조항 3: 모든 변경사항은 현재 허가된 한계 범위 내에 존재하여야 함.
- 조항 4: 새로운 분석방법이 참신하지만 비표준방법 또는 표준방법을 기발한 방법으로 적용한 것이 아니어야 함.

[변경항목 45]

Type IA	기허가된 시험방법에 대한 경미한 변경	조항 1, 2와 3을 충족하여야 함.
Type IB	기허가된 시험방법을 새로운 시험방법으로 대체한다든지 등의 시험방법에 대한 변경	조항 2, 3과 4를 충족하여야 함.

- 조항 1: 신규 또는 업데이트된 방법이 변경 전 방법과 최소한 동등함을 증명함.
- 조항 2: 해당 지침서에 따라 적절한 (재)발리데이션을 실시함.
- 조항 3: 방법 발리데이션을 실행하여 새로운 분석방법이 변경 전의 방법과 최소한 동등함을 입증하여야 함.
- 조항 4: 새로운 분석방법이 참신하지만 비표준방법 또는 표준방법을 기발한 방법으로 적용한 것이 아니어야 함.

▶ 변경항목 45

동물용 의약품에 사용되는 측량 또는 투여 기기/장치의 시험방법과 연관된 변경사항을 다루고 있다. 상황에 따라 type IA와 IB로 나뉘는데, 각각의 경우 충족해야 하는 단서조항이 다르다.

▶ 변경항목 46

유럽명령 2001/83/EC에 있는 제 30조, 또는 명령 2001/82/EC에 있는 제 35조 및 36조(EU 상호인증절차에 따라 중앙행정 관리절차를 따르는 제품의 경우 규정 1084/2003)에 의거하여 오리지널 완제품과 근본적으로 유사한 완제품의 제품성상에 대한 요약, 라벨, 그리고 포장 전단/별쇄 삽입물에 발생하는 변경은 type IB로 분류된다. 이 때 변경사항은 2001/83/EC와 2001/82/EC 관련 규정에 부합하여야 한다.

▶ 변경항목 47

EU 중앙행정 관리절차를 따라 다음의 사항을 삭제하는 경우이다. 제제형태, 강도/함량 또는 특정 팩 크기를 삭제하는 모든 경우는 type IA로 규정된다. 이때 삭제 후 투여용량 지시 및 치료기간이 제품성상 요약서에 언급된 사항과 일치하여야 한다.

본문 내용 부연 및 토의

앞에서 열거한 47항목의 type IA와 IB, 그리고 본문 도입 부분에 설명한 허가연장신청에 해당되지 않은 변경사항들은 대부분 type II 변경사항으로 간주된다. 또한 여러 종류의 type IA와 IB의 전제조건인 단서조항을 충족하지 못하는 경우도 type II 변경사항으로 처리된다. 단 type II 변경사항에 속하지 않은 예외사항의 예로서 다음을 들 수 있다: (a) 새로운 합성경로나 생산지를 첨가하는 변경 사항으로 인하여 최종 약물의 사양이 달라지는 경우; (b) 제품품목허가증이 현재의 소지자로부터 법률적으로 동일한 그룹에 속하지 않는 타 소지자로 이전되는 경우. 그리고 이전의 사유가 회사 합병이나 매각 사유가 아니며 또한 의약품제조조사

가 자신의 이름으로 제품적합 인증서를 취득하지 않는 경우. 이러한 모든 경우에는 변경사항으로 간주되지 않기에 새로운 허가연장신청절차를 밟아야 한다.

여태까지 변경항목의 종류와 관련 단서조항들을 살펴보았다. 하지만 어떤 경우가 변경관리 행정절차 또는 허가연장 행정절차에 해당하는지 확실하지 않을 때, 제품시판 허가자는 언제든지 자료 제출이전에 EMEA에 자문토록 권고하고 있다. 특히 제형/제제 형태와 함량과 연관된 변경에서 이러한 일들이 종종 발생하는데 이를 극복하기 위하여 지침서가 발표된 바가 있다.¹⁰⁾ 여기에서는 기 허가된 제품에 변경사항 (type IA, type IB, 그리고 type II)이 발생하였을 때 신청해야 하는 자료에 대한 양식이 총 9쪽에 걸쳐 소개되어져 있다.

