

등록번호

청림<sup>韓</sup>세상

---

# 리포좀제제 품질평가 가이드라인 [민원인 안내서][안]

---

2017. 8.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

의약품심사부 의약품규격과

## 지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

리포츠헌제 품질평가 가이드라인(민원인 안내서)(안)

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 지침서·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서·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.

2017 년 8 월 일

담당자  
확 인(부서장)

서 재 욱  
김 영 림

이 안내서는 '리포좀제제 품질평가'에 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 2017년 8월 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 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 의약품심사부 의약품규격과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-2960

팩스번호: 043-719-2950

## 제·개정 이력

### 리포좀제제 품질평가 가이드라인(민원인 안내서)

연번	제 · 개정 번호	승인일자	주요 내용
1		2017.08	리포좀제제 품질평가 가이드라인(민원인 안내서) 제정

# 목 차

I. 서론 .....	1
1. 배경 .....	1
2. 적용범위 .....	1
II. 품질평가 시 고려사항 .....	2
1. 구성성분 및 조성 .....	2
2. 제제개발 .....	2
3. 품질특성 평가 .....	3
3.1. 입자크기분포 .....	3
3.2. 형태 및 층 구조 .....	4
3.3. 표면전하 .....	4
3.4. 상전이 온도 .....	4
3.5. 삼투압 .....	4
3.6. pH .....	4
3.7. 응집 .....	5
3.8. 유효성분의 봉입률 .....	5
3.9. 약물방출 특성 .....	5
3.10. 유연물질 .....	5
3.11. 기타 .....	6

4. 제조 특성 .....	6
4.1. 제조공정 .....	6
4.2. 제조 변경 관리 .....	7
5. 지질 및 구성성분 관리 .....	8
5.1. 지질의 기원 .....	8
5.2. 구성 성분 및 종류 .....	9
5.3. 불순물 프로파일 .....	9
5.4. 제조 공정 및 공정 관리 .....	9
5.5. 규격 .....	9
5.6. 안정성 .....	10
6. 리포솜제제의 기준규격 .....	10
6.1. 확인시험 .....	11
6.2. 시성치 .....	11
6.3. 유효성분의 <i>in vitro</i> 방출시험 .....	11
6.4. 유연물질 .....	11
6.5. 함량 .....	11
6.6. 엔도톡신 .....	11
6.7. 잔류용매 .....	12
7. 안정성 .....	12
7.1. 보관 조건에서의 안정성 .....	12
7.2. 재분산 후 안정성 .....	13
III. 참고문헌 .....	14

# I. 서론

## 1. 배경

리포좀(liposome)은 인지질과 같은 양친매성 지질분자가 동심원 형태의 이중층 또는 다중이중층을 이루는 미세소포(microvesicle)이며, 리포좀제제는 리포좀의 수상 또는 지질막에 유효성분을 봉입하여 제조한 의약품이다. 리포좀은 생체성분 중 하나인 지질로 구성되어 생체 적합성이 우수하고, 크기, 전하, 막 구성성분, 막 투과성 등의 조절이 가능하여 약물수송체로서 다양하게 활용할 수 있다. 따라서 최근에는 유효성분의 용해도 및 체내 안정성 등을 개선하고 유효성분이 치료부위에 정확히 전달되거나 약효가 지속될 수 있도록 하는 다양한 리포좀제제가 개발되고 있다.

리포좀제제는 일반제제와 비교하여 제제설계 또는 제조공정에 따라 투여 후 체내에 분포되는 양상이 다르고, 유사한 혈장 농도라도 치료효과와 연관되지 않을 수 있다. 즉, 리포좀제제는 원료약품의 구성과 분량이 동일하더라도 제조공정 및 제제 제어기술의 차이에 따라 서로 다른 치료 효과를 나타낼 수 있다. 따라서 리포좀제제의 품질특성에 대한 평가는 의약품의 효능·효과에 매우 중요한 영향을 미칠 수 있다.

본 가이드라인에서는 리포좀제제의 품질특성을 제시하고 주요품질특성(critical quality attributes, CQA<sup>1)</sup>)에 근거한 과학적인 기준규격 설정 및 품질관리를 지원하고자 한다.

