

폐흡입제 품질 가이드라인 [민원인 안내서]

2021. 3.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

의약품심사부

지침·안내서 제·개정 점검표

명칭

폐흡입제 품질 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.

2021 년 3 월 일

담당자
확 인(부서장)

김 미 정

이 안내서는 폐에 적용하는 흡입제의 제제 개발 및 규격 설정 시 고려할 품질자료에 대해 알기 쉽게 설명하거나 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 2021년 3월 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성 되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

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

본 가이드라인에 대해 궁금하신 사항이나 의견이 있을 경우 식품의약품안전평가원 의약품심사부 의약품규격과로 문의하시기 바랍니다.

- 전화 : 043-719-2997
- 팩스 : 043-719-2950

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	B1-2016-2-017	2016.12.	제정
2	안내서-0221-02	2018. 6.	원료의약품의 미생물학적 품질관리를 위한 고려사항 삽입, 충전 최소량 명칭변경 등
3	안내서-0221-03	2021. 3.	흡입제 종류 명칭을 대한민국약전과 통일

목 차

1. 개요	1
1.1. 적용 범위	1
1.2. 용어 정의	2
2. 원료의약품의 규격 설정 시 고려사항	4
3. 완제의약품의 제제 개발 시 고려사항	4
3.1. 물리적 특성 (CTD 3.2.P.2.1.1 및 3.2.P.2.1.2)	7
3.2. 충전 최소량(허용한계) 설정근거 (CTD 3.2.P.2.2.2)	7
3.3. 추출물/침출물 (CTD 3.2.P.2.4)	7
3.4. 용기 사용기간 중 전달용량 균일성 및 유효입자량(CTD 3.2.P.2.4)	8
3.5. 환자 흡기 유속범위 내 전달용량 균일성 및 유효입자량(CTD 3.2.P.2.4)	9
3.6. 스페이서/홀딩챔버 사용 시 유효입자량 (CTD 3.2.P.2.4)	9
3.7. 단일용량 유효입자량 (CTD 3.2.P.2.4)	9
3.8. 입자/액적 크기 분포 (CTD 3.2.P.2.4)	10
3.9. 분사기/마우스피스 침착 (CTD 3.2.P.2.4)	11
3.10. 약물전달률 및 총 전달약물량 (CTD 3.2.P.2.4)	11
3.11. 흔들기(Shaking) 요건 (CTD 3.2.P.2.4)	11
3.12. 용기의 최초 사전분사 (CTD 3.2.P.2.4)	11
3.13. 용기의 재사전분사 (CTD 3.2.P.2.4)	12
3.14. 세척 요건 (CTD 3.2.P.2.4)	12
3.15. 저온 하 성능 (CTD 3.2.P.2.4)	12
3.16. 온도 사이클링(Temperature Cycling) 후 성능 (CTD 3.2.P.2.4)	13
3.17. 습도의 영향 (CTD 3.2.P.2.4)	13
3.18. 완전성 (CTD 3.2.P.2.4)	14

3.19. 전달기구 개발 (CTD 3.2.P.2.4 및 3.2.R)	14
3.20. 보존제 (CTD 3.2.P.2.5)	15
3.21. 적합성 (CTD 3.2.P.2.6)	15
4. 완제의약품의 제조 관련 고려사항	15
5. 첨가제 관련 고려사항	16
5.1. 규격 설정 시 고려사항	16
5.2. 안전성 관련 고려사항	17
6. 완제의약품의 규격 설정 시 고려사항	17
6.1. 성상	19
6.2. 함량	19
6.3. 수분	19
6.4. 평균 전달용량	19
6.5. 전달용량 균일성	19
6.6. 제제균일성	20
6.7. 유효입자량	20
6.8. 누출률	21
6.9. 미생물한도	21
6.10. 무균	21
6.11. 침출물	21
6.12. 보존제	21
6.13. 총 분사 횟수	21
7. 완제의약품의 용기·마개 시스템 관련 고려사항	22

8. 완제의약품의 안정성시험 관련 고려사항	22
9. 제네릭의약품 개발 시 고려사항	23
10. 참고문헌	25
부록 1. 유효입자량 측정 장치	26

1. 개요

본 가이드라인은 국소적 또는 전신적 효과를 위하여 주성분을 폐로 전달하는 의약품(이하, 흡입제)을 그 대상으로 한다. 본 가이드라인은 시판용 흡입제에 필요한 품질 관련 사항을 제시하며, 임상시험용 의약품 개발 시에도 이러한 사항은 권장된다. 시판용 흡입제의 품질은 의약품 허가를 위한 임상시험(pivotal clinical trial) 또는 생물학적동등성시험 (이하, 허가용 임상시험 등)에 사용한 완제의약품 및 원료의약품 배치의 품질 특성 분석을 통해 확보할 필요가 있다.

본 가이드라인에서 제시하는 사항은 흡입제의 제제 처방 및 전달기구 (delivery device)의 특성에 따라 유연하게 변경하여 적용할 수 있으며, 이 경우 타당한 입증자료를 함께 제출한다.

본 가이드라인은 유연물질, 공정 밸리데이션, 안정성시험, 기준설정 및 시험 방법 등의 품질 관련 사항과 안전성·유효성 관련 사항은 다루지 않는다.

1.1. 적용 범위

본 가이드라인은 합성 또는 반(半)합성 원료의약품을 주성분으로 하는 흡입제로서, 정량흡입제, 흡입분말제 및 흡입액제를 대상으로 한다. 액상흡입마취제는 제외한다. 흡입제의 종류는 [표 1]을 참조한다.

[표 1] 전달기구 형태에 따른 흡입제 종류

구분		정의
정량흡입제 (metered dose inhaler, MDI)	흡입에어로솔제 (pressurized metered dose inhaler, pMDI)	가압 전달기구에 하나 이상의 추진제를 함유하는 흡입제
	비가압 정량흡입제 (non-pressurized metered dose inhaler, non-pMDI)	수용액, 현탁액 또는 유탁액을 함유하는 휴대 가능한 흡입제로, 1 회 또는 다수의 비가압적 분사를 통해 1회 투여량을 전달
흡입분말제 (dry powder inhaler, DPI)	기구정량 흡입분말제 (dry powder inhaler, device-metered)	저장소의 분말이 전달기구에 의해 개별 분사량으로 나누어지는 흡입제
	사전정량 흡입분말제 (dry powder inhaler, pre-metered)	일반적으로 캡슐이나 블리스터 포장을 통해 분사량이 사전에 나누어져 있는 흡입제
흡입액제 (product for nebulization)		네블라이저(연무기)를 이용하여 액상 의약품 을 연무형태로 분무, 투여하는 흡입제

1.2. 용어 정의

본 가이드라인에 사용하는 용어의 정의는 다음과 같다.

