

# 염변경 체중조절약 기준및시험방법 작성 요령

---

기관계응의약품팀  
김민정

## 의약품 품질평가 관련 기준

---

### □ Regulation

- 약사법 시행규칙
- 의약품·의약외품의제조·수입품목허가신청(신고)서 검토에 관한 규정
- 기준및시험방법심사의뢰서 심사규정 (2006.12)

### □ Guideline

- 의약품등 잔류용매기준 가이드라인 (2003.1)
  - 의약품등 분석법의 밸리데이션에 대한 가이드라인(2004.11)
  - 경구용의약품의 용출규격 설정 가이드라인(2005.2)
  - 의약품 성상에 대한 가이드라인(2005.5.)
-

## 제출자료범위

	기원 또는 개발 및 발견 경위	국내외 사용 현황에 관한 자료	원료의약품에 관한 자료					완제의약품에 관한 자료					
			구조결정에 관한 자료	물리화학적 성질에 관한 자료	제조방법에 관한 자료	기준 및 시험방법에 관한 자료	시험성적에 관한 자료	표준 및 시약에 관한 자료	원료의약품 및 그 분량에 관한 자료 <sup>4)</sup>	제조방법에 관한 자료	기준 및 시험방법에 관한 자료	시험성적에 관한 자료	표준 및 시약에 관한 자료
자료제출 의약품 <sup>2)</sup>	○	○	△ <sup>3)</sup>	△ <sup>3)</sup>	-	○	○	△ <sup>3)</sup>			○	○	△ <sup>3)</sup>
원료 의약품	△ <sup>3)</sup>	○	○ <sup>4)</sup>	○ <sup>4)</sup>	○	○							

- 2) 자료제출의약품 : 기허가의약품에 대해 새로운 제형, 주성분의 새로운 조성, 함량증가, 이성체 및 염류변경에 해당하는 의약품
- 3) 자료제출의약품 중 주성분의 이성체 및 염류 변경시 제출
- 4) 원료의약품신고제도에 의해 공고번호를 부여받은 원료는 공고번호로서 같음 (개정)

### □ 구조결정에 관한 자료

- 원소분석, 자외가시부흡수스펙트럼, 적외부스펙트럼, 핵자기공명스펙트럼, 질량스펙트럼 등 화학구조의 특성에 관련된 자료
- 광학이성체 등의 경우에는 그 입체구조에 관련된 자료

### □ 물리화학적 성질에 관한 자료

- 용해도, 흡습성, 응점 및 열분석치, 해리정수, 분배계수 및 분배비, 결정다형, 선광도, 이성체(광학이성체 등)
- 결정다형 : 결정다형의 유무, 결정형간의 상호관계, 각 결정형의 물리적 성질 등에 관한 자료로서 여러용매로 재결정한 원료의약품에 대하여 적외부스펙트럼측정, 열분석, 분말 X선회절 등이 자료
- 이성체 : 광학이성체등 이성체의 혼합물인 경우에는 이성체의 분리, 분석법에 관한 자료 및 이성체비에 관한 자료

## 원료 합성 : 제조방법 작성

- 화학반응식 : 반응단계에 따라 기재
  - 출발물질, 중간생성물질, 최종 원료의약품의 구조식, 화학명 및 분자량 기재
  - 사용되는 촉매, 용매, 반응조건 기재
- 제조공정도 : 흐름도 작성(반응조건, 수득률 기재)
- 제조방법 : 공정단계 순서대로 작성
  - 화학물질 사용량, 반응조건(시간, 온도, pH 등)
  - 공정단계별 수득률과 총 수득률

## 원료합성 : 제조방법에 관한 자료

- 화학반응식에 관한 자료 : 과학논문인용색인(SCI)에 등재된 전문학회지 게재자료 등 (참고자료가%)
- 3롯트 이상의 제조기록서 및 동일 롯트에 대한 제조일지
- 최종제품에 대한 각 롯트당 3회 이상의 실측치가 포함된 시험성적서
- 합성에 사용된 원료의 규격에 관한 근거자료
- 필요시 검체 및 표준품