EMEA가 운영이사회에 제출한 최근 5년 동안의 연례평가 보고서를 입수하여 위에서 언급한 제품 허가 후 변경사항과 관련된 정보를 분석하여 보았다.¹¹⁻¹⁵⁾ 연례평가보고서에서는 의약품 제품허가 후 변경사항 현황을 요약하고 있는데, 이는 곧 제품 허가 후 발생하는 변경사항들에 대하여 엄격한 관리를 적용하고 있다는 사실을 반증한다. Figure 1은 유럽연합 중앙행정절차에 따라 허가된 인체 적용 의약품의 연도별 변경 사항에 대한 요약이다. 2001년이 지나면서 해가 바뀔

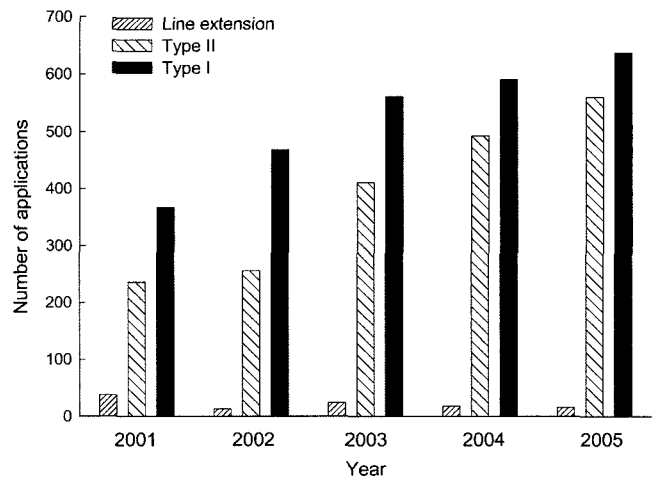


Figure 1-The number of applications for variations to approved drug products over a period of 2001-2005.

수록 변경신청건수가 꾸준히 증가함을 알 수 있다(Line extension은 앞서 본문에서 언급한 바가 있는 허가연장신청을 의미한다. 예를 들면, 허가된 제품은 소아환자 사용에 대한 설명이 없지만 신청사가 소아환자에게 사용할 수 있도록 치료군을 확대하는 것을 승인 신청하는 경우가 해당된다). EMEA는 2003년 후반까지 경미한 변경은 type I으로, 그리고 중대한 변경은 type II로 분류하였다. 하지만 2003년 10월 취해진 새로운 입법조치에 따라 type I은 type IA와 IB로 나누어지면서, type I에 속하였던 품질관련 변경사항의 25%가 type II 변경사항으로 재분류되어졌다. 이렇게 변화된 분류변경이 반영된 데이터는 2004년 결과부터이다. 2004년의 type II 변경사항 중에서 5.3%는 적응증 확대(extension of indication), 46.3%는 제품요약성상(Summary of Product Characteristics, SPC) 변경, 그리고 48.3%는 품질과 연관된 변경사항이었다. 2005년에는 총 1,213건의 변경허가 신청양식이 제출되어졌는데 2004년과 비교하였을 때 약 10% 정도 증가됨을 보여준다. 2005년 허가신청을 위하여 제출된 type II 변경 사항 중에서 50%는 안전성과 효능에 관련된 내용이었으며, 나머지 50%는 품질과 연관된 내용들이었다. Figure 1에서 허가 지날수록 변경허가 신청양식의 제출 숫자가 증가하는 것은 제품의 효능/임상안전성 및 품질 성상 중요성이 더욱 더 강조되고 있는 현실을 보여준다.

