

## 경구용 속방성 성형제품의 허가 후 변경사항을 다루는 SUPAC-IR에 대한 검토

사홍기<sup>†</sup> · 박상애\* · 윤미옥\* · 강신정\*

대구가톨릭대학교 약학대학, \*식품의약품안전청 의약품평가부  
(2003년 12월 23일 접수 · 2004년 1월 13일 승인)

### Scrutiny Made to SUPAC-IR Dealing with Postapproval Changes in Immediate Release Solid Oral Dosage Forms

Hongkee Sah<sup>†</sup>, Sang-Ae Park\*, Mi-Ok Yun\* and Shin-Jung Kang\*

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

\*Korea Food & Drug Administration, 5 Nokbun-Dong, Eunpyung-Ku, Seoul 122-704, Korea

(Received December 23, 2003 · Accepted January 13, 2004)

**ABSTRACT**—The objective of this study was to provide a better understanding of SUPAC-IR and its application in handling postapproval changes to immediate release solid oral dosage forms. Originally, SUPAC-IR was aimed at reducing the regulatory burden of the industry when they were making postapproval changes, but still at maintaining the formulation quality and performance of a drug product. The postapproval changes that were covered under SUPAC-IR included variations in the components and composition of formulation, the site of manufacturing, batch size, manufacturing equipment, and manufacturing process. The guidance defined levels of changes, based on the likelihood of risk occurrence and potential impact of postapproval changes upon the safety and efficacy of a drug product. It suggested what a type of filing report should be submitted to the FDA for each level of change. Chemistry, manufacturing, and control tests to be executed were also recommended for each change level. The important tests specified in the guidance included batch release, stability, *in vitro* dissolution, and *in vivo* bioequivalence tests. However, there have been strong demands on revising the current SUPAC-IR in order to resolve some issues and to improve its usefulness in evaluating postapproval changes to immediate release solid oral dosage forms. In particular, the rigorous requirement of case C dissolution test and the definition of batch size were challenged by both academia and the industry. A revision work was in progress to reflect these inputs and to expand the utility of SUPAC-IR. As a result of these concerted efforts, an updated 2nd version of SPAC-IR would be likely to be issued very soon to the public.

**Key words**—SUPAC-IR, Postapproval changes, Immediate release, Dosage forms

1997년 11월 21일 미국에서 공포된 the Food and Drug Administration Modernization Act에 있는 섹션 506A은 제 품허가 후 발생하는 변경사항에 대한 식품의약품안전청의 일 반적인 관리지침에 대한 내용을 담고 있다.<sup>1,2)</sup> 신약허가신청 (New Drug Applications, NDAs), 제네릭일반의약품허가신청 (Abbreviated New Drug Applications, ANDAs), 또는 제네 릭항생제의약품허가신청(Abbreviated Antibiotic Drug Appli cations, AADAs)을 통하여 식품의약품안전청으로부터 허가를 획득한 제품들에게 다음과 같은 변경사항이 발생할 수 있다.

- ◎ 제제 성분과 조성(components and composition)
- ◎ 생산지(manufacturing site)

- ◎ 생산장비(manufacturing equipment)
- ◎ 생산공정(manufacturing process)
- ◎ 사양(specifications)
- ◎ 포장(package)
- ◎ 라벨(labeling)
- ◎ 유효기간(expiry date)
- ◎ 상기의 변경 사항들이 다발적으로 발생(multiple related changes)

이중에서 특히 경구용 속방성 성형제제의 성분과 조성(포 물레이션), 생산지, 생산배취 크기, 생산장비, 그리고 생산공 정을 변경하는 경우 제조사가 어떻게 대처해야 하는지에 대 한 관리지침을 담고 있는 것이 바로 SUPAC-IR(Scale-Up and Post-Approval Changes-Immediate Release)이다.<sup>3)</sup> 실제 로 지침서는 각 변경수준에 대한 정의를 내리고 있고, 각 변

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

경수준에 따라 실시하여야 할 각종 시험 종류에 대하여 설명하고 있다. 또한 각 변경수준에 따른 생체의 용출시험과 필요한 경우에 실시해야 할 인체를 대상으로 한 생물학적동등성시험에 대하여 규정하고 있으며 제품변경사항을 증명하여야 할 자료에 대하여 제시하고 있다. 그리고 변경사항을 식품의약품안전청에 보고할 때 사용하여야 할 적합한 보고양식을 추천하고 있다. SUPAC-IR 지침서의 도입 목적은 (a) 제조사가 허가받은 제품을 변경하고자 할 때 허가행정에 관련한 부담을 경감시키며; (b) 제조사가 어떻게 변경할 수 있을 것인지에 대한 유연성을 재고하고; (c) 그리고 동시에 이러한 것들을 허용하면서도 제품의 안전성, 유효성, 그리고 품질을 그대로 유지할 수 있도록 하기 위해서이다. 본문에서는 이러한 SUPAC-IR을 이해하기 위한 필요한 정보를 먼저 제시하고, 연후에 SUPAC-IR을 완전히 해석하며, 마지막으로 SUPAC-IR이 지니고 있는 문제점과 향후 개선방향을 다루고자 한다.

## 본 문

### SUPAC-IR 이해를 위한 예비정보

**속방성(Immediate Release, IR)제제의 정의**-약물방출속도를 근거로 경구용 성형제제는 속방성제제(immediate release dosage forms; 약물방출을 제어하는 첨가제나 조제기법을 사용하지 않음), 지연성제제(delayed release dosage forms; 장용성제제처럼 약물방출이 지연되는 제제), 그리고 서방성제제(extended/controlled/sustained/slow release dosage forms; 약물방출을 제어하는 첨가제나 조제기법을 사용함)로 나눌 수 있다. 미국의 경우 지연성제제와 서방성제제를 총괄하여 modified release dosage forms라는 용어를 사용하고 있으며 MR제제로 간략히 표현한다. 하지만 유럽과 일본의 경우에는 지연성제제와 서방성제제를 합쳐 지속성제제(prolonged release dosage forms)라는 표현을 주로 사용하고 있다. 요약하면, SUPAC-IR에서 의미하는 경구용 속방성 성형제제는 약물방출조절용 첨가제를 포함하지 않는 정제, 저작정, 캡셀, 그리고 연질젤라틴캡셀을 지칭하며 산제는 여기에 포함되지 않는다.

**생물약제학적 약물분류체계(Biopharmaceutics Classification System, BCS)**-미국 FDA는 2000년 8월 BCS지침서를 공표하여 약물 용해성과 투과성 정도를 아래의 기준에 따라 정의하고 있는데, 국내에서도 동일한 규정이 2002년 도입되었다.<sup>4,5)</sup> 가장 높은 약용량을 지닌 제형이 250 ml 이하의 pH 1과 7.5사이 수용성 완충용액에 녹으면 매우 잘 녹는(highly soluble, HS) 약물로 분류한다. 경구투여시 약물 투여량의

90% 이상이 장관을 투과하는 경우, 매우 잘 투과되는(highly permeable, HP) 약물로 규정한다. 또한 회전검체통법이나 패들법을 이용하고 900 ml 이하의 용출액을 사용하여 용출시험을 하였을 때 85% 이상의 약물이 30분 이내에 용출되어지면 매우 급속히 용출되는(rapidly dissolving) 제형으로 명명한다. 이러한 BCS 분류기준에 따라 약물을 다음의 4가지 군으로 나누고 있다.

- ◎ 제 1군(Class I): 높은 투과성과 높은 용해성을 지니는 약물이 제 1군에 속한다. 용출속도가 일반적으로 위내 체류시간보다 빨라, 경구 투여시 위내에서 재빨리 용출되어져 액체 형태로 변화한다. 그러므로 제제조성이 약물흡수에 끼치는 영향은 극히 미미하다. 대표적인 약물로 플루옥시틴(flouxetine), 메토프로롤(metoprolol), 아세트아미노펜(acetaminophen), 프로프라놀롤(propranolol), 그리고 라베톨롤(labetolol) 등을 들 수 있다.
- ◎ 제 2군(Class II): 높은 투과성과 낮은 용해성을 지니는 약물들이다. 용출과정이 약물흡수의 율속단계로 작용하기 때문에 생체외-내 연관성(in vitro-in vivo correlation, IVIVC)이 성립되는 경우가 많다. 제 2군에 속하는 약물의 예는 피록시캄(piroxicam), 나프록센(naproxen), 케토코나졸(ketoconazole), 카르바마제핀(carbamazepine), 그리세오폴빈(griseofulvin), 그리고 이부프로펜(ibuprofen) 등이다.
- ◎ 제 3군(Class III): 낮은 투과성과 높은 용해성을 지니는 약물이 제 3군에 속한다. 용출은 일반적으로 빨리 일어나기 때문에 약물의 장관투과속도가 약물흡수의 율속단계가 된다. 대표적인 약물로 라니티딘(ranitidine), 캄토프릴(catopril), amiloride, lisinopril, 시메티딘(cimetidine), 그리고 아테놀롤(atenolol) 등을 들 수 있다.
- ◎ 제 4군(Class IV): 낮은 투과성과 낮은 용해성을 지니는 약물들이다. 낮은 용해성으로 말미암아 제제 용출패턴의 재현성이 결여되는 경우가 흔히 존재한다. 제제 개발시 어려움이 많으므로, 적절한 제형 선택과 조제기법을 통하여 약물의 용출과 흡수를 최적화시키는 방안 모색이 요구된다. 심바스타틴(simvastatin), 푸로세미드(furosemide), 그리고 클로로치아짓(chlorothiazide) 등이 제 4군에 속한다.

