

**Size, Shape, and Other Physical Attributes of Generic
Tablets and Capsules**
Guidance for Industry

제네릭 정제 및 캡슐의 크기, 형태, 기타 물리적 특성

gmpeye

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

October 2022
Pharmaceutical Quality/CMC
Revision 1

Size, Shape, and Other Physical Attributes of Generic Tablets and Capsules Guidance for Industry

제네릭 정제 및 캡슐의 크기, 형태, 기타 물리적 특성

Additional copies are available from:

Office of Communications, Division of Drug Information

Center for Drug Evaluation and Research

Food and Drug Administration

10001 New Hampshire Ave., Hillandale Bldg., 4th Floor

Silver Spring, MD 20993-0002

Phone: 855-543-3784 or 301-796-3400; Fax: 301-431-6353

Email: druginfo@fda.hhs.gov

<https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugs>

**U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)**

**October 2022
Pharmaceutical Quality/CMC
Revision 1**

[목차]

- I. 서론(INTRODUCTION)
- II. 배경(BACKGROUND)
 - A. RLD와 ANDA 대상 의약품의 정제/캡슐 크기와 형태 차이(Differences in Size and Shape of Tablets and Capsules between a Reference Listed Drug and a Drug Product Subject to an Abbreviated New Drug Application)
 - 1. 크기(Size)
 - 2. 형태(Shape)
 - 3. 환자 요소(Patient Factors)
 - B. 다른 물리적 특성(Other Physical Attribute Considerations)
- III. 권고 사항(RECOMMENDATIONS)
 - A. 크기(Size)
 - B. 형태(Shape)
 - C. 기타 물리적 특성(Other Physical Attributes)
 - D. 바이오웨이버(Biowaivers)

Size, Shape, and Other Physical Attributes of Generic Tablets and Capsules
Guidance for Industry¹

This guidance represents the current thinking of the Food and Drug Administration (FDA or Agency) on this topic. It does not establish any rights for any person and is not binding on FDA or the public. You can use an alternative approach if it satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations. To discuss an alternative approach, contact the FDA office responsible for this guidance as listed on the title page.

이 가이드 문서는 이 주제에 대한 FDA의 방침을 제시한다. 이 문서는 어느 누구에게 일체의 권리를 부여하지 않으며 FDA 또는 일반 대중을 구속하지도 않는다. 관련 법규에 제시된 기준을 만족시킬 수 있는 다른 방법이 있다면, 그 방법을 활용할 수도 있다. 다른 방법을 협의하고자 한다면, 이 문서의 표지에 기재된 FDA 담당 부서에 문의한다.

I. 서론(INTRODUCTION)

Tablets and capsules are widely manufactured and prescribed and may provide a number of advantages over other dosage forms, including ease of storage, portability, ease of administration, and accuracy in dosing.

정제와 캡슐제가 많이 제조/처방되고 있으며, 이 두 제형은 보관 용이성, 휴대성, 투여 용이성, 투여 용량 정확성 등 여러 가지 측면에서 다른 제형에 비해 장점이 많다.

While generic formulations of these drug products are required to be both pharmaceutically and therapeutically equivalent to a reference listed drug (RLD),² we are concerned that

¹ This guidance has been prepared by the Office of Generic Drugs and the Office of Pharmaceutical Quality in the Center for Drug Evaluation and Research at the Food and Drug Administration.

이 가이드 문서는 FDA CDER의 OGD와 OPQ가 작성했다.

² *Reference listed drug* means the listed drug identified by FDA as the drug product upon which an applicant relies in seeking approval of its ANDA. See 21 CFR 314.3(b). FDA publishes the identification of RLDs in the Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations (i.e., Orange Book), available at <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/approved-drug-products-therapeutic-equivalence-evaluations-orange-book>.

differences in physical characteristics (e.g., size and shape of the tablet or capsule) may affect patient compliance and acceptability of medication regimens or could lead to medication errors. We believe these patient safety concerns are important, and we are recommending that generic drug manufacturers consider physical attributes when they develop quality target product profiles (QTPPs) for their generic product candidates.

이와 같은 의약품의 제네릭 제품은 제제와 치료 측면에서 RLD와 동등해야 하며, 물리적 특성의 차이(예, 정제나 캡슐제의 크기와 형태)가 환자의 투약 절차 순응성 및 수용성에 영향을 미치거나 투약 오류로 이어질 가능성이 있다. 이와 같은 환자 안전 문제가 중요하다고 생각하며, 제네릭 의약품 제조업체가 제네릭 후보 제품의 QTPP를 설정할 때, 이러한 물리적 특성을 고려할 필요가 있다.

The recommendations in this guidance apply to abbreviated new drug applications (ANDAs) and their supplements for additional strengths that are submitted to the Office of Generic Drugs (OGD).

이 가이드 문서의 권고 사항을 OGD에 제출하는 ANDA와 추가 함량에 대한 ANDA 변경 신청에 적용한다.

