

## 반고형 제제의 제품허가 후 변경사항을 다루는 SUPAC-SS

조미현 · 석귀덕 · 사홍기<sup>†</sup>

대구가톨릭대학교 약학대학

(2005년 4월 9일 접수 · 2005년 5월 2일 승인)

### Usefulness of SUPAC-SS in Dealing with Postapproval Changes to Semisolid Dosage Forms

Mihyun Cho, Kui-Duk Suk and Hongkee Sah<sup>†</sup>

College of Pharmacy, Catholic University of Daegu, Gyeongsan City, Gyeongbuk 712-702, Korea

(Received April 9, 2005 · Accepted May 2, 2005)

**ABSTRACT** – The objective of this study was to explore the principles of SUPAC-SS and its regulatory application in handling postapproval changes to nonsterile semisolid dosage forms. The types of postapproval changes that SUPAC-SS described were modifications in formulation (components and composition), batch size, manufacturing equipment & process, and the site of manufacturing. SUPAC-SS defined the levels of postapproval changes and what chemistry, manufacturing, and control tests should be conducted for each change level. The guidance also specified several occasions the manufacturers should perform *in vitro* release test (Franz cell diffusion test) and/or *in vivo* bioequivalence test. Finally, SUPAC-SS classified appropriate filing forms to be used in supporting postapproval changes. It was crystal clear that SUPAC-SS helped maintain the safety and quality of approved semisolid dosage forms when they were subject to certain postapproval changes. The availability of SUPAC-SS made contributions to reducing regulatory burdens of the industry, as well as expediting the postapproval process of regulatory agencies. This study also shed light on the background of relevant pharmaceutical sciences that the SUPAC-SS guidance adopted. Finally, the KFDA and the industry were strongly urged to implant a similar guidance in handling postapproval changes to semisolid dosage forms available in the Korean marketplace.

**Key words** – SUPAC-SS, Semisolid dosage forms, Postapproval changes, Product sameness

연고, 크림, 로션, 젤, 그리고 페이스트 등은 피부나 점막에 국소적으로 적용할 수 있는 반고형제제(semisolid dosage forms)에 속한다. 이러한 품목에 대하여 제조사는 신약허가신청(New Drug Applications, NDAs), 제네릭의약품허가신청(Abbreviated New Drug Applications, ANDAs), 또는 제네릭항생제의약품허가신청(Abbreviated Antibiotics Drug Applications, AADAs)을 통하여 미국 FDA(이하 FDA)로부터 제품허가를 획득할 수 있다. SUPAC-SS(Scale-Up and Postapproval Changes-Nonsterile Semisolid Dosage Forms)는 제조사가 비멸균 반고형제제의 허가를 획득한 후, 제제 성분과 조성, 생산공정, 생산장비, 생산 배취 규모, 그리고/또는 생산지를 변경하는 경우에 어떻게 대처해야 하는지에 대한 지침을 담고 있다.<sup>1)</sup> 본 지침서에서는 각 변경수준의 정의를 내리고, 각 변경수준에 따라 실시하여야 할 각종 CMC(Chemistry, Manufacturing, and Controls) 자료에 대

하여 설명하고 있다. 그리고 각 변경수준에 따라 실시하여야 하는 생체외 약물방출시험과 생체내 생물학적동등성시험에 대하여 규정하고 있으며 변경사항을 입증하기 위한 자료를 제시한다. 실제로 SUPAC-SS를 보다 효과적으로 이해하기 위해서 앞서 발표된 경구용 속방성 성형제제와 서방성/지연성 성형제제의 허가 후 변경사항 관리에 대한 지침서인 SUPAC-IR과 MR을 미리 살펴보기를 권장한다.<sup>2-5)</sup> 상기의 참고문헌에는 변경수준 정의를 위한 기준 설정 및 각 경우에 따라 어떤 제출보고서 양식을 사용하는지에 대한 정보가 담겨져 있다.

SUPAC-SS는 국소용 비멸균 반고형 제제에 발생한 특정 변경사항이 변경 전 제제의 품질 및 동태에 아무런 영향을 미치지 않는다는 것을 증명하기 위하여 FDA에 제출하여야 하는 자료에 대한 정보를 명시하고 있다. 하지만 이 지침서는 FDA CDER(Center for Drug Evaluation and Research, 의약품심사센터) 또는 관련 관리행정기관에서 규정하고 있는 허가 및 실사 자료에 영향을 끼치고자 하는 목적은 없다. 지침서는 또한 여러 가지 종류의 변경사항들이 다발적으로

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 053)850-3612, E-mail : hsah@cu.ac.kr

발생한 경우 어떤 자료와 양식을 FDA에 제출하여야 하는지에 대하여서도 설명하고 있다. 변경수준들을 입증하기 위하여 제출해야 하는 자료는 반고형제제의 종류 및 성상의 복합성에 따라 다르다. CBES(Changes Being Effected Supplement)제출 양식으로 제출되어졌다 하더라도 FDA가 심사하여 부적합하다고 판단내릴 수도 있다. 제조사는 본 지침서에서 논의되지 않은 변경사항이나 짧은 기간동안 연이어 제 2 또는 제 3 변경수준의 변경사항이 발생하는 경우 FDA CDER 직원에 필요한 시험과 제출자료에 대한 정보를 구하는 것이 바람직하다.

SUPAC-SS를 비롯한 SUPAC 지침서들의 도입 목적은 (a) 제조사가 허가받은 제품을 변경하고자 할 때 허가 행정에 관련한 부담을 경감시키며; (b) 제조사가 정부가 허용하고 있는 관리 규정 하에서 변경수준을 어떻게 지정할 수 있을 것인지에 대한 유연성을 제고하고; (c) 동시에 이러한 것들을 허용하면서도 제품에 대한 안전성, 유효성 및 품질을 그대로 유지할 수 있도록 하기 위해서이다. 본문에서는 이러한 SUPAC-SS를 이해하기 위한 필요한 예비 정보를 먼저 제시하고, 연후에 미국의 SUPAC-SS 지침서를 완전히 해석하고자 한다. 또한 지금까지 발표된 SUPAC-IR과 SUPAC-MR과 함께 SUPAC-SS를 비교 평가하고자 하며, 마지막으로 SUPAC-SS에 내포된 과학적인 내용을 약제학적 관점에서 토의하고자 한다.

## 본 문

### I. SUPAC-SS를 위한 예비정보

일반적으로 반고형 제제는 다양한 구성요소로서 이루어진 복잡한 제제조성을 지니고 있다. 보통의 경우 수상과 유상의 두 가지 상(phase)으로 이루어지고 있으며, 이들 중 한 가지는 외상 그리고 나머지 한 상은 내상의 역할을 담당한다. 유효성분은 주로 한 상에 녹아있지만, 때때로 충분히 녹지 않고 오직 한 상에 또는 양쪽 상에 분산된 상태로 존재하여 3개의 상을 형성하기도 한다. 제제의 물리적 성상은 분산된 입자의 크기, 두 상 사이의 계면장력, 주성분의 분배계수, 그리고 제품의 유동성 등과 같은 다양한 요인에 의해 결정된다. 이러한 요인들이 총체적으로 연관되어 점도와 같은 물성 뿐만 아니라 약물의 방출특성을 결정짓는다.

#### I.1. 주요 생산공정 요인

진용액(True solution)의 경우 각 용질들을 용매에 첨가하는 순서는 일반적으로 중요하지 않다. 하지만 이러한 보편적인 진리는 분산계 제제의 경우에 적용될 수 없다. 왜냐하면,

성분 입자가 어떤 상에 첨가되느냐에 따라 분산되는 양상이 다를 수 있기 때문이다. 전형적인 생산공정에서 중요한 시점은 하나의 상에서 두 개의 상으로 나누어지는 초기 시점과 주성분 약물을 첨가하는 시점이다. 첨가하는 각각 성분들의 용해도는 이들의 혼합체가 하나의 균질한 상을 이루는지에 대한 여부를 결정하는데 중요하기 때문에, 광학현미경 등을 사용하여 얻은 결과를 보유하여 FDA 심사 시 활용될 수 있도록 하여야 한다. 이러한 정보는 제제조성에 사용된 용질들의 농도가, 반고형제제가 노출될 수 있는 가능한 모든 온도에서, 용해도에 근접하거나 또는 초과할 경우에 특히 중요하다.

이러한 과정 후에 발생하는 생산공정 변화는 완제품의 특성에 심대한 영향을 미친다. 특히 균질화(homogenization)를 통하여 액체방울 또는 입자 크기를 감소시켜 분산정도를 향상시키고자 하는 모든 제조공정은 반고형제제의 완제품 특성에 영향을 미친다. 포장을 제외하고 완결된 반고형제제의 경시변화 여부도 중요하기 때문에 이러한 점에 대한 정보 역시 공정 검증 조사 시 철저히 검토하여야 한다.

#### I.2. 안정성과 연관된 일반적인 고려사항

반고형제제 허가 후 변경사항이 그들의 안정성에 어떠한 영향을 미치는지에 대하여 반드시 평가하여야 한다. 안정성 시험실시와 관련한 지침서는 FDA가 1997년 2월에 발표한 “인체를 대상으로 하는 의약품과 생물학적 제제의 안정성시험을 위한 지침”을 참고로 하면 된다.<sup>6)</sup> 그러나, SUPAC 관련하여 FDA에 자료를 제출할 경우 다음의 사항들을 부가적으로 고려하여야 한다.

- 배취크기를 증가(스케일-업)하는 경우를 제외한 대부분의 경우, 파일롯트 크기의 배취를 사용하여 안정성시험을 실시하여 변경사항이 제제의 안정성에 어떠한 영향을 미치는지에 대하여 검토할 수 있다.
- 가속시험을 실시하여 역가가 손실되거나 또는 분해산물이 증가하는 양상을 관측하였을 경우에, 변경사항 발생 이전 생산한 배취를 사용하여 얻은 기제출한 가속시험 결과를 함께 제출하여야 한다. 또한 그러한 경우, 실험이 완결되지 않았더라도, 여태까지 얻은 장기보존안정성 시험 결과를 함께 제출하는 것이 바람직하다. 변경사항 발생 전 제품허가를 위해 기제출한 가속시험자료와 현재까지 취득한 장기보존안정성시험 결과를 함께 제출하는 것은, 변경사항에 대한 FDA의 심사와 허가를 단축시키는데 도움을 준다.
- 제조사는 발생한 변경사항에 대하여 허가 변경 신청을

할 때, FDA로부터 제품 변경 전 허가 시 명시한 안정성시험 프로토콜에 따라 첫 번째 또는 처음부터 세 번째까지의(나중에 본문에서 상세히 설명할 것임) 생산 배치를 대상으로 표시된 유효기간동안 장기보존안정성 시험을 시행하고 그 결과를 연보고서를 통하여 보고할 것이라고 약속하여야 한다.