Type IA/IB은 경미한 변경사항이기 때문에 간편하며 신속한 허가절차를 통하여 처리되고 있다. 현재 EMEA에서는 type IA 변경사항은 접수 후 14일 이내에, 그리고 type IB 변경사항은 접수 후 30일 이내에 변경허가 가부 여부를 신청자에게 통보하고 있다. 제품의 안전성, 유효성 및 품질에는 영향을 끼치지 않는 경미한 변경사항인 type IA의 경우는 신청자가 보고 후 바로 변경사항을 적용하는 “tell and do”에 속한다. Figures 2와 3은 type IA와 IB에 대한 행정절차 시간이 정해진 규정기간에 따라 적절히 시행되고 있음을 보여주고 있다. 하지만 중대한 변경사항에 속하는 type II의 경우에는 변경사항의 종류에 따라 처리기간이 30, 60, 그리고 90일로 달리 적용된다. 일반적인 표준 처리기간은 60일인데, 안전성 이슈와 같은 사안의 민감성을 감안하여 빠른 처리기간을 적용하는 것이 바람직할 때에는 30일 처리기간을 적용한다. 이외는 다르게 치료 적응증 변경 또는 첨가 등의 중대한 변경사항인 경우에는 90일 이내에 변경허가 여부를 신청자에게 알려주고 있다. 만약 신청자에게 부가적인 정보를 더 제출요구하는 경우에는 보통 1개월에서 많게는 6개월까지의 유예기간을 주는데, 이 기간은 앞에서 언급한 처리기간에 포함되지 않는다. Figures 4와 5는 60 및 90일 처리규정에 속하는 type II 변경사항들의 실제 처리 소요기간을 보여주고 있

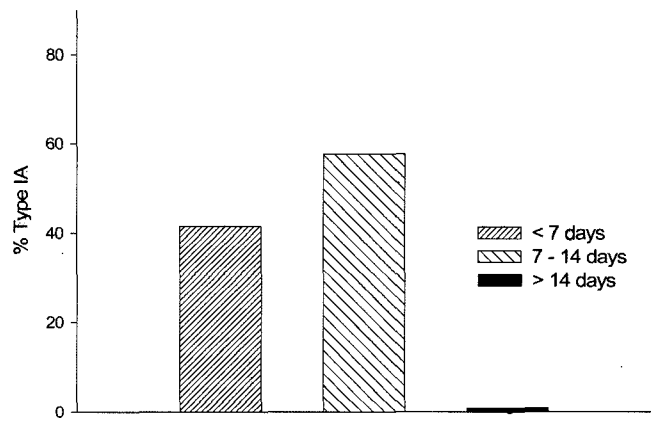


Figure 2—Overall process time for type IA variation applications filed by marketing authorisation holders in 2005.

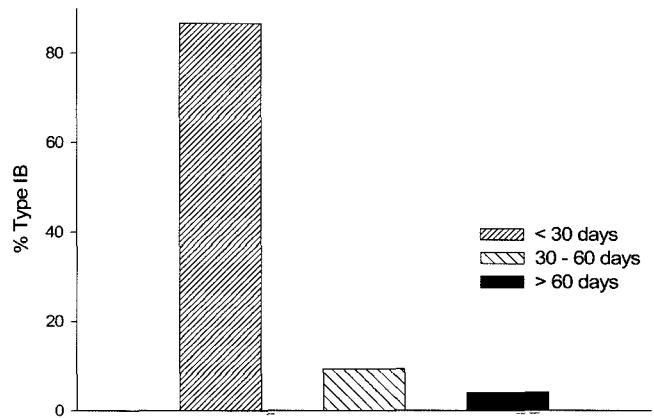


Figure 3—Overall process time for type IB variation applications filed by marketing authorisation holders in 2005.

다. 특히 90일 처리 규정에 속하는 type II 변경사항들의 경우 처리기간이 초과되는 경우가 90% 이상을 차지함을 알 수 있다. 이는 곧 최초 허가변경신청자료에 대하여 EMEA가 추가적인 자료를 대부분 요청하고 있음을 보여준다.