## 기준 및 시험방법에 관한자료

- 기준 및 시험방법 규격설정근거를 나타내기 위한 자료
- 각 시험항목에 대하여 시험방법, 시험방법 선택이유, 시험조건 설정이유, 시험방법의 검증(validation), 기준치의 설정근거, 실측치, 계산식 등에 대한 자료
  - 의약품 분석방법의 밸리데이션에 대한 가이드라인에 따라 검증

## 확인시험

- 원료의약품
  - 화학구조 특성에 기인한 특이성이 있는 화학적 시험을 설정
  - ✓ 원료가 염인 경우 염을 확인 할 수 있는 시험법 기재
  - Ⓜ “크로마토그래프상에서 유지시간이 표준품과 동일하다”라는 확인시험 한가지 방법만으로 설정한 것은 특이성이 없으므로, 다른 방법을 추가로 기재, 또는 특이성을 확인할 수 있는 검출기 사용
- 완제의약품
  - 주성분을 분리하여 확인할 수 있는 방법

## 시성치

---

- 굴절을, 비누화가, 비선광도, 비점, 비중, 산가, 수산기가, 에스텔가, 요오드가, 융점, 응고점, 점도, 지방산의 응고점, pH, 흡광도 등 물리, 화학적 방법으로 측정되는 정수
  - 약전 및 공정서명 기재
  - 시험법 또는 장치가 2개 이상인 경우에는 시험법명 또는 장치명을 기준치와 함께 기재
  - 약전 및 공정서 이외의 시험법인 경우에는 시험방법을 자세히 작성
- 

## 순도시험

---

- 원료의약품 : 불순물로서 존재하는 유연물질
    - 출발물질
    - 중간물질
    - 부생성물
    - 분해생성물
  - 완제의약품 : 제제화과정 또는 보존 중에 변화가 예상되는 경우
    - 분해생성물
  - 그외 중금속, 무기염, 유기용매 등..
-

## **원료 유연물질 : 작성**

- 제출자료에 근거하여 한도치를 원료약품에 대한 백분율(%) 또는 질량으로 기준설정
- 시험방법 : 표준품을 사용하지 않고 LC, GC를 이용하여 시험할 때에는 면적측정범위, 정량한계 및 상대 피크유지시간(RRT) 등 유연물질을 확인할 수 있는 방법을 작성 기재

## **원료 유연물질 : 제출자료 I**

- 설정된 한도치는 실측치 및 안정성 시험 중 가속시험과 장기보존시험의 결과를 고려하여 타당성 있는 근거를 제시
- 안정성 시험에 사용한 모든 롯트 및 실생산공정을 반영하는 롯트에 대하여 유연물질의 양 및 분석법을 롯트번호, 제조규모, 제조년월일, 제조장소, 제조공정, 롯트의 용도, 일람표 등의 형식으로 기재
- 실생산롯트와 기타 롯트 사이에 유연물질의 종류 또는 양에 현저한 차이가 있는 경우 검토결과를 기재
- 시험방법에서 한도시험은 특이성과 검출한도에 관한 검증자료, 정량적인 시험방법은 그 양을 정확하게 측정할 수 있는 특이성에 대한 자료, 상대적으로 유연물질을 측정하는 시험방법(상대반응계수(RRF)로 보정하는 경우)은 표준품과 유연물질과의 검출감도를 비교한 자료 제출

## 원료 유연물질 : 제출자료 II

- 용량을 고려, 아래 표에 따라 기재 (reporting), 화학구조 제출 (Identification) 및 안전성 입증자료(독성자료) 제출 (Qualification)

1일 최대 투여량	reporting	identification	qualification
2g 이하	0.05%초과	0.1% 또는 1일 총섭취량 1.0 mg 중 적은 값을 초과	0.15% 또는 1일 총섭취량 1.0 mg 중 적은 값을 초과

