

신약 규격설정 가이드라인 [민원인 안내서]

2020. 9.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

의약품심사부 첨단약품품질심사과

지침·안내서 제·개정 점검표

명칭

신약 규격설정 가이드라인

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침·안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 : _____)	
	<input type="checkbox"/> 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 1년 이내 한시적 적용 또는 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 정보제공 등 직원 교육용 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
지침·안내서 구분	<input type="checkbox"/> 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞ 지침) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 법령, 고시·훈령·예규와 같은 규정 또는 식약처장이 정한 특정한 사안에 대하여 그 절차 등의 내용을 알기 쉽게 풀어 설명하거나 식약처의 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 지침·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음.		
2020 년 9 월 23 일		
확 인(부서장)		오 일 웅

이 안내서는 신약의 규격 설정 시 고려할 사항에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식(‘~하여야 한다.’ 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 또한, 본 안내서는 2020년 9월 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ “민원인 안내서”란 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

본 안내서에 대해 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 의약품심사부
첨단의약품품질심사과로 문의하시기 바랍니다.

- 전화 : 043-719-3102~3115
- 팩스 : 043-719-3100

목 차

1. 개요	1
2. 적용 범위	1
3. 일반적인 개념	2
3.1 주기적 시험 또는 약식 시험	2
3.2 출하 승인 판정기준 vs 유효 기간을 고려한 판정기준	3
3.3 공정 중 시험	3
3.4 설계 및 개발 관련 고려 사항	3
3.5 허가 신청 시 사용가능한 자료 수의 한계	4
3.6 변수 기반 출하 방식	4
3.7 대체시험법	5
3.8 기술의 진보	5
3.9 원료의약품이 완제의약품 규격에 미치는 영향	5
3.10 표준품	6
4. 가이드라인	6
4.1 규격: 정의 및 타당성 입증	6
4.2 공통 시험/판정기준	7
4.3 특이적 시험/판정기준	10
5. 용어정의	25
6. 참고문헌	29
7. 첨부: 판정경로도	30

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	안내서-1053-01	2020.9.23.	제정

1. 개요

본 가이드라인은 국내에서 허가되지 않은 화학적 합성으로 제조된 신약(신물질 원료의약품과 완제의약품)에 대한 규격기준 설정 및 시험방법 선정과 타당성 입증에 대한 일반적인 지침을 제공하기 위해 마련되었다. 또한, 신약이 아닌 원료의약품 및 완제의약품의 경우에도 본 가이드라인에서 제시하고 있는 원칙들을 적용하여 규격 설정과 시험방법의 타당성을 입증할 수 있다.

규격은 시험 항목, 적절한 판정기준(한도 값, 허용 범위 또는 그 밖의 기준), 시험방법으로 규정된다. "규격에 적합하다"는 것은 원료의약품 내지 완제의약품을 규정된 분석절차에 따라 시험했을 때, 규정된 판정기준에 적합하다는 의미이다. 규격은 제조업체가 제안하고 그 타당성을 증명하며 규제 당국이 승인한 핵심적인 품질 표준이다.

규격은 제품의 품질과 일관성을 보증하기 위한 종합적인 품질 관리 전략의 한 부분이다. 품질 관리전략의 다른 부분으로는, 규격 설정의 근거가 된 제품 특성 분석과 GMP의 준수(예, 적합한 시설, 밸리데이션된 제조 공정 및 시험 절차, 원료 시험, 공정 중 시험, 안정성 시험 등)가 있다.

규격은 완벽한 특성 분석이 아니라 원료의약품과 완제의약품의 품질을 확인하기 위해 규정된 것으로, 규격 설정 시 신약의 안전성과 유효성 확보에 중점을 두어야 한다.

2. 적용 범위

이 가이드라인은 사용 기간 동안 신약의 품질을 보증하는데 중요한 역할을 하는 시험 항목, 시험방법, 판정기준 등 규격에 관한 사항을 제시한다. 규격은 품질 보증의 중요한 부분이지만 품질 보증의 전부는 아니다. 고품질의 신약을 일관되게 생산하기 위해 서는 위에 제시한 모든 사항을 고려할 필요가 있다.

이 가이드라인은 신약(복합제 포함)의 허가(변경)신청 품목에 대하여 적용한다. 임상 연구 단계에 있는 원료의약품이나 완제의약품에 대한 사항은 대상이 아니다. 합성 및 반합성 항생제와 저분자량의 합성 펩티드에 적용할 수 있으나, 고분자 펩티드와 폴리펩티드, 생물학적제제 등의 생물의약품은 적용대상이 아니다. 방사성의약품, 발효 제품,

올리고뉴클레오타이드, 한약, 동·식물 유래 생약도 마찬가지로 대상에 포함되지 않는다.

이 가이드라인은 모든 신약에 공통으로 적용할 수 있는 일반적인 판정기준과 원료의약품 및 완제의약품의 규격과 관련한 기준을 제시하는 것으로 절대적인 것은 아니다.

모든 신약(원료의약품 및 완제의약품)에 대해 설정해야 하는 판정기준, 즉 공통 판정기준과 개별 원료의약품 내지는 완제의약품에 특이적인 규격과 관련한 가이드라인을 제시한다. 이 가이드라인이 모든 것을 포함하는 것은 아니므로 기술의 발전을 고려하여 필요한 경우는 새로운 기술을 채택해야 한다.

이 가이드라인에서 예시로 설명한 경구용 고형제, 경구용 액제, 주사제 뿐만 아니라 흡입제, 외용제(크림제, 연고, 젤 등), 경피 흡수제 등의 기타 제형에도 적용할 수 있다.

3. 일반적인 개념

신약의 규격 개발 및 설정 시에는 아래의 개념이 중요하다. 이 개념은 모든 경우에 적용하는 것은 아니며 각각의 특정한 상황에 적합하게 고려되어야 한다. 이 가이드라인에서는 각 개념을 간단하게 설명하고 어떠한 상황에 적용하는지를 설명하며, 일반적으로 신청 업체는 각 개념 적용에 대한 타당성을 제시하고 이를 시행하기 전에 규제기관의 승인을 받아야 한다.

3.1 주기적 시험(Periodic test) 또는 약식 시험(Skip test)

주기적 시험 또는 약식 시험은 배치별로 매번 시험하는 것이 아니라, 미리 선정한 배치 내지는 정해진 간격으로 지정 시험을 수행하여 출하 승인하는 절차이다. 이때 시험 대상에서 제외되는 배치도 그 제품의 모든 지정 판정기준에 적합해야 한다. 이 절차는 필요한 모든 시험을 하는 것이 아니므로, 시행에 앞서 관계 당국에 사전 승인을 받아야 한다. 예를 들어 경구용 고형제의 경우, 잔류용매 시험과 미생물 시험에 이 개념을 적용할 수 있다. 신청 서류제출 시점에는 활용 가능한 자료가 제한될 수밖에 없으므로(3.5 참조) 이 개념은 허가 이후에 추진한다. 주기적 시험 시 판정기준에 적합하지 못하는 경우, 그 사실을 해당 관계 당국에 통보해야 한다. 이때 주기적 시험항목을 매번 시험하는 것이 타당하다는 것이 입증되면 배치별 출하 승인

시험을 복원해야 한다.(주기적 시험 또는 약식 시험 대신 매 배치 시험을 수행해야 한다.)

3.2 출하 승인(Release) 판정기준 vs 유효 기간(Shelf-life)을 고려한 판정기준

출하 승인 규격과 유효 기간 규격이라는 두 가지 판정기준 개념은 완제의약품에만 적용되는 것으로, 완제의약품의 출하를 위한 규격에는 유효기간을 고려한 판정 기준보다 엄격한 기준을 설정하는 것이 적절하다. 이 절차가 적용될 수 있는 예로는, 정량 시험과 유연물질(분해생성물) 시험이 있다. 국내의 경우 이 개념을 적용하지 않아 출하 승인 시점부터 유효기간 전체에 걸쳐 동일한 판정기준이 적용된다. 하지만 신청업체는 출하 승인 시점의 기준을 자체적으로 보다 엄격하게 정하여, 제품이 유효기간 전체에 걸쳐 판정기준 이내에 있을 것이라는 보증을 강화하는 방식을 선택할 수 있다.

3.3 공정 중 시험

공정 중 시험은 출하 승인에 앞서 실시하는 공식 시험의 일부가 아니라, 원료의약품이나 완제의약품의 제조공정 중에 수행하는 시험을 의미한다.

코팅 공정 전의 나정을 대상으로 한 경도와 마손도 시험, 개별 정제 질량시험과 같이 공정 변수를 조작 범위 이내로 조정하기 위한 목적으로 실시하는 공정 중 시험은 규격에 포함되지 않는다.

제조 공정 중에 실시하는 일부 시험항목(예, 용액의 pH)의 판정기준을 출하 승인 기준과 동일하거나 이보다 더 엄격하게 설정하는 경우, 그 시험 항목이 규격에 포함되어 있다면 그 규격 기준을 충족시키기에 충분하다고 볼 수 있다. 하지만 이 방식을 채택할 때는 시험 결과 또는 제품 성능 특성이 공정 중 단계에서부터 최종 단계에 이르기까지 변하지 않는다는 점을 밸리데이션을 통해 입증해야 한다.

3.4 설계 및 개발 관련 고려 사항

신약 개발 과정에서 축적된 경험과 자료는 규격 설정의 기초가 된다. 이를 근거로 하여 다음의 예와 같이, 일부 시험항목을 설정하지 않거나 대체하는 방안도 가능하다

- 미생물의 활성이나 성장이 없다는 점이 개발 과정에서 입증된 원료의약품과 내용 고형제의 미생물학적 시험 (판정경로도 #6및 #8참조)
- 제품 용기에서 유래한 추출물이 완제의약품에서 전혀 발견되지 않거나 그 검출수준이 안전성 기준에 적합함이 재현성 있게 제시된 경우 제품 용기의 추출시험
- 입도 시험은 제품 성능과의 연관성에 따라 공정 중 시험으로 실시하거나, 또는 출하 승인 시험으로 실시할 수 있다.
- 물에 대한 용해도가 높은 원료의약품을 주성분으로 하는 속방성 경구 고형제의 용출시험은 이 제품이 약물을 신속하게 방출하는 특성이 있다는 점을 개발 과정에서 일관되게 입증한 경우, 봉해시험으로 대체할 수 있다 (판정경로도 #7(1)부터 #7(2)까지 참조).

3.5 허가 신청 시 사용가능한 자료 수의 한계

허가 신청 시에 활용 가능한 자료의 양에는 한계가 있어 판정기준 설정에 영향을 줄 수 있다는 점을 고려할 필요가 있다. 그에 따라 해당 원료의약품이나 완제의약품 제조 작업이 반복되면서 추가로 얻어지는 경험에 의하여 판정기준을 개정하는 작업이 필요할 수 있다(예: 특정 불순물의 한도값). 신청 당시의 판정기준은 안전성과 유효성에 중점을 두어 설정한다.

당초 제한적인 자료만 있는 경우, 수집된 더 많은 정보를 기반으로 초기에 승인 받은 시험항목과 판정기준을 검토하여 변경해야 한다. 이때 판정기준을 느슨하게 하거나 강화할 수 있다.

3.6 변수 기반 출하 방식

변수 기반 출하 승인은 규제 당국의 사전 승인을 받은 특정 경우에 완제의약품에 대한 일반적인 출하 승인 시험을 대체하는 관리방안으로 활용할 수 있다. 가장 대표적인 예가 사후 멸균 완제의약품(terminally sterilized drug product)의 무균시험이다. 이 때

각 배치의 출하 승인은 완제의약품 제조 중의 사후 멸균 단계에서 온도, 압력, 시간 등 특정 변수의 모니터링 결과에 근거하여 결정한다. 이들 변수는 일반적으로 보다 정확하게 관리하고 측정할 수 있으므로, 최종 제품을 가지고 무균시험을 수행하는 것보다도 신뢰성 있게 예측할 수 있다. 적절한 시험(예, 화학적 또는 물리적 지표)을 변수 기반 출하 승인 프로그램에 포함시킬 수 있다. 이러한 변수 기반 출하 승인 방식을 신청하기 전에 멸균 공정을 적절하게 밸리데이션 하는 것이 중요하며, 정해진 주기로 재밸리데이션을 실시하여 밸리데이션 상태의 유지를 입증해야 한다. 무균시험항을 대상으로 변수기반 출하 방식을 선택하는 경우에는 참조정보로 무균 시험항목 및 해당 시험법을 규격에 설정해야 한다.

3.7 대체시험법(Alternative procedures)

대체시험법은 원료의약품이나 완제의약품의 품질을 허가 신청서에 기재된 절차와 같은 수준 또는 그 이상으로 관리할 수 있을 때 특정 항목을 시험하기 위하여 활용할 수 있다. 일례로, 제조과정에서 분해되지 않는 것으로 밝혀진 정제의 출하시험은 공식적으로는 크로마토그래프법으로 시험하게 되어 있어도 분광광도법으로 시험할 수 있다. 그러나 해당 제품이 유효기간 동안 판정기준에 적합함을 입증하기 위해서는 크로마토그래프법을 적용해야 한다. 대체시험법을 국내에 도입하고자 할 경우 품목 별로 시험법 설정의 타당성 및 품질을 보장하기 위한 전략 등을 종합적으로 고려하여야 한다.