국내 의약품·의약외품의 제조·수입품목허기신청(신고)서 검토에 관한 규정 제 3조에 따르면 허가받은 품목의 다음 항목에 대하여는 변경 허가할 수 있게 되어져 있다: 제품명; 분류번호 및 분류(전문 또는 일반); 원료약품 및 그 분량; 성상; 제조방법; 효능·효과; 용법·용량; 사용상의 주의사항; 포장단위; 저장방법 및 사용(유효)기간; 기준 및 시험방법; 제조원; 소재지; 허가조건.¹⁶⁾ 본 규정으로 정하지 아니한 사항에 대하여는 식품의약품안전청장이 정한 “의약품등안전성·유효성심사에관한규정”, “의약품동등성시험관리규정”, “생물학적동등성시험기준”, “의약품등의안정성시험기준” 등을 준용하도록 명시하고 있다. 이러한 국내 규정은 본문에 소개된 유럽 규정과는 상당히 상이함을 알 수 있었다.

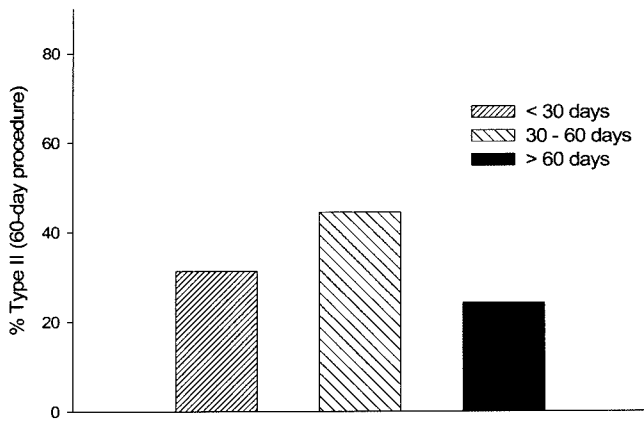


Figure 4—Overall process time for type II variation applications (60-day procedure) filed by marketing authorisation holders in 2005.

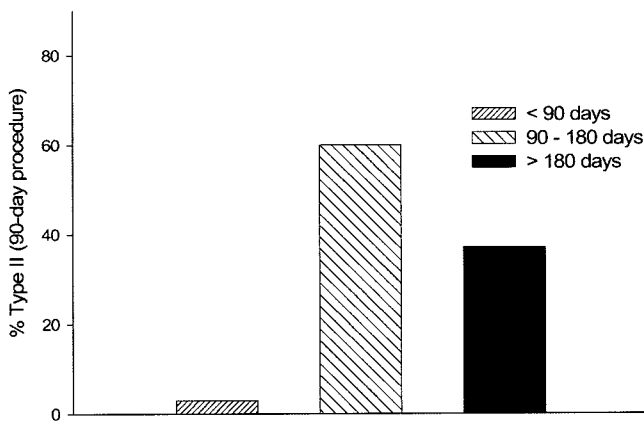


Figure 5—Overall process time for type II variation applications (90-day procedure) filed by marketing authorisation holders in 2005.

유럽의 경우에는 허가된 제품 품목에 발생하는 변경의 정도를 경미한 경우인 type IA와 type IB, 그리고 중대한 경우인 type II로 구분하고 있다. Type IA/IB와 II 범위를 벗어나는 경우에는 허가연장신청 관리지침을 따르고 있다. 변경 절차를 따르는 경우 다양한 종류의 변경항목을 설정해 놓고 있으며 각 변경항목에 충족조건 및 첨부서류의 범위를 정해 놓고 있다. 미국의 경우에도 변경사항이 의약품 안전성/유효성/품질에 부작용을 미칠 수 있는 정도에 따라 변경 정도를 나누어 놓고 있으며, 각 경우의 규제 행정 지침이 명시되어 있다.¹⁷⁾ 특히 제제조성 및 성분/제조공정/생산지/제조공정/용기·마개와 연관된 세부적 변경사항에 대해서는 SUPAC 관련지침이 다루고 있다.^{14,6)} SUPACs을 포함한 미국의 변경사항 규정과 EMEA의 변경사항 규정을 비교하여 보았을 때 전반적으로 미국은 각 항목에 대하여 보다 세부적이며 규제적 요소들이 많이 장치되어져 있는 반면에 EMEA의 경우 신청사가 나름대로의 과학적인 자료 제출을 장려하는 쪽으

로 규정이 제정되어져 있다고 판단된다.