## 예시 : ICH Q3A attachment 2

- 원료 투여량 2g이하 : 보고한도 0.05%, 확인한도 0.1%, 안전성입증한도 0.15%

Raw result(%)	Reputed result(%)	Identification	Qualification
0.044	Not reported	None	None
0.0963	0.10	None	None
0.12	0.12**	Yes	None**
0.1649	0.16**	Yes	Yes**

\* 1.0% 이상 : 소수점 첫째자리, 1.0% 미만 : 소수점 둘째자리로 표기

\*\* 구조확인 후 상대반응계수 ≠ 1 이 아닌 경우 : 결과 재분석, 재평가

## 제제 유연물질 : 작성

- 주성분 또는 제제의 단위제형에 대한 한도치를 청료의약품에 대한 백분율(%) 또는 질량으로 설정
- 구조 규명된 개별 유연물질명, 구조미지의 기타유연물질, 총 유연물질등으로 구분하여 작성
  - 완재의약품 중에 혼재할 가능성이 있는 유연물질
  - 제제화 과정 또는 보존 중에 변화가 예상되는 경우에 설정
  - [예시] 유연물질 : 다음 시험법에 따라 시험할 때 에날라프릴라트는 0.5 % 이하, 기타 개개의 유연물질 0.1 % 이하, 총 유연물질 1.0 % 이하이어야 한다

## 제제 유연물질 : 제출자료

□ 분해생성물기재

1일 최대투여량	분해생성물
1g 이하	0.1% 초과

□ 화학구조에 대한 자료 제출

1일 최대투여량	분해생성물
10mg ~ 2g	0.2% 또는 1일 총 섭취량 2mg 중 작은 값

□안정성입증자료 제출

1일 최대투여량	분해생성물
10mg ~ 100mg	0.5% 또는 1일 총 섭취량 200 $\mu$ g 중 적은 값 초과



## 예시

- 원료투여량  $\leq 2g$  : 보고한도 0.05%, 확인한도 0.1%, 안전성입증한도 0.15%
- $10mg < \text{제제 중 주성분투여량} \leq 2g$  : 보고한도 0.1%, 확인한도 0.2%, 안전성입증한도 0.5%

impurity	A	B	C
원료(실측통계치)	0.09%	0.07%	0.06%
원료보관증증가		0.04% ↑	0.03% ↑
제제제조공정증증가			0.05% ↑
제제보관증증가			0.07% ↑
원료	Reporting*	Identification	Reporting
제제	None	None	Identification

\*원료 유연물질 기준 : 실측통계치 + 원료보관 증 증가량 고려하여 설정

## 순도시험 : 잔류용매

- 기준설정 : 제조공정에 사용된 용매에 대하여 의약품잔류용매가이드라인에 따라 설정 기재
- 제출자료 : 제조과정에 사용된 유기용매의 종류와 규격, 사용목적, 사용량, 잔류량 등에 대한 자료

분류	용매	제한농도 (ppm)
분류 1 (사용을 금지해야 할 용매, 5종)	벤젠	2
	사염화탄소	4
분류 2 (잔류량을 규제해야 할 용매, 총 26종)	클로로포름	60
	디클로로메탄	600
	시클로헥산	3,880
	메탄올	3,000
분류 3 (저독성 용매, 총 28종)	아세톤	5,000
	에탄올	

□ K... , 2014 3월 28일 기준

## 기타 시험항목

- 약전 일반시험법의 각 해당 시험법에 따라 설정
- 예시(원료의약품)
  - 건조감량시험법 : 1.0% 이하(1g, 105℃, 4시간, 약전 일반 시험법) : 건조물
  - 수분시험법 : 4.0% 이하(0.5g, 용량적정법, 직접적정, 약전 일반시험법) : 무수물
  - 강열잔분시험법 : 0.10% 이하(1g, 약전 일반시험법)  
검체를 강열하였을 때 휘발하지 않고 남는 물질의 양 측정하며, 유기물 중 구성성분으로 무기물이 들어 있을 때 설정