BCS 규정의 중요한 핵심 중의 하나는, 좁은 치료역을 가지지 않은 제 1군 약물을 포함하는 제제들의 경우, 0.1 N-HCl 용출액을 사용한 회전검체통법이나 패들법을 통하여 30분 이내 85% 이상의 약물이 용출되면 비교용출시험만으로

**Table I—Types of Dissolution Tests Suggested in the SUPAC-IR Guidance**

용출방법	BCS 약물군	용출시험방법의 간단한 요약
Case A 용출시험	제 1군 약물(HP, HS)	회전검체통법일때는 교반속도를 100 rpm, 패들법일 때는 교반속도를 50 rpm으로 하고 0.1 N-HCl 용출액 900 ml을 사용하여 15분 이내에 약물의 85%가 용출되는지를 관측하는 시험방법.
Case B 용출시험	제 3군 약물(LP, HS)	제품허가 신청 시 설정한 용출시험방법 또는 공정서에 고시된 용출시험방법을 따라 15, 30, 45, 60 그리고 120분 때까지 용출율을 관측하거나, 또는 용출율이 정점에 도달하여 변하지 않을 때까지 용출시험을 한 후 변경전후 제품의 용출양상을 비교하는 방법.
Case C 용출시험	제 2군 약물(HP, LS)	물, 0.1 N-HCl, 그리고 pH 4.5, 6.5, 7.5 완충용액(총 5가지의 용출액)을 사용하여 여러 시점에서 용출율을 관측하여 용출양상을 비교하는 방법. 이때 용출율을 관측하는 시점은 15, 30, 45, 60 그리고 120분으로 하여 약물의 90%가 용출될 때까지 용출시험을 실시하거나, 또는 용출율이 더 이상 변화하지 않을 때까지 용출시험을 실시한다. 정당한 과학적인 사유가 있을 시에는 계면활성제를 용출액에 첨가하여 용출시험을 실시할 수 있음.

생물학적동등성시험을 대체할 수 있다는 사실이다. 이러한 BCS규정의 도입으로 (a) 약물의 용해도, 장관투과성, 그리고 용출양상에 따라 약물을 분류하고; (b) 약물개발과정의 효율성을 증진시키면서; (c) 제 1군에 속하는 약물을 포함하는 경구용 속방성 성형제제의 생물학적동등성 여부를 용출시험만으로 가능할 수 있도록 하였다.

**SUPAC-IR에서 제시하는 용출시험방법**—경구용 속방성 성형제품 허가사항에 대하여 변경이 발생하였을 때, 각 변경 수준과 BCS에 따른 약물분류에 따라, 국내규정과 다른, 3 가지 종류의 용출시험법을 제시하고 있다(Table I). 잘 살펴 보면, 제 1군과 제 3군과 같이 잘 녹는 약물을 포함하는 제품의 경우에는 한가지 용출액을 사용하도록 하고 있다. 하지만, 잘 녹지 않은 제 2군 약물을 함유하는 제품에 대하여서는 5가지 종류의 다른 용출액을 사용하여 변경 전후의 용출양상을 비교하게끔 규정되어져 있다. 즉 용출과정이 약물의 생체내 투입속도에 결정적인 영향을 미치는 제품에 대하여서는 변경전후 의약품동등성을 판단하기 위하여 보다 신중하고 엄격한 용출시험조건을 설정하는 보수적인 접근 방식을 엿볼 수 있는 것이다.

**제제간 용출양상의 유사성 판단방법**—변경전후 제품 동등성을 확증하기위하여 사용되는 대조군과 시험군의 용출양상을 유사인자( $f_2$ )에 의거하여 판단하도록 SUPAC-IR에서는 규정하고 있다. 실제로 두가지 용출양상을 비교하는 모델 비의 존식 방식으로는 차이인자(dissimilarity factor,  $f_1$ ), 유사인자(similarity factor,  $f_2$ ), 새로운 유사인자( $S_d$ ), Rescigno지표( $\xi_1, \xi_2$ ) 그리고 multivariate confidence region 방법 등을 들 수 있다. 이들 중 미국, 캐나다, 일본, 그리고 유럽을 포함하여 전세계적으로 통용되며 가장 널리 사용되는 것은 유사인자( $f_2$ )를 사용하여 용출양상의 유사성을 판단하는 방법이다. 유사인자( $f_2$ )는 아래의 공식을 통하여 산출하도록 하고 있다.

$$f_2 = 50 \log \left( \frac{100}{1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2} \right) \quad (1)$$

식 (1)에서  $n$ 은 용출율( $Q$ )을 측정할 시점 수,  $R_t$ 는 시점에서 관측한 대조약 검체 12개의 평균용출율 %, 그리고  $T_t$ 는 시점 에서 관측한 시험약 검체 12개의 평균용출율 %를 나타낸다. 유사인자( $f_2$ ) metrics의 기본 원리와 사용 시 주의하여야 할 점에 대한 체계적인 검토는 최근에 발표된 문헌에 수록되어져 있다.<sup>6)</sup>

**변경사항 보고 양식의 종류**—제조사는 허가받은 제품에 발생한 변경사항이 제품의 유효성과 안전성에 어떠한 영향이 초래되는지를 분석하여야 한다. 만약 제출하여야 할 정보사항이나 변경사항이 약물제품의 유효성과 안전성에 영향을 끼치지않는다는 것을 증명하기 위한 자료 등에 대한 정보가 없을 때에는 식품의약품안전청 심사직원에게 도움을 청하는 것이 바람직하다. 일반적으로 변경전후 제품을 대상으로 여러 실험들을 실시하여 변경전후 제품동등성이 유지되는가를 조사하여야 한다. 제네릭일반의약품인 경우에는 변경후 허가사항이 발생하였을 때에는 대조약과의 생물학적동등성 여부에 관한 시험이 필요한 경우도 있다. 그리하여, 약물속도론적인 파라미터들에 대한 통계처리로서 생물학적동등성 여부를 판단하기도 하지만, 안정성/유효기간과 같은 다른 성상이 동일하게 유지되는가를 판단하는 시험을 이용하기도 한다.

제조사가 변경사항을 식품의약품안전청에 보고할 때에는 적절한 보고양식을 사용하여야 한다. 실제로 제조사가 식품의약품안전청에 보고하는 양식은 다음과 같은 종류가 있다: Prior Approval Supplement(본문에서는 PAS 약어로 표시); Prior Approval Supplement-Expedited Review Requested;

Table II—Types of Reporting Categories to be Submitted to the FDA by the Industry

변경정도	변경보고서 제출 양식
변경정도가 약물제품의 유효성과 안전성에 현저하며 두드러진 영향을 미칠 것으로 사료되는 경우(Major change)	<p>Prior Approval Supplement(PAS): 제조사는 PAS를 식약청에 제출하여 허가받기 이전까지 변경사항 발생 후 생산한 배치를 시판할 수 없다.</p> <p>Prior Approval Supplement-Expedited Review Requested: 제조사가 PAS를 식약청에 제출할 때 식약청에 신속한 심사를 요청할 때 사용한다. 시중 약물부족으로 인해 국민의료에 심각한 영향을 초래한다든지 또는 변경한 배치 시판을 늦출수록 제조사가 심각한 어려움에 봉착되는 경우 등에 사용하는 양식이다.</p>
변경정도가 약물제품의 유효성과 안전성에 중간정도의 영향을 미칠 것으로 사료되는 경우(Moderate change)	<p>Supplement-Changes Being Effected in 30 Days: 변경사항이 반영된 배치를 시중에 공급, 판매하기 최소한 30일 전에 식약청에 제출하는 양식이다. 만약 식약청이 30일 이내에 제조사에게 Prior Approval Supplement 양식으로 다시 제출하여야 한다고 하면 제조사는 변경된 배치 제품을 시중에 공급, 판매할 수 없다. 또한 식약청이 접수 후 30일 이전에 제조사에게 빠진 중요한 정보를 다시 요구할 때 배치의 시판이 늦어지게 된다.</p> <p>Supplement-Changes Being Effected(CBES): 식약청에 이 양식을 제출할 때 위와는 달리 발생된 변경사항을 반영하여 생산한 배치를 시중에 공급, 판매할 수 있는 경우이다. 만약 식약청이 심사하여 변경사항을 허가하지 않을 때에는 제품 판매는 중지될 수 있다.</p>
변경정도가 약물제품의 유효성과 안전성에 경미하거나 중요치 않은 영향을 미칠 것으로 사료되는 경우(Minor change)	<p>이 경우에는 제조사는 다음의 연보고(Annual Report, AR)에 변경사항을 서술하여 보고하면 된다. 물론 변경사항을 반영하여 생산한 배치를 연보고하기 전에도 계속 시판할 수 있다.</p>

Supplement-Changes Being Effected in 30 days; Supplement-Changes Being Effected(본문에서는 CBES 약어로 표시); Annual Report(본문에서는 AR 약어로 표시). 제조사가 SUPAC-IR에 근거하여 변경사항을 식품의약품안전청에 보고할 때 변경정도에 따라 상기의 보고양식 중 적합한 양식을 선택하여야 한다. 그러므로, 이들 보고양식은 이해하기위한 필요한 정보를 Table II에 요약하였다.

만약 변경발생사항이 약물제품의 유효성과 안전성에 중대한 부작용과 영향을 초래할 수 있다고 판단되어지는 경우에는, 변경사항을 무조건 PAS 보고양식을 통해 식품의약품안전청에 제출하여야 한다. 예를 들어 생산공정과 관련하여 변경사항이 발생하였는데 그 변경정도는 CBES 보고양식을 통하여 제출하게끔 지침서에서 규정되어져 있는 경우를 상정하여 보자. 그런데, 생산공정변경으로 인하여 새로운 분해산물이 형성되어짐을 발견하고, 제조사가 그들의 성상을 규명하여 약물제품의 유효성과 안전성에 부작용을 야기시키지 않음을 판명하였다고 해보자. 이러한 경우에 새로운 분해산물의 생성이 제품의 유효성과 안전성에 중대한 영향을 끼칠 수 있다고 판단될 수 있기 때문에, 제조사는 PAS 보고양식에 제품 유효성과 안전성에 영향을 미치지않는다는 사실을 뒷받침하는 결과와 정보를 첨부하여 식품의약품안전청에 제출하여야 하는 것이다.

