

리포좀제제 제네릭의약품의 평가 가이드라인[민원인 안내서]

2018. 9.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

의약품심사부

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

리포좀제제 제네릭의약품의 평가 가이드라인(민원인 안내서)

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·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"/> 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
지침서·안내서 구분	<input type="checkbox"/> 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 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 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음. 2018 년 9 월 21 일 <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="text-align: center;"> 담당자 확 인(부서장) </div> <div style="text-align: center;"> 김 자 영 박 상 애 </div> </div>		

이 안내서는 리포좀제제의 동등성입증방안에서 의약품 동등성확보에 대하여 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 2018년 9월 21일 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 등(이하 "행정규칙"이라 한다)을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 의약품심사부 약효동등성과/의약품규격과에 문의하시기 바랍니다.

- 전화 : 043-719-3163/043-719-2960

- 팩스 : 043-719-3150/043-719-2950

목 차

1. 개요	1
1.1. 목적	1
1.2. 배경	1
1.3. 적용범위	3
2. 품질 비교시험 자료	3
2.1. 일반사항	3
2.2. 품질특성평가	4
2.3. 품질비교시험	5
2.3.1. 리포좀제제 특성 비교	6
2.3.2. 재분산 용매 및 삼투압	6
2.3.3. 방출 특성	6
3. 비임상시험	6
3.1. 일반사항	7
3.2. 분석방법	8
3.3. 비임상 약동학 시험	8
3.3.1. 시험계 선정	9
3.3.2. 시험 설계	9
3.3.3. 시험 용량	9
3.3.4. 평가 항목	10
3.4. 비임상 약리학 시험	10
3.5. 독성시험	11
4. 임상시험	11
4.1. 시험 설계	11
4.2. 시험 용량	12
4.3. 평가 항목	12
4.4. 약물동태학적 파라미터	12
4.5. 허용기준	13
4.6. 효능평가	13
4.7. 안전성 문제	13
[부록] 용어집	14

1. 개요

1.1. 목적

이 가이드라인은 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식품의약품안전처 고시) 제25조제2항제5호 및 제27조제5항에 의거해 제형의 특수성이 인정되는 제제인 ‘주사용 리포솜제제’의 동등성 평가에 제출해야 하는 의약품의 심사 자료에 대한 정보를 제시하고자 한다. 리포솜제제 개발 시 고려되어야 하는 요소를 확인하고, 주사용 리포솜제제에 대한 제네릭의약품의 허가·변경 시 필요한 품질 특성, 비임상 평가 및 임상 평가에 대한 자료 제출 요건을 제시함으로써, 신청 자료 작성 및 심사업무에 적정성을 기하고자 한다.

1.2. 배경

리포솜(liposome)은 친수성과 친유성을 동시에 가지고 있는 지질분자로 구성된 단일 이중층 또는 다중 이중층으로 둘러싸여 있는 구형의 인공적으로 제조된 미세소포(microvesicle)형 제제이다. 리포솜은 내부 수상을 가지고 있으며 외부 수상과는 지질이중층으로 분리되어 있다.

리포솜제제에는 단층, 다층, 다중소포, 고분자 수식 리포솜 등이 포함된다. 리포솜의 지질 이중층 내 또는 내부 수상에 약물을 봉입하였을 때 리포솜 제제가 형성된다. 일반적으로 리포솜제제에서 약물은 리포솜 내부의 수상 또는 지질 이중층 내부에 봉입된 형태로 존재하지만, 리포솜 외부(용액 상)에 존재할 수 있다. 본 제제는 하나 또는 그 이상의 계면활성제를 포함하는 수상에 유상이 분산되어 있거나 수상이 유상에 분산된 계인 에멀전이나, 열역학적으로 안정한 단일계인 마이크로에멀전, 약물-지질 복합체 등과는 구분된다.