3.8 기술의 진보

새로운 분석기술이 지속적으로 개발되고 있으며 기존의 기술은 계속 개선되고 있다. 이와 같은 기술은 추가적인 품질 보증을 제공하거나 타당성이 입증된 경우에 사용되어야 한다.

3.9 원료의약품이 완제의약품 규격에 미치는 영향

일반적으로 완제의약품에서 원료의약품에 특징적인 항목을 시험하는 것은 필요하지 않다. 예를 들어, 원료의약품에서 관리되며 분해생성물이 아닌 합성 불순물을 완제의약품서 시험하는 것은 필요하지 않다. 보다 상세한 설명은 ICH 가이드라인 "신물질 완제의약품의 불순물(Q1B)"을 참조한다.

3.10 표준품

표준품 또는 표준물질은 정량, 확인, 또는 순도 시험에서 표준으로 사용하기 위해 만들어진 물질이다. 표준품은 용도에 적합한 품질을 갖추어야 한다. 매번 실시하는 시험법 외 추가적인 시험방법을 사용하여 특성 분석을 실시하고 사용목적에 적합한지 평가한다. 원료의약품의 정량 시험용 표준품인 경우에는 불순물을 확인하고 관리해야 하며, 정량적으로 순도를 관리해야 한다.

4. 가이드라인

4.1 규격: 정의 및 타당성 입증

4.1.1 규격의 정의

규격은 시험 항목, 분석 절차, 적절한 판정기준(한도 값, 허용범위 또는 그 밖의 기준)의 목록으로 규정된다. 규격은 원료의약품이나 완제의약품이 사용목적에 적합한 것으로 평가되기 위해 부합해야 하는 규정된 기준들이다. "규격에 적합하다"는 것은 원료의약품 내지는 완제의약품을 정해진 분석 절차에 따라 시험했을 때, 규정된 판정기준에 적합하다는 의미이다. 규격은 제조업체가 제안하고 그 타당성을 증명하며 규제 당국이 허가의 조건으로 승인한 핵심적인 품질의 표준이다.

출하 승인 시험 이외에도, 3.3항에 규정된 공정 중 시험, 주기적 (약식) 시험, 기타 매 배치별로 시행하지 않는 시험도 규격에 포함시킬 수 있다. 그런 경우에 신청업체는 배치별로 매번 실시하거나 실시하지 않는 시험항목, 시험주기 및 그 타당성 등에 대하여 구체적으로 제시해야 한다. 이때 원료의약품 내지 완제의약품은 판정기준에 적합해야 하며, 품목허가 후 규격을 변경할 때에는 규제 당국의 사전 승인을 받는다.

4.1.2 규격의 타당성 입증

규격을 설정할 때, 그 규격에 포함된 각각의 시험방법과 판정기준에 대한 타당성을 제시해야 한다. 이때 타당성은 관련 개발자료, 약전 기준, 독성시험 및 임상시험에 사용된 원료의약품과 완제의약품의 시험자료, 가속 및 장기 안정성 시험결과 등에

근거하여야 한다. 이외에도, 제조 및 분석 상의 예상 편차범위를 고려해야 하며, 이러한 모든 정보를 종합하여 설정한다.

이 가이드라인에 제시된 것 이외의 다른 접근 방식을 적용할 수 있다. 다만 신청업체는 다른 접근 방식에 대해 그 타당성을 입증해야 한다. 이와 같은 타당성 입증은 원료의약품의 합성 및 완제의약품의 제조공정에서 확보한 자료에 근거해야 한다. 이때 일정한 절차나 판정기준에 대한 이론적 판정 범위를 고려할 수 있으나, 실제 결과에 근거하여 어떠한 접근법을 우선적으로 선택할지 결정해야 한다.

규격을 정하고 타당성을 입증할 때에는 1차 안정성 배치(primary stability batches)에 중점을 두면서, 안정성 및 스케일업/밸리데이션 배치의 시험결과를 고려해야 한다. 여러 제조시설을 계획하고 있다면, 이들 제조시설에서 얻은 자료를 검토하여 초기시험(initial test)과 판정기준을 결정하는 것이 중요할 수 있다. 특히 특정 제조시설에서 해당 원료의약품이나 완제의약품의 제조 경험이 제한적인 경우에 중요할 수 있다. 하나의 대표 제조시설에서 얻은 자료를 활용하여 시험 항목 및 판정기준을 설정할 경우 모든 제조시설에서 제조된 제품은 해당 기준에 적합해야 한다.

개개 판정기준, 특히 정량 및 불순물 기준의 타당성을 입증할 때, 시험 결과를 그래프 형식으로 제시할 수 있다. 이때 개발자료를 포함시켜야 하며 실생산 제조공정으로 제조된 원료의약품이나 완제의약품 배치의 안정성 자료가 있어야 한다. 규격에서 특정 시험 항목을 삭제하는 경우 이에 대한 타당성은 개발자료에 근거해야 하며, 적절한 경우 공정 밸리데이션 자료 또한 근거자료로 활용할 수 있다.

4.2 공통 시험/판정기준

다음의 항목에 제시된 내용에 대하여 ICH 가이드라인 "분석법 밸리데이션"과 "분석법 밸리데이션: 시행절차(Q2)"을 고려한다.

4.2.1 신물질 원료의약품

일반적으로 모든 신물질 원료의약품에는 다음의 시험항목 및 판정기준이 적용된다고 볼 수 있다.

a) **성상**: 원료의약품의 상태(예, 고체, 액체) 및 색에 대한 정성적인 기술을 포함한다. 이와 같은 특성이 보관 중에 변하는 경우 그 변화를 검토하여 적절한 조치를 취해야 한다.

b) **확인시험**: 확인시험은 매우 유사한 구조를 갖는 화합물들을 식별할 수 있어야 한다. 적외부스펙트럼측정법과 같이 원료의약품에 특이적인 시험법이어야 한다. 예를 들어, 단순히 한가지 크로마토그래프 상의 유지시간에 의해서만 확인하는 것은 특이적인 시험법으로 여겨지지 않는다. 그러나, 서로 다른 원리 또는 한 시험법에서 여러 시험을 조합한 경우, 즉 HPLC/UV diode array, HPLC/MS, 또는 GC/MS 등과 같은 크로마토그래프법은 일반적으로 적합하다. 원료의약품이 염인 경우, 확인시험은 해당 이온에 특이적이어야 하며 염 자체에 특이적인 확인시험으로 설정할 경우 적절하다.

원료의약품이 광학 활성을 가지는 경우에도 특이적인 확인시험 또는 카이랄 분석(chiral assay)이 필요할 수 있다. 보다 자세한 내용은 이 문서의 4.3.1.d)를 참조한다.

c) **정량법**: 원료의약품의 함량을 결정하기 위해 특이적이며 안정성을 나타낼 수 있는 정량법이 포함되어야 한다. 원료의약품과 불순물 정량에 동일한 시험법(예, HPLC)을 채택하는 것도 가능하다.

비특이적인 정량 시험법을 설정하는 경우, 전체적인 특이성을 확보하기 위해 다른 보조적인 분석 방법을 활용해야 한다. 예를 들어 원료의약품을 적정법으로 정량하는 경우, 정량법과 적절한 불순물 시험의 복합시험법이 사용되어야 한다.

d) **불순물**: 이 항목에는 유기 및 무기 불순물과 잔류용매가 포함된다. 보다 상세한 사항은 ICH 가이드라인 "신규 원료의약품 중의 불순물(Q3A) 및 잔류 용매(Q3C)"를 참조한다.

판정경로도 #1에는 개발 과정에서 얻은 자료를 기반으로 적절한 불순물의 한도 값을

설정하기 위한 지침이 제시되어 있다. 신청 당시에는 제조공정의 항상성을 평가할 만큼 자료가 충분히 얻어지는 경우가 거의 없다. 그러므로 신청 당시의 배치 자료만을 적용하여 판정기준을 설정하는 것은 적절하지 않다(3.5항 참조).

4.2.2 신물질 완제의약품

일반적으로 모든 신약에는 다음의 시험항목 및 판정기준이 적용된다고 볼 수 있다.

a) **성상**: 해당 제형의 정성적인 기술(예, 크기, 형상 및 색상)을 포함한다. 이런 특성이 제조 또는 보관 중에 변하는 경우 그 변화를 검토하고 적절한 조치를 취해야 한다. 적합한 성상에 대한 판정기준을 설정한다. 보관 중에 색상이 변하는 경우 정량적 시험방법을 설정하는 것이 바람직하다.

b) **확인시험**: 확인시험은 완제의약품 중에 존재하는 원료의약품을 확인하는 것이며, 매우 유사한 구조를 갖는 화합물들을 식별할 수 있어야 한다. 적외부스펙트럼측정법과 같이 원료의약품에 특이적인 시험법이어야 한다. 예를 들어, 단순히 한가지 크로마토그래프 상의 유지시간에 의해서만 확인하는 것은 특이적인 시험법으로 여겨지지 않는다. 그러나, 서로 다른 원리 또는 한 시험법에서 여러 시험을 조합한 경우, 즉 HPLC/UV diode array, HPLC/MS, 또는 GC/MS 등과 같은 크로마토그래프법은 일반적으로 적합하다

c) **정량법**: 함량을 결정하기 위해 특이적이며 안정성을 나타낼 수 있는 정량법이 모든 완제의약품에 포함되어야 한다. 원료의약품과 불순물 정량에 동일한 시험법(예, HPLC)을 채택하는 것도 가능하다. 제제균일성 시험방법이 정량 시험용으로 적절하다면, 완제의약품의 제제균일성 시험 결과를 완제의약품 함량 결과에 활용할 수 있다.

비특이적인 함량시험법을 설정하는 경우, 전체적인 특이성을 확보하기 위해 다른 보조적인 분석방법을 활용해야 한다. 예를 들어 주성분을 적정법으로 측정하는 경우, 함량시험법과 적절한 불순물 시험이 복합적으로 사용되어야 한다. 첨가제가 비특이적인 함량시험법에 영향을 준다는 근거가 있을 경우 특이적인 시험방법을 선택해야 한다.

d) 불순물: 이 범주에는 유기 및 무기 불순물과 잔류용매가 포함된다. 보다 상세한 사항은 ICH 가이드라인 "신규 원료의약품 중의 불순물(Q3A) 및 잔류 용매(Q3C)"를 참조한다.

원료의약품의 분해에 의해 발생하는 유기 불순물과 완제의약품 제조과정 중에 발생하는 불순물을 관리해야 한다. 개개 특정 분해생성물 별로 판정기준이 설정되어야 하며, 여기에는 경우에 따라 확인된 분해생성물과 미지 분해생성물, 그리고 총 분해생성물이 모두 포함될 수 있다. 원료의약품의 합성과정에서 나오는 공정 불순물은 보통 원료의약품 시험에서 관리되므로, 이는 총 불순물 기준에 포함시키지 않는다. 하지만 합성 불순물이 또한 분해생성물인 경우에는, 그 수준을 관리하고 총 분해생성물 기준에 포함시켜야 한다. 원료의약품이 특정 제제와 완제의약품의 특정 보관 조건에서 분해되지 않는다는 점이 적절한 시험법을 통해 명확하게 입증될 경우 심사 후 분해생성물 시험을 축소하거나 삭제할 수 있다.

판정경로도 #2에는 개발 과정에서 얻은 자료를 기반으로 적절한 불순물의 한도 값을 설정하기 위한 지침이 제시되어 있다. 신청 당시에는 제조공정의 일관성을 평가할 만큼 자료가 충분하지 않을 수 있다. 그러므로 신청 당시의 배치 자료만을 적용하여 판정기준을 설정하는 것은 적절하지 않다(3.5항 참조).

4.3 특이적 시험/판정기준

위에서 제시한 공통시험 이외에도, 원료의약품 또는 완제의약품에 대해 각각의 경우에 따라 다음의 시험을 고려한다. 해당 시험이 배치 품질관리 차원에서 원료의약품과 완제의약품의 품질에 영향을 준다면, 각각의 시험 항목/판정기준을 규격에 포함시켜야 한다. 새로운 정보가 확보되거나 특별한 조건에 따라 아래에 제시된 것 이외의 시험이 필요할 수 있다.

4.3.1 신물질 원료의약품

a) 물리/화학적 특성: 물리화학적 특성에 관한 시험에는 용액 상태의 pH, 녹는점/범위, 굴절률이 있다. 일반적으로 이들 특성을 측정하는 고유의 절차가 있으며 모세관녹는점,

압뻘(Abbé) 굴절계법과 같은 복잡한 시험방법을 사용할 필요는 없다. 이 범주에 속하는 시험은 원료의약품의 물리적 성질과 그 용도에 따라 결정해야 한다.

b) 입자도: 고형제 또는 현탁제 완제의약품 제조에 사용하는 일부 원료의약품의 입도는 용출율, 생체이용률 내지 안정성에 유의적인 영향을 미칠 수 있다. 이 경우 적절한 시험법으로 입자도 분포 시험을 실시해야 하며, 판정기준을 규격에 설정해야 한다.