**SUPAC-IR 지침서 해석**

지침서에 사용된 배치, 생산지들의 인접성, 용출시험, 생산장비, 파일롯트 스케일, 제조공정, 완제품, 중간약물체, 발리테이션, 제품의 안정성 정보 등에 대한 용어의 정의는 기

발표된 문헌을 참조하면 될 것이다.<sup>7,8)</sup> 아래에서는 식품의약품안전청 약물평가연구부가 발표한 SUPAC-IR 내용에 대한 구체적 해석이 소개되어져 있다.

**성분과 조성 변경(Changes in Components and Composition)**- 경구용 속방성 성형제에 들어있는 첨가제의 변경사항에 대한 관리지침을 다루고자 한다. SUPAC-IR에서는 주약물의 양을 변경시키는 사항은 취급하지 아니한다. 새로운 첨가제를 첨가하거나 첨가제를 제거하여 초래되는 성분과 제제조성에 대한 변화는, 아래에서 언급되는 경우를 제외하고는, 제 3변경수준으로 정의되어진다.

**제 1변경수준**- 변경의 정도가 중대하지 않아, 포물레이션 성상 및 제품 품질에 탐지가능한 영향을 끼치지 않을 것으로 사료되는 변경수준을 지칭한다. 제 1변경수준의 실례는 다음과 같다:

- ◎ 착색제 또는 착향제 성분의 일부 또는 전부를 제거하는 경우.
- ◎ 기존의 제조지시서에 사용된 인쇄잉크를 삭제하거나 그 인쇄잉크 성분대신에 허가받은 다른 인쇄잉크를 사용되는 경우.
- ◎ 첨가제의 원료공급처가 바뀌더라도 그 첨가제의 전문 등급(technical grade) 및 사양이 동일한 경우.
- ◎ 총포물레이션 무게비(% w/w)로 표현하였을 때, 첨가제의 변경이 Table III에 표시된 %보다 작거나 같은 경우이다. Table III에 나타난 %수치는 제제에 함유된 약물이 라벨/역가의 100%가 되도록 제제조성이 이루어졌다는 가정 하에 산출된 것이다.

**Table III—Values of % Change in Excipients Used to Define Level 1 Change**

첨가제 종류	예시	제품 총무게 중 첨가제의 % 무게비
부형제		±5
붕해제	전분	±3
	기타	±1
결합제	±0.5	
활택제	스테아린산과 그 염류	±0.25
	기타	±1
	탈크	±1
유동화제	다른 성분	±0.1
	필름코팅	±1

Percentage changes in excipients, less than or equal to the above values, are defined as level 1 changes.

여기에서 한가지 명심하여야 할 사항은, 제 1변경수준의 경우, 일반첨가제들의 변경 정도 절대치를 합산하였을 때 그 변경정도가 5%를 넘어서는 안된다는 것이다. 이를 위하여 A라는 주성분, 유당, 미결정성 셀룰로즈 그리고 스테아린산 마그네슘염으로 구성된 제품을 예로 들어보자. 만약 유당과 미결정성 셀룰로즈를 변경하고자 하는데, 유당 함량을 제품 총무게의 2.5% 정도까지 증가하는 경우, 제 1변경수준에 속하기 위하여서는, 미결정셀룰로즈를 2.5%까지 감소할 수 있을 것이다. 제조사는 약물주성분 및 첨가제의 함량을 제제포물레이션에 표시할 때 명확한 수치를 사용해야 한다. 그렇게 해야만 각각의 구성성분 함량을 구체적인 수치로서 대변할 수 있어 함량을 변경하여야 할 경우 쉽게 그 변화정도를 무게비로 환산할 수 있다. 변경가능한 제제조성은 최초 허가받은 상태의 조성비에 바탕을 두어야 하며, 종전에 발생한 제 1변경수준에 표시된 조성비에 바탕을 두어서는 안된다. 제 1변경수준의 변경사항이 발생하였을 때 첨부하여야 할 주요 관련 시험자료는 아래와 같다:

- ◎ 화학적시험관련 첨부자료는 제조사가 제품허가신청시 명시한 또는 공인 규격서에 명시된 제품방출 적합시험법에 따라 작성한다.
- ◎ 안정성시험결과를 판단하기 위하여, 첫 번째 생산 배치를 대상으로하여 장기보존시험을 실시하고 그 결과를 연보고(AR)에 첨부한다.
- ◎ 제조사가 제품허가신청시 명시한 시험법에 따라 또는 공인 규격서에 수재된 시험법에 따라 용출시험을 실시한다.
- ◎ 인체를 대상으로 한 생물학적동등성시험은 필요하지 않다.

◎ 장기보존시험결과를 포함한 모든 정보를 AR에 첨부하여 식품의약품안전청에 제출한다.

**제 2변경수준**- 포물레이션 성상 및 제품 품질에 유의성있는 영향을 끼칠 수도 있다고 판단되는 변경수준을 지칭한다. 요구되는 시험과 제출자료는 약물의 치료역, 용해도 그리고 투과성 정도에 따라 다르다. 치료역은 넓은지 또는 좁은지로 나누며, 용해도와 투과성은 높은지 또는 낮은지로 분류한다. 약물 용해도의 높, 낮음을 결정하기위하여 우선 가장 높은 약용량을 지닌 제제를 대상으로 pH 1과 8사이의 여러 종류 완충액/수용액에서의 최소용해도(mg/ml 등의 단위)를 측정한다. 이 때 실험온도는  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 로 설정한다. 높은 용해도를 지닌 약물로 분류되는 경우는 약용량-용해도 부피비가 250 ml보다 적거나 또는 같은 경우이다(비꾸어 말해 제제가 250 ml 이하의 수용성 완충액에 녹는 경우 높은 용해도를 지닌 약물로 정의한다). 이해를 돕기 위하여  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 에서 용해도를 측정하였을 때, A라는 주성분이 pH 7 완충액에서 최소 1.0 mg/ml의 용해도를 지닌다고 가정하여보자. 그리고 A 약용량이 100 mg, 200 mg 그리고 400 mg을 지니는 제품이 있다고 하였을 때, 이 약물은 낮은 용해도를 지닌 약물로 분류된다. 왜냐하면 약용량-용해도 비가 250 ml을 초과하기 때문이다(400 mg을 1.0 mg/ml로 나누면 400 ml가 된다). 투과도(Pe로 간략히 표현하며, 단위는 cm/sec로 표시)는 약물이 인체 공장벽을 효과적으로 통과하는 투과성을 나타내며 장관막에 대한 물질수송에 대한 저항성을 포함한다. 약물이 장관에서 안정하면서 90% 이상이 흡수되는 경우 높은 투과성을 지닌 약물로 분류된다. 아래의 사항들은 제 2변경수준에 속하는 실례이다:

- ◎ Avicel PH102을 Avicel PH200로 대체하는 것처럼 첨가제의 전문등급(technical grade)이나 사양(specification)을 변경하는 경우이다. 여기에서 첨가제의 전문등급은 사양 및 사용목적에 따라 다른데, 전문등급에 따라 사양, 기능성, 또는 불순물의 종류 및 수준이 다를 수 있다.
- ◎ 총포물레이션 무게비(% w/w)로 표현하였을 때 첨가제의 변경이 제 1변경수준을 넘어서지만, Table IV에 표시된 %(제1변경수준의 2배)보다 작거나 같은 경우를 들 수 있다. Table IV에 표시된 % 수치는 제제에 함유된 약물이 라벨/역가의 100%가 되도록 제제조성이 이루어졌다는 가정 하에 산출된 것이다.

여기에서 한가지 명심하여야 할 사항은 일반 첨가제들의

**Table IV—Values of % Change in Excipients Used to Define Level 2 Change**

첨가제 종류	예시	제품 총무게 중 첨가제의 % 무게비
부형제		±10
붕해제	전분	±6
	기타	±2
결합제		±1
활택제	스테아린산과 그 염류	±0.5
	기타	±2
유동화제	탈크	±2
	다른 성분	±0.2
	필름코팅	±2

Percentage changes in excipients, greater than the values listed in Table III but less than or equal to the above values, are defined as level 2 changes.

변경 정도 절대치를 합산하였을 때 그 변경정도가 10%를 넘어서는 안된다는 것이다. 제조사는 약물주성분 및 첨가제의 함량을 제제포몰레이션에 표시할 때 명확한 수치를 사용해야 한다. 그렇게 해야만 각각의 구성성분 함량을 구체적인 수치로서 대변할 수 있어 함량을 변경하여야 할 경우 쉽게 그 변화정도를 무게비로 환산할 수 있다. 변경가능한 제제조성은 최초 허가받은 상태의 조성비에 바탕을 두어야 하며, 종전에 발생한 변경수준에 표시된 조성비에 바탕을 두어서는 안된다. 제 2변경수준의 변경사항이 발생하였을 때 첨부하여야 할 주요 관련 시험자료는 아래와 같다.

- ◎ 화학적시험관련 첨부자료는 제조사가 제품허가신청시 명시한 또는 공인 규격서에 명시된 제품방출 적합시험법에 따라 작성한다. 또한 변경사항을 반영한 배취기록서도 필요로 한다.
- ◎ 안정성시험결과를 판단하기 위하여, 한 생산배취를 사용하여 3개월 가속시험과 한 생산배취를 대상으로 장기보존시험을 실시한다.
- ◎ BCS 분류 규정에 따른 약물종류에 따라 각기 다른 용출시험법을 적용한다. 제 1군, 2군 그리고 3군 약물은 각각 case A, case C 그리고 case B 용출시험법을 따른다.
- ◎ 인체를 대상으로 한 생물학적동등성시험은 필요하지 않다.
- ◎ 가속안정성시험을 포함한 모든 정보를 PAS에 첨부하여 미리 제출하여야 하며, 추후 장기보존시험결과를 AR을 통하여 제출.