## 2. 적용범위

이 가이드라인은 합성 또는 반합성의 저분자 원료의약품을 봉입한 리포좀제제를 대상으로 하며, 제제개발, 제조방법, 기준 및 시험방법, 안정성시험에 대한 자료 작성 시 품질특성과 관련하여 고려해야 할 사항을 제시한다.

리포좀제제는 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제25조제2항제5호에 따라 제제의 특수성이 인정되는 제제이며, 본 가이드라인에서는 리포좀 특이적인 사항을 주로 제시하되, 그 외 일반적인 사항은 다른 품질관련 규정 및 가이드라인 등을 참고한다.

1) 주요품질특성(Critical quality attributes, CQA): 원하는 제품의 품질을 보증하기 위하여 적절한 한도, 범위 또는 분포 내에 있어야 하는 물리적, 화학적, 생물학적 또는 미생물학적 특징이나 특성

## II. 품질평가 시 고려사항

### 1. 구성성분 및 조성

리포솜은 주로 유효성분 및 지질로 구성되어 있으며 폴리에틸렌글리콜 (polyethyleneglycol, PEG) 또는 리간드(표적 잔기)가 수식된 기능성 지질을 함유할 수 있다. 또한, 주사용 리포솜제제는 일반적인 주사제와 마찬가지로 pH 조절제, 항산화제, 완충제, 보존제 등의 첨가제를 함유할 수 있다.

리포솜제제의 원료약품 및 분량은 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」에 따라 기재한다. 조성 및 분량은 유효성분, 지질, 리포솜의 비지질 구성성분, 리포솜 외의 첨가제(예: 완충제 등)로 구분하여 기재하고, 유효성분에 대한 지질(기능성 지질 포함)의 몰 비 또는 백분율(% , w/w)을 표시한다. 제형 내 유효성분의 양을 기재할 때, 분말주사제의 경우 단위제형(예: 1 바이알, 1 앰플) 당, 액상주사제의 경우 1 mL 당 원료의 약품의 양(mg)을 표시하여 기재한다.

지질 조성을 포함한 리포솜제제의 조성 및 분량은 제제의 약리학적, 독성학적 특성 및 품질 등에 영향을 미치므로, 제제개발, 분량 선정과정, 주요 첨가제(지질성분)의 기원이 최종 의약품 성능(품질, 안전성, 유효성)에 미치는 영향 등의 근거자료를 통하여 확립되어야 한다.

### 2. 제제개발

리포솜제제의 개발 과정은 사용목적과 투여경로를 고려하여 품질특성이 반영되도록 요약하여 설명한다. 제형이 의약품의 목적하는 용도에 타당함을 입증하는 정보를 기술하고, 필요한 경우 비임상 또는 임상시험의 자료 일부를 인용할 수 있다. 의약품의 설계, 품질특성, 제조공정, 용기마개시스템, 사용방법이 허가신청서에 명시된 목적에 적절하다는 것을 확립하기 위하여 수행한 연구개발 과정 및 결과를 기술한다.

리포솜제제는 유효성분이 봉입되지 않은 리포솜을 함유할 수 있고, PEG, 리간드, 항체 등의 특정 물질이 수식된 리포솜의 경우 수식된 물질이 부족하거나 특정 농도의 변성 물질을 함유할 수 있다. 따라서 리포솜제제는 단일 리포솜의 조합이 아닌 전체 의약품으로서 제제개발 및 품질특성을 평가하고, 관련 생산 로트(lot)의 비임상 및 임상



시험 자료를 고려하여 적절한 기준범위에서 확립하도록 한다.

제제학적 특수성으로 인해 최종 제품에 대한 시험분석 만으로는 리포좀제제의 품질 규명이 부족할 수 있다. 따라서 의약품의 일관된 품질을 보증하기 위하여 주요품질특성 및 관련 변수에 기초한 관리전략을 확립하고 기준 및 시험방법을 설정하도록 한다. 리포좀 구성성분의 선택, 조성 및 각 구성성분의 기능은 제품품질목표(quality target product profile, QTPP<sup>2)</sup>) 및 의약품의 성능(예: 유효성분의 방출, 표적 수송)과 관련하여 기술한다. 추가적으로 연구개발 단계에서 수행한 시험은 제형개발, 품질 특성(물리적, 화학적, 생물학적 특성), 제조 과정에서의 차이가 의약품 품질에 미치는 영향에 대하여 명확히 설명한다. 필요한 경우 리포좀제제의 약물동태, 안전성 및 유효성에 대한 영향을 평가하도록 한다.