판정경로도 #3에 입도 시험을 고려해야 할 경우의 추가적인 가이드라인이 제시되어 있다.

c) 결정다형: 일부 원료의약품은 물리적 특징이 서로 다른 결정형태로 존재한다. 결정다형에는 용매화물(solvation) 또는 수화물(불정규다형, pseudopolymorphs)이라고도 부름) 및 무정형(amorphous form)이 포함될 수 있다. 이러한 고체상태의 차이는 경우에 따라 원료의약품의 품질과 성능에 영향을 미친다. 완제의약품 성능, 생체이용률, 또는 안정성에 영향을 주는 차이가 밝혀진 경우에는 적절한 결정다형으로 규정해야 한다.

여러 형태의 결정형이 존재하는지를 측정하는 데에는 물리화학적 측정 및 기술이 사용된다. 시험법의 예로는 녹는점(hot-stage microscopy 포함), 고체상 IR(solid state IR), X-선 분말 회절(X-ray powder diffraction), 열 분석법(thermal analysis procedures, 예: DSC, TGA, DTA), 라만 분광법(raman spectroscopy), 광학 현미경법, 고체상 NMR(solid state NMR)이 있다.

판정경로도 #4(1)부터 #4(3)은 결정형 관리와 규격 설정에 관한 지침을 제시한다.

주: 이 판정경로도는 순서대로 따라가야 한다. #1, #2에서는 원료의약품이 결정다형을 나타내는지 여부와 각종 결정다형 형태가 완제의약품의 성능에 영향을 미치는지 여부를 다루고 있다. #3은 원료의약품에 결정다형이 있다는 점이 입증되고 이러한 특징에 영향을 미치는 것으로 나타난 경우에만 적용한다. #3은 완제의약품에서의 결정다형 변화 가능성과 그러한 변화가 제품 성능에 영향을 미치는가에 관한 것이다.

완제의약품의 결정다형 간의 변화를 측정하는 것은 기술적으로 쉽지 않다. 제품 성능을 관리하기 위해 용출시험 같은 대체 시험법을 사용할 수 있으며(판정경로도 #4(3)), 결정다형의 함량분석은 시험 및 판정기준으로서 마지막 수단으로 활용한다.

d) *카이랄(chiral)*이 있는 원료의약품 시험: 원료의약품이 주로 한 종류의 거울상이성질체 성분으로 이루어진 경우, 다른 한 종류의 거울상이성질체 및 카이랄 원료의약품과 완제의약품 중의 불순물은 ICH 가이드라인(신규 원료의약품 중의 불순물(Q3A) 및 신규 완제의약품 중의 불순물(Q3B))에 제시된 원칙에 따라 취급한다.

판정경로도 #5는 원료의약품 및 완제의약품의 카이랄 확인시험, 순도시험, 정량시험이 다음 개념에 따라 필요한지 여부와 필요한 시점을 요약하여 정리한 것이다.

원료의약품:

불순물. 단일 거울상이성질체로 개발된 카이랄 원료의약품인 경우, 다른 불순물의 관리와 동일한 방식으로 다른 거울상이성질체를 관리해야 한다. 근거가 타당할 경우, 출발물질이나 중간체에서 적절한 시험을 수행함으로써 관리할 수 있다.

함량시험. 거울상이성질체 선택적 정량법을 원료의약품의 규격에 포함시켜야 한다. 거울상이성질체 불순물의 적절한 시험법과 비카이랄(achiral) 정량법을 조합하거나, 카이랄 정량법 활용을 고려한다.

확인시험. 단일 거울상이성질체로 개발된 원료의약품인 경우, 확인시험은 거울상이성질체와 라세믹 혼합물을 모두 식별할 수 있어야 한다. 라세믹(racemic) 원료의약품인 경우에는 두 가지 상황에서 입체특이적 확인시험 기준을 설정하는 것이 적절하다. 1) 라세믹체 대신에 거울상 이성질체가 있을 가능성이 높은 경우 또는 2) 어느 한 쪽이 먼저 결정화에 의해 의도하지 않았던 비-라세믹 혼합물의 생성으로 이어질 수 있는 경우.

완제의약품:

분해생성물. 의약품 제조 및 보관 시에 라세믹화가 유의적이지 않다는 것이 입증되지 않으면, 완제의약품 중의 다른 거울상이성질체 관리를 고려한다.

함량시험: 의약품 제조 및 보관 시의 라세믹화가 유의적이지 않다는 것이 입증된 경우에는 비카이랄 정량으로도 충분할 수 있다. 그렇지 않은 경우 카이랄 정량법이 사용되어야 하며, 또는 대안으로 비카이랄 정량법 및 반대되는 거울상이성질체를 관리하는 시험방법을 조합하여 사용할 수 있다.

확인시험: 완제의약품 규격에는 일반적으로 입체 특이적 확인시험이 필요하지 않다. 완제의약품의 제조 및 보관 시의 라세믹화가 유의적이지 않은 경우, 입체 특이적 확인시험은 원료의약품 규격의 일부로 다루는 것이 보다 적절하다. 완제의약품의 라세믹화가 우려되는 경우, 카이랄 정량 또는 거울상이성질체 순도시험이 확인시험 역할을 할 수 있다.

e) 수분 함량: 원료의약품이 흡습성이 있거나 수분에 의해 분해되는 경우 또는 원료의약품이 화학당량수화물(stoichiometric hydrate)인 경우에는 이 시험이 중요하다. 판정기준은 수화 또는 수분 흡수의 영향에 관한 자료를 통해 그 타당성을 입증할 수 있다. 경우에 따라서는 건조감량 시험이 적절할 수 있지만, 칼피셔법 등의 수분 특이적인 검출 시험이 더 선호된다.

f) 무기 불순물: 개발 과정에서 무기 불순물(예, 촉매제)에 대한 시험과 판정기준의 포함 여부를 조사해야 하며, 이는 제조공정에 대한 지식에 근거해야 한다. 약전에 기재된 강열잔분 시험법 및 판정기준을 따라야 하며, 기타 무기 불순물은 원자 흡광광도법과 같은 다른 적절한 시험법으로 수행할 수 있다.

g) 미생물 한도: 호기성 총 미생물 균수, 총 효모와 곰팡이 균 수, 특정 미생물(예, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas aeruginosa*)의 불검출 기준을 설정할 필요가 있으며, 약전에 기재된 절차에 따라 시험한다. 원료의약품의 특성, 제조방법, 완제의약품의 사용목적에 적합한 미생물 시험 유형과 판정기준을 설정한다. 예를 들어 원료의약품을 균이 없는 상태로 제조할 때는 무균시험이

적절하며, 주사제를 만들기 위한 원료의약품인 경우에는 엔도톡신 시험이 적절할 수 있다.

의사 결정도 #6은 미생물 한도시험을 포함시켜야 하는 경우에 대한 추가적인 지침을 제시한다.

4.3.2 신물질 완제의약품

일부 신약의 경우에는 추가 시험과 판정기준이 포함되어야 한다. 다음은 완제의약품과 이에 적절한 시험 종류 및 판정기준의 대표적인 예를 제시하고 있다. 여기서 다루고 있는 제형은 경구용 고형 완제의약품, 경구용 액제, 주사제(소용량, 대용량)가 있다. 이 문서에 제시된 개념을 기타 제형에도 적용할 수 있다. 광학 활성 원료의약품 및 완제의약품의 고체 상(solid state)과 관련하여 고려해야 할 사항은 이 가이드라인의 4.3.1에서 다루고 있다.

4.3.2.1 다음 시험은 정제(코팅정 및 나정)와 경질 캡슐에 적용한다. 일부 시험은 연질 캡슐과 과립에도 적용할 수 있다.

a) 용출: 경구용 고형제제의 규격에는 일반적으로 완제의약품으로부터 원료의약품의 방출을 측정하는 시험이 포함된다. 속방성 제형인 경우에는 보통 한 시점 측정이 적절하다. 방출 조절 제형인 경우 적절한 시험 조건과 검액 채취 절차를 확립해야 한다. 예를 들어 서방성 제형인 경우 다시점(multiple time point) 검액 채취법을 실시하며, 장용성 제형인 경우에는 2단계 시험(연속으로 또는 동시에 서로 다른 시험액을 사용)을 실시하는 것이 적절하다. 이런 경우에는 시험과 판정기준을 정할 때 완제의약품을 투여 받을 집단(예, 무위산성(achlorhydric) 노년층)을 고려하는 것이 중요하다. 때로는(4.3.2.1.b) 봉해 참조) 용출시험 대신 봉해시험을 실시할 수 있다(판정경로도 #7(1) 참조).

용출 속도의 변화가 생체이용률에 뚜렷한 영향을 주는 것으로 밝혀진 속방성 완제의약품인 경우, 생체이용률이 부적합한 배치를 구별할 수 있는 시험 조건을 개발하는 것이 바람직하다. 조성(formulation) 또는 공정 변화의 변경이 용출에 유의적인 영향을

미치고 이러한 변경이 규격의 다른 항목에서 관리되지 않는다면, 이러한 변화를 구별할 수 있는 용출시험 조건을 선택하는 것이 적절하다(판정경로도 #7(2) 참조).

용출이 생체이용률에 유의적인 영향을 주는 경우, 생체이용률이 부적합한 배치를 부적합 처리할 수 있도록 판정기준을 설정해야 한다. 그렇지 않으면 임상적으로 적합한 배치만을 통과시키는 시험 조건과 판정기준을 확립해야 한다(판정경로도 #7(2) 참조).

서방성 완제의약품의 경우, 방출 속도가 서로 다른 조성(formulation)에 대하여 인체 생체이용률 자료를 확보하고 있다면, in vitro/in vivo 상호관계를 활용하여 판정기준을 설정할 수 있다. 해당 자료가 없고 완제의약품의 방출이 in vitro 시험 조건과 무관함을 입증할 수 없는 경우에는, 가능한 배치 자료에 근거하여 판정기준을 설정한다. 일반적으로, 생물학적동등성 시험에서 보다 넓은 기준 범위를 뒷받침할 만한 근거 자료를 확보하지 못한 경우에는 일정 시점에서의 평균 방출률 허용 편차는 표시 함량의 $\pm 10\%$ 범위를 초과해서는 안 된다(즉, 총 편차는 20%이므로 $50 \pm 10\%$ 라고 되어 있으면 40 ~ 60%가 허용 범위에 해당된다)(판정경로도 #7(3) 참조).

b) **붕해**: 생체조건에서 상당히 잘 녹는 원료의약품을 함유하며(pH 1.2 ~ 6.8에서 용량/용해도 부피 < 250 mL) 신속하게 용출(pH 1.2, 4.0, 6.8에서 15분 이내에 >80% 용출)되는 품목인 경우에는, 용출시험 대신 붕해시험으로 대체할 수 있다. 용출과의 관계가 확립되거나 붕해가 용출보다 변별력이 있는 경우에는 붕해시험이 가장 적절하며 용출시험이 필요하지 않을 수 있다. 용출시험 대 붕해시험의 선정과 관련하여 조성 및 제조 공정의 완전성을 뒷받침하는 개발 정보를 제공할 필요가 있다(판정경로도 #7(1) 참조).

c) **경도/마손도**: 경도/마손도 시험은 일반적으로 공정 중 검사(3.3항 참조)로 실시하는 것이 일반적으로 적절하다. 이 경우에는 이들 특성 항목을 규격에 포함시킬 필요는 없다. 경도와 마손도가 완제의약품의 품질에 매우 중요한 경우(예, 저작정), 판정기준을 규격에 포함시켜야 한다.

d) 제제 균일성: 이 용어는 제품 중의 활성물질 함량의 균일성과 질량의 균일성을 모두 포함하며, 약전에 수재된 시험법을 적용한다. 일반적으로는 둘 중 하나만 규격에 포함시키고 두 시험 모두를 포함시키지는 않는다. 필요 시 이들 시험을 공정 중에 수행할 수 있지만 규격에 판정기준을 포함시켜야 한다. 질량 편차로 균일성을 시험할 수 있는 한계 값을 초과하여 완제의약품에 질량 편차를 설정한 경우, 그 제품의 균일성이 적절함을 개발 단계를 통하여 확인해야 한다.

e) 수분 함량: 필요한 경우 수분 함량시험이 포함되어야 한다. 완제의약품의 수화 또는 수분 흡수가 미치는 영향에 관한 자료를 통해 판정기준이 타당함을 입증할 수 있다. 경우에 따라서는 건조감량 시험이 적절할 수 있으나 칼피셔법 등의 수분 특이적인 검출 시험이 더 선호된다.

f) 미생물 한도: 미생물 한도 시험은 품질 보증과 GMP의 특성으로 간주된다. 일반적으로 제조에 앞서 완제의약품의 원료를 시험하고 밸리데이션을 통해 제조공정이 미생물 오염이나 증식 위험을 갖고 있지 않은 것으로 알려진 경우가 아니라면, 완제의약품에 대하여 미생물 한도시험을 실시하는 것이 좋다. 이 가이드라인에서는 첨가제를 직접적으로 다루고 있지 않으나, 제시된 원칙들은 완제의약품 뿐만 아니라 첨가제에도 적용할 수 있다. 허용 가능한 경우, 두 경우에 대하여 모두 약식시험으로 적용할 수 있다.(첨가제의 미생물 시험은 판정경로도 #6 참조)

바람직하지 않은 세균; 예를 들어 총 호기성 미생물 수, 총 효모와 곰팡이 균 수, 특정 미생물(예, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas aeruginosa*)의 불검출 기준을 설정해야 한다. 이는 약전에 수재된 절차를 활용한 적합한 시험법에 의하여 자료와 경험을 통해 타당하다고 입증된 제조 중의 시점 또는 검체 채취 빈도에 따라 결정되어야 한다. 원료의약품의 특성, 제조방법, 완제의약품의 사용 용도에 적합한 미생물 시험 유형과 판정기준을 설정한다. 과학적으로 타당한 경우에는, 경구용 고형제제에 대해 미생물 한도 시험을 하지 않을 수 있다.