**제 3변경수준**—포몰레이션 정상 및 제품 품질에 현저하며 두드러진 영향을 끼칠 것으로 판단되는 변경수준을 지칭한다. 요구되는 시험과 제출자료는 약물의 치료역, 용해도 그리고 투과성 정도에 따라 다르다. 제 3변경수준에 속하는 실례는 아래와 같다:

- ◎ 좁은 치료역을 지닌 약물군을 포함하는 제제에 사용된 첨가제의 변경범위가 Table III에 표시된 %수치를 초과하는 경우.
  - ◎ 앞서 언급한 제 2변경수준에 요구되는 용출시험을 실시하였으나 변경전후 용출양상의 동등성이 확보되지 않은 경우.
  - ◎ 제 4군 약물을 포함하는 제제에 사용된 첨가제의 변경정도가 Table III에 표시된 % 수치를 초과하는 경우.
  - ◎ 총포몰레이션 무게비(% , w/w)로 표현하였을 때 첨가제의 변경정도가 Table IV에 표시된 % 수치를 초과하는 경우(BCS분류나 치료역과 상관없이, 모든 약물군을 포함하는 제제에 적용).
  - ◎ 제 1변경수준과 제 2변경수준에서 언급되지않은 경우로서, 새로운 첨가제를 첨가하거나 첨가제를 제거하여 초래되는 성분과 제제조성에 대한 모든 변화(예를 들어, 착색제를 다른 착색제로 치환하는 경우).
- 제 3변경수준의 변경사항이 발생하였을 때 첨부하여야 할 주요 관련 시험자료는 아래와 같다:
- ◎ 화학적시험관련 첨부자료는 제조사가 제품허가신청시 명시한 또는 공인 규격서에 명시된 제품방출 적합시험법에 따라 작성한다. 또한 변경사항을 반영한 배취기록서도 필요하다.
  - ◎ 신약 제품의 시판기간이 5년을 경과하거나 또는 새로운 제형의 시판기간이 3년을 경과한 경우에는 그 제품과 관련한 안정성 정보가 많이 존재한다고 판단한다. 이 경우에는 한 생산배취를 대상으로 3개월 동안의 가속시험과 한 생산배취를 대상으로 장기보존시험을 실시한다. 제품 관련 안정성 정보가 많이 존재하지 않는 경우에는, 최대 3 생산배취를 대상으로 하여 3개월 동안의 가속시험을 실시하고 한 생산배취를 대상으로 장기보존시험을 실시한다.
  - ◎ Case B 용출시험을 실시하여야 한다.
  - ◎ 생물학적동등성시험 실시결과를 첨부하여야 한다. 만약 생체외내 연관성(IVIVC)이 확립된 경우에는 생체외내 연관성 결과로 생물학적동등성시험을 가늠할 수 있다.

- ◎ 가속안정성시험을 포함한 모든 정보를 PAS에 첨부하여 제출하고 추후 장기보존시험결과를 AR을 통하여 제출.

**생산지 변경(Site Changes)**-생산지 변경은 제조사 소유의 생산시설(분석장소 포함) 또는 위탁연구 생산시설의 위치 변경을 의미하며, 생산배취크기/제조공정 및 제조장비/조성 및 구성성분의 변경은 포함하지 않는다. 새로운 생산지는 반드시 cGMP 검사 규정에 적합하여야 한다.

**제 1변경수준**-동일한 생산지 내에서 장소변경은 제 1변경수준에 속한다. 이때 동일한 기계, 표준관리공정(standard operating procedures, SOPs), 환경조건(온도, 습도 그리고 일조 조건), 그리고 통제시스템 하에서 생산작업이 이루어져야 한다. 그리고 생산공정에 대하여 적합한 경험을 지니고 있으며 그 생산지에 이미 일하고 있는 인력이 투입되어야 한다. 이외에도 생산시설장소의 행정 정보나 위치를 제외한 모든 배취 기록은 변경전후 동일하여야 한다. 또한 기존의 빌딩을 증축하는 경우도 제 1변경수준에 해당되는데, 제조사는 지난 2년동안 cGMP 검열을 무사히 통과한 상태이어야 한다. 참고로, 변경된 생산지에서 이전 생산지와 다른 또는 보완된 표준관리공정(SPOs)를 사용하는 경우는 SUPAC-IR에 해당되지 않는다. 왜냐하면 다른 표준관리공정을 사용한다는 것은 제조공정이 또한 변화하였다는 것을 의미하기 때문인데, 이러한 경우에는 21CFR 314.70(b)(2)(vi)에 따라 PAS를 식약청에 제출하여야 한다. 제 1변경수준의 변경사항이 발생하였을 때 첨부하여야 할 주요 관련 시험자료는 아래와 같다:

- ◎ 화학적시험관련 첨부자료는 제조사가 제품허가신청시 명시한 또는 공인 규격서에 명시된 제품방출 적합시험법에 따라 작성한다.
- ◎ 새로운 안정성시험은 필요하지 않다.
- ◎ 제조사가 제품허가신청시 명시한 시험법에 따라 또는 공인 규격서에 수재된 시험법에 따라 용출시험을 실시한다.
- ◎ 인체를 대상으로 한 생물학적동등성시험은 필요하지 않다.
- ◎ 추후 AR 제출.

**제 2변경수준**-연결된 캠퍼스 내에서의 장소변경이나 또는 인접한 시구획/블록에 있는 생산지 사이에서 이루어진 장소변경을 지칭한다. 이때 동일한 기계, 표준관리공정, 환경조건(온도, 습도 그리고 일조 조건), 그리고 통제시스템 하에서

생산작업이 이루어져야 한다. 그리고 생산공정에 대하여 적합한 경험을 지니고 있으며 그 생산지에 이미 일하고 있는 인력이 투입되어야 한다. 이외에도 생산시설장소의 행정 정보나 위치를 제외한 모든 배취 기록은 변경전후 동일하여야 한다. 제 2변경수준의 변경사항이 발생하였을 때 첨부하여야 할 주요 관련 시험자료는 아래와 같다:

- ◎ 화학적시험관련 첨부자료는 제조사가 제품허가신청시 명시한 또는 공인 규격서에 명시된 제품방출 적합시험법에 따라 작성한다. 또한 새로운 생산지 위치와 변경사항이 반영된 배취 기록서도 필요하다.
- ◎ 안정성시험결과를 판단하기 위하여, 한 생산 배취를 대상으로하여 장기보존시험을 실시한다.
- ◎ 제조사가 제품허가신청시 명시한 시험법에 따라 또는 공인 규격서에 수재된 시험법에 따라 용출시험을 실시한다.
- ◎ 인체를 대상으로 한 생물학적동등성시험은 필요하지 않다.
- ◎ CBES를 미리 제출하고, 추후 장기보존시험결과를 포함한 모든 정보를 AR에 첨부하여 제출.

**제 3변경수준**-생산지를 다른 생산지로 옮기는 경우가 제 3변경수준에 속한다. 이때 새로운 생산지는 기존의 생산지와 같이 연결되어 있지 않으며, 또한 인접한 도시 구획(city blocks) 내에 위치하고 있지 않다. 비록 제 3변경수준이라 하더라도 새로운 생산지에서 동일한 기계, 표준관리공정, 환경조건(온도, 습도 그리고 일조 조건), 그리고 통제시스템 하에서 생산공정이 실시되어야 한다. 또한 행정 정보나 위치, 필요한 경우 언어 번역 등을 제외하고 모든 배취 기록은 변경전후 동일하여야 한다. 제 3변경수준의 변경사항이 발생하였을 때 첨부하여야 할 주요 관련 시험자료는 아래와 같다:

- ◎ 화학적시험관련 첨부자료는 제조사가 제품허가신청시 명시한 또는 공인 규격서에 명시된 제품방출 적합시험법에 따라 작성한다.
- ◎ 신약 제품의 시판기간이 5년을 경과하거나 또는 새로운 제형의 시판기간이 3년을 경과한 경우에는 그 제품과 관련한 안정성 정보가 많이 존재한다고 판단한다. 이 경우에는 한 생산배취를 대상으로 3개월 동안의 가속시험과 한 생산배취를 대상으로 장기보존시험을 실시한다. 제품 관련 안정성 정보가 많이 존재하지 않는 경우에는, 최대 3 생산배취를 대상으로 하여 3개

월 동안의 가속시험을 실시하며, 또한 최대 3 생산배치를 대상으로 장기보존시험을 실시한다.

- ◎ Case B 용출시험을 실시하여야 한다.
- ◎ 인체를 대상으로 한 생물학적동등성시험은 필요하지 않다.
- ◎ 가속안정성시험결과를 포함한 CBES를 미리 제출하고, 추후 장기보존시험결과를 포함한 모든 정보를 AR에 첨부하여 제출.

**배치크기 변경(스케일 업/스케일 다운; Changes in Batch Size)**-제품 허가를 받은 후 실제로 시판될 생산배치를 만들기 위하여 임상시험용/파일럿 바이오배치 크기를 증가 또는 감소하여야 하는 경우에 대한 규정이다. 본 지침서는 배치 크기를 변경하여 100,000 정/캡셀 미만을 생산하는 경우는 다루고 있지 않다. 바꾸어 말하면, 본 지침서의 규정은 100,000 제형 단위 이상의 배치크기를 지니는 경우에만 적용된다. 배치크기를 증가시키는 경우 반드시 적합한 발리데이션을 실시하여 검증하여야 하는데, 필요한 경우, 식품의약품안전청 관련 요원의 검열을 받아야 한다.