### 3. 품질특성 평가

리포좀제제의 안전성 및 유효성을 보증하기 위하여 약물동태학적 및 약력학적 특성에 영향을 주는 주요품질특성 규명이 중요하다. 또한 리포좀제제의 품질보증을 위하여 이들 주요품질특성에 대한 물리적, 화학적, 생물학적 특성 변수를 적절하게 설정 및 여러 로트에 대하여 평가할 필요가 있다. 동결건조 또는 가루 형태의 주사용 리포좀제제는 재분산된 약물용액에 대해서도 평가해야 한다. 구체적인 물리적, 화학적, 생물학적 특성 규명은 제조방법 변경에 따른 영향을 평가할 때도 유용하다.

다음의 품질특성은 리포좀제제에서 특히 고려해야 하는 품질특성의 예시이다.

#### 3.1. 입자크기분포

입자크기분포는 평균값 또는 중간값 뿐만 아니라, 입자의 분포 정도를 정량적인 지표값[예: 다분산지수(polydispersity index), 스펜(span) 등]으로 나타내어야 한다. 입자크기는 주로 동적광산란측정법(dynamic light scattering measurement) 또는 큰 입자의 경우 레이저회절측정법(laser diffraction measurement)으로 측정한다. 광산란측정법을 사용한다면 적절한 분포방식(예: 수량기반 분포 또는 부피기반 분포)을 선택하고 해당 방식을 명시하도록 한다.

2) 제품품질목표(Quality target product profile, QTPP) 의약품의 안전성과 유효성을 고려하여 원하는 품질을 보증하기 위해 달성해야 하는 의약품의 예측적 품질특성요약

### 3.2. 형태 및 층 구조

리포솜의 형태, 응집(aggregation) 상태 및 층구조(lamellar structure)를 설명하는 자료를 제출한다. 형태 및 층 구조 등의 측정 시 투과전자현미경(transmission electron microscopy, TEM), 저온전자현미경(cryoelectron microscopy), 원자력 현미경(atomic force microscopy, AFM), 소각 X선산란분석기(small angle X-ray scattering, SAXS) 등과 같은 영상분석기술을 사용할 수 있다.

### 3.3. 표면전하

표면전하는 리포솜의 *in vitro* 클리어런스, 조직 분포, 세포 내 수송에 영향을 주기 때문에 일반적으로 입자크기분포, 형태와 함께 주요품질특성이 될 수 있다. 표면전하는 용액 상태에서 반대이온에 의해 리포솜 표면에 전기이중층이 생성되어 직접적으로 측정될 수 없기 때문에 제타전위로 측정되며, 전기영동광산란법(electrophoretic light scattering), 레이저 도플러 전기영동법(laser doppler electrophoresis) 등을 사용할 수 있다. 제타전위는 조성, pH, 측정에 사용되는 용매의 전기전도도 등에 따라 달라질 수 있기 때문에 시험 조건을 함께 명시하도록 한다.

### 3.4. 열역학적 특성

상전이 온도와 같은 열역학적 특성은 시차주사열량측정법(differential scanning calorimetry, DSC) 및 지질막에 도입된 형광표지물질을 이용하여 측정한 형광스펙트럼의 온도의존성에 의해 평가할 수 있다. 발열 및 흡열 프로파일과 같은 열역학적 특성은 지질이중층막의 유동성 및 균일성을 나타내는 유용한 지표이다.

### 3.5. 삼투압

삼투압은 체내에서 리포솜 제형의 안정성에 영향을 줄 수 있으므로 재분산된 용액은 가급적 체액과 등장이어야 한다.

### 3.6. pH

분산용액(외부 용액상)의 pH를 명시한다. 만약 리포솜의 특성 또는 기능이 pH에 따라 달라질 수 있다면 pH 영향을 평가하여 적절한 품질특성을 규명하도록 한다.

### 3.7. 응집

리포좀의 응집 및 침전은 적용 시 주입에 대한 반응(infusion reaction) 발생을 증가시킬 수 있기 때문에, 응집상태를 적절한 시험방법(예: 탁도 측정)으로 평가하도록 한다.