- 1) 흡입제(inhalation product) : 원료의약품을 적당한 부형제에 녹이거나 분산시켜 증기상, 미세입자상 또는 에어로솔상으로 호흡기에 적용하는 제제(필요한 경우, 전달기구 포함)로서, 국소 또는 전신 작용하는 제제를 말한다.
- 2) 정량흡입제(metered dose inhaler, MDI) : 에어로솔 형태로 일정량의 약물을 분사하여 흡입하도록 만든 제제이다.
- 3) 흡입분말제(dry powder inhaler, DPI) : 일정량의 가루를 흡입하도록 만든 제제이다.
- 4) 전달기구(delivery device) : 기도 부위로 약물전달 역할을 하는 용기·마개 시스템의 구성요소 총합이다. 그 종류는 [표 1]을 참조한다.

- 5) 용기·마개 시스템(container closure system) : 제형을 보관 및 보호하기 위한 포장 구성요소의 총합을 말한다. 용기·마개 시스템이 약물전달 역할을 수행할 수도 있다.
- 6) 네불라이저(nebulizer) : 액체를 지속적으로 연무형태로 분사하여 흡입하도록 하는 기구를 말한다.
- 7) 스페이서(spacer) : 분사된 약물을 일정공간에 두고 지속적으로 흡입할 수 있도록 만든 정량흡입기의 보조기구를 말한다.
- 8) 정량(metered dose) : 전달기구의 계량 챔버에 포함된 원료의약품의 양을 말한다.
- 9) 분사(actuation) : 기계적 또는 호흡을 통한 1 회 작동으로 약물 전달기구로부터 약물이 방출되는 것을 말한다. '분무'라고도 한다.
- 10) 전달용량(delivered dose) : 기구로부터 방출되어 환자에게 투여되는 단위용량당 원료의약품의 양
- 11) 유효입자량(fine particle mass) : 일반적으로 1 회 분사 또는 투여 시 흡입되어 폐에 침투할 수 있는 입자크기(약 5 μm 이하)의 원료의약품 양을 말한다. 미세입자질량이라고도 한다.
- 12) 추출물(extractables) : 가혹조건에서 용기·마개 시스템으로부터 추출될 수 있는 물질을 말한다.
- 13) 침출물(leachables) : 정상적인 보관 및 사용 조건에서 용기·마개 시스템으로부터 제제로 침출될 수 있는 물질을 말한다.
- 14) 기하표준편차(geometric standard deviation, GSD) : $(D_{84.13\%} / D_{15.87\%})^{1/2}$ 식을 사용하여 특정 단계입경(cut-off diameter) 미만의 누적 질량 백분율에 대한 단계입경(cut-off diameter)의 플롯(plot)으로부터 유도되는 값을 말한다.
- 15) 공기역학질량평균입경(mass median aerodynamic diameter, MMAD) : 특정 입자와 종말침강속도(terminal settling velocity)가 동일한 단위밀도의 구형지름을 말한다. 50.00 %에서 결정된 지름을 사용하여 특정 단계입자경(cut-off diameter) 미만의 누적 질량 백분율에 대한 단계입자경(cut-off diameter)의 플롯으로부터 유도된다.

2. 원료의약품의 규격 설정 시 고려사항

흡입제에 사용하는 원료의약품은 입자크기 관리가 필요하다. 일정한 입자도 분포를 확보하기 위하여 입자도 시험을 설정하되, 허용기준은 일정 입자크기 범위에서 전체 입자의 백분율(%)로 나타내고, 여러 시점(중간값, 상한값, 하한값)에서 입자크기 기준을 제시한다. 허용기준은 입자도의 실측치 및 편차에 근거하여 설정하되, 의약품의 사용 목적과 임상시험 등에 사용한 배치의 입자도 분포를 함께 고려한다. 시험방법은 레이저회절법 등 검증된 시험법을 사용한다.

공정능력 및 안정성시험 자료를 통해 허용기준이 적절하게 설정되었는지 확인한다.

완제의약품을 제조, 보관, 사용하는 동안 원료의약품이 용액상태로 존재하는 경우에는 입자도 시험을 설정할 필요가 없다. 또한 완제의약품 제조공정 중 입자크기를 조절하는 경우에는 그 타당성을 증명하고, 공정 중 시험(in-process control)으로 관리할 수 있다.

또한 미생물학적 품질관리를 고려해야 하되, 정기적으로 미생물학적 품질관리 시험을 실시하지 않을 경우 타당한 근거자료를 제출한다.

3. 완제의약품의 제제 개발 시 고려사항

제제개발 연구를 통해 흡입제의 제형, 처방, 제조공정, 용기·마개 시스템, 미생물학적 특성을 확립하고, 사용지침 및 제품 성능의 적절성을 확보한다.

제제개발 시험은 배치 간 변동성을 고려하여, 일반적으로 2 개 이상의 배치를 이용하여 시험한다. 주성분 분량(strength)이 한 가지이고 용기·마개 시스템이 한 가지인 경우, 2 개 배치를 이용하여 시험을 실시한다. 용기·마개 시스템이 전달기구 역할도 하는 경우, 용기·마개 시스템 2 개 이상 배치를 사용하여 제제 전달과

관련한 시험을 실시한다. 주성분 분량(strength)이 복수이고, 용기 충전량이 여러 가지인 경우, 브래케팅 디자인 또는 매트릭스 디자인을 사용하여 시험 검체수를 줄일 수 있다. 다만, 이에 대한 타당한 근거자료를 함께 제출한다.

규격 설정에 대한 충분한 근거자료 제출 및 타당성을 입증하고, 성능 특성과 관련한 시험항목 중 일부 항목(예: 사전분사(Priming) 및 소진시험(testing to exhaustion))을 매 배치마다 시험하지 않는 경우에는 성능을 보장하기 위한 적절한 연구를 수행하여 근거자료로 제출한다. 임상시험 등에 사용된 모든 배치를 시험할 필요는 없으나, 설정한 규격의 타당성 입증에 위하여 허가용 임상시험 등에 사용된 배치의 특성을 충분히 분석하도록 한다.

제제개발 연구에서 흡입제의 특성 분석을 위한 일반적인 시험항목은 [표 2]와 같다. 모든 종류의 흡입제에 대하여 전 시험항목을 일괄적으로 적용할 필요는 없다. [표 2]에서 제시하는 바와 같이 흡입제의 종류에 따라 적절한 시험을 실시하고, 흡입제 사용지침에 따라 적절한 개발 시험을 추가로 실시하도록 한다 (예: 흡입분말제의 흔들기 시험(shaking test)). 전달기구의 작동 특성에 따라 완제의약품 성능과 관련하여 추가 시험이 필요할 수 있다.

흡입제의 특성에 따라, 본 가이드라인에서 제시하는 시험을 실시할 수 없거나, 다른 방법으로 대체해야 하는 경우 타당한 근거자료를 함께 제출한다.