판정경로도 #8은 미생물 한도 시험의 활용에 관한 추가적인 지침을 제시한다.

4.3.2.2 경구용 액제: 다음의 특정시험 가운데 하나 이상의 항목을 경구용 액제와 경구용 액제 조제용 산제에 적용한다.

a) **제제 균일성:** 이 용어는 제품 중의 활성물질 함량의 균일성과 질량의 균일성을 모두 포함하며, 약전에 기재된 시험법을 적용한다. 일반적으로 둘 중 하나를 규격에 포함시키고, 두 시험 모두를 포함시키지는 않는다. 질량 편차로 균일성을 시험할 수 있는 한계 값을 초과하여 완제의약품에 질량 편차를 설정할 경우, 그 제품의 균일성이 적합함을 개발 단계를 통하여 확인해야 한다.

필요 시 이들 시험을 공정 중에 수행할 수 있지만, 규격에 판정기준을 포함시켜야 한다. 이 시험은 일회용 및 다회용 제품 모두에 적용된다.

투여 단위는 보통 환자가 투약하는 일반적인 용량으로 고려된다. 환자가 복용하는 실제 단위 용량을 관리하는 경우, 총 측정 질량 또는 완제의약품 부피를 총 투여 횟수로 나눈 값에 근거하여 계산하거나 직접 측정할 수 있다. 투약 디스펜서(예, 점적기(dropper) 또는 병에 동봉된 점적기 팁)가 포장의 일부분인 경우, 이 장치를 사용하여 투여량을 측정한다. 그렇지 않을 경우 표준 부피 측정 장치를 사용한다. 사용하는 투약 디스펜서는 일반적으로 개발 과정에서 결정한다.

조제용 산제인 경우에는, 일반적으로 질량편차 시험이 적합한 것으로 간주된다.

b) **pH** 해당할 경우 pH 판정기준을 제시해야 하며, 이 때 판정 범위의 타당성을 입증해야 한다.

c) **미생물 한도:** 미생물 한도 시험은 품질 보증과 GMP의 특성으로 간주된다. 일반적으로 제조에 앞서 완제의약품의 원료를 시험하고 밸리데이션을 통해 제조 공정이 미생물 오염이나 증식 위험을 갖고 있지 않은 것으로 알려진 경우가 아니라면, 완제의약품에 대하여 미생물 한도시험을 실시하는 것이 좋다. 이 가이드라인에서는 첨가제를 직접적으로 다루고 있지 않으나, 제시된 원칙들을 완제의약품 뿐만 아니라 첨가제에도 적용할 수 있다. 허용 가능한 경우, 두 경우에 대하여 모두 약식시험으로

적용할 수 있다. 경구용 액제 조제용 산제는 과학적으로 타당한 경우 미생물 한도시험을 수행하지 않을 수 있다.

총 호기성 미생물 수, 총 효모와 곰팡이 균 수, 특정 미생물(예, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas aeruginosa*)의 불검출 기준을 설정해야 한다. 이는 약전에 수재된 절차를 활용한 적합한 시험법에 의하여 자료와 경험을 통해 타당하다고 입증된 제조 중의 시점 또는 검체 채취 빈도에 따라 결정되어야 한다.

판정경로도 #8은 미생물 한도시험의 활용에 관한 추가적인 지침을 제시한다.

d) **보존제 함량**: 보존제가 필요한 경구용 액제인 경우, 보존제 함량 판정기준을 설정해야 한다. 보존제 함량 판정기준은 제안된 용법 및 사용기간 동안의 모든 단계에서 제품의 미생물학적 품질을 유지하는데 필요한 보존제 농도에 근거해야 한다. 약전에 수재된 보존제 효력시험을 통해 미생물 관리에 효과적인 보존제의 최저 농도를 입증한다.

보존제 함량시험은 일반적으로 출하 승인 시험으로 실시해야 한다. 어떠한 경우에는 출하 승인 시험 대신에 공정 중 시험으로 충분할 수 있다. 그러나 보존제 함량시험을 공정 중 시험으로 실시하더라도, 판정기준을 규격에 포함시켜야 한다.

보존제 함량시험이 일반적으로 규격에 포함되지만, 개발 및 스케일 업 과정, 그리고 사용기간 전체에 걸쳐 보존제 효력이 입증되어야 한다(예, 안정성 시험의 경우 ICH 가이드라인 "신규 원료의약품 및 완제의약품의 안정성 시험(Q1" 참조).

e) **항산화제 함량**: 국내의 경우 이 개념을 적용하지 않으나 일반적으로 항산화제 함량시험은 출하 승인 시험으로 실시한다. 개발 및 안정성 자료를 통해 타당성이 입증된 경우, 유효 기간(shelf-life) 시험이 필요하지 않을 수 있으며, 출하 승인 시험 대신에 공정 중 시험으로 충분할 수 있다. 항산화제 함량시험을 공정 중 시험으로 실시하더라도, 판정기준을 규격에 포함시킨다. 출하 승인 시험으로만 실시한다면, 제조 절차나 용기·마개 시스템이 변경되는 경우 이에 대해 다시 조사한다.

f) 추출물(*Extractables*): 일반적으로 개발 및 안정성 시험 자료를 통해 용기·마개 시스템의 추출물이 적합하고 안전한 것으로 입증된 수준 이하임이 입증되면 이 시험 항목을 제외할 수 있다. 용기·마개 시스템 또는 조성을 변경할 때는 이 시험을 다시 검토해야 한다.

자료를 통해 필요성이 입증된 경우, 용기·마개 시스템 구성 성분(예, 고무마개, 캡 라이너, 플라스틱 병 등)의 추출물 시험과 판정기준은 비-유리성(non-glass) 시스템에 포장된 경구용 액제 또는 비-유리성 마개와 유리 용기에 포장된 경구용 액제에 적합하도록 고려한다. 용기·마개 구성 성분을 목록화하고, 가능하면 개발 초기 단계에서 구성성분에 대한 자료를 확보한다.

g) 알코올 함량: 규정에 따라 알코올 함량 관리가 필요한 경우 알코올수 시험항을 설정해야 한다.

h) 용출: 바로 위에 제시된 항목 이외에도, 경구용 현탁액 및 현탁용 건조 분말 완제의약품에 대해 용출시험과 판정기준을 포함시키는 것이 적절할 수 있다(예, 난용성 원료의약품). 용출시험은 출하 승인 시험으로 실시한다. 제품 개발자료를 통해 타당성이 입증될 경우, 공정 중 시험으로 실시할 수 있다. 시험 장치, 시험액 및 시험조건은 가능하면 약전에 정해진 바에 따르며, 이와 다른 경우에는 타당성을 제시해야 한다. 약전에 수재된 장치와 조건을 활용하는 용출시험 뿐 아니라 약전에 수재되지 않은 장치와 조건을 활용하는 용출시험에서도 밸리데이션을 수행해야 한다.

속방성 제형인 경우에는 보통 한 시점 측정법이 적합한 것으로 간주된다. 방출조절 제형인 경우, 적절한 간격으로 다시점 검액 채취법을 실시한다. 관찰된 변동 범위에 근거하여 허용기준을 설정하며, 이때 *in vivo* 시험에서 적합한 성능을 보인 배치의 용출 프로파일을 고려해야 한다. 용출시험이나 입자도 분포 시험의 필요성을 결정할 때는 개발자료를 고려해야 한다.

i) 입자도 분포: 경구용 현탁액인 경우에 입자도 분포 시험과 정량적 판정기준이 적절할 수 있다. 이러한 조성에 대한 용출시험이나 입자도 분포 시험의 필요성을

결정할 때는 개발자료를 고려해야 한다.

입자도 분포 시험은 출하 승인 시험으로 실시해야 한다. 제품 개발자료에 의하여 타당성이 입증된 경우 공정 중 시험으로 실시할 수 있다. 이들 제품이 개발 과정에서 일정하고 신속하게 약물을 방출하는 것으로 입증된 경우, 규격에서 입자도 분포 시험을 제외할 수 있다.

입자도 분포 시험은 용출시험 대신 설정할 수 있으나 타당성을 제시해야 한다. 판정기준에는 일정 크기 범위에 해당하는 총 입자의 백분율로 적합한 입자도 분포 기준이 포함되어야 한다. 평균, 상한, 하한 입도 기준을 규정해야 한다.

관찰한 변동 범위에 근거하여 판정기준을 설정하며, 이때 in vivo 시험에서 적합한 성능을 보인 배치의 용출 프로파일과 제품의 사용 용도를 고려해야 한다. 제품 개발 과정에서 입자의 크기가 증가할 가능성을 조사해야 하며, 이 실험 결과를 고려하여 판정기준을 정해야 한다.

j) 재분산성: 보관 중에 침전이 생기는 경구용 현탁액인 경우 재분산성 판정기준이 필요하다. 이때 적절한 절차로 현탁액을 흔들어서 줄 수 있다.

흔들어주는 절차가 기계적인지 수동적인지 표시해야 하며 이와 같은 절차로 다시 현탁시키는 데 필요한 시간을 명확하게 규정한다. 제품 개발 과정에서 얻은 자료를 통해 규격에서 이 항목을 제외할 수 있으며 이 자료로 약식 시험의 타당성을 입증할 수 있다.

k) 유동학적 특징: 점액성 액체 또는 현탁액인 경우, 규격에 유동학적 특징(점도/비중)을 포함시킬 필요가 있다. 시험기준 및 판정기준을 명기해야 한다. 제품 개발 과정에서 얻은 자료를 통해 규격에서 이 항목을 제외할 수 있으며 이 자료로 약식 시험의 타당성을 입증할 수 있다.

l) 재구성 시간(Reconstitution Time): 조제용 건조 분말에 대하여 재구성 시간의

판정기준을 설정할 필요가 있다. 사용할 희석액을 선정할 때에는 근거를 제시해야 한다. 제품 개발 과정에서 얻은 자료를 통해 규격에서 이 항목을 제외할 수 있으며 이 자료로 약식 시험의 타당성을 입증할 수 있다.

m) 수분 함량: 조제용 건조 분말인 경우 필요 시 수분 함량시험과 판정기준을 제시해야 한다. 완제의약품 개발 과정에서 흡수된 수분 대비 수화된 수분에 의한 영향에 대하여 적절하게 분석된 경우에는 일반적으로 건조감량 시험으로 충분하나, 때로는 칼피셔법 등 보다 특이적인 시험이 더 선호된다.

4.3.2.3 주사제: 다음 시험을 주사제에 적용할 수 있다.

a) 제제 균일성: 이 용어는 제품 중의 활성물질 함량의 균일성과 질량의 균일성을 모두 포함하며 약전에 수재된 시험법을 적용한다. 일반적으로 둘 중 하나를 규격에 포함시키고 두 개 모두를 포함시키지는 않으며, 조제용 분말주사제에 적용한다. 질량 편차로 균일성을 시험할 수 있는 한계 값을 초과하여 완제의약품에 질량 편차를 설정할 경우, 그 제품의 균일성이 적합함을 개발 단계를 통하여 확인해야 한다.

필요 시 이들 시험을 공정 중에 수행할 수 있으나(3.3항 참조), 규격에 판정기준을 포함시켜야 한다. 이 시험은 일회용 및 다회용 제품 모두에 적용된다.