### 1.3. 생체의 약물방출시험(Franz cell diffusion test)의 역할

임상시험을 통하여 검증된 약물의 효능이 모든 완제 의약품의 가장 중요한 성상에 속한다. 그러나 임상시험은 많은 비용과 시간을 필요로 하기 때문에 일상적인 품질관리 방법으로는 적합하지 않다.<sup>7)</sup> 따라서 제품을 생산한 후 시간이 경과하였을 때 그리고 변경사항이 발생하였을 때라도 제품의 품질과 성능이 변화가 없음을 증명하기 위하여 임상시험을 대신할 수 있는 생체의 시험이 자주 사용되는 것이다. 용해도, 주성분의 입자도 및 결정형, 점도, 제품의 균질성 등과 같은 다양한 물리화학적 시험방법들은 반고형제제의 품질과 구성성분들의 성상을 합리적으로 판단하는데 오랫동안 사용되어왔다. 최근에는 Franz cell을 이용한 생체의 약물방출시험을 통하여 반고형 제제로부터 주성분들을 일정하고 재현성있게 전달하는지에 대한 여부를 판단하고 있다. Figure 1은 현재 반고형제제의 생체의 약물방출평가시험에 사용되는 Franz cell의 모식도이다.

실제로 생체의 방출속도는 주성분의 용해도 및 입자도, 제제의 유동학적 특성 등과 같은 여러 가지 물리화학적 요인

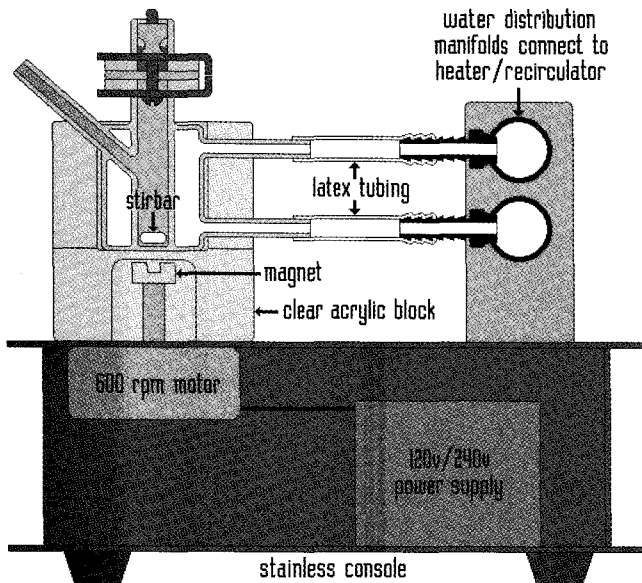


Figure 1—A vertical side view of a standard Franz cell equipped with a cell stirrer and heater/recirculator (courtesy of PermeGear, Inc., Bethlehem, PA, USA).

들의 복합적 효과를 반영하기도 한다. 대부분의 경우 생체의 방출속도는 변경 전후 제품의 동등함을 평가할 수 있다. 그러나 생체의 방출속도가 변경 전후 제품의 동등성 판단에 활용될 수 없는 경우도 존재할 수 있다. 이러한 경우에는 제제동등성을 평가할 수 있는 대체 물리화학적 시험방법을 제시하고 FDA와 협의하여야 한다. 이런 모든 경우에 제제간의 품질과 성능의 동등성을 증명하는 시험방법들은 수학 통계학적 측면을 고려하여야 할 것이다.

생체의 용출시험은 경구용 성형제제의 생체내 생체이용률을 예측하는데 유용하게 활용된다고 알려져 있다. 하지만, 현실적으로는 반고형제제의 경우 생체의내 방출속도 연관성 확립이 상대적으로 어렵다는데 의견의 일치를 보이고 있다. 이러한 점을 고려한 FDA의 생체의 약물방출시험에 대한 입장은 다음과 같다:

- 생체의 약물방출시험은 반고형제제의 배취크기 증가(스케일-업)와 제품허가 후 특정 변경사항 발생 시 변경 전후 제품의 동등성을 평가하는데 유용하게 활용된다.
- 신약허가신청(NDAs), 제네릭의약품허가신청(ANDAs) 또는 제네릭항생제허가신청(AADAs)을 통하여 반고형제제에 대한 FDA의 허가를 받을 때 생체의 약물방출시험의 개발 및 검증에 관련된 자료를 반드시 제출할 의무는 없다. 또한 반고형제제의 일상적인 배취간의 품질관리시험에도 반드시 포함시켜야하는 것은 아니다.
- 생체의 약물방출시험 자체만으로 체내 생체이용률시험 또는 생물학적동등성시험을 대체할 수는 없다.
- 생체의 약물방출속도를 가지고 여러 제조사들의 서로 다른 제제조성을 비교하는 목적으로 활용하는 것은 인정해주지 않는다.

## II. SUPAC-SS 지침서 해석

### II.1. 성분과 조성

본 항목에서는 반고형 제제의 첨가제와 관련한 변경사항에 대하여 주로 다루고자 한다. 첨가제를 다른 첨가제로 변경하고자 할 경우, 새로이 사용하고자 하는 그 첨가제는 사용하고자 하는 투여 경로에 FDA로부터 허가된 것이어야 한다. 첨가제의 양을 정량적으로 변경하고자 하는 경우, 제품허가 시에 명시한 범위를 초과해서는 안 된다.<sup>8)</sup> 그리고 이전에도 성분과 조성 변경사항이 발생하였다면 그에 관련된 기록을 함께 제출하여야 한다. 새로운 첨가제를 첨가하거나 사용하던 첨가제를 삭제하는 정도의 성분과 조성 변경 사항은, 아래에서 명시한 경우를 제외하고는, 제 3변경수준으로 정의된다. 이러한 변경사항은 주로 라벨을 수정해야 하는 결

과를 초래한다. 보존제의 조성변경은 추후에 별도로 논의될 것이며, 아래에서 설명하는 일반 첨가제들의 변경 절대치 합산에 제외시킨다.

### II.1.A. 제 1변경수준

#### 1. 수준의 정의

변경의 정도가 경미하여, 포물레이션 성상 및 제품 품질에 탐지 가능한 영향을 끼치지 않을 것으로 사료되는 변경수준을 지칭한다. 제 1변경수준의 실례는 다음과 같다:

- 착색제 또는 착향제 성분의 일부 또는 전부를 삭제하는 경우.
- 제품 허가서에 명시된 첨가제 함량의 5%까지 변경하는 경우.
- 여러 첨가제들을 변경하더라도 변경한 성분 함유율의 차의 절대값을 합한 값이 5% 이하인 경우. 제제조성 변경은 최초 허가 받은 상태의 조성비와 성분 함량을 기준으로 삼아야 하며, 앞서 이전에 발생한 제 1변경수준의 조성비에 바탕을 두어서는 안 된다. 희석제의 성분과 조성 변경은 용납될 수 있으며, 5% 제한규정에 포함되지 않는다.
- 순도 95% 이상의 단일화합물인 부형제 공급원 또는 다른 첨가제의 공급원이나 등급을 변경하는 경우. 부형제는 연고, 크림 또는 겔 제제의 성상을 결정짓는데 관여하는 첨가제를 지칭한다. 예를 들면 겔을 형성하는 고분자화합물, 바셀린, 벤토나이트와 같은 콜로이드상의 무기체, 세틸알콜, 스테아린산과 같은 고체형 왁스, 그리고 크림에 사용되는 유화제 등이 부형제의 예이다.

#### 2. 첨부하여야 할 주요 시험 자료

a. 이화학적시험: 제조사가 제품 허가신청 시 명시한 또는 공인 규격서에 명시된 방법에 따라 실시한 제품시험성적서 및 첫 번째 생산 배취에 대한 장기보존안정성시험 결과를 연보보고서(Annual Report)에 첨부.

b. 생체의 약물방출시험은 실시할 필요가 없음.

c. 생체내 생물학적동등성시험은 실시할 필요가 없음.

#### 3. 제출양식

장기보존안정성시험 결과를 포함하는 모든 정보를 연보보고서에 첨부하여 제출한다.

### II.1.B. 제 2변경수준

#### 1. 변경수준의 정의

포물레이션 성상 및 제품 품질에 유의성 있는 영향을 끼

칠 수도 있다고 판단되는 변경수준을 지칭한다. 제 2변경수준의 실례는 다음과 같다:

- 제품허가서에 명시된 첨가제 함량의 5% 초과에서 10% 이하까지의 변경.
- 여러 첨가제들을 변경하더라도 변경한 성분 함유율의 차의 절대값을 합한 값이 10% 이하인 경우. 제제조성 변경은 최초 허가 받은 상태의 조성비와 성분 함량을 기준으로 삼아야 하며, 앞서 이전에 발생한 제 1 또는 제 2 변경수준의 조성비에 바탕을 두어서는 안 된다. 희석제의 성분과 조성 변경은 용납되어질 수 있으며, 10% 제한 규정에 포함되지 않는다.
- 제 1변경수준에 속하지 않는 부형제의 공급원 변경.
- 부형제 등급의 변경.
- 현탁제의 경우 약물 입자도의 변경.

#### 2. 첨부하여야 할 주요 시험 자료

a. 이화학적시험: 제조사가 제품 허가신청 시 명시한 또는 공인 규격서에 명시된 방법에 따라 실시한 제품시험성적서와 변경사항이 반영된 배취기록서. 한 배취에 대한 3개월 가속안정성시험 결과를 CBES제출양식으로 제출하고, 첫 번째 생산 배취를 사용한 장기보존안정성시험 결과는 연보보고서에 첨부한다.

b. 생체의 약물방출시험: 변경된 제제조성에 따라 생산한 한 로트의 약물방출속도를 오래되지 않은 변경 전 로트의 약물방출속도와 비교하여야 함. 변경 전후 제제조성의 약물방출속도의 중간값은 적합판정한계 이내에 존재한다는 것을 증명하여야 함(이에 관련된 내용은 추후에 상세히 소개하기로 함).

c. 생체내 생물학적동등성시험은 실시할 필요 없음.

#### 3. 제출양식

가속안정성시험 결과를 포함하는 모든 정보를 CBES제출양식을 통하여 미리 제출하고 추후 장기보존안정성시험 결과를 연보보고서를 통하여 제출함.

### II.1.C. 제 3변경수준

#### 1. 변경수준의 정의

포물레이션 성상 및 제품 품질에 현저하며 두드러진 영향을 끼칠 것으로 판단되는 변경수준을 지칭한다. 제 3변경수준의 실례는 다음과 같다:

- 첨가제의 정성, 정량적 변경정도가 제 2변경수준의 범위

를 넘어서는 경우.

- 현탁제 경우 약물의 결정형 변화.