### 3.8. 유효성분의 봉입률

리포좀에 봉입된 유효성분과 봉입되지 않은 유효성분은 고체상추출(solid-phase extraction), 크기배제 크로마토그래피(size exclusion chromatography), 초원심분리, 겔투과 또는 투석 등에 의해 분리될 수 있다. 각 분획에서 유효성분의 양은 HPLC, 분광광도계 등 적절한 분석기기로 측정한다.

### 3.9. 약물방출 특성

리포좀제제의 일관된 생체 내 안정성 및 유효성분 방출을 보증하기 위하여 리포좀의 특성, 의약품 설계 또는 용도에 따라 적절한 방출조건을 설정할 필요가 있다. 리포좀으로부터 유효성분의 방출은 생리학적 또는 임상적 조건(예: 완충용액 또는 혈장모델 조건 등)에서 평가해야 한다.

다음은 분별력 있는 *in vitro* 방출시험법의 개발 예시이다.

- 혈액 및 표적 조직에서 리포좀으로부터 유효성분의 방출 프로파일
- 표적 조직 또는 엔도솜(endosome)에서 환경적 변화(예: pH 변화)에 반응하여 유효성분을 방출하도록 설계된 리포좀의 경우 생리학적 환경을 반영하는 리포좀으로부터 유효성분의 방출 프로파일
- 온도변화 또는 외부자극에 반응하여 유효성분을 방출하도록 설계된 리포좀의 경우 예상되는 온도 변화 또는 외부자극의 반응에 기인한 리포좀으로부터 유효성분의 방출 프로파일

### 3.10. 유연물질

원료의약품 및 완제의약품 중 유연물질은 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 및 관련 가이드라인(예: ICH Q3A, Q3B, Q3C, Q3D, M7 가이드라인)에 따라

평가한다. 중요한 유연물질의 구조 또는 형태를 규명하고, 유연물질 규명이 어려운 경우 규명을 위해 시도한 실험실적 연구 요약 자료를 제출하도록 한다.

### 3.11. 기타

품목 특성에 따라 추가적인 평가가 필요할 수 있다.

봉입된 유효성분의 물리적 상태(physical state of the encapsulated active substance)가 유효성분의 유지 또는 유출에 중요한 경우에는 전자현미경 또는 소각 X선산란측정법 등으로 평가한다.

또한, 리포솜 표면이 리간드와 같은 표적 물질로 수식된 경우에는 수식이 리포솜과 표적세포의 결합친화성(affinity)에 영향을 미치므로, 형태학적 구조, 수식효율(modification efficiency), 수식된 리포솜과 표적세포와의 결합능력 등을 평가한다.

## 4. 제조 특성

### 4.1. 제조공정

리포솜제제의 품질 보증을 위하여 제조공정 중 중간체 및 공정 관리, 최종 제품에 대한 품질시험을 수행하고, 제조공정에 대한 이해를 기반으로 적절한 관리전략을 수립한다. 상세한 공정 흐름도, 단위조작의 공정변수 및 공정관리에 대하여 설명하고, 연구개발 자료 등을 근거로 제시한다. 리포솜제제의 효능에 영향을 줄 수 있는 제조공정 변수의 예로는 전단응력, 압력, 온도, 배치크기 관련된 대기시간, 동결건조 변수 등이 있다.

리포솜제제의 제조공정은 봉입된 유효성분, 지질 및 구성성분의 종류와 특성, 리포솜제제의 기능 및 특성에 따라 달라질 수 있으며, 다음은 일반적인 제조공정 및 고려해야 할 사항의 예시이다.

#### 1) 리포솜 형성 공정

리포솜의 지질 조성은 생산 로트 간 일관성이 보증되도록 관리한다. 또한 리포솜 구조에 영향을 미치는 공정변수를 규명하고 적절한 관리 범위를 설정하도록 한다. 제조 중간체로서 지질 박막(thin film) 또는 지질 현탁액을 사용하는 경우에는 리포솜이 제조되는 공정 동안 중간체의 균질성 및 일관성을 보증하는 것이 중요하다. 중

요한 공정변수에는 사용하는 용매의 종류, 수화시간(hydration time), 혼합속도 및 수화공정의 온도 등이 포함될 수 있다.