조제용 분말주사제인 경우에는, 일반적으로 질량편차 시험이 적합한 것으로 간주된다.

b) pH: 해당되는 경우에는 pH 판정기준을 제시해야 하며, 판정 범위의 타당성을 입증해야 한다.

c) 무균: 모든 주사제 제품은 무균 평가를 위한 시험방법과 판정기준을 갖추어야 한다. 개발 및 밸리데이션 과정에서 획득한 자료로 변수 기반 출하(parametric release)의 타당성이 입증되는 경우, 이 방식을 사후 멸균 완제의약품에 적용할 수 있다(3.6항 참조).

d) **엔도톡신/발열성물질**: LAL 시험(Limulus Amoebocyte Lysate test)과 같은 시험법을 적용한 엔도톡신 시험방법과 판정기준을 규격에 포함시켜야 한다. 타당한 경우에는 엔도톡신 시험 대신 발열성물질 시험을 할 수 있다.

e) **불용성 미립자**: 주사제에는 미립자에 대한 판정기준이 있어야 한다. 일반적으로 육안으로 보이는 미립자에 대한 기준 내지 용액의 투명도를 포함하며, 또한 잘 보이지 않는 미립자에 대한 적절한 기준이 포함된다.

f) **수분 함량**: 비-액상 주사제 및 조제용 분말주사제인 경우, 필요 시 수분 함량시험과 판정기준을 제시해야 한다. 완제의약품 개발 과정에서 흡수된 수분 대비 수화된 수분에 의한 영향에 대하여 적절하게 분석된 경우에는 일반적으로 건조감량 시험으로 충분하나, 때로는 칼피셔법 등의 보다 특이적인 시험이 더 선호된다.

g) **보존제 함량**: 보존제가 필요한 주사제인 경우, 보존제 함량 판정기준을 설정해야 한다. 보존제 함량 판정기준은 제안된 용법 및 사용기간 동안 모든 단계에서 제품의 미생물학적 품질을 유지하는데 필요한 보존제 정도에 근거해야 한다. 약전에 수재된 보존제 효력시험을 통해 미생물 관리에 효과적인 보존제의 최저 농도를 입증한다.

보존제 함량시험을 일반적으로 출하 승인 시험으로 실시해야 한다. 어떠한 경우에는 출하 승인 시험 대신 공정 중 시험으로 충분할 수 있다. 그러나 보존제 함량시험을 공정 중 시험으로 실시하더라도, 판정기준을 규격에 포함시켜야 한다.

보존제 함량시험은 일반적으로 규격에 포함되지만, 개발 및 스케일 업 과정, 그리고 사용기간 전체에 걸쳐 보존제 효력이 입증되어야 한다(예, 안정성 시험의 경우 ICH 가이드라인 "신규 원료의약품 및 완제의약품의 안정성 시험(Q1)" 참조).

h) **항산화제 함량**: 국내의 경우 이 개념을 적용하지 않으나 일반적으로 항산화제 함량시험은 출하 승인 시험으로 실시해야 한다. 개발 및 안정성 자료를 통해 타당성이 입증된 경우, 유효 기간(shelf-life) 시험이 필요하지 않을 수 있으며, 출하 승인 시험 대신에 공정 중 시험으로 충분할 수 있다. 항산화제 함량시험을 공정 중 시험으로

실시하더라도 판정기준은 규격에 포함시킨다. 출하 승인 시험으로만 실시한다면, 제조 절차나 용기·마개 시스템이 변경되는 경우 이에 대해 다시 조사해야 한다.

i) **추출물**: 경구용 액제보다 주사제의 경우에 용기·마개 시스템에서 발생하는 추출물의 관리가 더 중요한 것으로 여겨진다. 하지만 개발 및 안정성 시험 자료를 통해 용기·마개 시스템의 추출물이 적합하고 안전한 것으로 입증된 수준 이하임이 입증되면, 이 시험 항목을 제외할 수 있다. 용기·마개 시스템 또는 조성을 변경할 때는 이 시험을 다시 검토해야 한다.

자료를 통해 필요성이 입증된 경우, 용기·마개 시스템 구성성분에서 나오는 추출물 판정기준은 비-유리성(non-glass) 시스템에 포장된 주사제 또는 고무마개와 유리 용기에 포장된 주사제에 적합하도록 고려한다. 이러한 시험은 개발 단계에서 확보한 자료에 의하여 타당성이 입증되는 경우 출하 승인 시험으로만 실시할 수 있다. 용기·마개 구성물(예, 고무마개 등)을 목록화하고, 가능하면 개발 초기 단계에서 구성성분에 대한 자료를 확보한다.

j) **전달(delivery) 시스템의 기능성 시험**: 프리필드 시린지, 자동주사용(autoinjector) 카트리지 또는 그와 동등한 용기에 충전된 주사제에 대해서는 약물 전달 시스템의 기능성과 관련한 시험방법과 판정기준이 있어야 한다. 여기에는 주사능(syringeability), 압력, 밀봉 완전성(seal integrity), 누출(leak) 시험, 또는 팁과 캡의 제거력(removal force), 피스톤의 방출력(release force), 피스톤 이동력(travel force), 초동저항(power injector function force) 등의 항목이 포함된다. 어떠한 경우에는 공정 중 시험으로 시험할 수 있다. 제품 개발 과정에서 얻은 자료를 통해 규격에서 이 항목을 제외할 수 있으며 이 자료로 약식 시험의 타당성을 입증할 수 있다.

k) **삼투압**: 제품의 장력(tonicity)이 허가사항에 표기되는 경우에는 적절한 삼투압 관리가 필요하다. 개발 및 밸리데이션 과정에서 얻은 자료를 이용하여 공정 중 시험, 약식 시험, 또는 직접 계산으로 이 시험법의 성능을 입증하는 것이 적절할 수 있다.

l) **입자도 분포**: 현탁주사제인 경우에 입자도 분포 시험방법과 정량적 판정기준이

필요할 수 있다. 용출시험이나 입자도 분포 시험의 필요성을 결정할 때는 개발자료를 고려해야 한다.

입자도 분포 시험은 출하 승인 시험으로 실시해야 한다. 제품 개발자료에 의하여 타당성이 입증된 경우 공정 중 시험으로 실시할 수 있다. 이들 제품이 개발 과정에서 일정하고 신속하게 약물을 방출하는 것으로 입증된 경우, 규격에서 입자도 분포 시험을 제외할 수 있다.

입자도 분포 시험은 용출시험 대신 제안될 수 있으나, 개발 연구에서 입도가 용출에 영향을 주는 주요한 요소임을 입증하여야 하며 이에 대한 타당성을 제시해야 한다. 판정기준에는 일정 크기 범위에 해당하는 총 입자의 백분율로 적합한 입자도 분포 기준이 포함되어야 한다. 평균, 상한, 하한 입도 기준을 규정해야 한다.

관찰된 편차 범위에 근거하여 판정기준을 설정하며, 이때 in vivo 시험에서 적합한 성능을 보인 배치의 용출 프로파일과 제품의 사용 용도를 고려해야 한다. 제품 개발 과정에서 입자의 크기가 증가할 가능성을 조사해야 하며, 이 실험 결과를 고려하여 판정기준을 정해야 한다.

m) 재분산성: 보관 중에 침전이 생기는 현탁주사제인 경우 재분산성 판정기준이 필요하다. 이때 적절한 절차로 현탁액을 흔들어 줄 수 있다. 흔들어주는 절차가 기계적인지 수동적인지 표시해야 하며 이와 같은 절차로 다시 현탁시키는 데 필요한 시간을 명확하게 규정한다. 제품 개발 과정에서 얻은 자료를 통해 규격에서 이 항목을 제외할 수 있으며 이 자료로 약식 시험의 타당성을 입증할 수 있다.

n) 재구성 시간: 조제가 필요한 모든 주사제에 대하여 재구성 시간의 판정기준을 설정할 필요가 있다. 사용할 희석액을 선정할 때에는 근거를 제시해야 한다. 제품 개발 및 공정 밸리데이션 과정에서 얻은 자료를 통해 규격에서 이 항목을 제외할 수 있으며 이 자료로 약식 시험의 타당성을 입증할 수 있다.

5. 용어정의

판정기준(Acceptance criteria)

시험 분석 결과의 적합성에 대한 수치 기준, 범위 또는 그 밖의 적합한 측정값

카이랄(Chiral)

결정체와 같은 분자, 구조, 거시적 물질에 적용되는, 거울상과 겹치지 않는 것. 이 용어는 분자의 거시적 결합이 라세믹인 경우에도 분자 구조가 카이랄인 물질까지 적용된다.

복합제(Combination product)

두 가지 이상의 원료의약품이 포함된 완제의약품

분해 생성물(Degradation product)

시간 경과에 따라 또는 빛, 온도, pH, 물, 또는 첨가제 내지 직접 용기/마개 시스템과의 반응에 의한 약물 분자 구조의 화학적 변화로 인해 생기는 분자. "decomposition product"라고도 한다.

장용성(Delayed Release)

경구 투여 이후 의약품이 즉시 방출되지 않고, 이후에 방출되는 것

거울상이성질체(Enantiomers)

원료의약품과 동일한 분자식을 갖고 있지만, 분자 내 원자들의 공간적 배열이 다르고 서로 포개지지 않는 거울상 화합물

서방성(Extended Release)

투여 이후 연장된 기간 동안 약물이 적용될 수 있도록 조성된 의약품

물에 용해도가 높은 의약품(Highly Water Soluble Drugs)

1.2 ~ 6.8의 pH 범위에서 250 mL 이하의 용량/용해도 부피를 갖는 완제의약품. (예: 화합물 A는 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 및 pH 6.8에서 1.0 mg/mL 정도의 가장 낮은 용해도를 보이며, 100 mg, 200 mg, 400 mg 함량의 제품이 있다면, 이 완제의약품은 용량/용해도 부피가 250 mL보다 크므로 낮은 용해도 의약품으로 간주된다($400 \text{ mg}/1.0 \text{ mg/mL} = 400 \text{ mL}$)).

속방성(Immediate Release)

약물의 흡수 또는 용출을 지연하거나 연장시킬 의도가 없이, 위장관에서 약물이 용해되도록 하는 것

불순물(Impurity)

(1) 신물질 원료의약품으로 규정된 화학 물질이 아닌 신물질 원료의약품의 구성물. (2) 원료의약품이나 완제의약품의 첨가제로 규정된 화학 물질이 아닌 완제의약품의 구성물

확인된 불순물(Identified impurity)

구조적 특성 분석이 이루어진 불순물

공정 중 시험(In-process tests)

출하 승인 이전에 실시하는 공식시험의 일부가 아닌, 원료의약품나 완제의약품 제조 중에 수행하는 시험

방출조절(Modified Release)

용액 또는 속방제형 등 기존의 제형으로는 가능하지 않은 치료 목적이나 편리성 목적을 달성하기 위하여 시간 경과 내지 위치에 따른 약물 방출 특성을 선택한 제형. 방출조절 경구용 고형제제에는 장용성 완제의약품과 서방성 완제의약품이 포함된다.

신물질 완제의약품(New drug product)

특정 지역 또는 회원국에 등록된 적이 없으며, 반드시 그런 것은 아니지만 일반적으로 첨가제와 관련된 원료의약품을 함유한 정제, 캡슐제, 액제, 크림제 등의 완제의약품

신물질 원료의약품(New drug substance)

특정 지역이나 회원국에 등록된 적이 없는 지정된 치료 성분(NME, new molecular entity 또는 NCE, new chemical entity라고도 함). 기존에 승인된 원료의약품의 복합체이거나 단순한 에스테르 또는 염일 수 있다.

결정다형(Polymorphism)

동일한 원료의약품에서 나타나는 서로 다른 결정 형태. 여기에는 용매화물 또는 수화물(불정규다형, pseudopolymorph라고도 함)과 무정형 등이 포함된다.

품질(Quality)

사용 용도를 위한 원료의약품이나 완제의약품의 적합성. 이 용어에는 확인, 함량, 순도

등의 특성이 포함된다.

라세믹체(Racemate)

2개 거울상이성질체가 동량으로 존재하는 복합체(고체, 액체, 가스 또는 용액). 광학 활성이 없다.

신속 용해 품목(Rapidly Dissolving Products)

원료의약품 표시량의 80% 이상이 각각의 다음 시험액에서 15분 이내에 용해될 경우, 속방형 경구용 고형제제는 신속 용해성으로 간주된다. (1) pH 1.2, (2) pH 4.0, (3) pH 6.8.

시약(Reagent)

신물질 원료의약품의 제조에 사용하는 출발물질이나 용매 이외의 성분

용매(Solvent)

신물질 원료의약품의 합성이나 신물질 완제의약품의 제조에서 용액이나 현탁액의 제조를 위한 매개체로 사용되는 무기 또는 유기 액체

규격(Specification)

규격은 시험 항목, 시험방법에 대한 참조 정보, 적절한 판정기준(한도 값, 허용범위 또는 그 밖의 기준)의 목록으로 규정된다. 원료의약품이나 완제의약품이 의도한 용도에 적합한 것으로 간주되기 위해 적합하여야 하는 규정된 기준들이다. "규격에 적합하다"는 것은 원료의약품 내지는 완제의약품을 정해진 분석 절차에 따라 시험했을 때, 규정된 판정기준에 적합하다는 의미이다. 규격은 제조업체가 제안하고 그 타당성을 증명하며 관계 당국이 승인한, 핵심적인 품질 표준이다.

특이적 시험(Specific test)

특이적 성질 내지 의도한 용도에 따라 신물질 원료의약품이나 완제의약품에 적용될 수 있는 것으로 간주되는 시험

특정 불순물(Specified impurity)

신물질 원료의약품이나 완제의약품 규격으로 선정된 확인 또는 미확인 불순물. 신물질 원료의약품이나 완제의약품의 품질을 보증하기 위해 개별적으로 목록화되며 기준이 설정된다.

미확인 불순물(Unidentified impurity)

정성적 분석 특성에 의해서만 정의되는 불순물(예, 크로마토그래피 유지 시간)

공통 시험(Universal test)

모든 신물질 원료의약품 또는 완제의약품에 잠재적으로 적용될 수 있는 시험(예, 성상, 확인, 정량, 불순물 시험)

6. 참고문헌

International Conference on Harmonisation; "Impurities in New Drug Substances", 1995.