2. 첨부하여야 할 주요 시험 자료

a. 이화학시험: 제조사가 제품 허가신청 시 명시한 또는 공인 규격서에 명시된 방법에 따라 실시한 제품시험성적서와 변경사항이 반영된 배취기록서. 신약 제품의 시판기간이 5년을 경과하거나 또는 새로운 제형의 시판기간이 3년을 경과한 경우에는 그 제품과 관련된 안정성 정보가 많이 존재한다고 판단된다. 이 경우에는 한 생산 배취를 대상으로 3개월 동안 가속안정성시험을 실시하고 그 결과를 PAS(Prior Approval Supplement)제출양식을 통하여 보고한다. 또한, 처음 3 생산 배취에 대한 장기보존안정성시험을 실시하고 그 결과를 연보고서에 포함하여 제출한다. 제품과 관련된 안정성 정보가 많이 존재하지 않는 경우에는 3 생산 배취를 사용하여 3개월 동안 가속안정성시험을 실시하고 그 결과를 PAS제출양식을 통하여 미리 보고하여야 하며, 처음 3 생산 배취를 사용하여 장기보존안정성시험을 실시하고 그 결과를 연보고서를 통하여 제출한다.

b. 생체의 약물방출시험: 변경된 제제조성이 반영된 제제의 약물방출시험을 실시하여 그 결과를 추후에 활용한다. 제 3변경수준이 발생한 경우, 제조사는 생체의 약물방출시험 결과를 첨부하여 당장 제출할 의무는 없다. 하지만, 제조사는 미리 약물방출시험을 개발, 실시하면 이 결과들을 앞으로 발생할 수 있는 변경사항에 적용할 수 있다.

c. 생체내 생물학적동등성시험: 가장 높은 약용량을 사용하여 생물학적동등성시험을 실시하여야 하며, 낮은 약용량의 경우 생체의 약물방출시험 또는 다른 접근방식을 통한 시험을 활용함.

3. 제출양식

가속안정성시험결과를 포함하는 모든 정보를 PAS제출양식을 통하여 미리 제출하고, 추후 장기보존안정성시험 결과를 연보고서를 통하여 제출한다.

II.1.D. 보존제

보존제는 미생물의 번식을 억제하거나 방지하는 목적으로 사용된다. 반고형 제제에 사용된 보존제의 변경사항은 그들의 품질에 영향을 미칠 수 있다. 제제조성과 연관된 정성 또는 정량적 변경이 발생하였을 때, 부가적인 시험을 실시하여야 한다. 하지만 보존제 변경사항의 경우, 생체의 약물방출시험이나 생체내 생물학적동등성시험은 요구되지 않는다.

1. 제 1변경수준

a. 변경수준의 정의

- 보존제 함량의 변경 정도가 허가된 보존제 함량의 10% 이하인 경우.

b. 첨부하여야 할 주요 시험자료

- 제조사가 제품 허가신청 시 명시한 또는 공인 규격서에 명시된 방법에 따라 실시한 제품시험성적서.
- 가장 낮게 명시된 농도에서 실시한 보존제 효과 시험 자료.

c. 제출양식

- 연보고서를 통하여 제출한다.

2. 제 2변경수준

a. 변경수준의 정의

- 보존제 함량의 변경 정도가 기 허가된 보존제 함량의 10% 초과에서 20%이하인 경우.

b. 첨부하여야 할 주요 시험자료

- 제조사가 제품 허가신청 시 명시한 또는 공인 규격서에 명시된 방법에 따라 실시한 제품시험성적서.
- 가장 낮게 명시된 농도에서 실시한 보존제 효과 시험 자료.

c. 제출양식

- CBES제출양식을 통하여 보고 한다.

3. 제 3변경수준

a. 변경수준의 정의

- 보존제 함량의 변경정도가 기 허가된 보존제 함량의 20%를 초과한 경우.

- 사용한 보존제를 삭제하거나 또는 다른 보존제로 변경하는 경우.

b. 첨부하여야 할 주요 시험자료

- 제조사가 제품 허가신청 시 명시한 또는 공인 규격서에 명시된 방법에 따라 실시한 제품시험성적서.
- 가장 낮게 명시된 농도에서 실시한 보존제 효과 시험자료.
- 새로운 보존제에 대한 확인시험법 및 분석법.
- 새로운 보존제가 제조사가 제품 허가신청 시 명시한 또는 공인 규격서에 명시된 시험법을 간섭하지 않는다는 것을 증명하는 검증 조사자료.

- 변경사항이 반영된 배취기록서.
- 한 배취를 대상으로 실시한 3개월간 가속안정성시험 결과를 PAS제출양식을 통하여 미리 제출하고, 첫 생산 배취를 사용하여 실시한 장기보존안정성시험 결과를 연보 고서를 통하여 보고한다.

c. 제출양식

가속안정성시험 결과를 포함하는 모든 정보를 PAS제출양 식을 통하여 미리 보고하고, 추후에 장기보존안정성시험 결 과를 포함하는 연보고서를 통하여 제출한다.

II.2. 생산장비 변경

II.2.A. 제 1변경수준

1. 변경수준의 정의

- 구성성분물질들을 이동하기 위하여 사용한 수동 또는 비 기계적인 생산장비를 자동 또는 기계적 생산장비로 변경하는 경우.
- 동일한 디자인과 작동원리를 가진 대체 생산장비로 변경하는 경우.

2. 첨부하여야 할 주요 시험자료

a. 이화학적시험: 제조사가 제품 허가신청 시 명시한 또는 공인 규격서에 명시된 방법에 따라 실시한 제품시험성적서 및 변경사항을 식약청에 통보하여야 하며, 변경사항이 반영 된 최신의 배취기록서. 안정성시험 결과를 판단하기 위하여 첫 생산 배취를 사용하여 실시한 장기보존안정성시험 결과 를 연보고서를 통하여 보고.

b. 생체의 약물방출시험과 생물학적동등성시험은 실시할 필요가 없음.

3. 제출양식

장기보존안정성시험 결과를 포함하는 모든 정보를 연보고 서를 통하여 제출한다.

II.2.B. 제 2변경수준

1. 변경수준의 정의

- 생산장비를 다른 디자인 또는 다른 작동원리를 가지는 것으로 변경하는 경우.
- 혼합기나 유회기 종류를 바꾸는 경우.

2. 첨부하여야 할 주요 시험자료

a. 이화학적시험: 제조사가 제품 허가신청 시 명시한 또는

공인 규격서에 명시된 방법에 따라 실시한 제품시험성적서 및 변경사항을 식약청에 통보하여야 하며, 변경된 사항이 반영된 최신의 배취기록서. 신약 제품의 시판기간이 5년을 경과하거나 또는 새로운 제형의 시판기간이 3년을 경과한 경우(제품에 대한 안정성 정보가 많이 존재)에는, 한 생산 배 취를 대상으로 실시한 3개월 동안의 가속안정성시험 결과를 CBES제출양식을 통하여 제출한다. 또한, 첫 생산 배취를 대 상으로 실시한 장기보존안정성시험 결과를 연보고서를 통하 여 제출한다. 제품 안정성 정보가 많이 없을 경우에는 최대 3 생산 배취를 사용하여 실시한 3개월 동안의 가속안정성시 험 결과를 CBES제출양식을 통하여 보고하며, 처음 3 생산 배취를 사용하여 실시한 장기보존안정성시험 결과를 연보고 서를 통하여 제출한다.

b. 생체의 약물방출시험자료: 변경된 생산장비에 따라 생산한 한 로트의 약물방출속도를 오래되지 않은 변경 전 로 트의 약물방출속도와 비교하여야 함. 변경 전후 제제조성의 약물방출속도의 중간값은 적합관정한계 이내에 존재한다는 것을 증명하여야 함(이에 관련된 내용은 본문의 후반부에서 별도로 상세히 소개하기로 한다).

c. 생물학적동등성시험은 필요하지 않음.

3. 제출양식

가속안정성시험결과를 포함하는 모든 정보를 CBES제출 양식을 통하여 미리 보고하며, 추후 장기보존안정성시험 결 과를 연보고서를 통하여 제출한다.

II.2.C. 제 3변경수준

생산장비와 관련한 제 3변경수준은 존재하지 않는다.

II.3. 생산공정 변경

II.3.A. 제 1변경수준

1. 변경수준의 정의

혼합속도, 혼합시간, 조작속도 그리고 유지시간 등과 같은 모든 생산공정을 제조사가 제품 허가신청 시 명시한 범위 내 에서 변경하는 경우이다. 뿐만 아니라, 주성분을 제외한 성 분들을 수상 또는 유상에 첨가하는 순서를 변경하는 경우도 포함된다.

2. 첨부하여야 할 주요 시험자료

a. 이화학적시험: 제조사가 제품 허가신청 시 명시한 또는 공인 규격서에 명시된 방법에 따라 실시한 제품시험성적서.

b. 생체의 약물방출시험과 생물학적동등성시험은 필요하지 않음.

3. 제출양식

연보고서를 통하여 제출한다.

II.3.B. 제 2변경수준

1. 변경수준의 정의

혼합속도, 혼합시간, 조작속도 그리고 유지시간 등과 같은 생산공정의 변경정도가 제조사가 제품 허가신청 시 명시한 범위를 벗어나는 경우, 서로 다른 상(phase)를 섞는 공정의 변경도 제 2변경수준에 속한다.

2. 첨부하여야 할 주요 시험자료

a. 이화학적시험: 제조사가 제품 허가신청 시 명시한 또는 공인 규격서에 명시된 방법에 따라 실시한 제품시험성적서 및 변경사항을 식약청에 통보하여야 하며, 변경된 사항이 반영된 최신의 배취기록서, 신약 제품의 시판기간이 5년을 경과하거나 또는 새로운 제형의 시판기간이 3년을 경과한 경우(제품과 관련된 안정성 정보가 많이 존재), 한 생산 배취를 대상으로한 3개월 동안의 가속안정성시험 결과를 CBES 제출양식을 통하여 보고한다. 또한, 첫 생산 배취를 사용하여 실시한 장기보존안정성시험 결과를 연보고서를 통하여 제출한다. 제품과 관련된 안정성 정보가 많이 존재하지 않는 경우에는 최대 3 생산 배취를 대상으로 실시한 3개월 동안의 가속안정성시험 결과를 CBES제출양식을 통하여 보고하며, 처음 3 생산 배취를 사용하여 실시한 장기보존안정성시험 결과를 연보고서를 통하여 제출한다.

b. 생체의 약물방출시험: 새로운/변경된 제조공정에 따라 생산한 한 로트의 약물방출속도를 오래되지 않은 변경 전 로트의 약물방출속도와 비교하여야 함. 변경 전후 제제조성의 약물방출속도의 중간값은 적합관정한계 이내에 존재한다는 것을 증명하여야 함(이에 관련된 내용은 추후에 상세히 소개하기로 함).

c. 생물학적동등성시험은 필요하지 않음.

3. 제출양식

가속안정성시험 결과를 포함한 모든 정보를 CBES제출양식을 통하여 미리 보고하고, 추후에 장기보존안정성시험결과를 연보고서를 통하여 제출한다.

II.3.C. 제 3변경수준

생산공정과 관련한 제 3변경수준은 존재하지 않는다.

II.4. 배취크기 변경(스케일 업/스케일 다운)

본 지침서는 NDA의 임상시험용 배취 또는 ANDA/AADA의 바이오배취의 크기는 최소 100 kg 또는 실제 생산 배취크기의 10% 이상이어야 하는데, 둘 중에서 더 큰 배취 크기를 사용하도록 권장하고 있다. 만약 본 지침서의 추천규정을 따를 수 없는 불가피한 경우에는 반드시 FDA와 논의하여야 한다. 배취크기를 변경하는 모든 경우 반드시 적합한 검증을 실시하여, 필요한 경우, FDA의 검열을 받을 수 있다.