초기에 개발된 주사용 리포솜제제는 체내 투여 후 단핵포식세포계(monocyte phagocyte system)에 의해 신속히 인식되어 제거되고, 빠른 약물방출을 보이는 약물동태학적 특성을 보였다. 또한 입자 크기, 막 유동성, 표면 전하, 조성 등과 같은 리포솜의 물리화학적 특성이 생체 내 거동에 밀접한 연관성이 있는 것으로 알려져 있다. 리포솜 구성 성분 중 하나인 스테롤(예:

콜레스테롤)의 첨가, 입자크기 감소, 공유 결합된 고분자(예, 폴리에틸렌 글리콜(PEG))를 이용한 표면 수식을 통해 리포솜의 약물동태학적 특성을 개선한 제제들도 있다. 대부분의 리포솜제제들은 봉입된 약물의 *in vivo* 안정성, 약물의 체내동태(조직분포 포함), 세포내 거동 등을 향상시킨다.

주사용 리포솜제제는 약물 자체를 함유한 단순 용액 주사제와 비교하면 약물동태학적 특성 및 조직 분포(조직 및 세포내 분포)에 있어 상이한 생체내 거동을 보여준다. 이는 리포솜제제의 입자 특성에 의한 EPR (enhanced permeability and retention) 효과 또는 표적화 잔기나 항체로 수식된 리포솜의 능동적 표적화에 의해 나타난 현상이다. 약물의 혈중농도가 유사하더라도 약물의 표적 조직, 세포, 세포 내 기관에서의 농도는 달라질 수 있다.

또한 리포솜의 표적 조직 및 세포내 분포는 제제의 품질 특성(quality attribute)과 관련되어 있다. 제제학적 특성과 제조공정의 차이에 따라 품질 특성에 영향을 미칠 수 있으며, 이로 인한 물리화학적 특성에 변화를 가져올 수 있어 단순히 약물의 혈장 농도만으로 치료 효과를 예측하기 어려울 경우가 있다. 즉, 리포솜제제는 정맥투여 후 동일한 조성을 가지고 있더라도 제조단계에 있어서 변화 및 제제의 제조공정 제어기술에 따라 다른 치료 효과가 발생할 수 있다. 따라서 리포솜제제는 안전하고 효과적인 투여량 및 투여 요법을 확립하기 위해서 제제의 안정성 및 약물동태학적 특성(조직분포 포함)을 완전하게 규명하고 안전하고 효과적인 사용법을 확립하는 것이 매우 중요하다. 입자 크기, 형태, 표면 전하, 조성, 상전이온도, 방출속도 등과 같은 주사용 리포솜 제제의 물리화학적 특성이 약물의 생체 내 거동 및 치료효과를 변화시키는 주요 결정 요인으로 알려져 있다. 특히 리포솜이 생체 내에서 이물질로 인식될 수 있는 입자크기를 갖기 때문에 리포솜을 다자인할 때 적절한 *in vivo* 안정성을 보장하는 것은 매우 중요하다.

또한 주사용 리포솜제제가 동일한 조성을 가지고 있어도 제조공정 및 생산 조건의 변화에 의해 다른 치료 효과를 가진 의약품이 제조될 수 있다. 이는 제조공정단계 및 제제 조성 등에서는 허가신청제제(applicant's product)와 대조제제 간에 임상(또는 생물학적동등성)시험에서 차이가 나타나지 않더라도 실제적으로는 특정 리포솜-세포 상호작용 및 리포솜 분포 특성의 변화에 의해 유효성 및 안전성을 변화시킬 수 있기 때문이다.

이 가이드라인의 목적은 리포솜제제 개발 시 고려되어야 하는 요소를

확인하고 의약품 허가 신청에 요구되는 사항을 제시함으로써 주사용 리포솜 제제 제네릭의약품의 합리적 개발 및 효율적인 검토를 용이하게 하는 것이다.