International Conference on Harmonisation; "Impurities in New Drug Products", 1996.

International Conference on Harmonisation; "Stability Testing of New Drug Substances and Products", 1994.

International Conference on Harmonisation; "Text on Validation of Analytical Procedures", 1994.

International Conference on Harmonisation; "Validation of Analytical Procedures: Methodology", 1996.

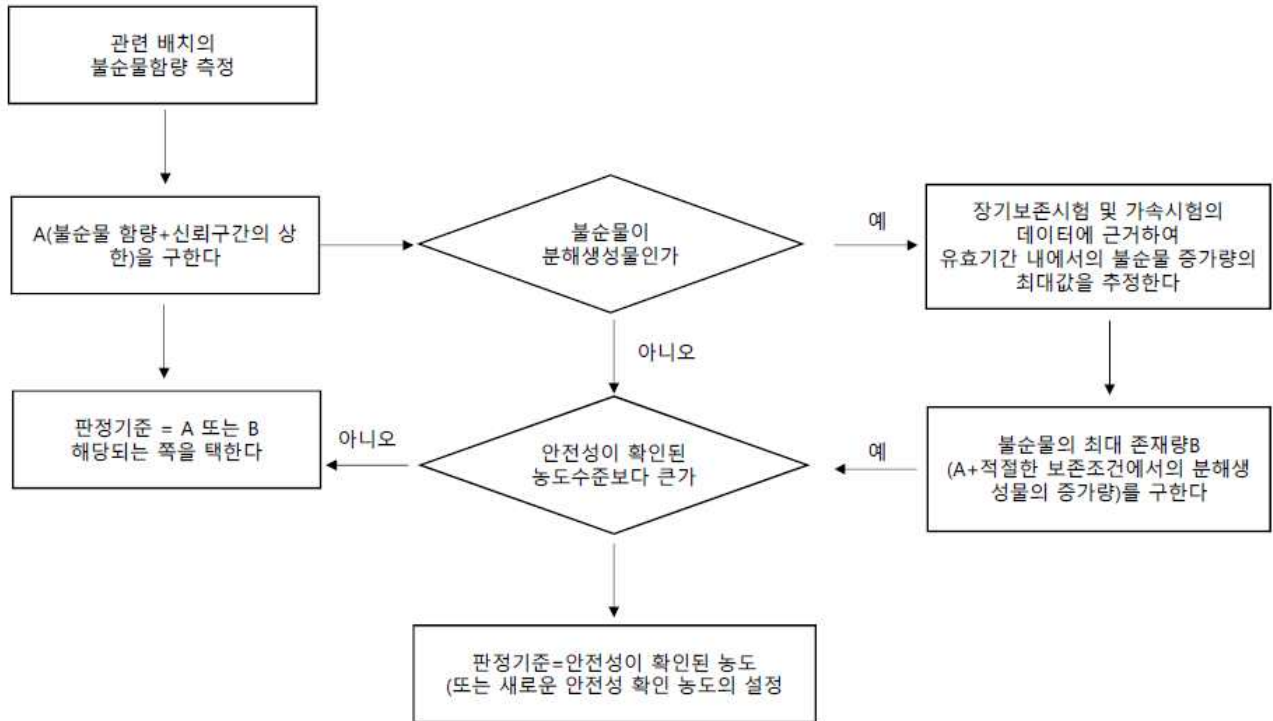
International Conference on Harmonisation, "Residual Solvents in Pharmaceuticals", 1996.

International Conference on Harmonisation, "Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products", 1999

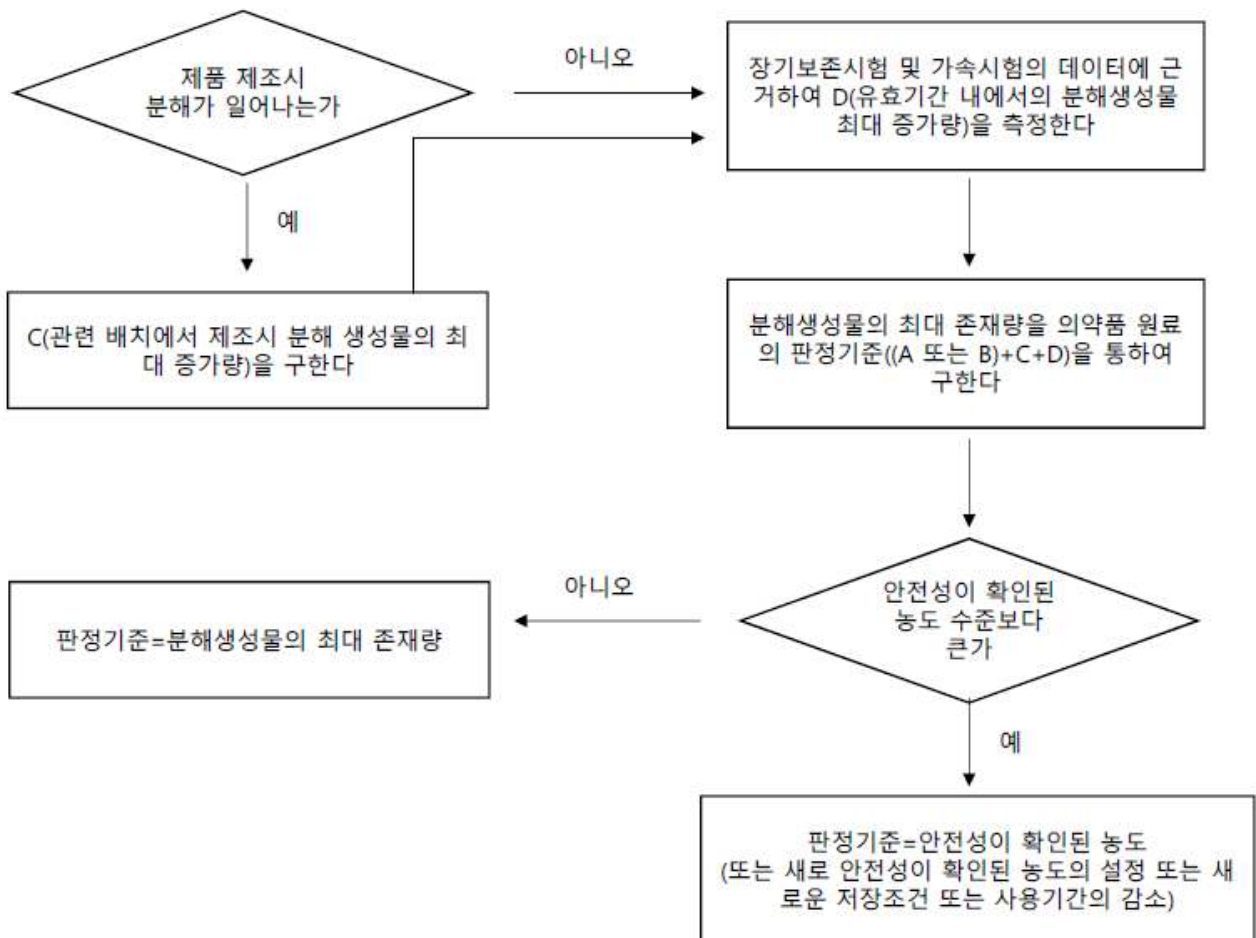
7. 첨부

판정경로도 #1 ~ #8

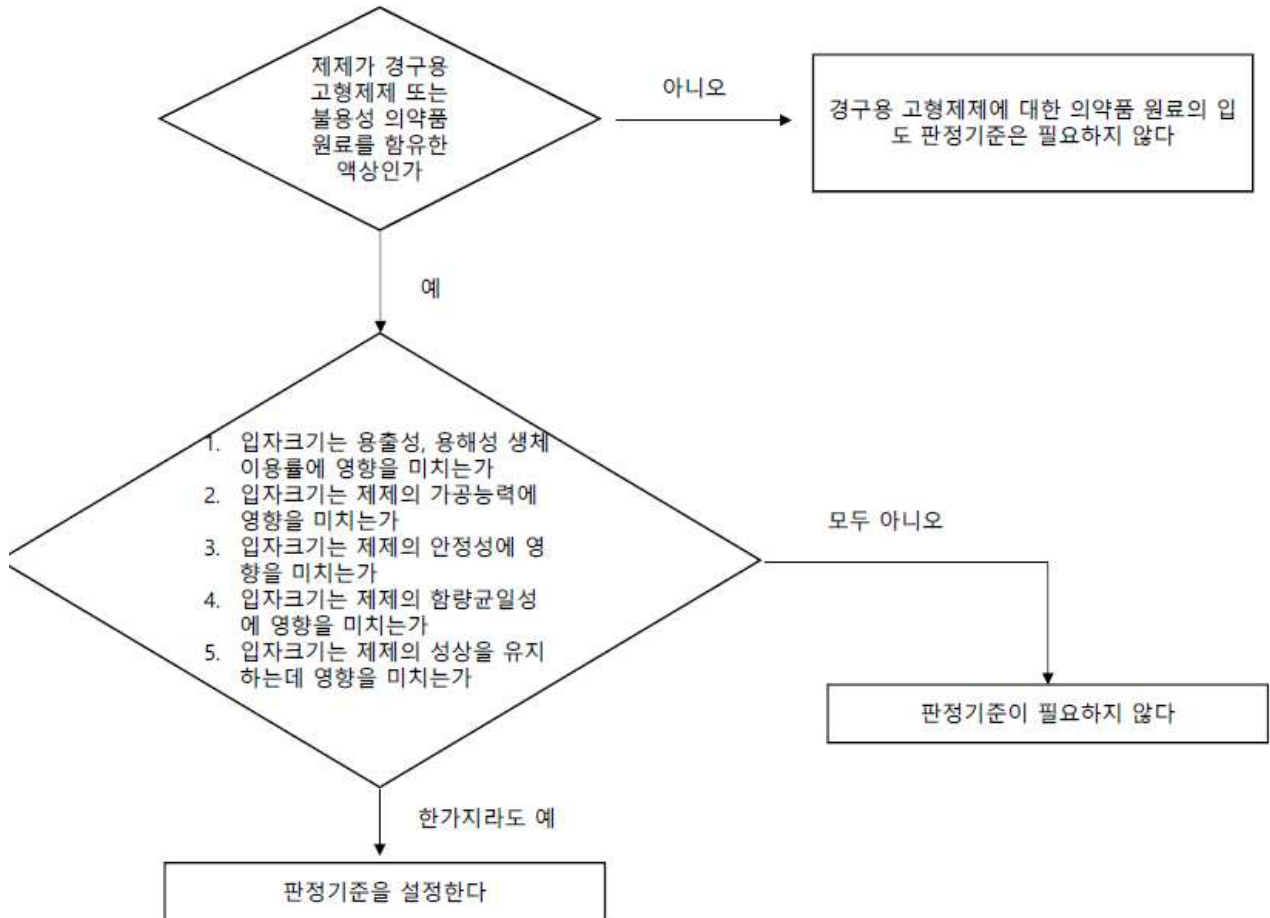
판정경로도 #1: 신물질 원료의약품 중의 지정 불순물 판정기준 설정



판정경로도 #2: 신물질 완제의약품 중의 분해생성물 판정기준 설정



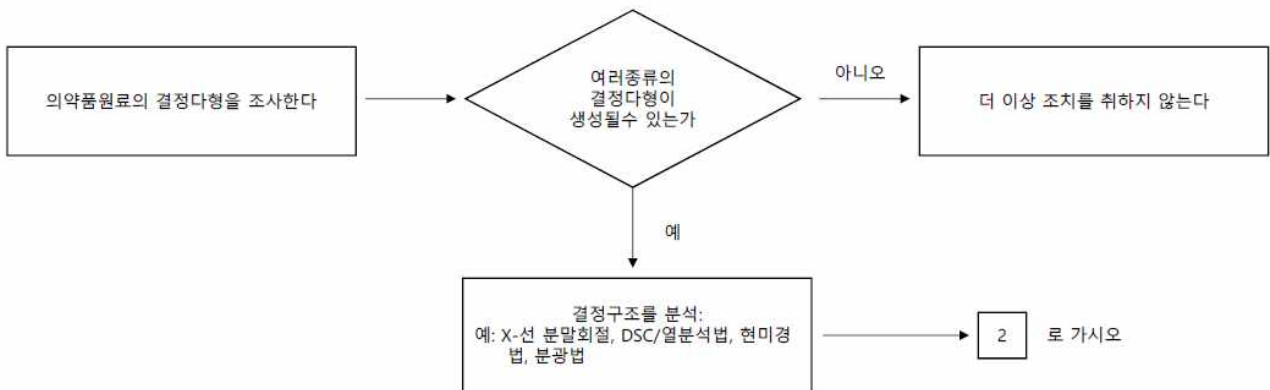
판정경로도 #3: 원료의약품 입자도 분포 판정기준 설정



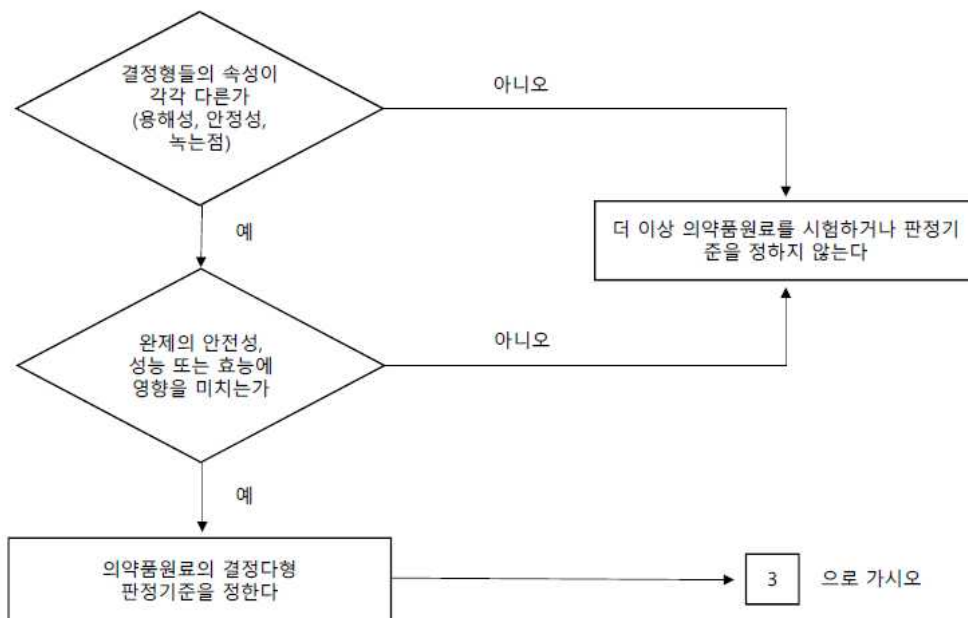
판정경로도 #4: 원료의약품 및 완제의약품의 결정다형 판정기준 설정 필요성 조사