## 제제시험에 관한 자료

- 정제 및 캡셀제 : 질량편차(함량균일성), 용출(붕해)
- 용출시험
  - 고형제제 : 원칙적으로 용출시험을 우선하여 설정하며, 서방성제제는 반드시 용출시험을 설정(개정)
  - “경구용약품의 용출규격 설정 가이드라인” 또는 공인된 방법(ICH guideline, 공정서)에 따라 기준 및 시험방법 설정
  - 시간에 따른 용출양상 및 그 근거자료를 제출(개정)

---

□ 표준품 및 시약, 시액에 관한 자료

- 표준품 : 정제법 기재, 99.0%이상, 규격 및 성적서 제출
- 시약, 시액 : 조제법 기재

□ 시험성적에 관한 자료

- 제조번호, 제조일자, 롯트크기
  - 시험항목, 시험기준, 시험결과
  - 시험책임자의 서명
  - 시험방법
  - 시험성적서 근거자료 : 시험값, 계산식, 크로마토그램
- 

## 보완유형

---

□ 원료의약품

- 제조방법
- 유연물질
- 잔류용매 : 밸리데이션 (가장자리 누출...)

□ 완제의약품

- 용출규격설정근거
- 시험방법 : 밸리데이션
- 시험성적서 (raw data 누락....)

↳ 제조방법서 서미...

---

## **제출서류 및 보완자료**

---

- 의약품안전관리시스템(KIFDA) : 신청서 및 기준및시험방법 작성 근거자료 접수(전자파일)
  - 보완기간 : 30일
  - 보완접수 : 민원실(전자파일)접수-담당자 접수처리
  - 보완독촉 또는 재보완 : 10일(개정)
  - 민원인이 보완에 필요한 기간을 명시하여 기간 연장을 요청할 경우 보완기간 연장요청은 2회에 한함(개정)
- 

**경청해 주셔서 감사합니다.**

---

기관계용의약품팀 김민정

E-mail : [pharm97@kfda.go.kr](mailto:pharm97@kfda.go.kr)

Phone : 02-380-1709, 1710

## 염변경 체중조절약의 임상시험승인신청 및 안전성유효성 신청시 자료제출범위

---

2007. 1. 22.

임화경

기관계용의약품팀

## Topics

---

- 새로운 염에 대한 임상시험계획승인 신청 및 안전성유효성 신청시 자료제출 범위
- 체중조절약 개발 현황

## 새로운 염의 제출자료

□ 안정성, 단회독성, 반복독성(필요시), 효력, 일반약리, ADME, 임상

구분		자료번호												
심사대상	연제근거 (국내 사용예)	기 원 개 발	구 조 결 정	안정성		독성시험			약리			임 상	외 국	비 교
				장 기	가 속	단 회	반 복	국 소	효 력	일 반 약 리	A D M E			
새로운 효능군 (이성체 및 염류 등 포함)	단일제 또는 복합제	○	×	*	×	*	×	△	○	△	△	○	○	○
유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감 (이성체 및 염류 등 포함)	새로운 조성 (복합제)	○	×	○	×	○	△	△	○	*	*	○	○	○
	함량증감 복합제	○	×	○	×	△	×	△	*	*	*	○	○	○
	단일제	○	×	○	×	*	×	△	○	*	*	○	○	○

KFDA 식품의약품안전청

## 새로운 염

□ 제출자료

❖ 안정성, 단회독성, 반복독성(필요시), 국소독성(필요시), 효력, 일반약리, ADME, 임상

□ 자료제출이 면제되는 경우

- ❖ 기허가 의약품과 화학적 기본골격 동일할 것
- ❖ 효능·효과, 용법·용량, 이상반응, 약리작용이 기허가 의약품과 동등할 것
- ❖ 경구투여제로 소화기관내에서 분해되어 기허가 의약품과 동일한 성분으로 흡수될 것
- ❖ 그 염이 의약품으로 자주 사용되는 것