제네릭의약품 개발 시 제제개발 연구 등에서 고려해야 할 사항은 “9. 제네릭의약품 개발 시 고려사항”을 참조한다.

[표 2] 흡입제의 제제개발 시험

시험항목	정량 흡입제		흡입분말제		흡입액제	
	가압 정량	비가압 정량	기구 정량	사전 정량	단일 투여	다회투 여
3.1. 물리적 특성	O*	O*	O	O	O*	O*
3.2. 용기 충전 최소량(허용한계) 설정근거	O	O	O	O	O	O
3.3. 추출물/침출물	O	O			O	O
3.4. 용기 사용기간 중 전달용량 균일성 및 유효입자량	O	O	O	O		
3.5. 환자 흡기 유속 범위 내 전달용량 균일성 및 유효입자량			O	O		
3.6. 스페이서/홀딩챔버 사용 시 유효입자량	O					
3.7. 단일용량 유효입자량	O	O	O	O		
3.8. 입자/액적 크기 분포	O	O	O	O	O	O
3.9. 분사기/마우스피스 침착	O	O	O	O		
3.10. 약물전달률 및 총 전달약물량					O	O
3.11. 흔들기(shaking) 요건	O*	O*			O*	O*
3.12/3.13. 용기의 최초 사전분사/재사전분사	O	O				
3.14. 세척 요건	O	O	O	O		
3.15. 저온 하 성능	O					
3.16. 온도 사이클링(temperature cycling) 후 성능	O	O				
3.17. 습도의 영향	O		O	O		
3.18. 완전성	O	O	O	O		
3.19. 전달기구 개발	O	O	O	O	O	O
3.20. 보존제		O**			O**	O**
3.21. 적합성					O	O

* 현탁액의 경우

** 보존제가 있는 경우

3.1. 물리적 특성 (CTD 3.2.P.2.1.1 및 3.2.P.2.1.2)

원료의약품 또는 첨가제의 용해도, 크기, 형태, 밀도, 요철도(rugosity), 전하 및 결정성과 같은 물리적 특성은 완제의약품의 균질성(homogeneity) 및 재현성(reproducibility)에 영향을 줄 수 있다. 따라서 의약품 성능에 영향을 줄 수 있는 원료의약품과 첨가제의 물리적 특성에 대한 연구를 개발 단계에서 실시한다.

원료의약품 또는 첨가제에 전처리 공정(예: 미분화)이 있는 경우, 이러한 공정이 물리적 특성에 어떠한 영향을 주는지 함께 평가한다.

3.2. 충전 최소량(허용한계)¹⁾ 설정근거 (CTD 3.2.P.2.2.2)

정량흡입제 및 기구정량 흡입분말제의 경우, 첨부문서에 기재된 분사횟수를 충분하게 제공할 수 있도록, 충전 최소량(허용한계)에 대한 시험을 실시한다. 마지막 투여분이 완제의약품 규격 중 전달용량 균일성(delivered dose uniformity)시험 및 유효입자량시험의 기준에 적합하여야 한다.

사전정량 흡입분말제 및 흡입액제의 경우, 전달용량 균일성 및 유효입자량과 관련하여 충전부피 또는 충전량 허용한계에 대한 타당성을 입증한다.

3.3. 추출물/침출물 (CTD 3.2.P.2.4)

저장기간 동안 제형과 접촉하는 용기·마개(예: 밸브)의 재질이 대한민국약전을 포함한 식약처장이 인정하는 공정서(이하, 공정서)에 수재되지 않은 플라스틱과 고무인 경우, 추출양상을 확인하기 위한 시험을 실시한다. 시험 디자인에 대한 세부사항(예: 사용 용매, 온도, 저장시간) 및 설정근거를 시험결과와 함께 제출한다. 추출물이 제제 중 침출물로 존재하는지 여부를 의약품 사용기간 종료시점 또는 평형상태 도달시점 중 더 빠른 시점에서 평가한다. 침출양상은 공정서에 수재된 플라스틱과 고무의 용기·마개 재질에 대해서도 평가한다.

1) 첨부문서에 기재된 분사 횟수, 전달량, 총 분량에 대한 원료의약품 농도, 정량 부피 등을 고려하여 설정하여야 하며, 보관기간 동안의 추진체 누출량, 사전분사 횟수 등도 함께 고려하여야 함.

침출물로 예상되는 성분에 대해서 화학구조를 확인(identification)하고, 충분히 입증된 안전역(safety threshold)에서 안전성 평가를 실시한다. CTD 제4부(안전성) 자료를 상호 참조하여 기재한다.

성분의 종류 및 검출수준에 따라, 완제의약품의 규격 중 침출물의 기준 및 시험방법 설정을 고려할 수 있다. 추출물과 침출물 프로파일 간의 상관관계가 입증되면 추출물의 기준 및 시험방법을 통해 침출물을 관리할 수 있다. 또한, 침출물의 양과 용기·마개 구성성분 또는 원자재에서의 양이 상관관계가 입증되면 구성성분 또는 원자재에서의 관리를 통해 침출물을 관리할 수 있다. 침출물의 종류 및 검출수준이 안전성을 우려할 수준이 아니라면, 침출물의 정기적 관리는 필요하지 않다.

3.4. 용기 사용기간 중 전달용량 균일성 및 유효입자량(CTD 3.2.P.2.4)

최초 투여(사용 전 사전분사가 필요한 경우 사전분사 후)부터 마지막 투여까지 용기의 사용기간 동안 일회 또는 다회 분사에 대한 최소 전달용량과 유효입자량이 균일한지 시험한다. 첨부문서에 기재된 최소 투여간격과 보관방향 및 세척조건에 따라 보관된 의약품으로 시험한다. 일반적으로 용기의 처음, 중간, 마지막 시점에서 채취한 최소 10회 투여분에 대하여 시험을 실시한다.

채취한 검체는 완제의약품의 전달용량 균일성시험 및 유효입자량시험 기준에 적합하여야 하며, 적합하지 않은 결과에 대해서는 고찰자료를 함께 제출한다.

첨부문서에서 정하는 마지막 투여량과 실제 용기 소진량에 대하여 전달용량 균일성 및 유효입자량 시험을 실시하며, 가능하다면 테일오프(tail-off) 프로파일에 대한 정보를 제공한다. 2 개의 배치에서 각각 최소 3 개의 용기에 대하여 시험한다. 투여 횟수를 초과하여 사용할 수 없도록 잠금장치가 있는 용기의 경우 해당 시험을 생략할 수 있다.

3.5 환자 흡기 유속범위 내 전달용량 균일성 및 유효입자량(CTD 3.2.P.2.4)

의약품을 사용하는 환자군이 전달기구를 사용할 때의 유속범위에서 동일 부피에 대한 최소 전달용량과 유효입자량이 균일한지 입증하기 위한 시험을 실시한다. 유속범위는 동일 전달기구를 사용한 임상연구 또는 보고된 자료에 근거하여 설정하고, 유속범위의 최소(예: 10분위), 중간, 최대(예: 90분위) 유속에서 시험을 실시한다.