1.3. 적용범위

- 1) 이 가이드라인은 주사용 리포솜제제의 허가를 위한 동등성 입증에 필요한 품질 특성, 비임상 및 임상 자료의 요건 등을 정하고 있으며, 주사용 리포솜제제 간 의약품동등성을 입증하고자 할 때 적용된다.
- 2) 이 가이드라인은 대조제제와 주성분, 함량, 제형, 첨가제의 종류와 분량, 리포솜의 특성(리포솜 조성, 입자 크기 분포 등)이 동일한 제제에 적용된다.
- 3) 이 가이드라인은 제조공정 등의 허가 후 변경 시에 적용할 수 있으며, 품질에 영향을 주는 변경이 발생되었을 때는 임상시험(또는 생물학적 동등성시험)을 실시하여야 한다.
- 4) 이 가이드라인에서는 리포솜제제 제네릭의약품의 개발, 비임상시험 및 임상시험(또는 생물학적동등성시험)에 관한 정보를 제공한다.
- 5) 이 가이드라인에서 설명하는 내용은 일반적인 권고사항이며, 자료 제출의 목적이나 제제 및 주성분의 특성에 따라 제출되어야 하는 자료의 범위는 변경될 수 있다.

2. 품질 비교시험 자료

2.1. 일반사항

주사용 리포솜제제의 주요품질특성(critical quality attributes, CQA)은 다음에 제시된 항목들에 의해서 생체 내 약물동태학적(PK) 및 약력학적(PD) 특성에 중대한 영향을 미칠 수 있다.

- 리포솜으로부터 약물의 방출속도는 약물동태학적 및 약력학적 특성을 변화시킬 수 있으므로 의약품의 안전성 및 유효성 프로파일에도 영향을 미칠 수 있다.

- 약물이 리포솜 내에 봉입된 동안에는 분해 및 대사로부터 보호되며, 생물학적으로 효과를 나타내지 않을 수 있다.
- 봉입된 약물의 약물동태학적 특성은 1) 물리화학적 특성에 의해 결정되는 리포솜제제의 약물동태학적 특성, 2) 봉입된 약물의 물리화학적 상태, 3) 리포솜 성분과 생물학적 환경 사이의 상호작용에 의해 달라질 수 있다.
- 리포솜제제는 봉입된 약물의 조직분포 및 세포내 흡수에 영향을 미칠 수 있다.

허가신청제제의 품질특성평가 및 허가신청제제와 대조제제 간의 품질비교시험은 비임상시험, 임상시험(또는 생물학적동등성시험)을 수행하기 전에 확립될 필요가 있다. 품질특성평가는 허가신청제제의 품질특성평가는 개발된 주사용 리포솜제제의 물리화학적 특성을 규명하기 위해 필요하며, 세부 항목 중 일부는 품질비교시험 항목과 중복될 수 있다. 주사용 리포솜제제의 특수성으로 인해 대조제제와의 품질비교시험은 비임상 및 임상시험(또는 생물학적동등성시험)의 축소 및 면제의 근거로서 활용될 수 있다. 품질특성평가 및 품질비교시험 자료는 다음과 같은 사항을 권고한다.

2.2. 품질 특성평가

리포솜제제의 품질을 보증하는데 있어 정확한 물리화학적 특성 규명은 매우 중요하므로, 다음에 제시된 항목들은 제네릭의약품 허가신청 시 명시되어야 한다.

- 구성성분에 대한 자료
 - 주성분, 지질, 리포솜의 비지질 구성성분, 리포솜 외의 첨가제에 대하여 조성 및 분량
- 지질에 대한 특성
 - 지질의 기원, 규격, 지질 성분 및 종류, 순도 및 불순물 프로파일(이성체 포함), 제조방법, 안정성
- 리포솜의 형태 및 제제학적 특성
 - 리포솜의 형태 및 층 구조,

- 평균입자크기 및 입자크기분포,
 - 리포솜 표면전하,
 - 리포솜 막의 열역학적 특성(상전이 프로파일)
- 표면에 폴리에틸렌글리콜(PEG)과 같은 중합체 또는 표적화 물질이 수식된 경우, 수식물질의 종류, 구조, 규격 및 표면특성(전하, 수식된 물질의 분포, 수식된 층의 두께)
- 봉입된 약물의 분율 (미봉입약물/봉입약물의 비율),
약물/지질의 비율,
약물의 봉입 형태 및 분포 양상,
리포솜 내부 환경 특성(부피, pH, 염농도)
- 재분산(Reconstitution) 용매 및 삼투압
- 제조 특성
 - 상세 제조공정(리포솜 형성, 약물 봉입, 입자크기 조절, 표면수식, 멸균 공정 등),
제조공정변수,
핵심 중간체 규명 및 관리,
멸균공정에 대한 검증
- 리포솜제제의 안정성
 - 보관조건에서의 안정성
 - 재분산 후 안정성
- 약물의 방출특성
 - 생리학적 조건에서 리포솜제제로부터 약물 방출특성
 - 재분산 용매 조건에서 리포솜으로부터 약물의 *in vitro* 방출특성