II.4.A. 제 1 변경수준

1. 변경수준의 정의

배취크기를 임상시험용/바이오배취 크기의 10배까지 증가시키는 경우인데, 이 때 다음의 조건을 충족시켜야 한다. (1) 배취크기를 증가하여 시험배취를 생산하는데 사용하는 생산 장비는 변경 전 사용된 생산장비와 동일한 디자인과 작동원리를 지녀야 한다; (2) cGMPs 규정을 이행하는 상태에서 배취를 생산하여야 한다; (3) 시험배취 및 실제 생산 배취를 생산할 때 동일한 표준제조공정(Standard Operating Procedures, SOPs), 제어방법, 제제조성 그리고 생산공정을 사용하여야 한다.

2. 첨부하여야 할 주요 시험자료

a. 이화학적시험: 제조사가 제품 허가신청 시 명시한 또는 공인 규격서에 명시된 방법에 따라 실시한 제품시험성적서 및 변경사항을 식약청에 통보하여야 하며, 변경사항이 반영된 최신의 배취기록서를 연보고서에 첨부하여 제출한다.

b. 생체의 약물방출시험과 생물학적동등성시험은 필요하지 않음.

3. 제출양식

장기보존안정성시험 결과를 포함한 모든 정보를 연보고서를 통하여 제출한다.

II.4.B. 제 2 변경수준

1. 변경수준의 정의

배취크기를 임상시험용/바이오배취 크기의 10배를 초과하여 증가시키는 경우인데, 이 때 다음의 조건을 충족시켜야 한다. (1) 배취크기를 증가하여 시험 배취를 생산하는데 사용하는 생산장비는 변경 전 사용된 생산장비와 동일한 디자인과 작동원리를 지녀야 한다; (2) cGMPs 규정을 이행하는 상태에서 배취를 생산하여야 한다; (3) 시험 배취 및 실제 생산 배취를 생산할 때 동일한 표준제조공정, 제어방법, 제

제조성 그리고 생산공정을 사용하여야 한다.

## 2. 첨부하여야 할 주요 시험자료

a. 이화학적시험: 제조사가 제품 허가신청 시 명시한 또는 공인 규격서에 명시된 방법에 따라 실시한 제품시험성적서 및 변경사항을 식약청에 통보하여야 하며, 변경된 사항이 반영된 최신의 배취기록서. 한 배취를 대상으로 한 3개월 동안의 가속안정성시험을 CBES제출양식을 통하여 미리 보고하고, 첫 생산 배취에 대해 실시한 장기보존안정성시험 결과를 추후 연보고서를 통하여 제출한다.

b. 생체의 약물방출시험: 배취크기를 증가(scale-up)하여 생산한 한 로트의 약물방출속도를 오래되지 않은 배취크기 변경 전 로트의 약물방출속도와 비교하여야 함. 변경 전후 제조성의 약물방출속도의 중간값은 적합판정한계 이내에 존재한다는 것을 증명하여야 함(이에 관련된 내용은 추후에 상세히 소개하기로 함).

c. 생물학적동등성시험은 필요하지 않음.

## 3. 제출양식

가속안정성시험 결과를 포함하는 모든 정보를 CBES제출양식을 통하여 미리 보고하고, 장기보존안정성시험 결과를 연보고서를 통하여 제출한다.

### II.4.C. 제 3변경수준

배취크기와 관련한 제 3변경수준은 존재하지 않는다.

## II.5. 생산지 변경

생산지 변경은 제조, 포장/충진 공정, 그리고/또는 분석시험(제조사 소유나 위탁 생산공장의 일부)을 위한 장소 변경을 의미한다. 하지만, 생산 배취크기, 생산장비 및 공정, 그리고 제제조성 및 성분 등과 관련된 제 2 또는 제 3변경수준에 속하는 어떤 변경사항을 여기에서는 포함시켜서는 안 된다. 새로운 생산지는 지난 2년 동안 cGMP 검열을 만족스럽게 통과한 상태이어야 한다. 분석시험연구소만을 독립적으로 새로운 장소로 위치 변경하는 경우, 그 새로운 시설이 목적으로 하는 작업에 대하여 FDA로부터 cGMP를 충실히 이행하고 있다는 기록을 가진 경우에는 CBES제출양식을 제출할 수 있다. 제출양식에는 제품허가 때 명시된 방법과 동일한 분석방법을 사용할 것을 약속하는 내용, 분석시험연구소가 cGMP 규정을 충실히 준수하고 있다는 서면확약서, 그리고 분석하고자 하는 시험 내용에 대한 충분한 설명서를 포함하여야 한다. 만약 분석하고자 하는 시험에 대하여 FDA으로부터 cGMP 검열을 받지 않은 경우에

는, PAS제출양식을 제출하는 것이 바람직하다. 분석시험연구소의 위치를 변경하는 경우에는 안정성시험 결과는 필요하지 않다.

### II.5.A. 제 1변경수준

#### 1. 변경수준의 정의

동일한 생산지 내에서 장소변경은 제 1변경수준에 속한다. 이때 동일한 기계, 표준제조공정, 환경조건(온도, 습도 그리고 일조 조건), 그리고 통제시스템 하에서 생산작업이 이루어져야 한다. 또한 생산공정에 대하여 적합한 경험을 지니고 있으며 그 생산지에 이미 일하고 있는 인력이 투입되어야 한다. 이외에도 생산시설장소의 행정 정보나 위치를 제외한 모든 배취기록은 변경 전후 동일하여야 한다.

#### 2. 첨부하여야 할 주요 시험자료

a. 이화학적시험: 제조사가 제품 허가신청 시 명시한 또는 공인 규격서에 명시된 방법에 따라 실시한 제품시험성적서.

b. 생체의 약물방출시험과 생물학적동등성시험은 필요하지 않음.

#### 3. 제출양식

연보고서를 통하여 제출한다.

### II.5.B. 제 2변경수준

#### 1. 변경수준의 정의

연결된 캠퍼스 내에서의 장소변경이나 또는 인접한 지구획/블록에 있는 생산지 사이에서 이루어진 장소변경을 지칭한다. 이때 유사한 기계, 표준제조공정, 환경조건(온도, 습도 그리고 일조 조건), 그리고 통제시스템 하에서 생산작업이 이루어져야 한다. 또한 생산공정에 대하여 적합한 경험을 지니고 있으며 그 생산지에 이미 일하고 있는 인력이 투입되어야 한다. 이외에도 생산시설장소의 행정 정보나 위치를 제외한 모든 배취 기록은 변경 전후 동일하여야 한다.

#### 2. 첨부하여야 할 주요 시험자료

a. 이화학적시험: 제조사가 제품 허가신청 시 명시한 또는 공인 규격서에 명시한 방법에 따라 실시한 제품시험성적서 및 새로운 생산지 위치와 변경사항이 반영된 최신의 배취기록서. 첫 생산 배취를 대상으로 한 장기보존안정성시험 결과를 연보고서를 통하여 제출한다.

b. 생체의 약물방출시험과 생물학적동등성시험은 실시할 필요가 없음.



3. 제출양식

CBES제출양식을 미리 보고하고 추후 장기보존안정성시험 결과를 첨부하여 연보고서를 제출한다.

II.5.C. 제 3변경수준

1. 변경수준의 정의

생산지를 다른 생산지로 옮기는 경우가 제 3변경수준에 속한다. 이때 새로운 생산지는 기존의 생산지와 같이 연결되어 있지 않으며, 또한 인접한 도시 구획 내에 위치하고 있지 않은 경우이다. 비록 제 3변경수준이라 하더라도 새로운 생산지에서 유사한 기계, 표준제조공정, 환경조건(온도, 습도 그리고 일조 조건), 그리고 통제시스템 하에서 생산공정이 이루어져야 한다. 다른 제 1변경수준의 변경사항을 반영하는 것은 제외하고, 제조공정 배취기록이 변경되어서는 안된다. 하지만 필요에 따라 행정 정보, 위치 그리고 언어 번역 등은 적절히 개정할 수 있다. 또한 위탁제조업자를 변경하는 것 역시 제 3변경수준에 포함된다.

2. 첨부하여야 할 주요 시험자료

a. 이화학적시험: 새로운 생산지 위치와 변경사항이 반영된 배취 기록서. 제조사가 제품 허가신청 시 명시한 또는 공인 규격서에 명시된 방법에 따라 실시한 제품시험성적서. 제품과 관련된 안정성 정보가 많이 존재하는 경우에는, 한 생산 배취를 대상으로 실시한 3개월 동안의 가속안정성시험 결과를 CBES제출양식을 통하여 보고한다. 또한, 처음 3 생산 배취를 대상으로 한 장기보존안정성시험 결과를 연보고서를 통하여 제출한다. 제품과 관련된 안정성 정보가 많이 존재하지 않는 경우에는, 최대 3 생산 배취를 대상으로 한 3개월 동안의 가속안정성시험 결과를 CBES제출양식을 통하여 보고하며, 또한 처음 3 생산 배취를 사용한 장기보존안정성시험 결과를 추후 연보고서를 통하여 제출한다.

b. 생체의 약물방출시험: 새로운 생산지에서 생산한 한 로트의 약물방출속도를 오래되지 않은 변경 전 생산지에서 생산한 로트의 약물방출속도와 비교하여야 함. 변경 전후 제제 조성의 약물방출속도의 중간값은 적합판정한계 이내에 존재한다는 것을 증명하여야 함(이에 관련된 내용은 추후에 상세히 소개하기로 함).

c. 생물학적동등성시험은 필요하지 않음.

3. 제출양식

가속안정성시험 결과를 포함하는 모든 정보를 CBES제출양식에 첨부하여 미리 제출하고 추후 장기보존안정성시험 결과를 첨부하여 연보고서를 작성 제출한다.

여태껏 소개하였던 비멸균 반고형제제의 허가 후 변경사항을 다루는 SUPAC-SS의 관리 규정을 요약하여 Tables I 에서 VI에 걸쳐 표시하였다. 그리하여 각각의 변경수준에 따른 SUPAC-SS 관리 규정을 일목요연하게 비교할 수 있도록 하였다.

III. 생체의 약물방출시험

III.1. Franz cell에 대한 기본 사항

약물방출시험은 크림, 겔, 연고와 같은 국소용 반고형 완제품의 성상을 규명하는데 유용하게 사용되는 표준시험방법들 중의 하나이다. 제품 제제조성 또는 제품에 포함된 주약물의 열역학적 성상 등이 변화하였을 때 약물방출이 달라지기 때문이다. 방출되는 약물의 양은 일반적으로 시간의 제곱근( $\sqrt{t}$ )에 비례하는데, 이에 대한 과학적인 고찰은 Higuchi 박사의 논문을 참조하면 될 것이다.<sup>9)</sup>

국소에 적용되는 반고형제제를 대상으로 하는 생체의 약물방출시험은 합성막을 사이에 두고 donor cell과 receptor cell이 연결된 Franz cell을 주로 사용한다(Figure 1). 시험 제품은 합성막의 상층부에 위치한 donor cell에 두고, 시험액은 합성막의 하부에 위치한 receptor cell 안에 둔다. 제품으로부터 약물이 방출되어 합성막을 통해 확산되는 약물의 양은 시간 별로 receptor cell로부터 취한 시험액을 분석하여 알 수 있다. 생체의 약물방출시험법은 반드시 검증되어야 하며, 시험액을 취하는 조작은 자동화할 수 있다.