최소 유속에서의 전달 용량이 적합하지 않은 등의 문제가 발견되면 제품 성능에 미치는 유속의 영향에 대한 정보가 의·약사 등 전문가에게 제시되어야 한다.

3.6 스페이서/홀딩챔버 사용 시 유효입자량(CTD 3.2.P.2.4)

스페이서 또는 홀딩챔버를 사용하는 흡입제의 경우, 스페이서 또는 홀딩챔버 사용에 따라 유효입자량이 달라지는지 평가한다. 사용지침에 스페이서 또는 홀딩챔버 사용 중 세척방법이 기재된 경우, 사용지침에 따라 스페이서 또는 홀딩챔버를 세척하고, 세척 전·후 유효입자량시험을 실시한다. 환자가 스페이서 또는 홀딩챔버를 사용할 때의 행위를 모방하여 유효입자량 시험방법을 변경할 수 있다.

유효입자량이 달라지는 경우, 동일 스페이서 또는 홀딩챔버를 이용한 임상 자료를 통해 임상적 관련성을 평가한다.

3.7 단일용량 유효입자량(CTD 3.2.P.2.4)

최소 권장용량에 대한 유효입자량을 측정한다. 기준 및 시험방법에 설정한 유효입자량시험의 검체량이 최소 권장용량보다 많은 경우, 해당 검체량과 최소 권장용량에서 각각 시험한 결과가 동등함을 입증한다. 입증하지 않은 경우 및 시험결과가 동등하지 않은 경우 타당한 근거자료를 제출한다.

단일용량 유효입자량은 기준 및 시험방법 중 유효입자량 시험방법으로 측정하며, 검체량을 줄여 시험해야 하는 경우에 한하여 시험방법을 변경할 수 있다. 분석 전에 단계(Stage)를 풀링(pooling)하는 것은 허용할 수 있다. 이때 풀링 단계(Stage) 선정에 대하여 타당성을 입증한다. 분석법의 민감도 때문에 해당 시험을 실시할 수 없는 경우, 이를 입증할 수 있는 자료를 제출한다.

시험방법을 변경하는 경우, 동일 배치를 이용하여 변경 전후 시험방법으로 각각 시험하여 결과를 비교하고, 결과에 차이가 있는 경우 유의성 평가를 실시한다.

3.8 입자/액적 크기 분포(CTD 3.2.P.2.4)

실생산을 대표하는 배치 및 허가용 임상시험 등에 사용한 배치에 대하여 각 단계(Stage)에서의 입자크기 분포에 대한 자료를 제출한다.

다단계 임팩터 또는 임핀저를 사용하여 방출용량 백분율 등을 확인할 때, 전달용량 변화를 확인하기 어려운 경우가 있어, 각 단계(Stage)에서의 약물질량과 그 단계(Stage) 미만까지의 누적질량을 측정한다. 일반적으로 표시된 단계입경(cut-off diameter)보다 작은 입자의 누적백분율과 단계입경(cut-off diameter)에 대한 그래프로 제출한다. 그래프가 단봉형 로그정규분포인 경우, 이를 토대로 공기역학질량평균지름(mass median aerodynamic diameter, MMAD)과 기하표준편차(geometric standard deviation, GSD)를 산출할 수 있다. 이 때 질량평형 보정(mass balance reconciliation)도 고려한다.

주성분 분량(strength)이 여러 가지인 제제의 경우, 유효입자량 및 기타 크기의 비례를 고려한다(예: 임팩터의 입구에 침착하는 질량).

흡입액제의 경우, 레이저회절법 등의 시험방법으로 액적크기 분포를 확인할 수 있다.

3.9 분사기/마우스피스 침착(CTD 3.2.P.2.4)

분사기 또는 마우스피스에 침착되는 약물의 양을 측정하고, 가능하면, 벨브 또는 전달기구 밖으로 방출되는 표시량 입증에 사용하는 보정계수와 일치하는지 확인한다.

3.10 약물전달률 및 총 전달약물량(CTD 3.2.P.2.4)

허가용 임상시험 등에 사용한 배치의 약물전달률과 총 전달약물량(예: 환자에게 전달되는 총 약물량)에 대한 결과를 제출하여, 전달 프로파일을 평가할 수 있도록 한다. 호흡 재현장치(breath simulator)와 같이 검증된 시험방법을 사용한다. 에어로솔은 임상시험에 사용된 네블라이저 시스템 및 조건에서 에어로솔을 생성한다.

3.11 흔들기(Shaking) 요건(CTD 3.2.P.2.4)

투약 전에 흔들어서 사용하는 의약품의 경우, 사용지침에 기재된 흔들는 방법이 적절한지 확인하는 시험을 한다. 전달용량 균일성 시험을 실시하여, 과도하게 흔들었을 때 거품이 생기거나 잘못된 용량이 분무될 가능성을 확인한다.

3.12 용기의 최초 사전분사(Initial priming)(CTD 3.2.P.2.4)

사용지침에 따라 의약품을 처음 투여하기 전에 사전분사(priming)가 필요한 경우, 권장하는 사전분사 횟수의 적절성을 입증하는 시험을 실시한다. 보관방법에 따른 영향을 평가하기 위하여 시험을 실시하기 전에 용기를 여러 방향으로 보관한다. 이때 보관기간 및 그 설정근거를 제출한다.

투여량이 완제의약품 규격에 설정한 전달용량 균일성시험 기준에 적합할 때까지의 사전분사 횟수를 측정한다.

사전분사에 대한 지침이 의·약사 등 전문가와 소비자에게 제시되어야 한다.

3.13 용기의 재사전분사(Re-priming)(CTD 3.2.P.2.4)

최초 사전분사(Initial priming) 후부터 재사전분사(Re-priming) 전까지 의약품을 사용하지 않고 보관할 수 있는 기간과 필요한 재사전분사 횟수의 적절성을 입증하는 시험을 실시한다.

보관방향에 따른 영향을 평가하기 위하여 시험하기 전에 용기를 여러 방향으로 보관한다. 미사용기간 입증을 위하여 여러 시점에서 시험한다. 투여량이 완제의약품 규격에 설정한 전달용량 균일성시험의 기준에 적합할 때까지의 재사전분사 횟수를 측정한다.

보관방향을 포함하여 재사전분사에 대한 지침이 의·약사 등 전문가와 소비자에게 제시되어야 한다.

3.14 세척 요건(CTD 3.2.P.2.4)

권장 세척지침(방법 및 빈도 포함)의 적절성 입증을 위하여 전달용량 균일성 및 유효입자량 또는 액적크기분포 자료를 제출한다. 사용지침에 따른 사전분사, 투여간격, 투여방법에 따라 환자가 일반적으로 사용하는 조건 하에서 시험을 실시한다.