## 2) 유효성분의 봉입 공정

생산 로트 간 유효성분의 일정한 봉입률(encapsulation efficiency)을 보증하기 위하여 봉입공정을 적절히 설계 및 관리해야 한다. 봉입률에 영향을 미치는 주요공정 변수로 pH, 리포솜 내부 및 외부 수상의 조성, 제조 조건(예: 온도, 시간) 등이 포함될 수 있다.

리포솜에 봉입되지 않은 유효성분을 제거하는 공정이 있다면 공정 능력을 평가하고 봉입되지 않은 유효성분의 양을 관리하도록 한다.

## 3) 입자크기 조절 공정

입자크기는 리포솜제제의 약물동태학적 특성에 영향을 주기 때문에 입자크기 조절 공정이 있는 경우 해당 공정 조건 등을 상세히 명시한다.

## 4) 표면 수식 공정

생체 내 안정성을 유지하기 위해 리포솜 표면을 PEG로 수식하거나, 표적화 수송을 향상시키기 위해 리간드 또는 항체 등으로 수식할 수 있다. 표면 수식 공정은 표면 수식의 목적 및 기능을 위해 필요한 수식 효율을 고려하여 생산 로트 간 리포솜의 수식 상태가 일관성을 갖도록 설계 및 관리해야 한다. 최종 제품에서의 시험 한계를 고려할 때 수식된 지질의 품질 및 제조 공정에 대한 적절한 관리는 더욱 중요하다.

## 5) 멸균 공정

리포솜은 건열멸균법 및 고압증기멸균법의 조작 조건에서 불안정하기 때문에, 리포솜제제의 멸균공정에는 주로 여과멸균법(sterilizing filtration)이 사용되며, 해당 공정 조건 등을 상세히 명시한다.

## 4.2. 제조 변경 관리

제조공정이 변경되는 경우, 리포솜제제의 특성, 관리전략 및 변경종류를 고려하여 완제품의 기준규격 뿐 아니라 물리화학적, 생물학적 특성에 미치는 영향을 규명하도

록 한다. 관련 시험을 통하여 제조공정 변경 전·후 품질의 동등성을 평가하되, 변경 수준이 크거나 품질특성 자료만으로 변경 전·후 동등성을 판단하기 어려운 경우에는 비임상 또는 임상시험을 통하여 제조공정 변경이 리포솜제제의 약물동태, 안전성, 유효성에 미치는 영향을 평가할 수 있다.

리포솜제제는 저분자 합성 의약품에 비하여 스케일업(scale-up)에 따른 영향을 많이 받기 때문에 생산크기 의존성(scale dependency)에 대한 평가가 이루어져야 한다. 예를 들어 리포솜 입자크기 조절을 위한 압출 공정을 스케일업 하는 경우 가압방법 및 필터 종류가 변경될 수 있고, 크기배제 크로마토그래피를 이용한 정제 공정을 스케일업 하는 경우 분획 조건(예: 유속, 리포솜 로딩 양) 변경을 수반하는 칼럼 규모의 변경이 있을 수 있다. 제조공정 변경에 따른 리포솜제제의 품질특성 평가는 변경 전·후 리포솜제제의 동등성 확인을 위하여 반드시 필요하다.

제조 원리, 유효성분의 봉입 방법, 유효성분에 대한 지질의 중량비(weight ratio), 지질이중층의 조성, 리포솜의 표면수식 공정 등의 변경은 리포솜제제의 안전성 및 유효성에 영향을 줄 수 있으므로 특히 유의하여 평가하도록 한다.

## 5. 지질 및 구성성분

지질이중층을 형성하는 구성성분 및 리포솜 수식 물질(예: PEG, 리간드, 항체)의 품질은 리포솜제제의 품질 및 효능에 영향을 미칠 수 있다. 따라서, 목적하는 품질특성을 보증하기 위해 리포솜 구성성분은 일반 첨가제보다 유의하여 평가 및 관리해야 한다. 다음은 지질 및 구성성분 평가 시 고려해야 할 사항의 예시이다.

### 5.1. 지질의 기원

리포솜을 구성하는 지질은 천연 유래 지질(예: soy lecithin, egg lecithin), 합성 [예: dimyristoylphosphatidylcholine (DMPC)] 또는 반합성 지질[예: hydrogenated soybean phosphatidylcholine (HSPC)]로 구분할 수 있다. 리포솜 구성 지질의 기원을 확인하고, 특히 천연 유래 지질 또는 반합성 공정에 사용되는 천연 유래 지질에 대해서는 다음사항을 추가적으로 확인하여 명시한다.