국내 제약사들과 변경사항 관리지침의 도입 여부 이슈를 제기할 때 많은 제약사들에 의해 변경관리의 지침은 대부분 제약사 자체 GMP 규정에 따라 처리되어져야 한다는 의견이 제시되곤 한다. 실제로 외국에서는 변경통제 절차(change control procedure)를 따라 주약물 및 완제품에 발생하는 변경사항을 GMP 규정에 따라 처리하도록 명시되어져 있다. 이러한 GMP 준수 여부를 제조사 감사를 통하여 확인할 수 있으며, 또한 제조사는 변경 사항의 중대성에 따라 적합한 규제행정절차를 따르도록 명시되어져 있다. 현재 국내의 경우는 일부 회사들이 CMC(Chemistry, Manufacturing and Controls) 개념을 의약품 제조에 확실히 적용하지 않기 때문에 자체적으로 변경사항에 대하여 적합하게 대응하는 것이 미흡할 수 있다. 그러므로, 현재 국내 제조사에서 발생하는 다양한 변경사항들의 종류를 분류화하고 그 변경정도를 구분하며 각 변경정도에 필요한 자료 및 관리 행정을 체계화할 필요성이 존재한다.

여태까지의 토론은 오리지날의약품 및 제네릭의약품 허가 후 발생하는 변경사항에 대하여 주로 국한되었다. 하지만 효과적인 허가 후 변경관리가 되기 위해서는 제품 허가를 위하여 초기에 제출하는 신청자료 중 품질관련 자료의 중요성을 간과하면 안될 것이다. 제네릭의약품이 지나야 하는 3가지 중요성상은 주약물 품질, 완제품 품질 그리고 생물학적 동등성시험을 통한 대조약과의 치료동등성으로 요약할 수 있을 것이다. 현재 2003년 7월부터 유럽연합국의 경우 의약품 허가 신청을 위하여 공통기술문서(Common Technical Document, CTD)를 사용하고 있다. 공통기술문서 중에서 M4Q는 품질 관련 제출서류인데, 허가등록신청 자료에 포함되어지는 CMC를 어떻게 작성할 것인지에 대한 정보를 제공한다. 특히 제제개발(Pharmaceutical Development) 항목과 CMC 요약 서류인 품질전반요약서(Quality Overall Summary, QOS) 양식은 허가 전 제네릭의약품 품질을 평가하는데, 그리고 허가 후 변경관리가 가능토록, 해주는 가장 중요한 일부분으로 판단된다. 이들 자료는 ICH Q8 제제개발 지침서 내용과 일치함을 알 수 있다.¹⁸⁾ 그러므로 유럽 의약품 품질 평가 관련지침들을 국내 현실 실정에 맞게 재양식화하면 제네릭의약품 제제개발의 방향 및 국제조화수준의 자료제출에 활용할 수 있을 것으로 기대된다.