3.15 저온 하 성능(CTD 3.2.P.2.4)

의약품을 저온에서 보관하였을 때 의약품 성능에 미치는 영향을 평가하는 시험을 실시한다. 0 °C 미만의 온도에서 용기를 최소 3시간 동안 다양한 방향으로 보관하고 즉시 시험에 사용한다.

투여량이 완제의약품 규격 중 전달용량 균일성시험과 유효입자량시험의 기준에 적합할 때까지의 사전분사 횟수를 측정한다. 시험결과가 사용지침에서 제시하는 분사횟수를 초과하는 등 의약품 성능이 적합하지 않은 경우, 적합한

성능을 회복할 때까지 용기를 적정 온도로 상승시킬 수 있는 방법과 그 시간을 확인하기 위한 추가 시험을 실시한다.

저온에서의 사용지침이 의·약사 등 전문가와 소비자에게 제시되어야 한다. 본 시험을 실시하지 않은 경우, 용기 온도를 상승시키는 방법 및 시간에 대한 정보를 제시하고, 저온에 대한 내성이 없는 흡입제의 경우, 대체하는 방법이 충분히 입증되어야 한다.

3.16 온도 사이클링(Temperature Cycling) 후 성능(CTD 3.2.P.2.4)

온도 사이클링이 의약품 성능에 미치는 영향을 확인하는 시험을 실시한다. 용기는 다양한 방향으로 보관하며, 권장 저장조건과 0 °C 미만의 온도를 번갈아가며 보관한다. 현탁액의 경우, 권장 저장조건과 고온(예: 40 °C)을 번갈아가며 보관하며, 저온에서의 사이클링 시험을 함께 수행할 수 있다. 저장시간은 각 조건에서 최소 24 시간 이상이어야 하며, 용기를 각 조건에서 최소 5 회 이상 보관한다.

용기에 결함이 있는지 시각적으로 검사하고, 누출률, 중량 손실, 전달용량 균일성, 유효입자량, 유연물질, 수분함량과 같은 시험을 실시한다. 최초 결과와 차이가 있는 경우에는 그 유의성을 평가한다.

3.17 습도의 영향(CTD 3.2.P.2.4)

개발단계에서 주위 습도가 의약품 성능에 미치는 영향을 평가한다. 캡슐을 사용하는 사전정량 의약품의 경우, 다양한 습도 조건 하에서 캡슐의 메짐섬(brittleness)에 대해 특별히 주의를 기울인다.

3.18 완전성(CTD 3.2.P.2.4)

환자가 의약품을 사용하는 조건을 재현하여 의약품 성능을 시험한다. 사용 지침에 명시된 사용간격을 고려하여 사용시점에서의 전달기구 작동에 대한 사항을 포함하고, 사용하는 동안 전달기구의 휴대나 떨어뜨림 등의 재현 및 잠금장치의 완전성을 고려하여 시험한다.

배송 또는 사용 시의 진동을 고려하여, 분말 혼합물의 경우 진동 안정성 시험을 실시한다. 전달용량 또는 유효입자량에 유의한 변화가 있는 경우에는 제품의 안전성 및 효능 측면에서 충분한 논의가 있어야 한다.

3.19 전달기구 개발(CTD 3.2.P.2.4 및 3.2.R)

전달기구의 개발에 대한 사항을 기술한다. 의약품 개발 과정에서 전달기구의 설계 변경(예: 성분 재질의 변경) 또는 제조공정 변경(예: 단일 캐비티 금형에서 복수의 캐비티 금형으로 확장)이 의약품의 성능(예: 전달용량, 유효입자량 등)에 미치는 영향을 고찰한다. 임상시험 등에서 프로토타입의 전달기구를 사용한 경우, 시판용 의약품의 프로토타입과의 동등성을 입증하는 적절한 자료를 제출한다.

기구정량 흡입분말제의 경우, 비의도적으로 다회 분사되어 환자가 연속적으로 흡입하는 것을 방지하기 위한 안전장치에 대하여 입증한다.

호흡 작동식 전달기구의 경우, 모든 대상 환자군이 전달기구를 작동할 수 있는지 입증한다. 환자 핸들링(patient handling) 연구에서 임상프로그램의 일환으로 평가하며, 전달기구 개발 과정에서 작동기전의 특성 분석이 이루어져야 한다.

기구정량 흡입분말제의 경우, 분사 횟수를 환자가 인지할 수 있도록 각 기구에 계수기 또는 충전량 표시기를 설치한다. 다른 종류의 다회 투여 의약품에도 투여량 표시기를 설치하는 것을 권장한다.

3.20 보존제(CTD 3.2.P.2.5)

항산화 또는 항균활성을 목적으로 보존제가 함유된 의약품의 경우, 보존력 시험 등 타당성 입증에 위한 시험을 실시한다.

3.21 적합성(CTD 3.2.P.2.6)

희석하여 투여하는 의약품의 경우, 의약품 첨부문서의 희석범위에 대하여 모든 희석제를 이용하여 적합성(compatibility)을 입증한다. 오래된 검체를 대상으로 시험하는 것이 바람직하며, 의약품의 희석 후 사용기간을 충분히 포함하는 기간 동안 시험을 실시한다. 첨부문서 중 다른 의약품과 함께 복용하도록 명시되어 있는 경우, 해당 의약품뿐만 아니라 함께 복용하는 의약품에 대해서도 적합성을 입증한다.

침전물, pH, 액적크기 분포, 분무율(output rate) 및 총 약물분무량(total drug output)에 대하여 시험하며, 원 의약품과의 차이에 대한 유의성 평가를 한다.

4. 완제의약품의 제조 관련 고려사항

완제의약품 처방(formulation)에 원료의약품의 농도, 충전량 및 목표전달량을 포함하여 작성한다.

완제의약품 제조공정은 주성분 분량(strength) 별, 용기·마개 시스템(예: 분사 횟수) 별로 작성하며, 충전 및 포장 공정을 포함한다. 허가 후 의약품 생산 시 충전 공정을 통하여 제제의 균일성을 확보할 수 있도록 제조공정 밸리데이션을 실시한다. 또한 모든 용기에 적절한 부피 또는 질량이 충전되었는지, 마개시스템은 올바르게 적용되었는지 확인할 수 있는 공정 중 시험을 포함한다(예: 가압제품의 압착강도(crimp dimension) 및 누출시험, 흡입분말제의 블리스터 밀봉, 나선펌프(screw thread pump) 회전력 측정). 각 단위의 분사방출 기전이 있는 의약품은 이 성능을 시험하기 위한 공정 중 시험을 포함한다.

가압제품의 경우 기타 제조공정에 대한 사항과 함께 방출시험 전에 평형 상태에 도달하는 시간을 명시하고, 이에 대한 근거자료를 제출한다.