**제 1변경수준**-배치 크기를 파일럿/바이오배치 크기의 10배까지 증가하는 경우인데, 이 때 다음의 조건을 충족시켜야 한다: (1) 변경할 때 사용하는 생산장비 용량은 변경전 생산장비 용량과 다를 수 있지만, 반드시 동일한 디자인과 작동원리를 지녀야 한다; (2) cGMPs 규정을 이행하는 상태에서 배치를 생산하여야 한다; (3) 배치크기 변경하여 시험용 배치를 생산할 때 사용한 표준제조공정(SOPs), 제어방법, 포물레이션 그리고 생산공정을 그대로 동일하게 추후 시판 목적으로 제조되는 생산배치에 적용하여야 한다. 제 1변경수준의 변경사항이 발생하였을 때 첨부하여야 할 주요 관련 시험자료는 아래와 같다:

- ◎ 화학적시험관련 첨부자료는 제조사가 제품허가신청시 명시한 또는 공인 규격서에 명시된 제품방출 적합시험법에 따라 작성한다. 변경사항을 식약청에 통보하여야 하며, 변경된 사항이 반영된 배치기록을 연보고(AR)에 첨부한다.
- ◎ 안정성시험결과를 판단하기 위하여, 한 생산 배치를 대상으로하여 장기보존시험을 실시한다.
- ◎ 제조사가 제품허가신청시 명시한 시험법에 따라 또는 공인 규격서에 수재된 시험법에 따라 용출시험을 실시한다.
- ◎ 인체를 대상으로 한 생물학적동등성시험은 필요하지 않다.
- ◎ 장기보존시험결과를 포함한 모든 정보를 AR에 첨부하여 제출.

**제 2변경수준**-배치 크기를 파일럿/바이오배치 크기의 10배 이상 증가하는 경우인데, 이 때 다음의 조건을 충족시켜야 한다: (1) 변경할 때 사용하는 생산장비의 용량은 이전의 생산장비 용량과 비하여 다를 수 있지만, 변경 전 사용한 생산장비와 반드시 동일한 디자인과 작동원리를 지녀야 한다; (2) 반드시 cGMPs 규정을 이행하는 상태에서 배치를 생산하여야 한다; (3) 배치크기 변경하여 시험용 배치를 생산할 때 사용한 표준제조공정(SOPs), 제어방법, 포물레이션, 그리고 생산공정을 그대로 동일하게 추후 시판 목적으로 제조되는 생산배치에 적용하여야 한다. 제 2변경수준의 변경사항이 발생하였을 때 첨부하여야 할 주요 관련 시험자료는 아래와 같다:

- ◎ 화학적시험관련 첨부자료는 제조사가 제품허가신청시 명시한 또는 공인 규격서에 명시된 제품방출 적합시험법에 따라 작성한다. 변경사항을 식약청에 통보하여야 하며, 변경된 사항이 반영된 배치기록을 연보고에 첨부한다.
- ◎ 안정성시험결과를 판단하기 위하여, 한 생산배치를 사용하여 3개월 가속시험과 한 생산배치를 대상으로 장기보존시험을 실시한다.
- ◎ Case B 용출시험을 실시하여야 한다.
- ◎ 인체를 대상으로 한 생물학적동등성시험은 필요하지 않다.
- ◎ 가속시험결과를 포함한 CBES를 미리 제출하고 추후 장기보존시험결과를 포함한 모든 정보를 AR에 첨부하여 제출

**생산장비 변경(Changes in Manufacturing Equipment)**

**제 1변경수준**-첨가제나 원료물질을 운송하기 위해 비자동화 생산장비를 자동화 생산장비로 바꾸는 것은 제 1변경수준에 속한다. 또한 사용되었던 생산장비를 동일한 디자인과 작동원리를 지닌 대체 생산장비로 바꾸는 경우에 제 1변경수준에 해당되는데, 이때 새롭게 사용하고자 하는 생산장비의 처리 용량은 변경전 생산장비의 처리 용량과 동일하거나 또는 다를 수 있다. 제 1변경수준의 변경사항이 발생하였을 때 첨부하여야 할 주요 관련 시험자료는 아래와 같다:

- ◎ 화학적시험관련 첨부자료는 제조사가 제품허가신청시 명시한 또는 공인 규격서에 명시된 제품방출 적합시험법에 따라 작성한다. 변경사항을 식약청에 통보하여야 하며, 변경된 사항이 반영된 배치기록서를 작성한다.
- ◎ 안정성시험결과를 판단하기 위하여, 한 생산 배치를 대



상으로하여 장기보존시험을 실시한다.

- ◎ 제조사가 제품허가신청시 명시한 시험법에 따라 또는 공인 규격서에 수재된 시험법에 따라 용출시험을 실시한다.
- ◎ 인체를 대상으로 한 생물학적동등성시험은 필요하지 않다.
- ◎ 장기보존시험결과를 포함한 모든 정보를 AR에 첨부하여 제출.

**제 2변경수준**-생산장비를 다른 디자인과 다른 작동원리를 지니는 생산장비로 변경하는 경우이다. 제 2변경수준의 변경사항이 발생하였을 때 첨부하여야 할 주요 관련 시험자료는 아래와 같다:

- ◎ 화학적시험관련 첨부자료는 제조사가 제품허가신청시 명시한 또는 공인 규격서에 명시된 제품방출 적합시험법에 따라 작성한다. 변경사항을 식약청에 통보하여야 하며, 변경된 사항이 반영된 배취기록서를 작성한다.
- ◎ 신약 제품의 시판기간이 5년을 경과하거나 또는 새로운 제형의 시판기간이 3년을 경과한 경우에는 그 제품과 관련한 안정성 정보가 많이 존재한다고 판단한다. 이 경우에는 한 생산배취를 대상으로 3개월 동안의 가속시험과 한 생산배취를 대상으로 장기보존시험을 실시한다. 제품 관련 안정성 정보가 많이 존재하지 않는 경우에는, 최대 3 생산배취를 대상으로 하여 3개월 동안의 가속시험을 실시하며, 또한 최대 3 생산배취를 대상으로 장기보존시험을 실시한다.
- ◎ Case C 용출시험을 실시하여야 한다.
- ◎ 인체를 대상으로 한 생물학적동등성시험은 필요하지 않다.
- ◎ 변경사유의 정당성 설명 그리고 가속안정성시험결과 등을 포함한 PAS를 미리 제출하고, 추후 장기보존시험결과를 포함한 모든 정보를 AR에 첨부하여 제출.

#### 생산공정변경(Changes in Manufacturing Process)

**제 1변경수준**-혼합시간, 교반속도 등과 같은 생산공정을 제품허가 신청시 제출하거나 또는 제조사가 내부적으로 설정한 발리데이션 범위 내에서 변경하는 경우이다. 발리데이션된 범위라는 것은 어떤 특정한 공정파라미터에 대하여 검증된 상, 하 한계범위를 의미한다. 예를 들어 제조사가 원료 조성물들을 혼합하는데 필요한 시간을 발리데이션한 경우, 그 조성물들을 최적으로 혼합하는데 요구되는 최소 및 최대시간 범위에 대한 정보를 지니고 있을 것이다. 하지만, 혼

합시간과 같은 생산공정에 대하여 발리데이션 조사를 실시하지 않아 혼합시간에 대한 허용범위가 설정되어 있지 않는 상태에서, 제조사는 제 1변경수준을 요구할 수 없다. 제 1변경수준의 변경사항이 발생하였을 때 첨부하여야 할 주요 관련 시험자료는 아래와 같다:

- ◎ 화학적시험관련 첨부자료는 제조사가 제품허가신청시 명시한 또는 공인 규격서에 명시된 제품방출 적합시험법에 따라 작성한다.
- ◎ 새로운 안정성시험은 필요하지 않다.
- ◎ 제조사가 제품허가신청시 명시한 시험법에 따라 또는 공인 규격서에 수재된 시험법에 따라 용출시험을 실시한다.
- ◎ 인체를 대상으로 한 생물학적동등성시험은 필요하지 않다.
- ◎ 추후 AR 제출.

**제 2변경수준**-혼합시간, 교반속도 등과 같은 생산공정을 변경하는데, 그 변경의 정도가 제품허가 신청시 제출하거나 또는 제조사가 내부적으로 설정한 발리데이션 범위를 벗어나는 경우이다. 참고로, 생산공정에 대한 허용범위를 제조사가 제품허가 신청시 명시하지 않았을 때, 생산공정파라미터를 변화시키고자 하는 경우에는 PAS로 식약청에 자료를 제출하여야 한다. 제 2변경수준의 변경사항이 발생하였을 때 첨부하여야 할 주요 관련 시험자료는 아래와 같다:

- ◎ 화학적시험관련 첨부자료는 제조사가 제품허가신청시 명시한 또는 공인 규격서에 명시된 제품방출 적합시험법에 따라 작성한다. 변경사항을 식약청에 통보하여야 하며, 변경된 사항이 반영된 배취기록서를 작성한다.
- ◎ 안정성시험결과를 판단하기 위하여, 한 생산 배취를 대상으로하여 장기보존시험을 실시한다.
- ◎ Case B 용출시험을 실시한다.
- ◎ 인체를 대상으로 한 생물학적동등성시험은 필요하지 않다.
- ◎ CBES를 미리 제출하고, 추후 장기보존시험결과를 포함한 모든 정보를 AR에 첨부하여 제출.