2.3. 품질비교시험

주사용 리포솜제제의 기준및시험방법에 명시된 항목에 대하여 대조제제와 비교시험한 자료를 제출하고, 리포솜제제의 제제학적 특수성에 따라 기준및 시험방법에 명시되지 않은 리포솜의 품질특성에 대하여 다음의 항목에 대한

비교자료를 제출한다. 단, 대조제제에 대한 시험은 공개된 자료, 검증된 참고 문헌 등으로 고찰 가능하다.

비교시험에서 확인된 제제간의 차이를 명시하고, 품질, 안전성, 유효성에 미치는 영향을 평가 및 고찰한다.

2.3.1. 리포솜제제 특성 비교

대조제제와 품질특성을 비교하기 위하여 ‘2.2 품질특성평가’ 중 리포솜의 형태 및 제제학적 특성에 대한 비교자료를 제출한다.

2.3.2. 재분산 용매 및 삼투압

- 1) 대조제제와 시험제제의 재분산 용매 정보 및 주사투여를 위한 조제 조건에 대한 자료를 제출한다.
- 2) 주사용 리포솜제제의 재분산 후 투여 농도에서 삼투압에 대한 비교시험 자료를 제출한다.

2.3.3. 방출특성

재분산후에 생리학적 혈장 조건 및 재분산 용매에서 약물의 *in vitro* 방출 특성에 대한 비교시험 자료를 제출한다.

3. 비임상시험

약물 자체가 투여되었을 때와 비교하여 약물이 리포솜제제로 투여되었을 때 약물동태학적 특성(분포용적 및 청소율의 변화, 반감기의 연장 또는 *in vivo* 분포의 변화)의 중대한 변화가 일어날 수 있다. 결과적으로 약물동태학적 특성뿐만 아니라 약물의 유효성 및 안전성에서 차이가 발생할 수 있다.

조직으로 수송된 리포솜제제는 일반적으로 리포솜형태로 세포 내로 들어가 약물을 방출하거나 세포외에서 방출된 약물이 세포내로 들어가 약리학적 반응을 나타내게 된다. 따라서 약물의 *in vivo* 방출속도 및 위치는 주로 약리학적

효과 및 안전성을 결정하는 매우 중요한 변수이다.

일반적으로 리포솜제제의 약물동태학적 특성은 다음에 제시되는 항목에 의해 좌우된다.

- 약물을 봉입한 리포솜의 청소율
- 리포솜에 봉입된 약물의 방출속도
- 리포솜의 분포(기관 및/또는 조직 분포의 변화, 분포된 약물의 양)
- 혈장 또는 혈청 단백질, 혈액 세포, 혈관 내피 등과 리포솜 또는 약물의 상호작용

리포솜제제의 안전성 및 유효성에 대한 비교 평가를 위해서는 비임상 시험의 필요성, 특정 시험의 면제사항, *in vivo* 비임상 시험의 디자인 및 *in vitro* 모델의 역할에 대해 설명하고 근거를 제시하여야 한다.

시험에서 사용되는 시험제제는 시판될 제제와 동일한 제조공정으로 제조한 검체를 사용하여야 한다.

3.1 일반사항 (General Aspects)

일반적으로 임상시험(또는 생물학적동등성시험) 전에 수행되는 비임상 시험은 시험제제와 대조제제의 약물동태(조직 분포 포함), 독성, 약력학에 대한 비교 자료를 제출하여야 한다. 특정 리포솜 제형의 경우, 비교 비임상 시험 (comparative nonclinical study)에 대한 타당한 면제사유가 있는 때에는 비임상 자료를 축소할 수 있다.