5. 첨가제 관련 고려사항

5.1 규격 설정 시 고려사항

사용하는 원료약품에 따라 약전에서 요구하는 일반적인 시험 외에 원료약품의 특성을 확인할 수 있는 적절한 시험을 규격에 추가 설정한다.

예를 들어, 흡입분말제에 사용하는 유당과 같은 첨가제는 입자도시험을 규격에 설정한다. 첨가제 또는 원료의약품을 과립으로 사용하는 경우에는 과립의 입도시험을 설정한다. 설정한 시험기준의 상한값과 하한값의 적합성(suitability)은 다단계 임팩터 또는 임핀저를 이용한 생체 외 시험을 통해 입증할 수 있으나, 허가용 임상시험 등 생체 내 시험용 완제의약품에 사용된 배치의 시험결과를 통해 기준의 적합성을 입증한다.

완제의약품 제조공정 중에 입자크기를 조절하는 경우에는 그 타당성을 증명하고, 공정 중 시험으로 관리할 수 있다.

그 외 물리적 변수는 사용한 각 원료의 등급에 대한 규격을 통해 관리할 수 있다. 그러나 완제의약품 성능과 밀접한 연관이 있으나 관리가 용이하지 않은 물리적 특성을 지닌 첨가제는 공급원(제조소)을 검증된 단일 공급자(제조원)로 제한하여 관리할 필요가 있다.

대안으로 다른 공급자(제조원)를 선정하고자 하는 경우에는 각 공급원(제조소)별 첨가제를 사용하여 제조한 완제의약품의 생체 외 시험 자료로 적합성을 입증한다. 단일 공급자(제조원)로 제한하거나, 적합성을 입증하는 경우에는 규격에 입자도시험을 제외한 다른 물리적 특성 시험은 생략할 수 있다.

또한 미생물학적 품질관리를 고려해야 하되, 정기적으로 미생물학적 품질관리 시험을 실시하지 않을 경우 타당한 근거자료를 제출한다.

5.2 안전성 관련 고려사항

첨가제가 공정서에 수재되어 있어 해당 각조 규격에 따라 시험하며, 흡입제에 사용한 예가 있으면 동일 투여경로에 대하여 일반적으로 사용하는 상용량에 대해서는 첨가제 자체에 대한 별도의 안전성 자료를 제출하지 않아도 된다. 흡입제에 사용한 예가 없는 경우에는, 새로운 투여경로에 대한 안전성을 입증한다.

공정서에 수재되지 않은 첨가제는 흡입 투여경로에 대하여 안전성을 입증하고, 특히 순도 기준 및 시험방법은 안전성 시험에 사용한 배치의 시험결과에 근거하여 설정한다.

6. 완제의약품의 규격 설정 시 고려사항

본 항은 흡입제에 특이적으로 설정하는 규격을 기술하고 있다. 의약품 규격에 일반적으로 설정하는 확인시험, 분해산물, pH 등을 다루고 있지 않으나, 흡입제의 규격에 포함하여야 하며, 이들 규격 설정에 대해서는 다른 지침을 참조한다.

일반적으로 흡입제의 규격에 설정하는 시험 항목은 [표 3]의 “완제의약품의 규격시험”과 같다. 모든 종류의 흡입제에 대하여 전 시험 항목을 일괄적으로 설정할 필요는 없으며, [표 3]에서 제시하는 바와 같이 흡입제의 종류에 따라 적절한 시험을 설정한다.

각 시험의 허용기준은 의약품의 사용목적과 임상시험 등의 생체 내 시험에 사용한 배치의 실측치 및 편차를 고려하여 설정한다. 이와 함께 공정 능력과 안정성 자료도 고려한다. 규격 설정방법 및 안정성시험에 관한 사항은 모든 제형에 적용 가능한 다른 지침을 참조하도록 한다.

[표 3] 완제의약품의 규격시험

완제의약품 규격시험	정량흡입제		흡입분말제		흡입액제	
	가압 정량	비가압 정량	장치 정량	사전 정량	일회 투여	다회 투여
6.1. 정상	○	○	○	○	○	○
6.2. 함량	○	○	○	○	○	○
6.3. 수분	○		○	○		
6.4. 평균전달용량 ²⁾ (Mean delivered dose)	○	○	○	○		
6.5. 전달용량 균일성 ³⁾ (Delivered dose uniformity)	○	○	○	○		
6.6. 제제균일성 (Uniformity of dosage units)					○	
6.7. 유효입자량	○	○	○	○	○*	○*
6.8. 누출률	○					
6.9. 미생물한도	○	○	○	○	○***	○
6.10. 무균					○**	
6.11. 침출물	○	○			○	○
6.12. 보존제		○***			○***	○***
6.13. 총 분사횟수	○	○	○			

* 현탁액의 경우

** 무균제품인 경우

*** 보존제가 있는 경우

2) 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 [별표 13] 제제학적 시험항목의 단위분무량시험 또는 단위분무당함량시험에 해당함.

3) 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 [별표 13] 제제학적 시험항목의 질량(용량)편차 또는 실용량시험, 제제균일성시험에 해당함.

6.1 성상

외형적 특성과 형상을 「대한민국약전」 및 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」의 기재방식에 따라 색, 형상 및 제형에 대하여 순서대로 기재하되, 전달 기구를 포함하여 기재한다.

6.2 함량

다회 투여용 의약품은 가능한 단위질량 또는 단위부피에 대한 원료의약품의 함량을 측정하고, 일회 투여용 의약품은 단위투여 당 함량으로 한다.

함량기준은 의약품에 일반적으로 적용하는 기준을 따른다.

6.3 수분

수분 함량의 허용기준은 안정성시험 결과를 근거로 설정한다. 의약품 사용기간 동안 시험결과가 안정적이거나, 수분함량의 변화가 다른 변수에 영향을 주지 않는 경우 규격에서 생략할 수 있다. 이 때 “기준 설정근거”항에 타당성을 충분히 설명한다.

6.4 평균 전달용량

전달용량 균일성시험 결과의 평균값을 “단위투여 당(per dose)”에서 “단위 분사 당(per actuation)”으로 변환할 수 있도록 보정하여 계산함으로써 일회 분사 시 원료의약품의 양을 측정할 수 있다. 표시량에 대하여 $\pm 15\%$ 의 기준을 적용한다.

6.5 전달용량 균일성

공정서의 시험방법 또는 검증(밸리데이션)된 시험방법에 따라 전달용량 균일성 시험을 실시한다. 적용기준은 공정서와 일치하여야 하나, 기구 내(intra-device), 기구 간(inter-device) 변동성을 시험할 수 있도록 조정할 수 있다.

액제의 경우, 전달용량 함량균일성시험 대신 단위분사 당 질량균일성시험을 실시할 수 있다. 이에 대한 타당한 근거를 함께 제시한다.