Receptor phase에서 취한 시험액의 약물 농도는 HPLC 등과 같은 분석법을 통하여 알 수 있다. 시간의 제곱근에 대하여 단위 면적당 방출되는 약물의 양( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )을 Y축으로 하고, 시간의 제곱근을 X축으로 하여 그래프를 그렸을 때 직선이 나타나는 경우, 기울기가 바로 약물방출속도가 되는 것이다. 약물방출속도는 제제조성의 특성을 반영하며, 제품 품질을 모니터링하는데 활용될 수 있다. 본 지침서에서 정의하고 있는 변경수준이 발생한 후 제조된 제품의 약물방출속도는 바이오배취 또는 변경사항 발생 전 최근에 제조된 생산 배취의 약물방출속도와 반드시 비교하여야 한다. 생체의 약물방출시험에 가능한 한 가지 예를 제시하고자 하는데, 제조사는 본 지침서에 수록된 참고문헌을 숙지하기를 권장한다.<sup>10,11)</sup>

- Franz cell: 다양한 규격을 가진 Franz cell이 현재 시중에 공급되고 있는데 일반적으로 개방된 윗부분만의 지름은 15 mm이며 총 지름은 25 mm이다.
- 합성막: 적당한 불활성 성질을 지니며, 시판되고 있는 합성막을 사용한다. 예를 들면, 폴리설펜, 셀룰로오스 초산

**Table I—Test Documentation Required for Changes in Components and Composition**

변경수준	발생한 변경사항	시험 첨부 자료	제출자료
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 착색제/착향제 성분의 일부 또는 전부를 삭제</li> <li>- 허가 시 표시된 특정 첨가제 함량의 5%까지 변경 가능</li> <li>- 여러 첨가제들의 변경 절대치의 합은 5% 이하</li> <li>- 순도 95% 이상의 단일 화합물인 부형제 공급원 또는 다른 첨가제의 공급원 또는 등급 변경</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 허가신청 시 명시한 또는 공인 규격서에 명시된 제품시험성적서</li> <li>- 안정성시험: 첫 생산 배취에 대한 장기보존 안정성시험 결과</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 연보고서(장기보존안정성시험 결과를 포함하는 모든 정보)</li> </ul>
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 제품허가서에 명시된 첨가제 함량의 5% 초과~10% 이하까지 변경 가능</li> <li>- 여러 첨가제들의 변경 절대치의 합은 10% 이하</li> <li>- 제 1변경 수준에 포함되지 않는 부형제의 공급원 변경</li> <li>- 부형제의 등급 변경</li> <li>- 현탁제의 경우 약물 입도 변경</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 허가신청 시 명시한 또는 공인 규격서에 명시된 제품시험성적서</li> <li>- 변경사항이 반영된 배취기록서</li> <li>- 안정성시험: 한 배취에 대한 3개월 가속안정성시험 결과 및 첫 번째 생산 배취에 대한 장기보존안정성시험 결과</li> <li>- 생체의 약물방출시험</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CBES 제출양식(가속안정성시험 결과를 포함하는 모든 정보)</li> <li>- 연보고서(장기보존안정성시험 결과 포함)</li> </ul>
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 첨가제의 정성, 정량적 변경정도가 제 2변경수준의 범위를 넘어서는 경우</li> <li>- 현탁제 경우, 약물의 결정형 변화</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 허가신청 시 명시한 또는 공인 규격서에 명시된 제품시험성적서</li> <li>- 변경사항이 반영된 배취기록서</li> <li>- 제품과 관련된 안정성 정보과 많이 존재한다고 판단되는 경우: 한 생산 배취를 대상으로 3개월 동안 가속안정성시험 결과와 처음 3 생산 배취에 대한 장기보존안정성시험 결과</li> <li>- 제품과 관련된 안정성 정보가 많이 존재하지 않는 경우: 3 생산 배취를 사용하여 3개월 동안 가속안정성시험 결과와 처음 3 생산 배취를 사용하여 장기보존안정성시험 결과</li> <li>- 생체의 용출시험 (추천 사항임)</li> <li>- 생물학적동등성시험 실시</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PAS 제출양식(가속안정성시험 결과를 포함하는 모든 정보)</li> <li>- 연보고서(장기보존안정성시험 결과 포함)</li> </ul>

**Table II—Test Documentation Required for Changes in Components and Composition (Preservatives)**

변경수준	발생한 변경사항	시험 첨부 자료	제출자료
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 기 허가된 보존제 함량의 10% 이하인 경우</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 허가신청 시 명시한 또는 공인 규격서에 명시된 제품시험성적서</li> <li>- 가장 낮게 명시된 농도에서 실시한 보존제 효과 시험자료</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 연보고서</li> </ul>
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 기 허가된 보존제 함량의 10% 초과에서 20% 이하까지인 경우</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 허가신청 시 명시한 또는 공인 규격서에 명시된 제품시험성적서</li> <li>- 가장 낮게 명시된 농도에서 실시한 보존제 효과 시험자료</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CBES 제출양식</li> </ul>
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 기 허가된 보존제 함량의 20% 초과인 경우</li> <li>- 사용한 보존제를 삭제하거나 또는 다른 보존제로 변경하는 경우</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 허가신청 시 명시한 또는 공인 규격서에 명시된 제품시험성적서</li> <li>- 가장 낮게 명시된 농도에서 실시한 보존제 효과 시험자료</li> <li>- 새로운 보존제에 대한 확인시험법 및 분석법</li> <li>- 새로운 보존제가 허가신청 시 명시한 또는 공인 규격서에 명시된 시험방법을 간섭하지 않는다는 것을 증명하는 검증 조사 자료</li> <li>- 변경사항이 반영된 배취기록서</li> <li>- 안정성시험: 한 배취를 대상으로 실시한 3개월 동안 가속안정성시험 결과와 첫 생산 배취를 사용하여 실시한 장기보존안정성시험결과</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PAS 제출양식(가속안정성시험 결과를 포함하는 모든 정보)</li> <li>- 연보고서(장기보존안정성시험 결과 포함)</li> </ul>

**Table III-Test Documentation Required for Changes in Manufacturing Equipment**

변경수준	발생한 변경사항	시험 첨부 자료	제출자료
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 구성성분물질들을 이동하기 위한 비자동화 생산장비를 자동화 생산장비로 변경</li> <li>- 동일한 디자인과 작동원리를 가지는 대체 생산장비로 변경</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 허가신청 시 명시한 또는 공인 규격서에 명시된 제품시험성적서</li> <li>- 안정성시험: 첫 생산 배치를 사용한 장기보존 - 안정성시험 결과</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 연보고서(장기보존안정성시험 결과를 포함하는 모든 자료)</li> </ul>
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 다른 디자인 또는 다른 작동원리를 가지는 생산장비로 변경</li> <li>- 혼합기나 유화기 종류를 바꾸는 경우</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 허가신청 시 명시한 또는 공인 규격서에 명시된 제품시험성적서</li> <li>- 변경사항이 반영된 최신의 배취기록서</li> <li>- 제품에 대한 안정성 정보가 많이 존재한다고 판단되는 경우: 한 생산 배치를 대상으로 실시한 3개월 동안의 가속안정성시험 결과와 첫 생산 배치를 대상으로 실시한 장기보존안정성시험 결과</li> <li>- 제품과 관련한 안정성 정보가 많이 존재하지 않는 경우: 최대 3 생산 배치를 사용하여 실시한 3개월 동안 가속안정성시험과 처음 3 생산 배치를 사용하여 실시한 장기보존안정성시험 결과</li> <li>- 생체의 약물방출시험</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CBES 제출양식(가속안정성시험 결과를 포함하는 모든 정보)</li> <li>- 연보고서(장기보존안정성시험 결과 포함)</li> </ul>

**Table IV-Test Documentation Required for Changes in Manufacturing Process**

변경수준	발생한 변경사항	시험 첨부 자료	제출자료
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 허가신청 시 명시한 범위 내에서 변경</li> <li>- 주성분을 제외한 제제성분들을 첨가하는 순서 변경</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 허가신청 시 명시한 또는 공인 규격서에 명시된 제품시험성적서</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 연보고서</li> </ul>
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 허가신청 시 명시한 범위를 벗어나는 경우</li> <li>- 서로 다른 상들을 섞는 공정의 변경</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 허가신청 시 명시한 또는 공인 규격서에 명시된 제품시험성적서</li> <li>- 변경사항이 반영된 최신의 배취기록서</li> <li>- 제품과 관련된 안정성 정보가 많이 존재한다고 판단되는 경우: 한 생산 배치를 대상으로 한 3개월 동안 가속안정성시험 결과와 첫 생산 배치를 사용하여 실시한 장기보존안정성시험 결과</li> <li>- 제품과 관련한 안정성 정보가 많이 존재하지 않는 경우: 최대 3 생산 배치를 대상으로 한 3개월 동안 가속안정성시험 결과와 첫 3 생산 배치를 사용하여 실시한 장기보존안정성시험 결과</li> <li>- 생체의 약물방출시험</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CBES 제출양식(가속안정성시험 결과를 포함하는 모든 정보)</li> <li>- 연보고서(장기보존안정성시험 결과 포함)</li> </ul>

염/질산염 에스테르 혼합물 또는 폴리테트라플루오로에틸렌으로 70 μm의 두께를 지니며, 이들은 Franz cell의 직경에 맞는 (위의 경우에 따르면 25 mm 이상) 크기를 지녀야 한다.

- Receptor 시험액: 물에 잘 녹는 약물의 경우 수용성 완충액을 사용하며, 물에 잘 녹지 않는 약물의 경우 알콜성 유기용매 등을 사용하는데, 경우에 따라 과학적으로 타당한 다른 용매들을 사용할 수 있다.
- 검체 수: 피부에 국소적으로 적용하는 제품 경우, 약물 방출속도 또는 약물방출양상을 측정하기 위하여 반복적으로 실험을 실시하여야 하는데, 보통 검체의 수는 6개

로 한다.

- 시험대상 제품을 Franz cell에 놓는 방법: 300 mg 정도의 반고형 제제를 합성막 위에 균일하게 도포하고 용매의 증발과 제제조성의 변화를 방지하기 위하여 Franz cell의 열린 윗부분을 막아준다. 이러한 기법은 매우 높은 용량의 샘플을 놓는데도 동일하게 적용된다.
- 시험액 검체 채취: 합당한 용출양상을 관측하고 약물방출속도를 측정하기 위하여 적당한 시간 동안 최소한 5 회 이상 시험액을 채취하여야 한다. 예를 들면 6시간 동안 시험하는 경우 30분, 1, 2, 4 그리고 6시간 쯤에 시험액을 취한다. 시험액을 취하는 횟수 및 시간은 제제조

성에 따라 얼마든지 변경할 수 있을 것이다. Receptor cell로부터 시험액을 취한 만큼 항상 시험액을 보충하여 준다. 그리하여 시험을 실시하는 동안 합성막의 아래 쪽 부분은 receptor cell 내의 시험액에 의해 항상 적셔진 상태를 유지하도록 한다.