비임상 시험에서 비교 제제 간에 차이가 있다면 임상시험(또는 생물학적 동등성시험)을 진행하기 전에 발생한 차이를 설명하기 위해 제제의 물리화학적 특성에 대해 재평가를 실시한다.

약물이 리포솜 제형으로 투여될 때 약물동태학적 특성의 큰 변화가 반드시 일어난다. 즉, 분포용적 및 청소율은 감소하고 반감기는 증가할 수 있다. 리포솜 제형에 있는 약물의 청소율은 리포솜 제형 자체의 청소율, 리포솜 제형으로부터 봉입약물의 방출속도, 방출되었을 때 미봉입약물의 청소율 및 대사 속도에 의해 결정된다. 또한 생체 내 약물 방출속도 및 위치는 안전성 및

유효성에 영향을 줄 수 있는 중요한 파라미터이다. 따라서 개발된 리포솜 제제의 약물동태는 항상 대조제제와 비교하여 동등성 여부를 평가하여야 한다. 기존의 생물학적동등성 평가 항목을 적용하여 평가하며, 경우에 따라 추가적인 자료가 요구될 수 있다.

시험자료 및 제출자료는 시험제제와 대조제제의 안전성 및 유효성에 대한 동등성이 충분히 설명되도록 상세하게 기술하여야 한다.

3.2 분석방법 (Methods of Analysis)

대조제제와의 생물학적 동등성 비교를 위해서는 혈액/혈장에서 총약물, 봉입약물, 미봉입약물 및 활성 대사체를 측정하기 위한 방법, 조직에서 총약물을 정량할 수 있는 분석방법을 개발하고 검증하여야 한다.

미봉입약물과 봉입약물의 개별 정량을 위해 신뢰성을 확인하기 위한 분리 방법을 확립하여야 한다. 모든 혈액/혈장 시료에서 총약물 농도는 봉입약물과 미봉입약물의 구분 없이 총약물 농도를 분석한다.

혈장에서 약물(총약물, 미봉입약물, 봉입약물) 및 활성대사체의 농도, 조직에서 총약물 농도를 정량하기 위해 사용되는 분석방법에 대한 밸리데이션 자료를 제출하여야 한다. 혈장, 조직, 관련 특정 조직(예, 종양)에서의 정량한계 및 회수율을 기술하여야 한다.

3.3. 비임상 약동학 시험

리포솜제제에서 약물의 약물동태학적 거동은 단순 액제 제형과 크게 다를 수 있어 제제의 안전성 및 유효성에 현저한 영향을 미칠 수 있다. 따라서 약물 자체와 리포솜제제 형태로 투여된 약물의 *in vivo* 약물동태를 비교하는 것은 매우 중요하다.

전신혈류에서 약물의 농도, 분포, 배설에 대해 시험제제와 대조제제의 유사성을 입증하고, 리포솜 제형 내 약물의 체내거동에 대한 비교-자료도 제시하여야 한다.

3.3.1. 시험계 선정

본 시험은 제품의 약리효과 및 안전성에 대해 관련된 종에서 비임상시험 관리기준(GLP)의 원칙에 따라 수행하는 것을 권장한다.

약물동태시험을 위한 적절한 종 및 모델의 선정에 대한 근거를 제시하여야 한다. 리간드(표적 잔기) 또는 항체가 표적화 수송을 위해 리포솜 표면에 결합되어 있는 경우에는 동물 종 및 동물 모델은 선정된 동물종과 인간 간의 수용체(receptor) 또는 항원결정부위(epitope)의 발현 및 분포 차이를 고려하여 선정하여야 한다. 근거 자료에는 예상되는 리포솜제제의 임상 적용, 리포솜 조성, 약물의 특성, 혈중농도, 조직분포 특성 등을 고려한 표적 기관에서의 리포솜이나 약물의 축적과 유지 여부, 약물동태, 분포 등에 대한 설명이 있어야 한다.