- 생물학적 기원(예: 달걀, 콩 등)
- 동물유래 성분인 경우 원산지(국가)<sup>3)</sup>

3) 구체적인 요건 등은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제14조제2항제4호 및 제6호를 따름

- 공급자에 대한 정보
- 추출 및 정제공정에 대한 정보

## 5.2 구성 성분 및 종류

리포좀을 구성하는 지질 및 구성성분의 명칭 및 특성을 명확히 제시한다. 합성 또는 반합성 지질의 경우 지방산의 구성 및 구조적 특성을 제시한다. 구조적 특성으로 각 지질 및 지방산의 비율, 아실 측쇄(acyl side chain)의 위치 특성, 지방산의 불포화 정도 등이 포함될 수 있다. 천연 유래 지질혼합물의 경우에는 지질 조성에 대하여 각 지질 및 지방산 비율을 범위로 제시한다.

PEG와 같은 중합체 또는 표적화 잔기(리간드)가 수식된 지질은 연결기(linker)를 포함한 구조적 특성 평가가 필요하다. PEG의 분자량 분포는 리포좀의 생체 내 안정성 뿐만 아니라 입자크기 및 유효성분의 방출에 영향을 주기 때문에 특히 중요하다.

## 5.3. 불순물 프로파일

합성 또는 반합성 지질의 경우 합성 과정에서 발생하는 부산물 및 이성체를 포함하여 불순물에 대한 프로파일을 제시한다. 최종 리포좀제제에서의 불순물의 양, 불순물의 알려진 독성, 구조 등의 자료에 따라 기준규격 중 순도시험항을 설정하여 관리한다.

## 5.4. 제조 공정 및 공정 관리

합성 및 반합성 지질의 경우 출발물질의 규격, 주요 공정 및 중간체에 대한 관리를 명시하고, 지질의 품질에 영향을 미치는 공정변수를 제시한다.

천연 유래 지질 혼합물 및 반합성 지질의 합성에 사용된 천연 유래 물질이 동물유래 성분인 경우 동물단백질, 바이러스, 다른 감염원에 대한 회피, 제거 및 비활성화를 보증할 수 있는 공정 과정을 기재한다. 제조 공정 중 적절한 관리를 확립함으로써 발열성 물질 및 엔도독신의 회피 또는 제거에 대한 사항을 명시한다.

## 5.5. 규격

리포좀에 사용된 지질의 품질특성은 리포좀제제의 품질에 영향을 미치므로, 지질 및 리간드와 같은 지질이중층 구성성분의 특성을 평가하고, 「의약품의 품목허가·

신고·심사 규정」 제3절 ‘의약품의 기준 및 시험방법 심사’에 따라 규격을 설정한다. 시험법은 적절히 밸리데이션되어야 하고 규격에는 구성성분의 함량, 확인, 순도 등을 포함한다.

확인시험의 경우 유사 구조를 가지는 지질과 구별 가능한 시험법이 있어야 한다.

순도시험의 경우 천연 유래 지질에 대해서는 지방산의 불포화 정도, 2가 양이온에 대한 반대이온 함량 및 기준치에 대한 시험이 포함될 수 있다. 합성 및 반합성 지질에 대해서는 트랜스지방산, 유리지방산, 과산화물, 리소인지질(lysophospholipids), 2가 양이온에 대한 반대이온 함량 및 한도에 대한 시험이 포함될 수 있다.

지질 구성성분의 시험에 사용되는 표준품 또는 대조물질에 대하여 필요에 따라 제조방법, 규격 및 저장방법 등을 기재한다.

## 5.6. 안정성

리포솜 제조에 사용되는 각 지질 특히 리간드로 수식된 지질의 경우 충분한 안정성을 확보하여야 한다. 「의약품등의 안정성시험기준」에 따라 안정성시험을 수행하여 적절한 보관조건 및 사용기간을 확립한다. 분해생성물 프로파일 및 적절한 분석방법 확립을 위하여, 필요한 경우 가속 시험[예: 고온(예: 50℃) 및 저온(예: 동결), 빛, pH, 산화]을 수행한다.