6.6 제제균일성

사용지침에 따라 용기로부터 채취한 검체를 이용하여 함량균일성시험을 실시한다. 공정서의 요건을 고려하여 허용기준에 대한 설정 근거자료를 제출한다.

액제의 경우, 함량균일성시험 대신 단위분사 당 질량균일성시험을 실시할 수 있다. 이에 대한 타당한 근거를 함께 제시한다.

6.7 유효입자량

검증된 다단계 임팩터나 임핀저를 이용하여 유효입자량시험을 실시하거나, 검증된 다른 시험방법으로 시험한다. 일반적으로 5 μm 미만의 입자크기 분포에 상응하여 풀링(pooling)된 단계(Stage)의 결과에 근거하여 상한 및 하한 기준을 설정할 수 있다. 다른 기준을 설정할 수 있으나, 타당한 근거자료를 제출한다. 방출량의 백분율 또는 다른 파생 변수 보다는 약물 질량으로 보고한다. 유효 입자량만으로 치료용량의 입자크기 분포의 특성을 대변할 수 없는 경우 단계(Stage)군에서 설정한 기준 또는 공기역학질량평균입경(MMAD) 또는 기하표준 편차(GSD) 기준을 추가 설정할 수 있다. 의약품의 치료계수와의 관련성 여부에 따라 5 μm 이상의 입자크기 분포에 대한 관리가 필요할 수 있다.

임상시험 등과 같은 생체 내 시험에 사용한 배치의 유효입자량 시험 결과에 근거하여 기준의 적합성을 입증하여야 하며, 기준은 단위분사 당 또는 단위투여당으로 설정한다.

6.8 누출률

누출률에 대한 기준 및 시험방법을 설정한다.

6.9 미생물한도

공정서의 일반시험법에 따라 미생물한도시험을 실시한다. 해당 시험을 생략하는 경우 그 근거를 “기준 설정근거”항에 기재한다.

6.10 무균

공정서의 일반시험법에 따라 무균시험을 실시한다.

6.11 침출물

“3. 완제의약품의 제제 개발 시 고려사항” 중 “3.3. 추출물/침출물”을 참조하여 실시한 제제개발 시험 결과 및 안전성 평가 결과에 따라, 침출물의 종류 및 검출수준에 대한 관리가 필요하다면 침출물에 대한 기준 및 시험방법을 설정한다.

6.12 보존제

항산화 또는 항균활성을 목적으로 보존제가 사용되는 경우, 사용된 보존제에 대하여 확인 및 함량시험을 실시한다. 보존제에 대한 시험은 안정성시험 기간 동안에도 실시하는 것을 권장한다.

6.13 총 분사횟수

용기 당 총 분사횟수가 첨부문서 중 총 분사횟수 이상임을 입증한다.

7. 완제의약품의 용기·마개 시스템 관련 고려사항

용기·마개 시스템의 확인시험 및 크기 등의 일반적인 규격시험 외에, 가능하다면 전달기구의 약물전달 재현성을 확인할 수 있는 시험을 규격에 추가 설정한다. 흡입에어로솔제의 경우, 개별 분사의 사출 질량과 분사기 구멍의 길이 및 지름과 같은 시험을 규격에 설정한다.

모든 용기·마개 시스템의 재질을 CTD 3.2.P.7. 및 신청서의 제조방법에 제시하여야 하며, 사용목적과 관련하여 공정서 등의 적절한 규격에 적합하여야 한다.

코팅된 금속용기(canister) 또는 밸브의 경우, 코팅 공정에서 사용하는 코팅재의 전체 성분 및 공정 중 관리를 포함한 제조방법에 관한 자료를 제출한다.

공정서에 수재되어 있지 않은 성분의 경우, 사용된 수지(resin) 및 포함되어 있는 부가물에 대하여 기술한다.

8. 완제의약품의 안정성시험 관련 고려사항

흡입제의 완제의약품 규격에 설정되어 있는 시험항목 중 안정성 지표 시험에 대하여 안정성시험을 실시한다. 가능하다면 질량 손실도 함께 시험한다.

흡입에어로솔제와 같이 보관 방향이 의약품 성능에 영향을 줄 것으로 예상되는 경우, 보관 방향의 영향을 평가하기 위하여 다양한 방향으로 용기를 보관하여 시험한다. 방향 별로 시험자료를 각각 제출한다.

흡입분말제 등의 의약품을 빛 또는 습기로부터 보호하기 위하여 호일 등으로 포장하는 경우, 포장을 제거한 이후의 사용기간을 안정성시험을 통해 확립한다. 사용기간 만료 시점에 임박한 의약품의 보호용 포장을 제거하여 완제의약품의 규격에 따라 시험을 실시한다. 예를 들어, 사용지침에 따라 의약품을 보호용

포장을 제거한 후 3 개월 안에 사용하여야 한다면, 사용기간 만료 3 개월 전에 의약품의 보호용 포장을 제거한 후 사용기간 만료 시점에 시험을 실시한다.

보호용 포장을 제거한 후의 의약품 사용에 관한 정보가 소비자에게 제공되어야 한다.

9. 제네릭의약품 개발 시 고려사항

제네릭의약품은 신약 또는 공고대조약 (이하, 대조약)에 대한 동등성을 입증하여야 한다. 대조약과의 동등성 입증에 필요한 요건은 ‘폐흡입제 동등성 입증 가이드라인(식약처, 2015)’을 참조한다. 제네릭의약품은 다음의 생체 외 시험을 통해 대조약과의 적합성(compatibility)을 입증한다.

개발하고자 하는 제네릭의약품이 흡입에어로솔제 또는 흡입분말제나 정량 흡입액제라면, 생체 외 비교자료로써 다단계 임팩터 또는 임핀저를 이용하여 제네릭의약품과 대조약의 각 단계(Stage)별 입자크기 분포 자료를 제출한다. 유속의존성이 높은 의약품이라면 일정 범위의 유속에 대하여 시험한다. 또한 전달용량도 비교한다.

흡입액제의 경우, 레이저 회절법과 같이 검증된 방법을 사용하여 제네릭의약품의 액적크기 분포 일체를 대조약과 비교해야 한다. 또한 분무율 및 총 약물분무량을 비교한다. 가능하면, 임상시험에 사용한 네블라이저 시스템 및 시험조건에서 에어로솔을 생성한다. 분무용 액제의 제네릭의약품은 대조약과 원료약품의 조성 및 분량이 동일한 경우 비교자료가 면제될 수 있다. 그러나 분무용 현탁액은 단계(Stage)별 입자크기 분포를 비교한다.

분석방법의 일반적인 변동성을 넘는 편차가 발생하는 경우, 이 편차가 침착 또는 흡수 특성에 영향을 주지 않음을 입증할 수 있는 근거를 함께 제출한다.