원료의약품

1



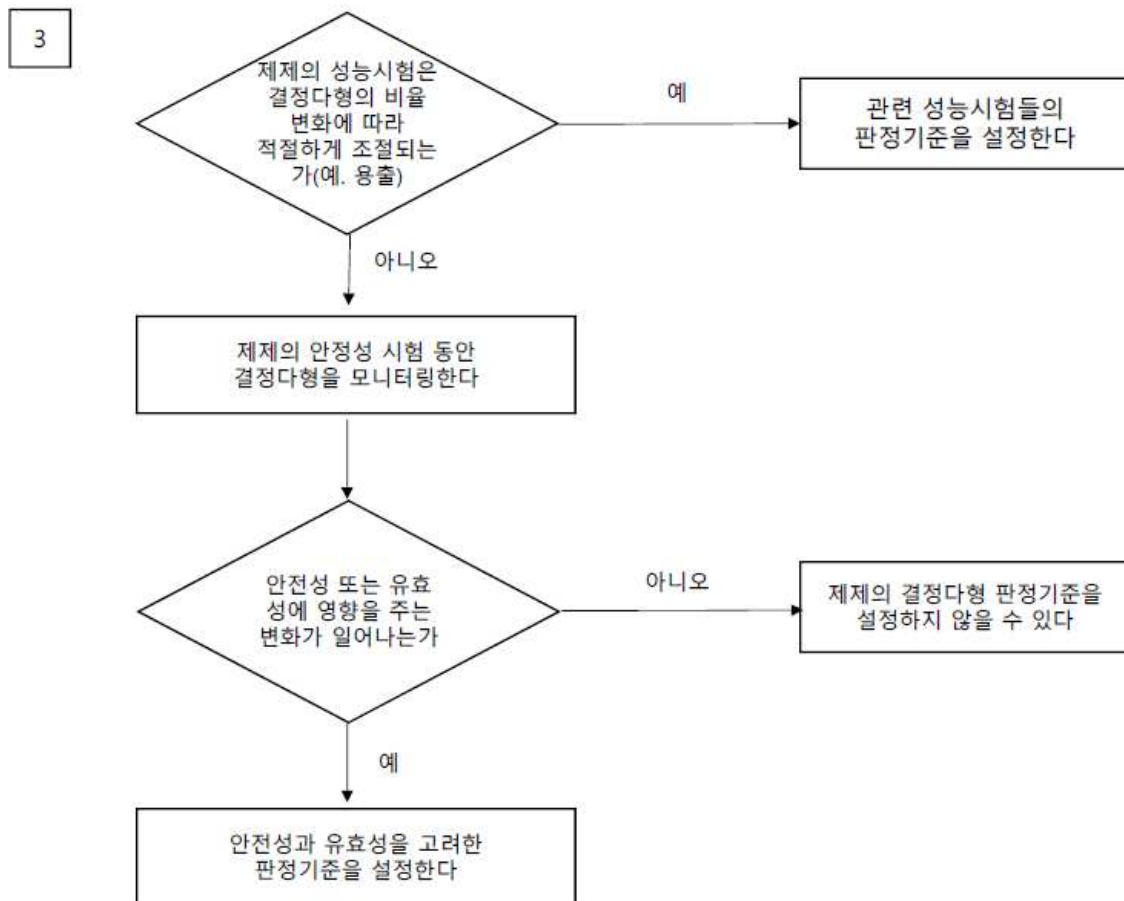
2



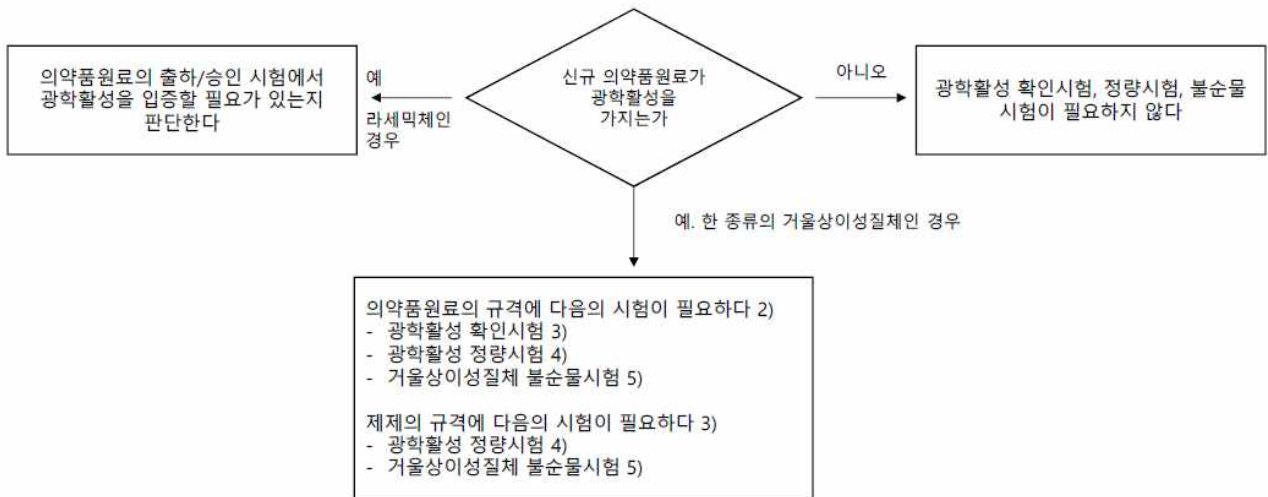
판정경로도 #4: 원료의약품 및 완제의약품의 결정다형 판정기준 설정 필요성 조사

완제의약품 - 경구용 고형제제 또는 불용성 원료의약품을 함유한 액제

N.B.: 원료의약품에 함유된 결정다형을 기술적으로 측정할 수 있는 경우에만 다음 단계를 따른다.