## 6. 리포솜제제의 기준규격

리포솜제제의 기준 및 시험방법은 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제3절 ‘의약품의 기준 및 시험방법 심사’에 따라 설정한다. 기준 및 시험방법의 시험항목으로는 성상, 확인, 재현탁 후 입자도, 용액의 pH, 삼투압, 순도, 제제균일성, 무균, 유효성분의 봉입률, 함량 등이 있으며, 품목의 특성에 따라 추가 또는 생략할 수 있다. 리포솜제제의 특성에 따라 필요한 시험항목(예: 유효성분의 봉입률, 유효성분의 방출속도, 지질 구성성분 분석, 분해 산물 등)을 적절히 확립하고, 시간에 따라 변화하는 품질 특성에 대해서는 리포솜제제의 약물동태, 안전성, 유효성에 대한 영향을 고려하여 타당한 허용기준을 확립하도록 한다. 시험방법은 충분히 밸리데이션되어야 한다.

기준 및 시험방법은 ‘3. 품질특성평가’에 기술된 품질 특성을 포함하여 리포솜제



제의 평가를 위하여 선정된 특성이 반영되도록 한다. 다음은 리포솜제제의 규격 설정 시 고려해야 할 사항이다.

#### 6.1. 확인시험

지질 및 수식 물질 등 리포솜 구성성분이 리포솜을 적절히 구성하는 지 확인할 수 있는 기준 및 시험방법을 설정한다.

#### 6.2. 시성치

리포솜제제의 주요품질특성을 결정하는 리포솜의 물리화학적 변수(예: 리포솜의 평균입자크기 및 입자크기분포, 삼투압, 물리적 안정성 등) 중 완제의약품의 품질평가, 안정성, 안전성·유효성과 직접 관련이 있는 항목을 설정하여(예: 용액의 pH, 삼투압, 열역학적 특성 등) 기준치와 함께 기재한다.

#### 6.3. 유효성분의 *in vitro* 방출시험

유효성분의 *in vitro* 방출시험은 해당 품목의 특성을 반영할 수 있는 적절한 조건(예: 인공 생리학적 용액 등)에서 시험 및 밸리데이션된 분석방법으로 평가하도록 한다.

#### 6.4. 유연물질

지질 또는 유효성분과 관련된 분해생성물에 대하여 설정한다.

#### 6.5. 함량 및 봉입률

표시된 총 유효성분의 함량 뿐 아니라 설계한 제형의 일관성을 입증하기 위하여 지질의 함량을 설정하고, 리포솜에 봉입 또는 미봉입된 유효성분의 기준을 설정한다.

#### 6.6. 엔도톡신

일부 리포솜제제는 지질과 라이세이트 시약(lysate reagent) 간의 교차반응(cross reaction)이 발생하여 엔도톡신 시험 결과가 정확하지 않은 경우가 있다. 따라서 설정한 엔도톡신 시험에 대하여 적절한 검증이 이루어져야 하며, 엔도톡신 시험 설정이 적절하지 않은 경우 발열성물질 시험(pyrogen test)을 설정하여 관리하도록 한다.

## 6.7. 잔류용매

리포솜제제의 제조과정에 유기용매가 사용된 경우 잔류용매 기준을 설정하되, 안전성 측면 뿐 아니라 리포솜 제제의 성능도 고려하도록 한다.

## 7. 안정성

리포솜제제의 안정성시험은 「의약품등의 안정성시험기준」에 따라 수행한다. 리포솜제제의 복잡한 약제학적 특성으로 인하여, 안정성시험 수행 시 기준 및 시험방법의 항목 뿐 아니라 필요한 경우 시간에 따른 품질특성의 변화를 충분히 평가하기 위한 시험을 추가적으로 수행할 수 있다.

### 7.1. 보관 조건에서의 안정성

설정한 사용기간, 보관조건에 따른 장기보존시험 및 가속시험 결과를 제출하고, 필요시 가혹시험을 실시하여 검토한다. 안정성시험을 통하여 최종 제품에서 유효성분, 지질 및 기능성 첨가제의 안정성을 규명하여야 한다. 유효성분과 리포솜을 용기에 분리하여 포장 및 판매하고자 하는 경우, 각각에 대한 안정성시험을 수행해야 한다. 다음은 리포솜제제의 안정성 평가 시 고려해야할 사항이다.