3.3.2. 시험 설계

시험제제는 향후 시판제제와 동일한 제조설비 및 제조공정으로 생산한 제제를 사용하여야 하며, 임상시험(또는 생물학적동등성시험)에 사용되는 것과 동일한 배치(batch)의 제제를 사용하는 것을 권장한다.

리포솜으로부터의 초기 약물방출(예, 처음 15분 이상) 및 특정 조직에서 약물의 지속성을 정량하면서 시간에 따른 미봉입약물, 총약물 농도를 정확하게 정량할 수 있도록 시료 채취 시점 및 간격을 신중하게 정해야 한다. 분석적인 이유로 인해 약물의 농도를 측정할 수 없는 경우에는 표적기관에서 대사체의 농도를 비교하여야 한다.

이 시험의 개체 수는 시료 채취 시점의 수, 동물 간 약물의 조직분포 변동성, 실험 절차(조직 절제, 무게, 균질화, 시료채취, 다양한 생체시료분석 물질)에 인한 변동을 고려하여 결정한다.

3.3.3. 시험 용량

시험의 실패 또는 해석 불가능한 시험을 방지하기 위해 적절한 용량의 선정, 필요한 시료채취 전략, 포함될 동물의 수 등을 확립하기 위한 예비시험(pilot studies)을 실시하는 것을 권고한다. 예비시험은 대조제제로 실시하며,

시험제제도 가능하다.

단회투여 및 반복투여에 의한 약물동태학적 특성 평가를 실시하여 두 제제간의 유사성을 입증하여야 한다. 이 때의 단회 및 반복 투여 약물동태학 평가는 서로 다른 용량으로 실시한다. 투여용량은 성인 남성의 치료용량에서 관찰된 혈중농도를 기반으로 하여 투여량을 선정한다. 용량 설정방법으로는 알로메트릭 방정식(allometric equation)이나 생리학적 약물동태학(PBPK) 모델링을 활용을 권장한다.

3.3.4. 평가항목

혈액 내에서 미봉입약물, 봉입약물, 총약물의 약물동태학적 특성(kinetics, 조직분포 및 배설 포함)을 평가하여야 한다.

조직에서의 총약물 농도 및 조직분포 자료도 제출하여야 한다. 분석되는 생체시료 조직은 리포솜의 표적장기, 소실, 약물의 안전성과 유효성에 관여하는 조직을 포함한다. 안전성이 우려되는 조직인 세망내피계(reticuloendothelial system), 청소율 관련 주요 기관, 축적 가능성이 있는 조직 등이 포함되어야 한다. 시험제제와 대조제제의 조직 분포 차이에 대한 임상적 의미를 기술하여야 한다.

3.4. 비임상 약력학시험

적절한 *in vitro* 시험법(세포기반 모델) 및 *in vivo* 모델(동물 모델)에서 대조제제와의 비교시험 자료를 제출한다. 대조제제와 시험제제의 품질특성이 유사하고 약물동태학적 특성이 동등할 경우에는 비임상 약력학시험을 면제할 수 있다.

In vitro 약력학시험은 리포솜과 표적세포 또는 독성학적으로 관련된 세포 간의 상호작용을 평가할 수 있는 시험법으로 실시한다. 리간드(표적화 잔기) 또는 항체가 리포솜 표면에 결합된 경우에는 표적세포에 대한 친화성뿐만 아니라 리간드 또는 항체에서 유래하는 약리학적 활성을 평가하여야 한다. *In vivo* 약력학시험은 적절한 동물 모델의 선정 및 모델의 민감도를 고려한 다양한 투여량에서의 약력학적 반응에 대한 자료를 제출한다. 또한 *in vivo*

약력학시험에서의 용량 및 투여방법을 명시하여야 한다.

3.5. 독성시험 (Toxicological studies)

일반적으로 독성시험자료는 필요하지 않으나 약물의 특성과 리포솜 특성에 따라 단위투여독성, 반복투여독성자료를 요구할 수 있다. 보체활성화시험 (complement activation assay), 또는 대식세포/호염기성세포 활성화시험 (macrophage/basophil activation assay) 등의 검사가 잠재적인 이상반응의 정도를 평가하기 위해 고려될 수 있다.