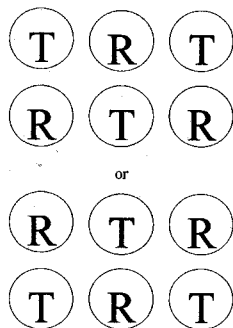
- 시험액 분석: 충분한 특이성과 감도를 지니며 검증된 분석법을 사용하여 시험액에 녹아있는 약물 농도를 측정하여 방출된 약물의 양을 계산하여야 한다.
- 생체의 약물방출속도: 합성막 단위면적당 방출된 약물의 농도( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )를 시간의 제곱근에 대하여 그래프를 그렸을 때 직선이 성립되어야 하는데, 이 직선의 기울기는 제품의 약물방출속도를 나타낸다.
- 약물방출속도 비교를 위한 시험 디자인: 일반적으로 Franz cell과 같은 약물방출시험기는 여섯 개의 cell을 가지고 있다. 한번 약물방출시험기를 사용하여 두 제품간의 약물방출속도를 비교하고자 하는 경우, 아래 도식 (scheme 1)에 따라 여섯 개의 cell에 배치해야 한다. T는 발생한 변경사항을 반영하여 생산한 로트(시험약)를 나타내며, R은 변경 사항 발생 전 생산한 로트(대조약)를 나타낸다. 한번 약물방출시험기를 사용하여 실험할 때 마다 두 가지 제품을 동시에 사용하는 위의 시험 디자인은, 실험 실시마다 시스템에 의한 차이가 존재하더라도, 편견없이 비교하는데 도움을 준다. Franz cell에 비교 대상 두 제품을 어떻게 배열할 것인지는 순차적으로 교대 방식을 통하여 정할 수도 있고 또는 동전던지기과 같은 다른 무작위 방법을 통하여 결정할 수 있다. 여섯 개의 cell을 갖지 않는 표준화 되지 않은 약물방출 시험기를 사용하는 경우, 앞서 설명하였듯이, 한번 실험을 실시할 때마다 반드시 변경 전후의 로트들이 동일하게 포함되도록 하여야 한다. 만약 약물방출시험기가 하

나의 cell만을 가지고 있을 때에는, 한 제품을 모두 시험한 다음 다른 제품을 시험하는 방법을 사용하여서는 안 된다. 대신 한 제품을 실험한 다음, 비교하고자하는 제품을 대상으로 실험하고 다시 바꾸어 실험을 계속 실시하는 방법을 택하여야 한다.

III.2. Franz cell 시험을 통한 제품 동등성 판정방법

생체의 약물방출비교시험은 두 단계 시험으로 시행되어야 한다. 첫 번째 단계에서 여섯 개의 cell을 가지는 생체의 약물방출시험기를 사용하여 두 번의 시험을 실시한다. 그리하여, 변경사항 발생 전의 로트(R)에 대한 여섯 개의 직선 기울기와 변경사항 발생 후의 로트(T)에 대한 여섯 개의 직선 기울기를 얻는다. 변경사항 발생 전 로트의 약물방출속도 중간값과 변경사항이 발생한 로트의 약물방출속도 중간값의 비에 대한, 다음에 설명할 것이지만, 90% 신뢰구간을 통계 처리하여 % 수치로 구한다. 만약 첫 번째 단계에서 90% 신뢰구간이 75~133.33%의 제한 범위 내에 들게 되면, 더 이상의 생체의 시험은 필요하지 않다.

만약 첫 번째 단계 시험을 통과하지 못하면, 여섯 개의 cell을 가지는 생체의 약물방출시험기구를 사용하여 추가 시험을 4회 실시한다. 그러면 각각의 시험대상 제품에 대하여 12개의 추가 직선 기울기를 얻을 수 있다(첫 번째 단계의 시험결과까지 포함하면 각각의 시험대상 제품에 대하여 총 18개의 직선 기울기를 얻게되는 것이다). 각각의 제품에 대하여 총 18개의 직선기울기 모두를 사용하여, 아래에 제시된 바에 따라, 90% 신뢰구간을 구한다. 이때 90% 신뢰구간은 75~133.33%의 제한 범위 내에 들어야 한다. 약물방출시험 시 종종 이상값(outliers)이 출현하곤 한다. 예를 들면, 제품과 합성막 사이에 공기방울이 존재하는 경우 이상값이 나타난다. 이러한 연유로 이상값의 출현에도 민감히 영향을 받지 않는 nonparametric method를 사용하는 것이 좋다. 아래는 통계처리하는 과정을 처음부터 끝까지 보여주고자 설정한 예시이다. 첫 단계 시험을 통하여 얻은 6개의 기울기 데이터가 아래와 같다고 가정해 보자:



Scheme 1-Design of the in vitro release rate (profile) comparison study: The typical in vitro release testing apparatus has six cells. For each run of the apparatus, the two products being compared should be assigned to the six cells.

변경사항 발생 전 로트(T)	변경사항 발생 후 로트(R)
1.3390	1.1331
1.3496	1.1842
1.4946	1.0824
1.4668	1.3049
1.1911	1.0410
1.2210	1.2419

	1.1331	1.1842	1.0824	1.3049	1.0410	1.2419
1.3390	1.1817	1.1307	1.2371	1.0261	1.2863	1.0782
1.3496	1.1911	1.1397	1.2469	1.0343	1.2964	1.0867
1.4946	1.3190	1.2621	1.3808	1.1454	1.4357	1.2035
1.4668	1.2945	1.2386	1.3551	1.1241	1.4090	1.1811
1.1911	1.0512	1.0058	1.1004	0.9128	1.1442	0.9591
1.2210	1.0776	1.0311	1.1280	0.9357	1.1729	0.9832

첫 번째로 하여야 하는 일은, 위의 표에서 나타난 바와 같이, 36(=6×6)개의 T/R 비를 산출하는 것이다. 변경사항 발생 전에 생산한 로트의 기울기는 표의 제일 위에 있는 가로축에, 변경사항 발생 후 생산한 로트의 기울기는 표의 왼쪽 세로줄 끝에 표시되어져 있는데, 이로부터 T/R 비 수치를 산출한다.

신뢰구간 산출을 위한 두 번째의 과정은 위에서 얻은 36개 각각의 T/R 비를 낮은 수치에서부터 높은 수치으로 순차적으로 정렬하는 것이다:

0.9128 0.9357 0.9591 0.9832 1.0058 1.0261 1.0311  
1.0343 ..... 1.3808 1.4090 1.4357

세 번째 과정은 정렬된 각 T/R 비에서 8번째와 29번째 수치를 찾아 대조약의 약물방출속도 중간값에 대한 시험약의 약물방출속도 중간값의 비에 대한 90% 신뢰구간의 하한치와 상한치로 설정하는 것이다. 위 예시의 경우 신뢰구간은 1.0343에서 1.2863인데, 퍼센트로 표시하면 103.43~128.63%가 되는 것이다. 이러한 경우, 앞에서 언급한 75~133.33%의 한계 안에 존재하므로 비교 제품은 첫 번째 단계에서 통과된다.

만약 제품이 첫 번째 단계에서 통과되지 않았다면, 추가로 4회의 시험을 실시하여, 12개의 직선기울기를 얻어야 한다. 여기에 첫 번째 단계의 직선 기울기 6개를 포함하면, 각 로트 당 총 18개의 직선 기울기를 얻게 된다. 그러면, 모두 324(=18×18)개의 T/R 비를 얻을 수 있는데, 이들을 낮은 수치의 것에서부터 높은 수치의 것으로 순차적으로 정렬한다. 이러한 일을 수행하는 경우, 수작업에 의존하는 것보다 컴퓨터를 사용하는 것이 훨씬 나을 것이다. 정렬된 각 T/R 비에서 110번째와 215번째 수치를 찾아 대조약 약물방출속도 중간값에 대한 시험약 약물방출속도 중간값의 비에 대한 90% 신뢰구간의 하한치와 상한치로 설정하는 것이다. 만약 구한 신뢰구간의 한계가 75~133.33% 사이에 존재한다면, 비교 제품은 두 번째 단계 시험에서 통과되는 것이다.

**III.3. 약물방출비교시험에 대한 부연 설명**

위에서 설명한 통계학적 처리방법은 로그 기울기에 적용되는 Wilcoxon Rank Sum/Mann-Whitney rank test와 연관된 표준 신뢰구간평가법(standard confidence interval procedure)에 바탕을 두고 있다.<sup>12,13)</sup> 하지만, 본문에 소개된 실험에서 본 바와 같이, 평가를 위하여 반드시 로그 수치를 산출할 필요는 없다. 본문에 소개된 예시의 경우, 실험을 통하여 구한 모든 결과를 보여주고 있다. 즉, 첫 번째 단계에서는 로트당 6개의 기울기를 사용하였고, 두 번째 단계가 필요한 경우에는 로트당 18개의 기울기를 적용하였다. 만일 특정 기울기가 누락되는 일이 생긴다면 통계처리는 수정되어야 한다. 예를 들면, 변경사항 발생 전후의 로트에 관계없이, 첫 번째 단계에서 하나의 기울기가 누락된 경우 각각의 T/R비는 30(=5×6)개만 존재한다. 따라서 90% 신뢰구간의 하한치와 상한치 T/R 비는 순열 상 8번째와 29번째가 아닌 6번째와 25번째 수치가 된다. 만약 첫 또는 두 번째 단계에서 결과가 누락되는 경우 통계 전문서적 또는 지문을 통하여 올바른 통계처리를 실시하여야 할 것이다. 필요한 경우, FDA CDER의 도움을 청할 수 있을 것이다.

상기의 본문에서 언급한 통계 처리는 평가에 사용된 모든 자료들은 한꺼번에 실험 실시하여 얻은 것이 아니라 실험을 반복하여 실시해 얻은 것이다. 여기에서 실험 시 마다 발생하는 시스템 차이에 의한 오류의 발생을 떠올릴 수 있을 것이다. 하지만, 여태껏 FDA이 접한 생체의 약물방출시험 결과를 바탕으로 판단할 때 매번 실험에 의해 야기되는 효과(run-to-run effect)는 없는 것으로 판명된다. 또한 앞서 scheme 1에서도 나타났듯이, 한번 약물방출시험기를 사용하여 실험할 때 마다 두 가지 제품을 동시에 사용하는 시험 디자인은, 실험 실시마다 시스템에 의한 차이가 발생하더라도, 편견없이 비교하는데 도움을 준다.

**IV. 생물학적동등성시험**

반고형 제제를 대상으로 하는 인체 생물학적동등성시험 디자인은 주 약물의 약물학적 활성과 제형에 따라 달라진다.

전반적인 내용을 아래에 간단히 기술한다.

- 목적: 본 지침에서 정의하고 있는 변경사항 발생 후에 생산된 제품 또는 대조약과 변경사항 발생 이전에 생산된 제품간의 생물학적동등성을 비교하여 입증하는 것이다.
- 디자인: 주약물의 성상에 따라 시험 디자인을 설정한다. Glucocorticoids를 포함하는 국소 경피용 제품인 경우 피부창백비교시험법(comparative skin blanching study), 또는 비교임상시험, 또는 적합하게 검증된 다른 생물학적 동등성시험법(예를 들면, dermatopharmacokinetic study)

을 사용할 수도 있다.<sup>7,14)</sup>

- 분석법: 선택된 분석방법은 특이성, 정확성, 일간 및 일 내 정밀성, 표준검량곡선의 직선성, 그리고 충분한 감도와 회수율을 보유하고 있어야 한다. 또한 시료 저장 기간과 분석방법에 따라 처리하는 동안 안정성도 보장되어야 한다.