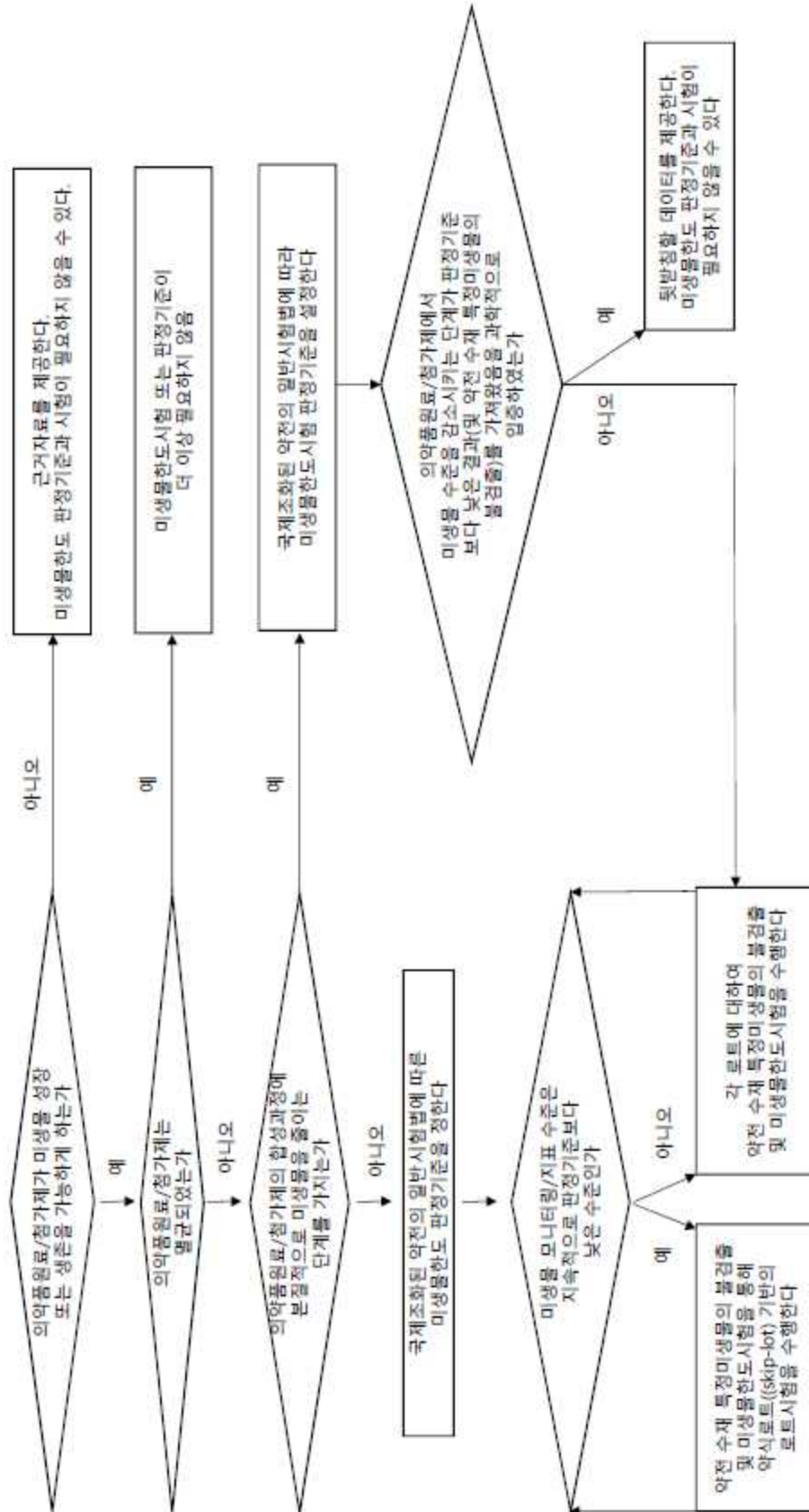


판정경로도 #5: 카이랄 신물질 원료의약품 및 이를 함유하는 완제의약품의 확인, 함량, 거울상이성질체 불순물 시험항목 설정



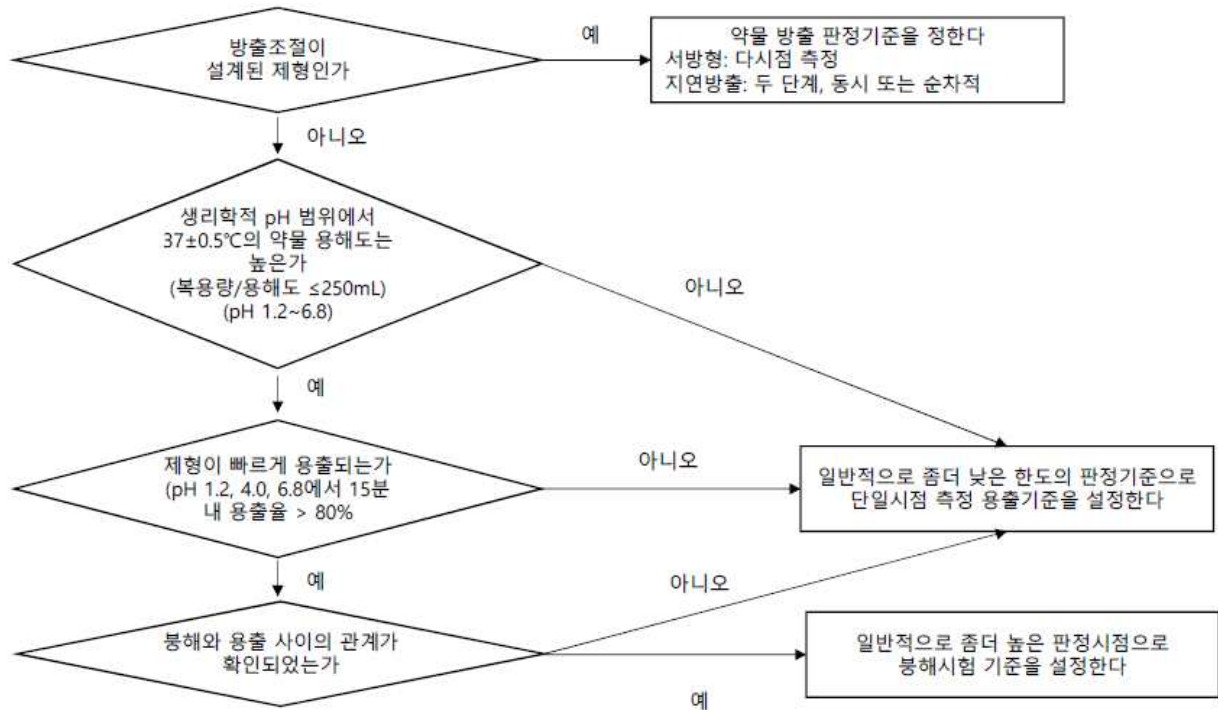
- 1 천연에서 유래한 카이랄 성분들은 본 가이드라인에서 다루지 않는다.
- 2 원료의약품 합성과정 및 합성과정에서 사용된 원자재로부터 유래한 다른 불순물들과 같이, 카이랄 품질관리는 연구개발 과정에서 타당성이 입증된 적절한 출발물질 또는 중간체를 적용함으로써 관리할 수 있다.
- 3 카이랄 확인시험 대신 카이랄 정량시험 또는 거울상이성질체 불순물 시험을 설정할 수 있다.
- 4 카이랄 정량시험 대신 반대편 거울상이성질체 시험항목과 함께 비카이랄 정량시험을 설정할 수 있다.
- 5 원료의약품의 반대편 거울상이성질체의 수준은 카이랄 정량시험 자료 또는 별도의 시험방법을 통해 구할 수 있다.
- 6 완제의약품 제조공정 및 완제의약품의 보관 동안 라세미화가 유의적으로 진행되지 않는다면 완제의약품의 입체특이적 시험항목은 필요하지 않을 수 있다.

판정경로도 #6: 원료의약품 및 첨가제의 미생물학적 품질 특성

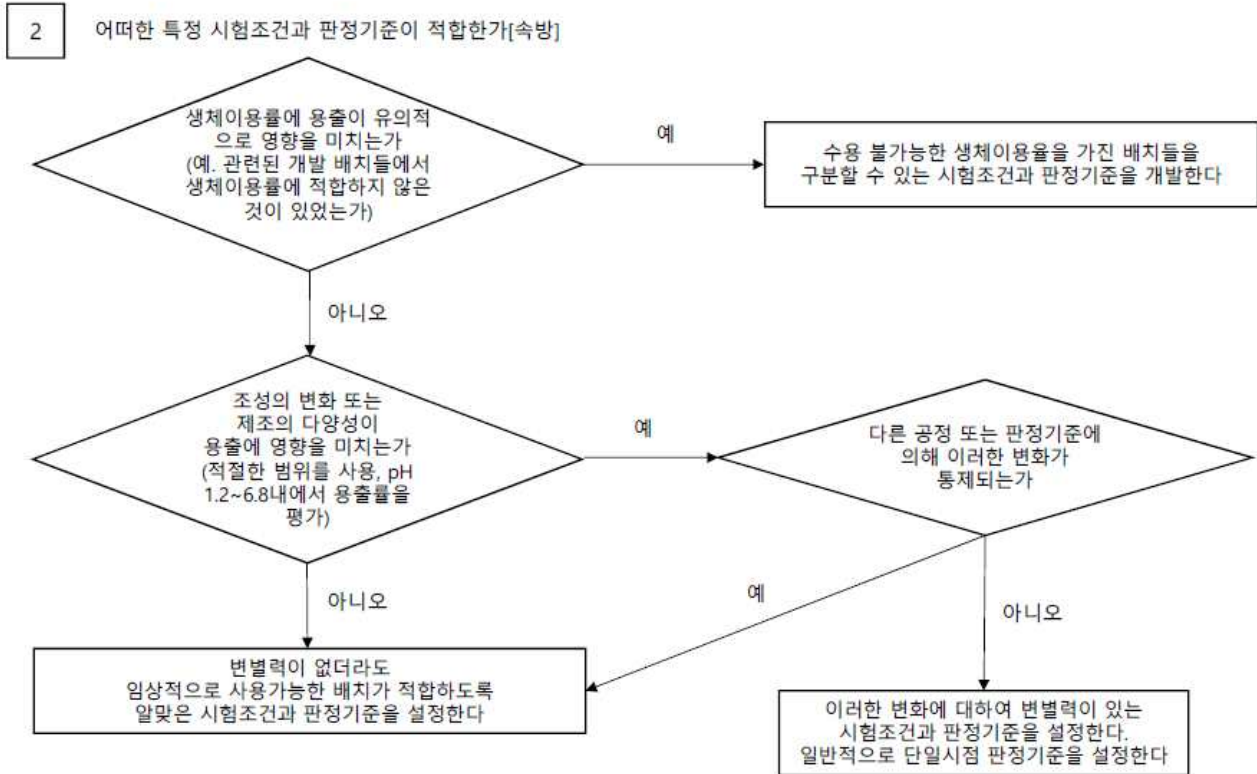


판정경로도 #7: 완제의약품 용출 판정기준 설정

1 어떠한 종류의 약물 방출 판정기준이 적합한가

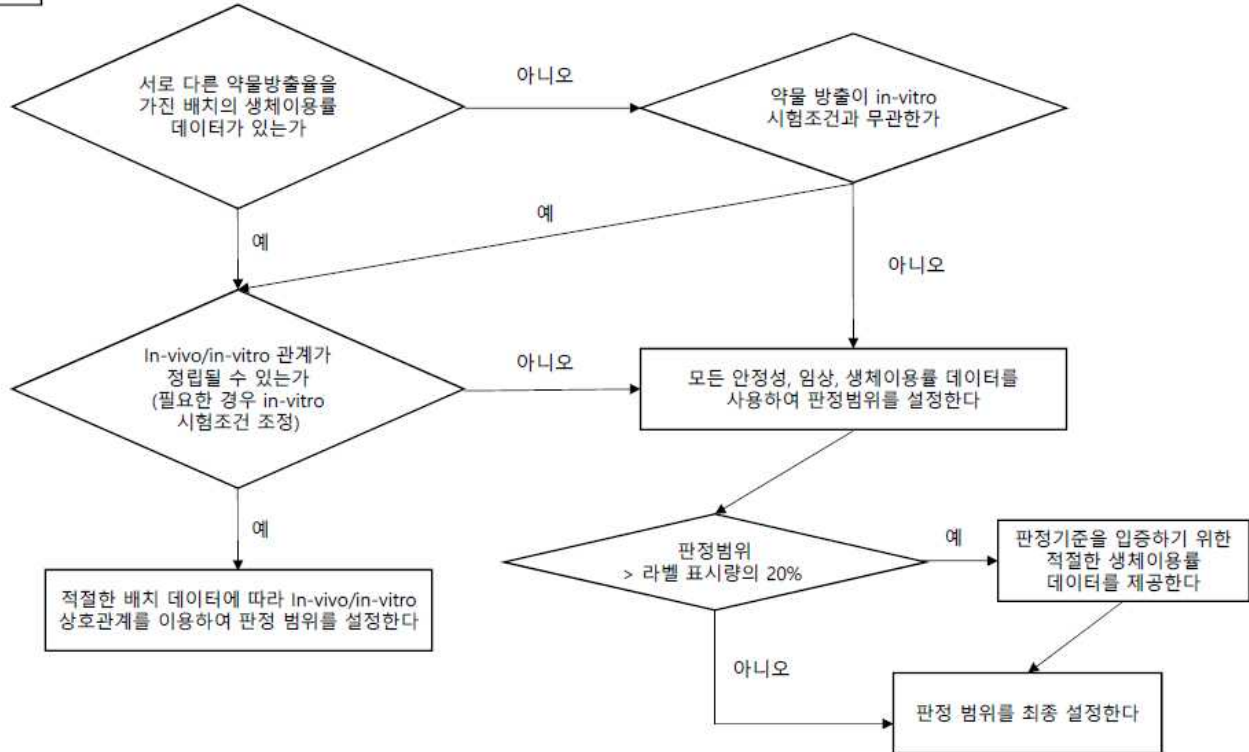


판정경로도 #7: 완제의약품 용출 판정기준 설정

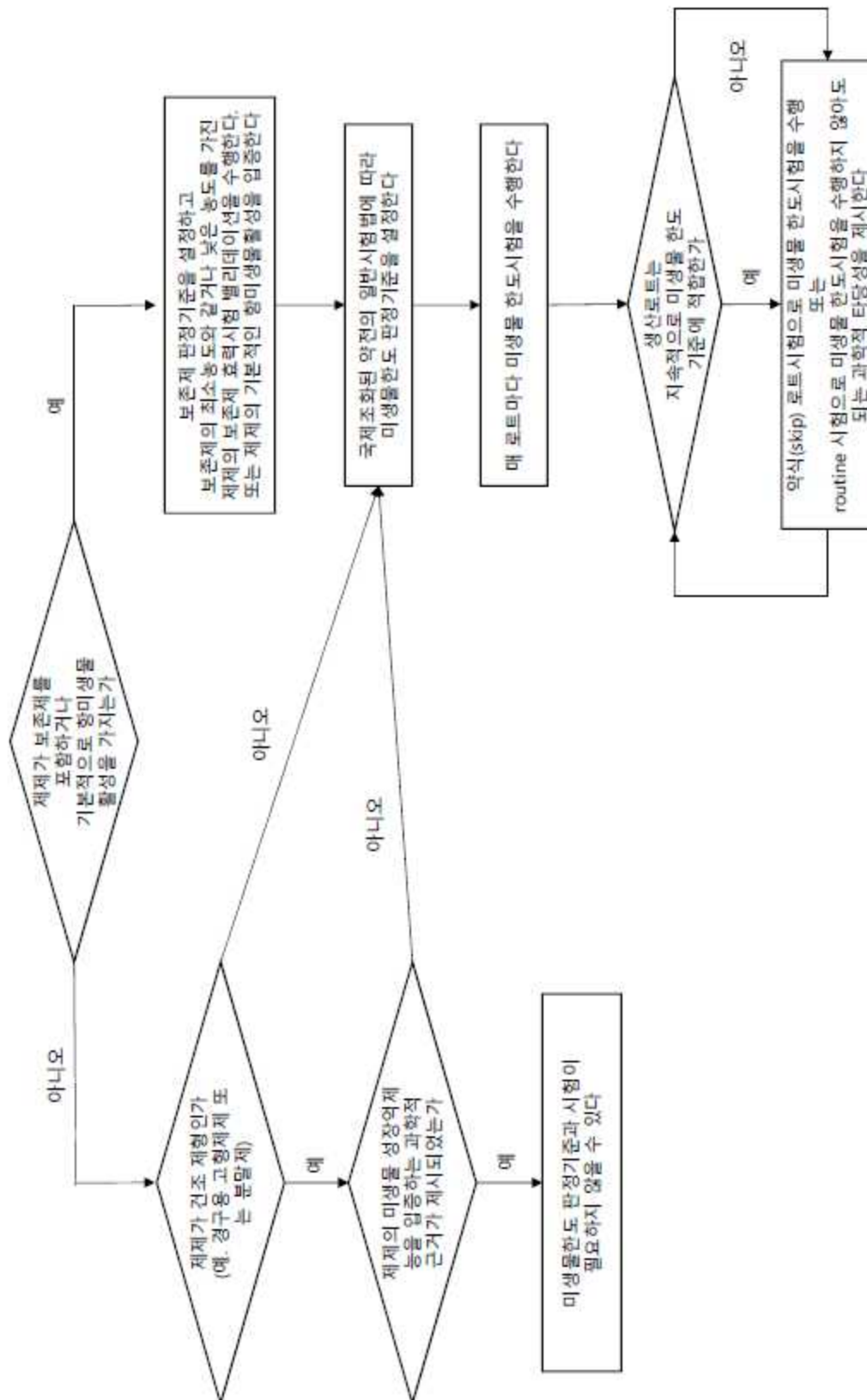


판정경로도 #7: 완제의약품 용출 판정기준 설정

3 어떠한 판정범위가 적절한가[서방성]



판정경로도 #8: 비무균 완제의약품의 미생물학적 특성



“신약 규격설정 가이드라인[민원인 안내서]”

발행일 2020년 9월

발행인 이 동 희

편집위원장 서 경 원

편집위원 오일웅, 송영미, 강진욱, 이희진, 김정현, 구민지,
유지혜, 김현지

발행처 식품의약품안전평가원 의약품심사부 첨단 의약품 품질심사과