#### 1) 구성성분의 안정성

불포화 지방산을 함유하는 지질은 산화 분해될 수 있고, 포화 및 불포화 지방산을 함유하는 지질은 라이소지질(lysolipid) 및 유리지방산으로 가수분해될 수 있다. 지질의 분해는 리포솜제제에서 기능의 손실과 지질이중층 구조의 붕괴(disintegration)를 유발하므로, 지질의 분해정도가 리포솜제제의 품질특성에 미치는 영향을 규명하는 것이 중요하다.

리포솜의 발생 가능한 분해과정 또는 다른 반응과정을 평가하기 위해 약물이 봉입되지 않은 리포솜에 대한 가혹시험을 수행할 수 있다. 불포화 지방산의 산화 분해는 리포솜의 상전이 온도를 변화시키므로 리포솜제제의 가혹 및 가속시험을 디자인 할 때 이를 고려해야 한다.

#### 2) 수식효율 및 구조적 안정성

리포좀 수식에 사용된 PEG 및 기타 물질의 결합양상(binding modality)에 따라 해당 물질은 점차 분리되어 수식효율이 감소하고 구조적인 변화가 발생할 수 있다. 따라서 수식효율 및 구조적 안정성을 평가하고 리포좀제제의 품질특성에 미치는 영향을 규명하도록 한다.

### 3) 입자분산 안정성

리포좀은 장기보존 시 융합(fusion) 또는 응집(aggregation)되기 쉽다. 예를 들면, 소단층소포(small unilamellar vesicle, SUV)는 소포 융합으로 입자크기가 증가할 수 있다. 따라서 탁도 및 입자크기분포와 같은 시험항목을 설정하여 시간에 따른 변화 및 리포좀제제의 품질특성에 미치는 영향을 평가하도록 한다.

### 4) 봉입률

리포좀 지질이중층 구조의 붕괴여부와 상관없이 봉입된 유효성분이 유출될 수 있다. 따라서 시간에 따른 봉입률의 변화 및 리포좀제제의 품질특성에 미치는 영향을 평가하도록 한다.

## 7.2. 재분산 후 안정성

리포좀제제를 희석액으로 재분산하여 사용 또는 다른 의약품(예: 대용량 주사액)과 혼합하여 사용하는 경우, 저장 및 실제 사용 조건에서의 안정성시험을 수행하고, 물리적, 화학적, 미생물학적 평가를 통해 개봉 후 사용기간(in-use period)을 입증한다. 특정 사용 간격 또는 저장 간격은 개봉 후 안정성 시험에 따라 결정해야 한다.

### Ⅲ. 참고문헌

1. 주사용 리포솜제제의 동등성 평가 가이드라인 마련 연구보고서 (식품의약품안전처, 2017)
2. 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 (식품의약품안전처고시)
3. 「의약품등의 안정성시험기준」 (식품의약품안전처고시)
4. 의약품 개봉 후 안정성 평가 가이드라인 (식품의약품안전처, 2016)
5. Liposome Drug Products, Chemistry, Manufacturing, and Controls; Human Pharmacokinetics and Bioavailability; and Labeling Documentation, Guidance for Industry, Draft guidance (Food and Drug Administration, 2015.10)
6. Reflection paper on the data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product (European Medicines Agency, 2013.02)
7. Guideline for the Development of Liposome Drug Products (Ministry of Health, Labour and Welfare, 2016.03)

## “리포좀제제 품질평가 가이드라인(민원인 안내서)(안)”

---

발 행 일 2017월 08월

발 행 인 손 여 원

편집위원장 이 선 회

편 집 위 원 (의약품심사부 의약품규격과) 김영립, 김은경, 서재욱, 강태희  
(의약품심사부 종양약품과) 오호정, 윤경은

도움주신 분 (리포좀제제 품질평가 가이드라인 산·학·관 협의체)  
김진기, 김진석, 박영준, 이동호, 정구영, 조관형, 최영욱

발 행 처 식품의약품안전평가원 의약품심사부 의약품규격과

---

본 가이드라인은 2016년도 식품의약품안전처의 연구개발사업(주사용 리포좀제제의 동등성 평가 가이드라인 마련, 16172의약안172)의 결과를 활용하였습니다.