IV. 토의

IV.1. SUPAC-SS와 SUPAC-IR & -MR과의 차이

경구용 속방성 성형제품의 허가 후 변경사항을 다루는

Table V-Test Documentation Required for Changes in Batch Size

변경수준	발생한 변경사항	시험 첨부 자료	제출자료
1	- 임상시험용/바이오배취 크기의 10배까지 증가시키는 경우	- 허가신청 시 명시한 또는 공인 규격서에 명시된 제품시험성적서 - 변경사항이 반영된 최신의 배취기록서 - 안정성시험: 첫 생산 배취를 대상으로 장기 보존안정성시험	- 연보고서(장기보존안정성시험 결과를 포함하는 모든 정보)
2	- 임상시험용/바이오배취 크기의 10배를 초과하여 증가시키는 경우	- 허가신청 시 명시한 또는 공인 규격서에 명시된 제품시험성적서 - 변경사항이 반영된 최신의 배취기록서 - 안정성시험: 한 배취를 대상으로 한 3개월 동안 가속안정성시험결과와 첫 생산 배취에 대해 실시한 장기보존안정성시험 결과 - 생체의 약물방출시험	- CBES 제출양식(가속안정성시험 결과를 포함하는 모든 정보) - 연보고서(장기보존안정성시험 결과 포함)

Table VI-Test Documentation Required for Changes in Manufacturing Site

변경수준	발생한 변경사항	시험 첨부 자료	제출자료
1	- 동일한 생산지 내에서 변경	- 허가신청 시 명시한 또는 공인 규격서에 명시된 제품시험성적서	- 연보고서
2	- 연결된 캠퍼스 내에서 또는 인접한 시구획/블럭에 있는 생산지 사이의 장소 변경	- 허가신청 시 명시한 또는 공인 규격서에 명시된 제품시험성적서 - 변경사항이 반영된 최신의 배취기록서 - 새로운 생산지의 위치 - 안정성시험: 첫 생산 배취를 대상으로 한 장기보존안정성시험 결과	- CBES 제출양식 - 연보고서(장기보존안정성시험 결과 포함)
3	- 다른 생산지로 옮기는 경우 - 위탁제조업자의 변경	- 허가신청 시 명시한 또는 공인 규격서에 명시된 제품시험성적서 - 변경사항이 반영된 배취기록서 - 새로운 생산지의 위치 - 제품과 관련한 안정성 정보가 많이 존재한다고 판단되는 경우: 한 생산 배취를 대상으로 실시한 3개월 동안 가속안정성시험결과와 처음 3 생산 배취를 대상으로 한 장기보존안정성시험 결과 - 제품과 관련한 안정성 정보가 많이 존재하지 않는 경우: 최대 3 생산 배취를 대상으로 한 3개월 동안 가속안정성시험 결과와 처음 3 생산 배취를 사용한 장기보존안정성시험 결과 - 생체의 약물방출시험	- CBES 제출양식(가속안정성시험 결과를 포함하는 모든 정보) - 연보고서(장기보존안정성시험 결과 포함)

SUPAC-IR과 경구용 서방성/지연성 성형제품의 허가 후 변경사항에 대한 지침서인 SUPAC-MR, 그리고 비멸균 반고형 제품의 허가 후 변경사항을 취급하는 SUPAC-SS는 모두 SUAPC이라는 큰 틀 안에서 확립되었기 때문에 대체적으로 유사한 흐름을 갖고 있다. 변경사항을 성분과 조성, 생산지, 생산크기, 생산장비 그리고 생산공정으로 크게 나누고, 각각의 변경사항을 제 1, 2 그리고 3 변경수준으로 나누고 있다. 변경사항 발생 전후 제품의 동등성을 증명하기 위한 이화학 적시험과 안정성시험, 용출시험/약물방출시험 그리고 제출서

류에 대하여 유사한 기준을 제시하고 있다. 한 가지 언급하고 싶은 사실은 반고형 제품은, 속방성 성형제품 또는 서방성/지연성 성형제품과 비교하였을 때, 제형적인 면에서 크게 2가지의 주요 차이점을 가지고 있다. 첫째, 비멸균 반고형 제품은 제제조성 상의 특성으로 인하여 반드시 보존제를 포함한다. 그런 연유로, SUPAC-IR과 SUPAC-MR과는 다르게, SUPAC-SS는 성분과 조성 항목에 별도로 보존제와 관련된 변경사항을 특별히 지정하여 관리하고 있다. 미리 허가된 보존제에 대하여 질적인 변경 또는 양적인 변경 모두에 대해

**Table VII—Summary of SUPAC-IR/MR/SS Level 2 Changes in Components and Composition**

	IR	SS	MR(nrc) <sup>a</sup>	MR(rc) <sup>b</sup>
이화학적시험	제품시험성적서	제품시험성적서	제품시험성적서	제품시험성적서
안정성시험	- 배취기록서 - 한 배취를 이용한 3개월 가속안정성시험 - 한 배취를 이용한 장기보존안정성시험	- 변경사항을 반영한 배취 기록서 - 한 배취를 이용한 3개월 가속안정성시험 - 한 배취를 이용한 장기보존안정성시험	- 변경사항을 반영한 배취 기록서 - 한 배취를 이용한 3개월 가속안정성시험 - 한 배취를 이용한 장기보존안정성시험	- 변경사항을 반영한 배취 기록서 - 한 배취를 이용한 3개월 가속안정성시험 - 한 배취를 이용한 장기보존안정성시험
생체의 약물평가법	장관내 투과도와 약물의 용해도에 따른 용출시험	변경사항 발생 전후의 배취에 대하여 약물방출시험을 실시하고 비교	변경사항 발생 전후의 배취에 대하여 용출시험을 실시하고 비교	변경사항 발생 전후의 배취에 대하여 용출시험을 실시하고 비교
생물학적동등성시험	해당사항 없음	해당사항 없음	해당사항 없음	해당사항 없음
제출 보고서 양식	- 가속시험자료 포함 PAS - 장기보존안정성시험자료 포함 연보고서	- 가속시험자료 포함 CBES - 장기보존안정성시험자료 포함 연보고서	- 가속시험자료 포함 PAS - 장기보존안정성시험자료 포함 연보고서	- 가속시험자료 포함 PAS - 장기보존안정성시험자료 포함 연보고서

<sup>a</sup>Non-release controlling components and composition

<sup>b</sup>Release controlling components and composition

**Table VIII—Summary of SUPAC-IR/MR/SS Level 3 Changes in Manufacturing Site**

	IR	SS	MR
이화학적시험	- 제품시험성적서 - 새로운 생산 위치와 변경사항이 반영된 배취기록서	- 제품시험성적서 - 새로운 생산 위치와 변경사항이 반영된 배취기록서	- 제품시험성적서 - 새로운 생산 위치와 변경사항이 반영된 배취기록서
안정성 시험	안정성시험에 대한 많은 정보 존재 안정성시험에 대한 많은 정보 부재	- 한 배취를 이용한 3개월 가속 시험 - 한 배취를 이용한 장기보존안정성시험 - 최대 3 생산배취를 대상으로 3개월 가속시험 - 최대 3 생산배취를 대상으로 장기보존안정성시험	- 한 배취를 이용한 3개월 가속 시험 - 첫 3생산 배취를 이용한 장기보존안정성시험 - 3 생산배취를 대상으로 3개월 가속시험 - 첫 3 생산배취를 대상으로 장기보존안정성시험
생체의 약물평가법	Case B 용출시험 실시	생산지 변경 전후의 배취에 대하여 약물방출시험을 실시하고 비교	서방형제제와 지연형제제를 구분하여 용출시험 실시
생물학적동등성시험	해당사항 없음	해당사항 없음	단일투약을 행하여 생물학적동등성시험 실시
제출 보고서 양식	- 가속시험자료 포함 CBES - 장기보존안정성시험자료 포함 연보고서	- 가속시험자료 포함 CBES - 장기보존안정성시험자료 포함 연보고서	- 가속시험자료 포함 PAS - 장기보존안정성시험자료 포함 연보고서

여 정의하고 있으며, 다른 항목에서 언급된 시험 이외에 추가 시험을 반드시 실시하여야 한다. 두 번째로 SUPAC-SS가 다른 지침들과 차이는 생체의 약물평가법이다. 먼저 제제의 성분과 조성 항목의 제 2변경수준과 생산지 변경의 제 3변경수준을 비교하고 있는 Table VII과 VIII을 살펴 보자. SUPAC-IR, -SS, -MR은 서로 동일한 변경수준 하에서 이화학적시험, 안정성시험, 생물학적동등성시험 그리고 제출 자료의 양식에서 약간의 차이를 가질 뿐 전체적으로 유사한 기준을 가지고 있다. 그러나 생체의 평가방법에서 SUPAC-SS는 확연한 차이를 보이는 것을 알 수 있다. 경구용 속방성 정제와 서방성/지연성 정제의 경우 변경사항 발생 전후 배취간의 동등성을 판정하는 생체의 평가방법으로 용출 시험을 실시한다. 그러나 반고형 제제의 경우 제품이 점탄성을 가지는 제제학적 특성을 고려하여 용출시험이 아닌 Franz cell 확산시험을 실시한다. 따라서 반고형 제제의 생체의 평가법인 Franz cell을 이용한 약물방출시험을 반고형제제의 특성과 함께 좀 더 자세히 약제학적인 관점에서 논의하고자 한다.

## V.2. Higuchi 식에 대한 부연 설명

반고형 제품은 배취 간 일관성을 증명하고 제품을 개발하는 동안 실험적으로 제제성상을 평가하기 위하여 생체의 약물방출시험을 실시한다. 현재 전 세계적으로 통용되는 일반적인 보편적인 약물방출시험 방법 및 조건은 설정된 바 없다. 그러므로 제제조성에 적합한 약물방출시험의 방법과 조건은 일반적으로 필요에 따라 개발되어 사용된다. 앞서 Franz cell 확산시험 중 약물이 방출되는 양은 일반적으로 시간의 제곱근에 비례한다고 언급하였다. 이 관계로부터 얻어지는 기울기가 바로 약물방출속도를 나타내는데 이와 관련된 Higuchi 식은 다음과 같다. 약물이 반고형 제제조성 내에 존재하는 상태에 따라 다음의 2 가지 식으로 표현된다.

$$Q = 2 \times A \times C_0 \times \sqrt{\frac{D_s \times t}{\pi}} \quad (1)$$

$$Q = A \times \sqrt{2 \times D_s \times C_0 \times C_s \times t} \quad (2)$$

상기의 식 (1)은 약물이 반고형 제제의 기체에 녹아 용액 상태로 존재하는 경우, 그리고 식 (2)는 현탁 상태인 경우에 각각 적용된다. 여기에서 Q는 제품으로부터 확산된 약물의 총량(mg), A는 확산 면적(cm<sup>2</sup>), C<sub>0</sub>는 약물의 초기농도(mg/cm<sup>3</sup>), C<sub>s</sub>는 약물의 포화농도(mg/cm<sup>3</sup>), t는 시간(s), 그리고 D<sub>s</sub>는 약물 확산계수(diffusion coefficient, cm<sup>2</sup>/s)를 나타낸다. 단위 면적 당 확산되는 약물의 양(Q/A)을 시간의 제곱근(√t)에 대하여 그래프를 그렸을 때 선형이 나타나는데,

이때 기울기로부터 확산계수를 산출할 수 있는 것이다. 다만, 주약물이 반고형 제제에 현탁 상태로 존재하는 경우에 적용되는 식 (2)는 다음과 같은 조건을 만족시키는 경우에만 사용될 수 있다.