또한 리포솜의 특성 또는 약물의 약리학적 특성을 포함하는 리포솜제제의 특성에 따라 혈액독성(hematotoxicity), 항원성(antigenicity) 및/또는 면역독성 등이 요구될 수도 있다.

4. 임상시험

인체에서의 의약품 동등성 확립을 위해 임상시험(또는 생물학적동등성시험)을 실시하여야 하고, 총약물, 리포솜내 미봉입약물, 리포솜내 봉입약물에 대한 혈중 농도의 동등성을 입증하여야 한다. 또한 분포 및 소실에 대한 특성의 유사성을 확인하여야 한다.

임상시험(또는 생물학적동등성시험)을 수행되기 전에 약물동태학적 변수, 시료 채취 시점 및 기간, 시험대상 등에 대해 신중히 검토하여야 한다. 혈액, 혈장 또는 혈청에서 전체 약물 및 미봉입약물에 대한 C_{max} , AUC, 반감기와 같은 약물동태학적 변수를 비교하고, 혈장농도-시간 프로파일이 적절히 기술될 수 있도록 충분한 수의 시료를 채취하여야 한다.

4.1. 시험 설계

시험은 일반적으로 건강한 성인을 대상으로 실시하지만, 내약성이 낮은 약물의 경우에는 환자를 대상으로 생물학적동등성시험을 수행한다. 만약 단위 투여시험이 환자에게 불가능하면 반복투여 약물동태학시험이 허용될 수 있다.

일반적으로 투약은 정맥정속주입(IV infusion)으로 체내 주입하지만, 대조제제의 투여방법에 따라 투약방법을 변경할 수 있다. 투여는 공복 상태에서 투여하는 것을 권고하나 환자의 건강상태가 급식이 어렵다면 표준 아침 식사 후 투약할 수 있다.

시험제제는 향후 시판제제와 동일한 제조설비 및 제조공정으로 생산한 제제를 사용하여야 한다.

4.2. 시험 용량

약물동태학적 거동은 주로 용량 의존적이므로 선형성이 입증되지 않았다면 시험제제와 대조제제의 약물동태학적 특성은 권장되는 투여량 범위에서 비교되어야 한다. 적절한 문헌 자료가 제공되지 않는다면 총약물, 봉입약물, 미봉입약물에 대한 선형성에 대한 입증자료가 요구된다.

4.3. 평가항목

생체시료에서 총약물, 봉입약물, 미봉입약물을 신뢰성 있는 방법으로 정량한다. 활성대사체가 있는 경우에는 해당 대사체의 약물동태학적 비교도 필요하다.

4.4. 약물동태학적 파라미터

측정된 값을 바탕으로 AUC, C_{max} 와 같은 일반적인 약동학적 지표들 뿐 만 아니라 약물의 분포, 소실과 관련한 약물동태학적 파라미터(분포용적, MRT, 반감기 등) 및 리포솜에서 약물의 방출속도, 방출량을 설명하기 위한 추가적인 약물동태학적 파라미터에 대한 평가가 제공되어야 한다. 관련이 있다면 뇨 중 약물의 배설량 및 배설속도를 비교한다.

세망내피계에 의한 초기 청소율의 비교를 확인하기 위해 초기 혈액채취 시점에 의약품의 정속주입 도중 및 직후 시점을 포함시켜야 한다. 시험기간 동안 봉입약물 농도와 미봉입약물 농도의 비율에 대해서도 비교 평가한다.

4.5. 허용기준 (Acceptance criteria)

총약물, 봉입약물, 미봉입약물에 대한 유사성이 입증되어야 한다. 일반적으로 AUC, C_{\max} 비율의 90% 신뢰구간은 80~125% 내에 들어야만 한다. 특별한 경우에는 추가적인 지표로 부분적 AUC 또는 대사체의 약물동태학적 파라미터에 대한 허용기준을 포함할 수 있다.