**제 3변경수준**-생산공정 자체를 변경하는 수준을 의미하는데, 예로서 습식조립 후 타정하는 공정을 건조분말을 바로 직타하는 직접분말압축법으로 변경하는 것을 들 수 있다. 다른 사례로서, 습식과립조작과정에서 혼합액/혼화액을 바꾸는 경우(예를 들어 알콜 대신에 물을 사용)를 들 수 있다. 왜냐

하면 이러한 변화는 약물 조성 및 성상에 중대한 영향을 끼칠 수 있기에 때문이다. 제 3변경수준의 변경사항이 발생하였을 때 첨부하여야 할 주요 관련 시험자료는 아래와 같다:

- ◎ 화학적시험관련 첨부자료는 제조사가 제품허가신청시 명시한 또는 공인 규격서에 명시된 제품방출 적합시험법에 따라 작성한다. 변경사항을 식약청에 통보하여야 하며, 변경된 사항이 반영된 배취기록서를 작성한다.
- ◎ 신약 제품의 시판기간이 5년을 경과하거나 또는 새로운 제형의 시판기간이 3년을 경과한 경우에는 그 제품과 관련된 안정성 정보가 많이 존재한다고 판단한다. 이 경우에는 한 생산배취를 대상으로 3개월 동안의 가속시험과 한 생산배취를 대상으로 장기보존시험을 실시한다. 제품 관련 안정성 정보가 많이 존재하지 않는 경우에는 최대 3 생산배취를 대상으로 하여 3개월 동안의 가속시험을 실시하며, 또한 최대 3 생산배취를 대상으로 장기보존시험을 실시한다.
- ◎ Case B 용출시험을 실시하여야 한다.
- ◎ 생물학적동등성시험 실시결과를 첨부하여야 한다. 만약 생체외내 연관성이 확립된 경우에는 생체외내 연관성 결과로 생물학적동등성시험을 가능할 수 있다.
- ◎ 변경사유의 정당성 설명 그리고 가속안정성시험결과 등을 포함한 PAS를 미리 제출하고, 추후 장기보존시험결과를 포함한 모든 정보를 AR에 첨부하여 제출.

마지막으로, 앞에서 언급한 여러 변경사항들이 동시 다발적으로 발생할 수 있다. 예를 들면, 생산지를 변경하고자 할 때 생산공정 및 생산장비 역시 변경되어질 수 있으며 구성 성분과 조성을 변경하게 되면 그와 관련된 사양 역시 변경하게 될 것이다. 이러한 경우 개개의 변경정도가 다를 수 있는데, 식품의약품안전청은 개개 변경사항에 대하여 변경정도를 판단하고 가장 엄격한 보고양식을 요구한다. 만약 동시에 발생하는 모든 변경사항들이 동일한 보고양식에 속할 때에는 개별 변경에 대한 보고양식을 각각 사용한다. 여태껏 소개하였던 속방성 경구용 성형제제의 허가 후 변경사항을 다루는 SUPAC-IR의 관리 규정을 요약하여 Table V에서 IX에 걸쳐 표시하였다. 그리하여, 제제성분과 조성의 포물레이션, 생산지, 배취크기, 생산장비 및 생산공정의 변경사항에 대한 SUPAC-IR의 관리규정을 일목요연하게 비교할 수 있게 하였다.

**SUPAC-IR 지침서 내용에 대한 토의**

미국 식품의약품안전청은 1995년 11월에 처음으로 SUPAC-IR 지침서를 발표하였고 1996년 2월 산업체 및 제조사를 대상으로 하여 이미 허가받은 경구용 속방성 성형제에 변경사항이 발생하였을 때 어떻게 처리하여야 하는지에 대한 교육과정을 실시하였다. 이후 제조사로부터 SUPAC-IR 적용과 관련하여 여러 가지 종류의 질문사항을 받았기에, 이들을 검토하면서 1997년 2월 제조사의 질문과

**Table V-Test Documentation Required for Changes in Components and Composition of a Drug Product**

첨부자료 vs. 변경수준	제 1변경수준	제 2변경수준	제 3변경수준
일반적 화학적시험	허가신청시 명시한 또는 공정서에 수재된 제품방출 적합시험법	허가신청시 명시한 또는 공정서에 수재된 제품방출 적합시험법: 변경사항이 반영된 배취 기록서	허가신청시 명시한 또는 공정서에 수재된 제품방출 적합시험법: 변경사항이 반영된 배취 기록서
안정성시험	한 생산배취 대상으로 장기보존시험	한 생산배취 대상으로 3개월 가속시험 및 장기보존시험	제품안정성에 대한 많은 정보가 존재할 때: 한 생산배취 대상으로 3개월 가속시험 및 장기보존시험 제품안정성에 대한 많은 정보가 없을 경우: 최대 3 생산배취 대상으로 3개월 가속시험 및 한 생산배취를 대상으로 장기보존시험
용출시험	허가신청시 명시한 또는 공정서에 수재된 방법	제 1군 약물: case A 용출시험법 제 2군 약물: case C 용출시험법 제 3군 약물: case B 용출시험법	case B 용출시험
생물학적동등성시험	불필요	불필요	생물학적동등성시험 실시: 단 생체외내 연관성 (IVIVC)이 확립된 경우 IVIVC 결과로 생물학적동등성시험을 가능
제출보고양식	장기보존시험결과를 포함한 AR	가속시험결과를 포함한 PAS를 미리 제출하고 추후 장기보존시험결과 포함한 AR	가속시험결과를 포함한 PAS를 미리 제출하고 추후 장기보존시험결과 포함한 AR

**Table VI—Test Documentation Required for Site Changes to a Drug Product**

첨부자료 vs. 변경수준	제 1변경수준	제 2변경수준	제 3변경수준
일반적 화학적시험	허가신청시 명시한 또는 공정서에 수재된 제품방출 적합시험법	새로운 생산지 위치와 변경사항이 반영된 배취기록서: 허가신청시 명시한 또는 공정서에 수재된 제품방출 적합시험법	새로운 생산지 위치와 변경사항이 반영된 배취기록서: 허가신청시 명시한 또는 공정서에 수재된 제품방출 적합시험법
안정성시험	불필요	한 생산배취 대상으로 장기보존시험	제품안정성에 대한 많은 정보가 존재할 때: 한 생산배취 대상으로 3개월 가속시험 및 장기보존시험 제품안정성에 대한 많은 정보가 없을 경우: 최대 3 생산배취 대상으로 3개월 가속시험 및 최대 3 생산배취를 대상으로 장기보존시험
용출시험	허가신청시 명시한 또는 공정서에 수재된 방법	허가신청시 명시한 또는 공정서에 수재된 방법	case B 용출시험
생물학적동등성시험	불필요	불필요	불필요
제출보고양식	AR	CBES를 미리 제출하고 추후 장기보존시험결과 포함한 AR	가속시험결과를 포함한 CBES를 미리 제출하고 추후 장기보존시험결과 포함한 AR

**Table VII—Test Documentation Required for Changes in Batch Size (Scale-Up/Scale-Down)**

첨부자료 vs. 변경수준	제 1변경수준	제 2변경수준
일반적 화학적시험	허가신청시 명시한 또는 공정서에 수재된 제품방출 적합시험법: 변경사항 통보 및 변경사항이 반영된 배취기록서	허가신청시 명시한 또는 공정서에 수재된 제품방출 적합시험법: 변경사항 통보 및 변경사항이 반영된 배취기록서
안정성시험	한 생산배취를 대상으로 장기보존시험	한 생산배취 대상으로 3개월 가속시험 및 장기보존시험
용출시험	허가신청시 명시한 또는 공정서에 수재된 방법	case B 용출시험
생물학적동등성시험	불필요	불필요
제출보고양식	장기보존시험결과를 포함한 AR	가속시험결과를 포함한 CBES를 미리 제출하고 추후 장기보존시험결과 포함한 AR

**Table VIII—Test Documentation Required for Changes in Manufacturing Equipment**

첨부자료 vs. 변경수준	제 1변경수준	제 2변경수준
일반적 화학적시험	허가신청시 명시한 또는 공정서에 수재된 제품방출 적합시험법: 변경사항 통보 및 변경사항이 반영된 배취기록서	허가신청시 명시한 또는 공정서에 수재된 제품방출 적합시험법: 변경사항 통보 및 변경사항이 반영된 배취기록서
안정성시험	한 생산배취를 대상으로 장기보존시험	제품안정성에 대한 많은 정보가 존재할 때: 한 생산배취 대상으로 3개월 가속시험 및 장기보존시험 제품안정성에 대한 많은 정보가 없을 경우: 최대 3 생산배취 대상으로 3개월 가속시험 및 최대 3 생산배취를 대상으로 장기보존시험
용출시험	허가신청시 명시한 또는 공정서에 수재된 방법	case C 용출시험
생물학적동등성시험	불필요	불필요
제출보고양식	장기보존시험결과를 포함한 AR	가속시험결과, 변경당위성 설명 등을 포함한 PAS를 미리 제출하고 추후 장기보존시험결과 포함한 AR

식품의약품안전청의 답변을 수록한 내용을 발표하기에 이르렀다.<sup>9)</sup> 특히 어떠한 생산장비들이 동일한 설계와 작동원리를 지닌 것으로 간주하는지에 대하여 제조사로부터 많은 질

문들이 제기되었다. 이에, 식품의약품안전청은 세계약제공학회(International Society for Pharmaceutical Engineering, ISPE)의 도움을 받아 생산장비부록을 발표하였다.<sup>10)</sup>

Table IX—Test Documentation Required for Changes in Manufacturing Process

첨부자료 vs. 변경수준	제 1변경수준	제 2변경수준	제 3변경수준
일반적 화학적시험	허가신청시 명시한 또는 공정서에 수재된 제품방출 적합시험법	허가신청시 명시한 또는 공정서에 수재된 제품방출 적합시험법: 변경사항 통보 및 변경사항이 반영된 배취기록서	허가신청시 명시한 또는 공정서에 수재된 제품방출 적합시험법: 변경사항 통보 및 변경사항이 반영된 배취기록서
안정성시험	불필요	한 생산배취 대상으로 장기보존시험	제품안정성에 대한 많은 정보가 존재할 때: 한 생산배취 대상으로 3개월 가속시험 및 장기보존시험 제품안정성에 대한 많은 정보가 없을 경우: 최대 3 생산배취 대상으로 3개월 가속시험 및 최대 3 생산배취를 대상으로 장기보존시험
용출시험	허가신청시 명시한 또는 공정서에 수재된 방법	case B 용출시험	case B 용출시험
생물학적동등성시험	불필요	불필요	생물학적동등성시험 실시: 단 생체외내 연관성 (IVIVC)이 확립된 경우 IVIVC 결과로 생물학적동등성시험을 가능
제출보고양식	AR	가속시험결과를 포함한 CBES를 미리 제출하고 추후 장기보존시험결과 포함한 AR	가속시험결과, 변경당위성 설명 등을 포함한 PAS를 미리 제출하고 추후 장기보존시험결과 포함한 AR