➡ 임상시험성적에 관한 자료로 독성 및 약리 시험자료를 같음

KFDA 식품의약품안전청

## 새로운 염 - 안유개정안 주요골자

- 전제조건
  - ❖ 기허가의약품과 활성성분이 동일
  - ❖ 효능효과, 용법용량, 사용상의주의사항, 약리작용 등이 동등할 것으로 추정
  - ❖ 기허가의약품과 흡수가 유사
  
- 염의 안전성에 따른 자료요건
  - 가. 의약품의 사용례가 있는 염이나 기 사용례의 투여기간 및 투여경로(동등 이상의 노출경로 포함)가 상이한 경우
    - ❖ 안정성, 단회독성, 3개월 반복독성, 유전독성, 흡수시험, 비교임상시험 또는 생물학적동등성시험자료
  - 나. 의약품에 사용례가 있는 염으로서 투여기간 및 투여경로의 유사성이 인정되어 안전성이 확보되었다고 판단되는 경우
    - ❖ 안정성, 흡수시험, 비교임상시험 또는 생물학적동등성시험자료

↳ IND 신청 가능.  
(2024. 10. X)

KFDA 식품의약품안전청

## 새로운 염 제제의 사례

- 신약 : 베실산 암로디핀 (화이자제약, 노바스크)
- 화학적 기본골격 : 암로디핀
- 효능효과 : 고혈압치료제
  - ❖ 효능·효과, 용법·용량, 이상반응, 약리작용이 동등
  - ❖ 경구투여제로 소화기관내에서 분해되어 동일한 성분으로 흡수
  - Ⓢ 그 염이 의약품으로 자주 사용 : 말레인산, 메실산
  
- ☞ 심사자료 : 안정성, 흡수, (단회독성), 임상

KFDA 식품의약품안전청

## 염변경 체중조절약 개발현황

### 체중조절약 허가현황

- ❖ 한국로슈, 제니칼캡셀(오르리스타트) - 재심사 완료
- ❖ 한국애보트, 리덕틸캡셀(염산시부트라민) *07.7 만료.*

### 식약청 임상시험계획 승인 또는 계획서 검토중 (2006년)

- ❖ 11개 업소, 5개 성분, 16개 품목

KFDA 식품의약품안전청

## 시부트라민 임상시험계획승인신청시 제출자료

### 새로운 염

- ❖ 유효성분 활성본체의 화학적 기본골격이 기허가의약품과 동일
- ❖ 효능효과, 용법용량, 독성, 부작용, 약리작용 등이 기허가의약품과 동등하다고 추정
- ❖ 기허가의약품과 체내동태(흡수)의 유사정도에 따라 면제 가능

독성 : 반복투여독성(장기), 생식발생, 발암성시험자료

약리작용 : 효력, 일반약리 시험자료

ADME : 분포, 대사, 배설

제출자료 : 안정성시험자료, (단회독성), 흡수시험자료, 임상시험계획서

KFDA 식품의약품안전청

*real time data (studies for it also)*



## 시부트라민 임상계획서

- 시험디자인: 공개, 무작위배정, 2X2 교차시험
- 휴약기: 2주
- 분석대상: sibutramine, M1, M2
- 주요 약동학적 평가변수: Cmax, AUC, Tmax 등

Calog)

\* Sibutramine,  
(parent, Metabolite) PK parameter  
어떻게 평가할까?

Active

KFDA 식품의약품안전청

## “생물학적동등성시험기준”에 대한 Q & A 중” -분석대상물질 선정

- 대상 의약품이 prodrug의 경우에는 prodrug과 활성대사체 중 어느 것을 측정하여 평가에 사용해야 하나?

보통 prodrug을 이용한 평가 방법이 활성대사체를 이용하여 평가하는 것보다 생체이용률 차이를 잘 검출할 수 있으며, 두 제제 간에 prodrug의 생체이용률이 같을 때에는 상호 생물학적으로 동등하기 때문에 prodrug 분석이 가능한 경우에는 prodrug을 측정하는 것이 바람직합니다. 그러나 활성대사체를 측정하여 평가할 경우에는 prodrug을 분석할 필요는 없습니다.