- 현탁 상태의 약물 입자경은 약물방출시험에 적용된 반고형 제품 층의 두께보다 훨씬 작다.
- 제품층 내부에 존재하는 단위 용량당 약물의 양은 약물의 포화농도보다 충분히 크다.
- 시험액에서 약물은 충분히 빠른 속도로 녹아야 한다. 그리하여, 약물 용출/용해 과정이 약물 확산의 율속단계로 작용해서는 안된다.
- 약물이 시험액에 녹았을 때 싱크상태가 유지되어야 한다. 시험을 실시하는 동안 시험액에 존재하는 약물의 농도는 포화농도의 10%를 초과해서는 안된다.
- Lag-phase 후 확산 속도는 아주 조금 변경될 수 있다.
- 기체와 막 표면에서의 농도구배는 거의 직선이다.
- 기체를 통하여 확산되는 약물은 단 한가지이어야 한다.

## V.3. 약물방출속도에 영향을 미치는 대표적 인자

반고형제제의 약물방출속도는 매우 다양한 인자들의 영향을 받는데, 대표적인 예는 다음과 같다:

- 크립 기체: 크립 기체의 구조, 종류, 그리고 조성은 기체에 포함되어 있는 약물의 확산, 분배 및 용해도에 영향을 줌으로써 약물의 방출에 직접적인 영향을 끼친다.
- 크립 기체 층의 두께: 기체 층의 두께는 적용되는 약물의 양을 반영한다. 그러므로 두께를 증가시키면 확산되는 약물의 양도 함께 증가한다. 그러나 만일 두께가 특정 약용량의 한계를 초과한다면, 약물의 방출에 더 이상의 영향을 주지는 않을 것이다.
- 크립 기체의 점도: 기체의 점도가 낮을수록 약물이 기체를 통과하여 표면으로 확산되기 쉽다.
- 시험액의 용량과 교반: 기체와 시험액 사이의 표면에서 약물의 농도 구배가 증가되면 될수록 확산되는 약물의 양은 증가한다. 농도 구배를 증가시키기 위하여 시험액의 용량을 늘리고, 시험액을 채취하는 시간을 짧게 할 수 있다. 그 외에 시험액의 교반속도를 빠르게 할 수도 있다. 그러나 교반속도를 너무 빠르게 설정하면 시험액과 막 사이에 접촉을 일정하게 유지할 수 없으므로 교반속도 증가 시 심사숙고하여야 할 것이다. 반면에 교반을 너무 느리게 하면 확산 층의 두께를 증가시킨다. 일반적으로 시험액 전체에 동일한 농도를 유지하고 빠르



게 혼합하고자 한다면 diffusion cell 내의 시험액을 400 rpm 정도로 교반하는 것이 바람직하다.

- 시험액의 종류: 대부분의 시험액은 물 또는 인체생리학적 pH를 반영하는 완충액이다. 물에 녹지 않는 약물을 포함하는 제품의 경우에는, 싱크상태를 유지시키기 위하여 다른 적절한 시험액을 선정하는 것이 권장된다. 일반적으로 난용성 약물을 포함하는 국소 적용 제제로부터 약물의 방출을 증가시키기 위하여 시험액에 적당한 계면활성제를 첨가하거나 다른 종류의 유기용매 또는 수용성 용매를 사용할 수도 있다.
- 시험액 pH: 시험액 pH는 약전해질의 방출에 영향을 미친다. 시험액의 pH가 변하면 약물의 분배계수 및 약물의 확산이 영향을 받게 된다.
- 시험 온도: 약물의 용해도와 확산, 그리고 기체의 점도 등은 온도에 영향을 받는다. 시험은 일반적으로 체온과 같은 37°C 또는 대표적인 피부온도인 32°C에서 실시한다.
- 약물의 분산: 약물이 용출되어 나오는 속도는 분산을 증가시키에 따라 증가한다. 이러한 관계는 용해도가 낮은 약물의 경우에 상당히 중요하며, 기체에 대한 약물의 용해도를 증가시키는 것과는 관련 없다.
- 기체에 대한 약물 용해도: 현탁 제제의 경우 약물의 방출 정도는 녹아있는 약물의 양과 정비례한다.
- 기체 약물의 농도: Higuchi 식에 따르면, 확산되는 약물의 양은 기체 내부에 존재하는 약물 양의 제곱근에 정비례한다.
- 입자 크기: 일반적으로 약물 입자의 크기가 작을수록 기체에 대한 약물의 용해도는 증가하고 그에 따라 약물방출속도 역시 증가한다.

#### V.4. SUPACs에 대한 FDA와 제조사의 견해

SUPACs이 가지는 주요 가치 중의 하나가 바로, 기 허가 제품에 대하여 변경사항이 발생하였을 때, 제조사가 제품의 동등성을 증명하기 위해 제출하여야 하는 자료의 유형을 정의하고 제출된 자료에 대하여 일관성 있으며 투명한 관리행정의 실시를 가능하게 한다는 점이다. 그러므로 제조사가 품질관리에 소요되는 시간과 비용을 효율적으로 개선시키고, 또한 관련 관리행정에 수반되는 제조사의 부담을 경감시킬 수 있는 것이다. 미국의 경우, SUPACs 지침서들에 대하여 제조사는 전반적으로 환영하며 긍정적인 입장을 취하고 있다. 예를 들어, 생산지 변경을 하는 경우, 대기하는 시간을 감소하여 생산공정 관리와 유지에 수반되는 전반적인 비용을 절감할 수 있기 때문이다. 생산장비와 생산공정 변경사항

발생 시 FDA에 관련 자료를 제출하였을 때 FDA으로부터 신속히 승인을 획득할 수 있어 수득량을 증가시키고, 공정의 효율성을 배가시킬 수도 있다. 이외에도 제조사는 판매 목적이 아닌 안정성 시험용 배치를 작은 배취크기로 생산하여 안정성 시험과 부대 비용을 절감할 수 있으며, 변경사항 발생에 대한 허가 자료를 정부에 제출하는데 필요한 행정 경영상의 비용도 최소화하는 효과를 접할 수 있는 것이다.

## 결 론

이미 허가받은 비멸균 반고형 제제의 조성 및 성분, 생산지, 배취크기, 생산장비 또는 생산공정과 관련하여 변경사항들이 발생한 경우 그 제제의 유효성과 안정성이 그대로 유지되는가에 대한 의문이 발생할 수 있다. SUPAC-SS는 이러한 변경사항들과 관련하여 각 변경사항에 대한 변경수준을 정의하고 있다. 그리고 변경사항 발생 전후에 제품의 안정성과 유효성 및 동등성에 변화가 없음을 증명하기 위하여 실시하여야 하는 이화학시험과 안정성 시험의 종류, 생체의 약물방출시험과 생물학적동등성시험의 실시 여부에 대한 지침을 제공하고 있다. 그리고 각 변경수준에 따라 제출해야 하는 보고서 양식을 상세히 설명하고 있다. 하지만, SUPACs 지침을 해석하고 적용하는데 있어서 가장 중요한 사항은 SUPACs 지침이 FDA가 제조사가 제출한 사항들을 평가하는데 활용할 수 있는 과학적이고 이성적이며 합리적인 내용을 담고 있으나, 결코 완전한 강제적 구속력을 지니지는 않는다는 것이다. 따라서, 지침서에서 제시된 방법을 대신할 수 있는 더욱 더 설득력 있으며 과학적 방법이 존재한다면 당연히 대체될 수 있을 것이다. 결론적으로, SUPAC-SS에 소개된 내용과 약제학적 관점에서 조명한 설명 및 토의 내용은, 국내의 비멸균 반고형제제들의 허가 후 변경사항과 관련하여 제품 동등성 및 품질 유지관리를 위한 유익한 참고자료로 활용될 수 있을 것으로 사료된다. 그러므로, FDA와 학계, 그리고 산업계와 활발한 논의를 통해 의견을 수렴하여 유사한 지침서를 개발, 적용하는 것이 시급히 요구된다고 판단된다.

## 감사의 말씀

본 연구는 2005년도 대구가톨릭대학교의 교내 연구비 지원에 의해 수행되었기에 이에 감사드린다.

## 참고문헌

- 1) FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Guidance

- for Industry - SUPAC-SS: Nonsterile semisolid dosage forms; Scale-up and postapproval changes: Chemistry, manufacturing, and controls; *In vitro* release testing and *in vivo* bioequivalence documentation, May 1997.
- 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) 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).
  - 4) FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Guidance for Industry - SUPAC-IR: 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.
  - 5) FDA, Center for Drug Evaluation and Research, 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.
  - 6) FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Guidance for Industry - FDA guideline for submitting documentation for the stability of human drug and biologics, February 1997.
  - 7) FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Guidance for Industry - Topical dermatological drug product NDAs and ANDAs- *in vivo* bioavailability, bioequivalence, *in vitro* release, and associated studies(draft), June 1998.
  - 8) FDA, Division of Drug Information Resources, Inactive ingredient guide, January 1996.
  - 9) W.I. Higuchi, Analysis of data on the medicament release from ointments, *J. Pharm. Sci.*, **51**, 802-804 (1962).
  - 10) V.P. Shah, J. Elkins, J. Hanus, C. Noorizadeh and J.P. Skelly, *In vitro* release of hydrocortisone from topical preparations and automated procedure, *Pharm. Res.*, **8**, 55-59 (1991).
  - 11) J.L. Zatz, Drug release from semisolids: effect of membrane permeability on sensitivity to product parameters, *Pharm. Res.*, **2**, 787-789 (1995).
  - 12) W.J. Conover, Practical Nonparametric Statistics (Second Edition), John Wiley & Sons, pp. 223-227 (1980).
  - 13) M. Hollander and D.A. Wolfe, Nonparametric Statistical Methods, John Wiley & Sons, pp. 78-82 (1973).
  - 14) FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Guidance for Industry - Topical dermatologic corticosteroids: *in vivo* bioequivalence, June 1995.
  - 15) FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Guidance for Industry - SUPAC-SS: Nonsterile semisolid dosage forms manufacturing equipment addendum(draft), December 1998.
  - 16) G.A. Van Buskirk, V.P. Shah, D. Adair, *et al.* Workshop Report: Scale-up of liquid and semisolid disperse systems, *Pharma. Res.*, **11**, 1216-1220 (1994).