임상시험 등에 사용한 배치에 대하여 자료가 제한적이거나, 없는 경우에는 “3. 완제의약품 제제 개발 시 고려사항”과 “5. 첨가제 관련 고려사항” 중 다음의 사항을 주의한다.

추출물/침출물

포장 재질이 적합한 경우, 제네릭의약품과 대조약의 추출물 및 침출물 프로파일 비교를 통해 안전성 평가를 실시할 수 있다.

환자 흡기 유속 범위 내 전달용량 균일성 및 유효입자량

임상시험을 실시하지 않았다면, 시험에 사용한 유속 범위에 대하여 타당성을 제시한다.

입자/액적 크기 분포

임상시험을 실시하지 않았다면, 제조크기, 흡입제제 및 기구의 제조방법 등 실생산 공정을 대변할 수 있는 배치의 시험결과와 생체 외 동등성 입증에 사용한 배치의 결과를 비교한다.

약물전달률 및 총 전달 약물

임상시험을 실시하지 않았다면, 실생산 공정을 대변할 수 있는 배치의 시험결과와 생체 외 동등성 입증에 사용한 배치의 결과를 비교한다.

공정서 수재 첨가제

임상시험을 실시하지 않았다면, 흡입분말제의 운반체의 형상과 입자도 분포와 같은 관련 시험의 한도를 생체 외 동등성 입증에 사용한 배치의 결과에 근거하여 설정한다.

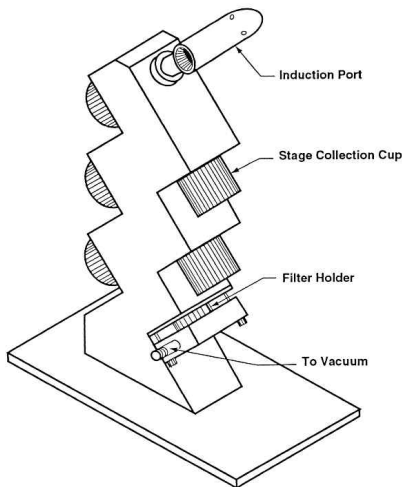
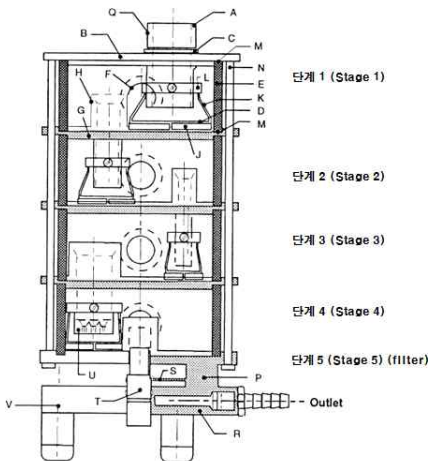
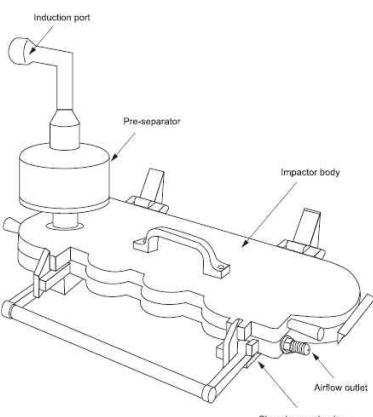
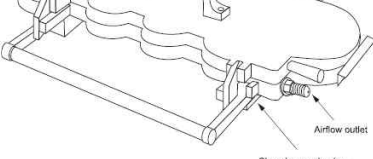
10. 참고문헌

1. Guideline on the pharmaceutical quality of inhalation and nasal products (European Medicines Agency, EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr, 21. June, 2006)
2. 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식품의약품안전처고시 제2017-77호(2017.9.29.))
3. 폐흡입제 동등성 입증 가이드라인 (식품의약품안전처, 2015.10.)
4. 대한민국약전 제11개정 (식품의약품안전처고시 제2018-16호(2018.3.8.))
5. U.S. Pharmacopoeia 41, Physical Tests and Determinations <601> Inhalation and Nasal Drug Products (U.S. Pharmacopoeia Convention, 2018)
6. EUROPEAN PHARMACOPOEIA 9.5, 2.9.18. Preparations for inhalation: aerodynamic assessment of fine particles (European Directorate for the Quality of Medicines, 2018)
7. Pulmonary drug delivery advances and challenges. ISBN 978-1-118-79954-3 (Ali Nokhodchi, Gary P. Martin, John Wiley & Sons, Ltd, 29 May 2015)
8. Handbook of non-invasive drug delivery systems. ISBN 978-0-8155-2025-2 (V. Kulkarni, Elsevier, 07 Dec 2009)
9. Duke Astma, Allergy & Airway center (<https://aaac.duhs.duke.edu>)
10. Copley Scientific (<http://www.copleyscientific.com>)
11. Patient (<http://patient.info/health/inhalers-for-asthma-including-inhaled-steroids>)

부록 1. 유효입자량 측정 장치

유효입자량 측정 시 일반적으로 사용할 수 있는 측정장치는 다음과 같으며, 구체적인 시험방법은 해당 약전을 참조한다.

측정 장치 명		제제 형태	장비구분	
			미국 약전	유럽 약전
글래스 임핀저 (Glass impinger)		흡입액제 흡입에어로솔제 흡입분말제	-	A
안데르센 캐스케이드 (S-Stage, Non-Viable) 임팩터 (Andersen (8-Stage Non-Viable) Cascade Impactor (without pre-separator))		흡입에어로솔제	1	D
안데르센 캐스케이드 (S-Stage, Non-Viable) 임팩터 (Andersen (8-Stage Non-Viable) Cascade Impactor (with pre-separator))		흡입분말제	3	D

<p>마플-밀러 임팩터 (Marple-Miller Impactor)</p>		<p>흡입분말제</p>	<p>2</p>	<p>-</p>
<p>다단계 액체 임핀저 (Multistage Liquid Impinger)</p>		<p>흡입에어로솔제 흡입분말제</p>	<p>4</p>	<p>C</p>
<p>차세대 임팩터 (Next Generation Impactor (with pre-separator))</p>		<p>흡입분말제</p>	<p>5</p>	<p>E</p>
<p>차세대 임팩터 (Next Generation Impactor (without pre-separator))</p>		<p>흡입에어로솔제</p>	<p>6</p>	<p>E</p>

“폐흡입제 품질 가이드라인”

발 행 일 2021월 3월

발 행 인 이 동 회

편집위원장 서 경 원

편집위원 (의약품심사부 의약품규격과)

김 미 정, 우 선 욱, 김 영 립, 강 현 경, 강 나 루, 서 재 욱,
하 성 진, 김 우 성, 정 수 양, 김 지 은, 박 혜 진, 박 초 룡

발 행 처 식품의약품안전평가원 의약품심사부 의약품규격과