KFDA 식품의약품안전청

## FDA Guidance “Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products — General Considerations”

---

- Moieties to be measured “Parent drug vs metabolites”
    1. Measurement of a metabolite may be preferred when parent drug levels are too low to allow reliable analytical measurement in blood, plasma, or serum for an adequate length of time. We recommend that the metabolite data obtained from these studies be subject to a confidence interval approach for BE demonstration. If there is a clinical concern related to efficacy or safety for the parent drug, we also recommend that sponsors and/or applicants contact the appropriate review division to determine whether the parent drug should be measured and analyzed statistically.
- 

KFDA 식품의약품안전청

## FDA Guidance “Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products — General Considerations”

---

- Moieties to be measured “Parent drug vs metabolites”
    2. A metabolite may be formed as a result of gut wall or other presystemic metabolism. If the metabolite contributes meaningfully to safety and/or efficacy, we also recommend that the metabolite and the parent drug be measured. When the relative activity of the metabolite is low and does not contribute meaningfully to safety and/or efficacy, it does not have to be measured. We recommend that the parent drug measured in these BE studies be analyzed using a confidence interval approach. The metabolite data can be used to provide supportive evidence of comparable therapeutic
- 

KFDA 식품의약품안전청

## EMA "Q & A on the Bioavailability and Bioequivalence guideline"

□ 6. When should metabolite data be used to establish bioequivalence?

According to the guideline, the only situations where metabolite data can be used to establish bioequivalence are:

1. "If the concentration of the active substance is too low to be accurately measured in the biological matrix, thus giving rise to significant variability".
2. "If metabolites significantly contribute to the net activity of an active substance and the pharmacokinetic system is non-linear".

## 건강한 피험자에서 메실산시부트라민 PK 프로파일

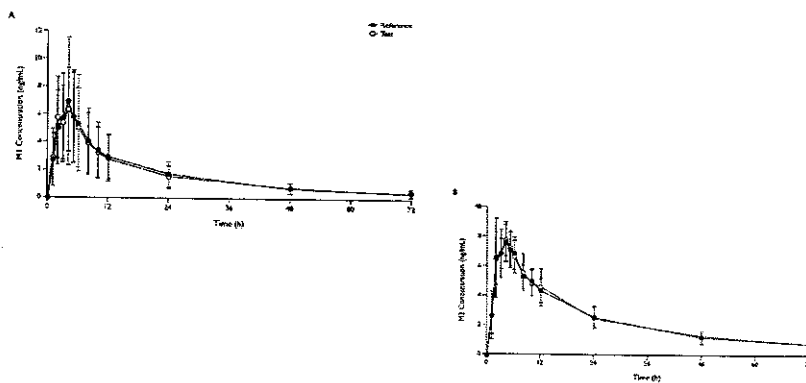


Figure 1. Mean (SD) plasma concentrations of the active metabolites of sibutramine, (a) desmethyldesmethylamine (D1) and (b) desmethyldesmethylamine (D2), after administration of single oral doses of sibutramine hydrochloride racemate (sibutramine) and sibutramine mesylate (sibutramine) in 14 healthy male subjects.

Clinical Therapeutic 26(12):2092-2101, 2004

## 시부트라민 안유신청시 고려사항

### □ 제출자료의 범위

- ❖ 의약품에 사용례가 없는 염으로서 투여기간 및 투여경로의 유사성이 인정되어 안전성이 확보되었다고 판단되는 경우
- ❖ 안정성, 흡수시험, 비교임상시험 또는 생물학적동등성시험자료

### □ 임상시험 실태조사

- ❖ 심사대상기관 : 임상시험실시기관, 의뢰자, CRO, 분석기관

## 감사합니다.

기관계용의약품팀 임화경

E-mail : hklim520@kfda.go.kr

Phone : 02-380-1709, 1710

<붙임>

염변경 체중조절약 개발관련 간담회  
질의 및 건의사항

소속(회사명)			
성명		이메일	
전화		팩스	