식품의약품안전청에서 공표한 SUPAC-IR과 같은 지침서를 읽을 때 명심하여야 할 사항은 지침서에 서술된 내용이 절대적이며 강제적인 구속력을 지니지 않는다는 사실이다. 그러므로 만약 제조사가 타당하며 과학적인 근거가 있는 다른 접근 방식을 택한다면, 식품의약품안전청에서는 그러한 제조사의 접근방식을 통해 얻은 결과를 인정해 줄 수 있다는 의미이다. 예를 들어, SUPAC-IR에서 제시하고 있는 case C 용출시험법에서는 용출시험을 위한 용출액 5가지의 pH를 구체적으로 명시하고 있지만, 정당한 사유가 있을 때에는 다른 용출액 조성을 사용할 수 있다. 중요한 것은 이때에도 특정 pH를 지나는 한가지 용출액만 사용하는 것이 아니라 다른 pH를 지나는 용출액을 사용하여 용출시험을 실시하여야 한다는 사실이다. 물론 그러한 모든 경우에도 각각의 용출시험방법에 대하여 발리데이션을 실시하여야 한다. 또한 용출시험 도중 검체를 채취하는 시점을 15, 30 그리고 45분 등으로 명시하여 놓았는데 이것 역시 예시에 불과하며, 상황에 따라 다른 용출시점을 취할 수 있다. 하지만, 0 시점을 제외하고, 되도록 4가지 이상의 시점에서 검체를 취하여 용출율을 측정하여야 하며, 또한 검체를 채취하는 시점의 간격은 동일하게 설정하는 것이 좋다.

SUPAC-IR에서는 3가지 종류의 변경수준을 정의하고 있지만, 실제로 변경종류에 따라 각각 정의된 변경수준마다 동일한 제출자료를 요구하는 것은 아니다. 바꾸어 말해, 변경종류에 따라 각 변경수준에서 요구하는 서로 자료가 달라 혼돈할 수 있으니 유의하여야 한다. SUPAC-IR 규정에 따르면

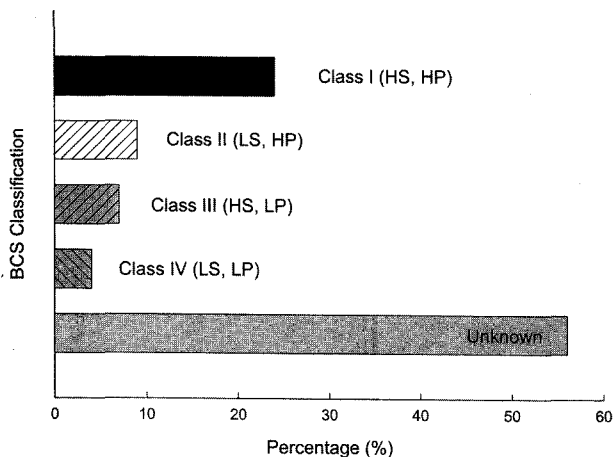
특정한 변경수준에서는 반드시 인체를 대상으로 생물학적동등성시험을 실시할 것을 명시하고 있다. 이때 대조약의 경우 서로 비교, 평가하여야 할 대상은 변경전후 생산된 대조약들이다. 제네릭일반의약품인 경우에는 변경사항을 반영한 생산배취를 변경전 제네릭일반의약품 생산배취를 대상으로 비교하는 것이 아니라, 대조약을 대상으로 비교하여 평가해야 한다.

한국과 일본의 관련 규정에 따르면, 일반적인 경구용 성형제제의 허가 후 원료약품 및 분량 변경에 따른 변경수준을 A, B, C, D 그리고 E로 나누고 있다.<sup>11,12)</sup> Table X에서는 비코팅제제의 첨가제 변경수준을 정의하기 위해 사용된 첨가제의 변경정도를 나타내고 있다. 예를 들어, 봉해제로 사용된 전분 무게의 변화가 제형 총무게의 3%와 동일하거나 미만인 경우는 B 변경수준으로 정의된다. 3% 이상인 경우 6%와 동일하거나 미만인 경우에는 C 변경수준으로 간주된다. 만약 전분 무게의 변화가 제형 총무게의 6%를 초월하고 9%와 동일하거나 적은 경우에는 D 변경수준으로, 그리고 9% 이상일 때에는 E 변경수준으로 규정된다(모든 경우 첨가제의 변화정도가 극히 미미한 경우에는 A 변경수준으로 취급된다). 한국/일본의 규정과 미국의 규정을 비교하여 볼 때 제 1변경수준은 B 변경수준과, 그리고 제 2변경수준은 C 변경수준과 동일하다. 다만 C 변경수준이상은 미국의 경우 모두 제 3변경수준으로 간주하지만 한국/일본은 그 변경정도에 따라 D와 E 변경수준으로 나누어 놓았음을 알 수 있다. 즉 한국/일본에서 정의하는 첨가제의 함량 변화에 따

**Table X—Level of Change in Individual and Categorized Excipients Used in Conventional Uncoated Products**

첨가제의 배합목적과 성분	단위제형 총중량 중 함유율의 차(%)		
	B	C	D
붕해제			
전분	3.0	6.0	9.0
기타	1.0	2.0	3.0
결합제	0.50	1.0	1.5
활택제 · 광택제			
스테아린산 및 그 염류	0.25	0.50	0.75
기타	1.0	2.0	3.0
부형제	5.0	10	15
기타(착색제/착향제 제외) <sup>a</sup>	1.0	2.0	3.0
변경한 성분 함유율의 차의 절대값을 합한 값	5.0	10	15

<sup>a</sup>Additives such as preservatives and stabilizers.



**Figure 1**—BCS categorization of 54 new chemical entities formulated as immediate release solid oral dosage forms. The products received NDA approvals from the US FDA over the periods of 1998-2001.

른 변경수준은 SUPAC-IR의 조성과 성분 변경정도에 따라 정의된 변경수준과 어느 정도 유사함을 보여주고 있다.

Figure 1은 1998년부터 2001년 동안 신약허가신청(NDA)을 통해 허가받은 경구용 속방성 성형제 54 품목을 BCS 규정에 따라 분류한 결과를 나타내고 있다.<sup>13)</sup> BCS 분류가 절반 이상의 약물들에 대해 이루어지지 않고 있으며 또한 현재 상용화된 약물에 대한 체계적인 BCS 분류목록이 게시되어 있지 않다. 즉 광범위한 BCS 약물정보가 부재하다는 사실이 제네릭제약회사가 경구용 속방성제 허가 후 변경사항을 대처하기 위하여 SUPAC-IR을 적극적으로 활용하는데 걸림돌로 작용하고 있는 것이다.

이제부터는 현재의 SUPAC-IR 규정이 내포하고 있는 주요 쟁점거리에 대하여 토론해보기로 한다. 가장 큰 이슈는 SUPAC-IR의 용출규정 사항이라고 사료된다. 첫째로, 현재의 지침서는 제 4군에 속하는 약물제품을 대상으로 한 체계적인 용출시험법을 제시하지 않고 있다. 또한 BCS 규정에 따라 제 2군에 속하는 속방성제제의 경우, 특정 변경수준에서는 5가지의 다른 용출액(물, 0.1 N-HCl, pH 4.5, 6.5, 그리고 7.5 수용성 완충액)을 사용하는 case C 용출시험법을 적용하여야 한다. 만약 제품허가시 명시한 또는 공정서에 수재된 방법이 case C 용출시험법과 일치하는 부분이 없다면, 제조사는 총 6가지 조성에 대하여 용출시험법을 각각 발리데이션하면서 변경전 후 제품의 동등성여부를  $f_2$  metrics를 사용하여 판정해야 한다. 이러한 일은 그 제품개발 당시에 실시하였던 용출시험법 개발과 관련한 일보다 훨씬 더 많은 시간과 투자를 필요로 할 수 있다. 생산기능을 향상시키기 위하여 기존의 생산장비를 다른 설계와 작동원리를 지닌 새로운 생산장비로 대체하고픈 시도를 상정하여 보자. 이러한 경우 제 2변경수준에 해당되므로 case C 용출시험을 실시하여야 한다. 하지만 앞서 언급한 까다로운 case C 용출시험이 요구하는 시간과 경비 문제로 말미암아 실제로 생산기능 향상을 위해 다른 디자인과 작동원리를 지닌 생산장비를 사용하는 시도를 미리부터 회피할 수 있다. 즉, 현재의 지나치게 엄격한 규정 설정이 새로운 기술을 탐구하며 활용하는 기회를 처음부터 가로막는 장애가 될 수도 있는 것이다.

현재의 case C 용출시험법이 pH가 다른 5가지의 용출액을 사용토록 한 것은 아마도 인체 전체의 위,장관 pH 범위를 고려하여 설정한 것으로 추측된다. 하지만, 학계에서는 일반적으로 제품허가시 명시한 또는 공정서에 수재된 대부분의 용출시험방법은 포물레이션 변경을 탐지할 수 있을 만큼 충분한 감도를 지닌 것으로 알려져 있다. 그리하여 제제조성의 변경정도가 제 2변경수준일 때에는 제품허가시 명시한 또는 공정서에 수재된 용출시험방법이 만족스러운 분별력을 보여주어 대조군과 시험군의 생물학적동등성 여부를 판단하는데 중요한 단서를 제공한다. 단 이러한 논리가 적용되지 않을 수도 있는 경우가 낮은 용해성을 지니며 높은 투과성을 가진 약물을 포함하는 속방성제제이다. 예를 들어 생산공정이 제 3변경수준으로 변경되는 경우, 제품허가시 명시한 또는 공정서에 수재된 한가지 용출시험방법으로서 변경전후 제품들의 생물학적동등성을 정확히 판단하는데 실패한 경우가 알려져 있다. 여태까지 언급한 문제점들을 인식하면서, 현재의 case C 용출시험이 가지는 엄격한 조건으로 말미암은 불편함과 제조사가 개발한 한 가지 용출시험방법이 가지는 부족한 점을 서로 절충하여야 하는 필요성이 대두되었다. 그

리하여 case C 용출시험은 5가지(물, 0.1 N-HCl, pH 4.5, 6.5 그리고 7.5 수용성 완충액)에서 2 내지 3가지로 낮추고자 하는 의견이 제시되었다. 그리하여 “case C 용출시험 실시 때 용출시험법은 제품허가시 명시한 또는 공정서에 수재된 용출시험법을 사용하고 또한 기존의 5가지 용출액 대신에 3가지 수용성 완충용액(pH 1.0, 4.5 그리고 6.8)을 추가로 사용하도록 한다”는 쪽으로 의견이 집약된 상태이다. 이렇게 교정된 case C 용출시험법이 새로운 SUPAC-IR 지침서에 반영될 것으로 사료된다.