4.6. 효능평가 (Assessment of efficacy)

일반적으로 필수적인 임상약물동태학시험 외에도 임상 효능시험의 필요성은 사례별로 결정된다. 제형의 정성적 조성(qualitative composition, 예를 들면, 부형제의 차이)이 다르다면 추가적인 치료학적 동등성시험이 요구된다. 예를 들어 고분자가 다른 연결방법으로 지질에 부착되었을 경우에는 치료학적 동등성 시험을 포함한 임상시험이 요구된다.

4.7. 안전성 문제 (Safety issues)

임상시험(또는 생물학적동등성시험) 후 시험대상자 의료 기록, 신체검사 기록, 모든 가능한 이상반응의 발생을 보고하여야 한다.

급성정속주입반응은 리포솜 제형에서 비교적 흔한 문제이다. 하지만 이러한 이상반응의 빈도는 시험제제의 정성적 조성(qualitative composition) 또는 제조 방법에 차이가 없다면 유사할 것으로 예측된다.

[부록] 용어집

1) EPR 효과(Enhanced permeability and retention effect, 향상된 투과 및 유지 효과)

손상되지 않은 혈관을 통해 일반적으로 유출되지 않는 나노입자 또는 고분자 단백질이 세망내피계에 의해 제거되지 않고 지속적으로 혈액에서 순환할 때, 미세혈관의 초투과능(microvascular hyperpermeability) 및 손상된 림프 배액(impaired lymphatic drainage)으로 인해 해당 물질이 고형암으로 유입되어 축적된다. 이러한 현상을 EPR 효과라 한다.

2) 리포솜(Liposome)

리포솜은 양친매성물질인 지질 이중층이 내부상을 둘러싸고 있는 미세 소포이다. 리포솜제제는 약물을 리포솜의 지질 이중층 또는 리포솜의 내부 공간에 봉입하였을 때 형성된다.

3) 봉입약물

내부나 리포솜 층구조에 끼어있는 약물을 총칭한다. 봉입약물은 리포솜의 체내 거동과 유사한 거동을 나타낸다.

4) 미봉입약물

리포솜의 지질 이중층 또는 리포솜의 내부공간에 봉입되지 않은 상태로 존재하는 약물. 이 가이드라인에서 “미봉입(unencapsulated)”이라는 용어는 혈장 또는 혈청 단백질로부터 약물의 해리(disassociation)를 의미하지 않는다. 지질이중층 또는 리포솜의 내부 공간 안에 존재하는 봉입된 약물 및 미봉입 약물의 농도를 “총약물 농도(total concentration)”라 한다.

5) 총약물 농도 (Total concentration)

봉입약물과 미봉입약물의 합쳐서 측정된 약물의 농도를 칭한다.

6) 약물의 봉입률(Loading efficiency of the active substance)

$$[\text{리포솜에 봉입된 약물의 양} / \text{의약품 안의 약물의 총량}] \times 100 (\%)$$

7) 리포솜의 초기급속방출(Initial burst of liposome)

표적 기관 및/또는 조직으로 수송되기 전에 정맥투여 후 리포솜제제로부터 약물의 즉각적인 방출

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1		2018.9.	(안) 제정
2			
3			

“리포좀제제 제네릭의약품의 평가 가이드라인[민원인 안내서]”

발행일 2018월 9월

발행인 이 선 희

편집위원장 김 나 경

편집위원 **의약품심사부**

박상애, 백주현, 이경신, 변정아, 김자영, 김관수, 장정인,
이웃모, 엄소영, 배수영, 박고우니, 하성진, 정주연, 김지명
김영림, 김은경, 이화정, 강현경, 서재욱, 윤나영, 강나루,
김지예, 김성민, 홍수현, 정혜선, 최고운

도움주신분 **의료제품연구부 의약품연구과**

신원, 정래석, 서정원

식품의약품안전평가원 의약품심사부 전문가 협의체

발행처 **식품의약품안전평가원 의약품심사부 약효동등성과/의약품규격과**

본 가이드라인은 2016년도 식품의약품안전처의 연구개발사업
(주사용 리포좀제제의 동등성 평가 가이드라인 마련, 16172MFDS172)의
결과를 활용하였습니다.