결 론

제네릭의약품의 허가 후 품질보증 및 유지의약품 허가 전·후 어떤 규제행정을 적용하는가에 달려 있다고 사료된

다. 이를 위해 의약품품질 평가지침, 품질 평가방안, 국제조화 공통기술문서, 허가 후 변경사항에 관한 여러 나라들의 지침 및 규정 파악이 필요하다. 제네릭의약품 허가 후 변경사항에 대한 현재 국내의 관련지침은 유럽과 미국에 비하여 상대적으로 덜 세분화되어져 있으며, 각 변경사항 및 각 제형별에 대한 보다 구체적인 관리지침이 부족하다. 이러한 상황을 인지하여 볼 때, 국제적 조화수준의 제네릭의약품 허가 후 변경사항에 따른 공정한 품질관리 평가기준 확립 및 효율적인 관리행정 구축을 고려해야 할 시기라고 판단된다. 이를 통하여 제조사가 허가받은 제품을 변경하고자 할 때 허가행정에 관련한 부담을 경감시킬 수 있고, 또한 제조사가 허가사항을 어떻게 변경할 수 있을 것인지에 대한 유연성을 함양에 기여할 것이다. 동시에 일관된 행정 관리 지침을 마련함으로써 허가 후 변경사항에 대한 효율적이며 선진적인 관리 규제행정을 도모할 수 있다. 이러한 모든 노력은 허가된 제네릭의약품에 대하여 발생하는 변경사항들을 허용하면서도 제품의 안전성, 유효성 그리고 품질을 그대로 유지할 수 있도록 하여 국민의 제네릭의약품에 대한 신뢰도 증진에 도움을 줄 것으로 사료된다.

감사의 말씀

이 연구는 2006년 식품의약품안전청의 지원을 받아 수행한 결과의 일부이며, 이에 감사드립니다. 또한 유럽 규정에 대하여 도움을 주신 일동제약 길 찬호님에게도 감사드립니다.

참고문헌

- 1) FDA, Guidance for Industry - Immediate release solid oral dosage forms; scale-up and postapproval changes: chemistry, manufacturing and controls, *in vitro* dissolution testing, and *in vivo* bioequivalence documentation, November 1995.
- 2) H. Sah, S.A. Park, M.O. Yun and S.J. Kang, Scrutiny made to SUPAC-IR dealing with postapproval changes in immediate release solid oral dosage forms, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **34**, 57-71 (2004).
- 3) FDA, Guidance for Industry - SUPAC-MR: Modified release solid oral dosage forms; Scale-up and postapproval changes: chemistry, manufacturing and controls, *in vitro* dissolution testing and *in vivo* bioequivalence documentation, September 1997.
- 4) H. Sah, M. Cho, S.A. Park, M.O. Yun and S.J. Kang, Application of SUPAC-MR in processing postapproval changes to modified release solid oral dosage forms, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **34**, 229-254 (2004).
- 5) FDA, Guidance for Industry - SUPAC-SS: Nonsterile semi-solid dosage forms; Scale-up and postapproval changes: chemistry, manufacturing and controls; *In vitro* release testing and *in vivo* bioequivalence documentation, May 1997.
- 6) M. Cho, K.D. Suk and H. Sah, Usefulness of SUPAC-SS in dealing with postapproval changes to semisolid dosage forms, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **35**, 207-224 (2005).
- 7) EMEA, Post-authorisation guidance for human medicinal products, August 2006.
- 8) Commission Regulation (EC) No. 1085/2003, June 2003.
- 9) European Commission, Notice to applicants, Volume 2A - Procedure for marketing authorisation, Chapter 5. Variations, February 2004.
- 10) European Commission, Guideline on the categorisation of new applications (NA) versus variations applications (V), January 2002.
- 11) EMEA, Annual report of the European Medicines Agency 2005.
- 12) EMEA, Tenth annual report of the European Medicines Agency 2004.
- 13) EMEA, Ninth annual report of the European Medicines Agency 2003.
- 14) EMEA, Eighth annual report of the European Medicines Agency 2002.
- 15) EMEA, Seventh annual report of the European Medicines Agency 2001.
- 16) 식품의약품안전청, 식품의약품안전청 고시 제2006-41호 개정, 2006년 9월.
- 17) FDA, Guidance for Industry - Changes to an approved NDA or ANDA, April 2004.
- 18) ICH Harmonised Tripartite Guideline, Pharmaceutical development Q8, November 2005.