SUPAC-IR에서 배취 크기가 100,000 제형단위 미만을 생산하는 경우는 다루고 있지 않다. 배취 크기 변화를 규정할 때 100,000 제형 단위 이상 생산하는 파일롯트/바이오배취의 크기를 10배(10x)까지 또는 그 이상 증가하는지 여부에 따라 변경수준을 정의하고 있다. 여기에서 왜 배취크기를 100,000 제형단위 이상으로 설정하였으며 또한 왜 배취크기 변경을 10x에 근거를 두었는지에 대하여 생각해 볼 필요가 있다. 만약 제조사가 실제로 시판 목적으로 제조하는 생산배취 크기에 관계없이 파일롯트/바이오배취를 만든다면 대개 작은 크기의 규모에 집착할 것이다. 이러한 경우, 시판 목적으로 생산배취를 만들 때 스케일-업 과정에서 많은 문제점들을 직면하게 될 것이다. 그러므로 파일롯트/바이오배취의 크기를 100,000 제형단위 이상으로 하였는데, 이 정도의 배취 크기에서 생산된 제품은 나중에 시판 목적으로 제조되는 제품의 성상을 충분히 잘 대변할 수 있을 것으로 사료되었다. 또한 배취크기 변경수준을 설정하는 기준으로 10x를 임의적으로 설정하였다. 하지만 파일롯트/바이오배취의 크기가 100,000 제형단위를 넘지 않으며, 시판 목적으로 제조되는 생산배취의 크기가 파일롯트/바이오배취 크기의 10배를 상회하는 경우도 많이 존재한다. 이러한 관점에서 조명하여 볼 때, 배취 크기와 관련한 변경수준 설정 시 10x를 굳이 사용하는 것은 큰 의미를 지니지 않는다. 또 한가지 심각한 문제는 파일롯트/바이오배취 크기를 변경시킬 때, 생산장비 및 생산공정 역시 같이 변하는 경우가 흔하다. 이러한 경우, 생산공정 변경과 관련하여 제 1변경수준이 되기 위한 조건(모든 생산공정 관련 파라미터들이 미리 발리데이션된 범위 내에 존재해야 한다)을 충족하지 못하게 된다. 그러므로 이렇게 까다롭게 설정된 기존의 규정을 변경하여, 배취크기를 파일롯트/바이오배취에서 생산배취로 변경할 때 필수적으로 요구되는 생산공정 또는 생산장비 관련 파라미터들을 최적화하는 작업을 장려하는 규정의 삽입이 절실히 요구된다. 이러한 상황을 인식하여 현재 식품의약품안전청에서는 SUPAC-IR에서 규정하고 있는 배취크기 변경사항을 생산장비 및 생산공정 변경 시 수반되는 동시 다발적인 변경사항으로 새롭게

정의하려고 하고 있다. SUPAC-IR 관련 규정 개정 때 위에서 토의한 내용들이 첨가될 것으로 판단된다.

마지막으로 언급하고 싶은 사항은 SUPAC-IR에서 변경수준을 정의하기 위해 사용한 수치에 관한 내용이다. 예를 들어 부형제를 변경할 때, 제품 총무게 중 부형제의 % 무게비 변경이  $\pm 5\%$ 이면 제 1변경수준,  $\pm 5\% \sim \pm 10\%$ 이면 제 2변경수준 등으로 설정되어져 있다. 이러한 수치는 순전히 그동안 축적된 데이터베이스에 근거하여 임의적으로 산출된 결과이다. 하지만 여기에서 우리는 “과연 제 각기 다른 특성을 지닌 제품 모두에게 위와 같이 획일화된 공통 기준을 적용시킬 수 있는지?”하는 의구심을 지닐 수 있다. 실제적으로 제조사가 필요한 것은, 예를 들어, 주성분의 완전한 물리화학적 성상 분석, 적합한 제조공정의 선택, 단위공정 특성에 대한 동정, 스케일-업, 기술이전, 그리고 발리데이션 확립 등을 철저히 시행하는 것이다. 이러한 작업들이 “Create your own SUPAC” 개념인데, 바로 제조사가 스스로 자체의 SUPAC을 만들어 제품의 유효성과 안전성을 확립, 유지하여야 한다는 것이다. 이러한 개념을 반영하고 있는 지침서의 예가 바로 식품의약품안전청이 2003년 2월에 발표한 비교시험프로토콜(comparability protocols) 초안이다.<sup>14)</sup> 이에 대하여서는 추후에 다루고자 하는데, 우선 간략히 말하자면, 제조사가 시험법, 발리데이션 여부, 그리고 적합판정 한계 등을 포함하고 있는 한가지 이상의 비교시험프로토콜을 사용하여 어떤 특정한 변경사항이 허가된 제품의 유효성과 안전성에 아무런 영향을 미치지 않는다는 것을 증명하여 식품의약품안전청에 제출할 수 있는 근거를 마련해주고 있다. 만약 이러한 비교시험프로토콜을 제품허가 신청시 미리 명시한 경우에는 비교시험프로토콜 결과를 이용하여 보고양식을 PAS에서 CBES 등으로 대체할 수 있기에 그만큼 제조사의 관리행정부담이 경감되며, 식품의약품안전청의 심사기간을 단축할 수 있고, 또한 변경사항이 반영된 생산배취를 빨리 시장에 시판할 수 있는 긍정적인 효과를 수반한다. 만약 제품 허가신청시 그러한 비교시험프로토콜에 제시되지 않은 경우에는 비교시험프로토콜을 PAS로 식품의약품안전청에 제출하여 그 타당성을 심사받아야 한다.

## 결 론

이미 허가받은 경구용 속방성 성형제에 포물레이션(제제 조성고 성분), 생산지, 배취크기, 생산장비 또는 생산공정과 관련하여 발생한 변경사항들이 제제의 유효성과 안전성에 영향을 미칠 수 있다. SUPAC-IR에서는 상기의 각 변경사항에 대한 변경수준 정의, CMC 시험 종류 그리고 보고양

식 등을 소상히 제공하며 변경전후 경구용 속방성 성형제제의 유효성과 안전성 유지를 위한 관리지침을 설명하고 있다. Case C 용출시험법이나 배취크기 등에 대한 새로운 개선된 내용들이 SUPAC-IR에 삽입될 것으로 판명된다. SUPAC-IR에 소개된 규정내용과 약제학적 관점에서 조명한 토의내용은 국내 경구용 속방성 성형제제의 변경전후 품질 유지 및 개선과 관련하여 유익한 참고자료로 활용될 수 있을 것으로 사료된다.

## 감사의 말씀

본 연구는 2003년도 식품의약품안전청 의약품 품질평가 사업의 일환으로 수행되었기에 이에 감사드립니다.

## 문헌

- 1) FDA, Department of Health and Human Services, Supplements and other changes to an approved application, *Federal Register*, **64**, 34608-34625 (1999).
- 2) FDA, Center of Drug Evaluation and Research, Guidance for Industry-Changes to an approved NDA or ANDA, November 1999.
- 3) FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Guidance for Industry-Immediate release solid oral dosage forms; Scale-up and postapproval changes: Chemistry, manufacturing, and controls, in vitro dissolution testing, and in vivo bioequivalence documentation, November 1995.
- 4) FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Guidance for Industry: Waiver of *in vivo* bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system, August 2000.
- 5) 식품의약품안전청고시 제 2002-60호 “생물학적동등성시험 기준” 제 3조 제 5항.
- 6) M. Cho, J. Kim, H. Lee and H. Sah, Understanding of  $f_2$  metrics used to evaluate similarity of dissolution profiles, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **33**, 245-253 (2003).
- 7) J.P. Skelly, G.A. Van Buskirk, D.R. Savello, G.L. Amidon and *et al.*, Scale-up and immediate release oral solid dosage forms, *Pharm. Res.*, **10**, 313-16 (1993).
- 8) FDA, *Federal Register*, **59**, 48754-48759 (1994).
- 9) FDA, Center for Drug Evaluation and Research, SUPAC-IR questions and answers to SUPAC-IR guidance, February 1997.
- 10) FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Guidance for Industry: SUPAC-IR/MR: Immediate release and modified release solid oral dosage forms; Manufacturing equipment addendum, January 1999.
- 11) 일본국립의약품식품위생연구소(National Institute of Health Sciences), Division of Drugs, Guideline for bioequivalence studies for formulation changes of oral solid forms, February 2000.
- 12) 식품의약품안전청 고시 제 2002-60호 “생물학적동등성시험 기준” 제 3조 제 4항.
- 13) J.A. Cook, Industrial experience with the BCS guidance in NDA: Value and limitations, *AAPS Workshop on Biopharmaceutics Classification System: Implementation Challenges and Extension Opportunities*, Arlington, VA, September 2002.
- 14) FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research & Center for Veterinary Medicine, Guidance for Industry: Comparability protocols-chemistry, manufacturing, and controls information, February 2003.