This guidance does not apply to approved ANDAs (generic drugs) already on the market.³ However, if the Agency determines that an approved product should be modified because the size or shape of a product poses a risk to public health, we will notify the holder of the ANDA. This guidance is not intended to apply to other oral dosage forms (e.g., chewable tablets, oral tablets for suspension/solution, orally disintegrating tablets, sublingual tablets, troches, gums).

이미 승인 받아 시판 중인 ANDA(제네릭 의약품) 제품에 이 가이드 문서가 적용되지

RLD는 신청업체가 ANDA 승인의 토대로 삼는 의약품으로 FDA가 파악한 등재 의약품을 의미한다. 21 CFR 314.3(b)를 참조한다. "치료 동등성 평가를 거친 승인 의약품"(오렌지북)을 통해 RLD 제품 정보를 공개한다.

- ³ If the manufacturer of an RLD makes a postapproval change to the size or shape of a previously approved tablet or capsule, the generic versions generally will not need to be modified. However, the Agency could ask for modifications to the product if there are safety concerns because of the differences in physical characteristics.

RLD 제조업체가 승인 받은 정제나 캡슐제의 크기나 형태를 승인 이후에 변경한다면, 제네릭 제품도 그에 맞춰 변형할 필요는 없다. 하지만 물리적 특성 차이 때문에 안전성 문제가 우려된다면, FDA가 제품 변형을 요청할 수 있다.

않는다. 하지만 이미 승인 받은 제품도 크기나 형태가 공중 보건 측면에서 리스크가 되기 때문에 변형해야 한다고 FDA가 판단하면, ANDA 보유 업체에 그 사실을 통보한다. 다른 경구 제형(예, 저작정, 현탁/용액용 경구 정제, 구강정, 설하정, 트로키제, 껌)에는 이 가이드 문서가 적용되지 않는다.

This guidance revises the guidance of the same name issued in June 2015 to clarify that the largest dimension of a tablet should not exceed 22 mm and that capsules should not exceed a standard 00 size. This guidance also includes updated references.

이 가이드 문서는 2015년 6월에 동일한 제목으로 발행했던 가이드 문서를 개정한 것이다. 정제의 최대 크기가 22 mm를 넘지 않고, 캡슐 크기가 표준 00를 넘지 않아야 함을 명확히 했다. 또한 참고 문헌 정보도 업데이트했다.

In general, FDA's guidance documents do not establish legally enforceable responsibilities. Instead, guidances describe the Agency's current thinking on a topic and should be viewed only as recommendations, unless specific regulatory or statutory requirements are cited. The use of the word *should* in Agency guidances means that something is suggested or recommended, but not required.

일반적으로 FDA 가이드 문서는 법적 강제성을 갖지 않는다. 다만 가이드 문서는 특정 주제에 대한 FDA의 생각을 기술하며, 구체적인 법적 기준이 제시되어 있지 않으면 일종의 권고 사항으로 간주해야 한다. FDA 가이드 문서에서 "should"라는 표현은 어떤 것을 제안 또는 권고한다는 의미이지 반드시 그래야 한다는 의미는 아니다.

II. 배경(BACKGROUND)

A. Differences in Size and Shape of Tablets and Capsules between a Reference Listed Drug and a Drug Product Subject to an Abbreviated New Drug Application **RLD와 ANDA 대상 의약품의 정제/캡슐 크기와 형태 차이**

1. Size **크기**

Difficulty swallowing tablets and capsules can be a problem for many individuals and can lead to a variety of adverse events and patient noncompliance with treatment regimens. It is estimated that over 16 million people in the United States have some difficulty swallowing,

also known as dysphagia.^{4,5} For these individuals, swallowing a tablet or a capsule can be particularly challenging. A survey of adults on difficulties swallowing tablets and capsules suggests that this problem goes well beyond the patient population with clinically recognized dysphagia and may affect as many as 40 percent of Americans. Of those who experience difficulty swallowing medications, less than a quarter discuss the problem with a health care professional, 8 percent admit to skipping a dose of prescribed medication, and 4 percent have discontinued therapy because the tablets and/or capsules were difficult to swallow.⁶ Individuals who find it difficult to swallow tablets and capsules frequently cite the size as the main reason for the difficulty in swallowing.^{7,8}

정제와 캡슐제를 잘 삼키지 못하는 사람이 많으며, 이 문제 때문에 다양한 이상 반응이 발생하고 환자가 치료 절차를 준수하지 않을 수 있다. 미국의 경우에 1,600만 명 이상이 삼킴 곤란 또는 연하 곤란 문제를 갖고 있는 것으로 추정된다. 이와 같은 문제를 갖고 있는 사람은 정제나 캡슐을 삼키기 특히 힘들 것이다. 정제와 캡슐의 삼킴 곤란 문제에 대해 성인을 대상으로 조사한 결과에 의하면, 임상적으로 인정되는 삼킴 곤란 증상을 보이는 환자 집단 이외에서도 이 문제가 나타나며, 전체 미국인 가운데 최대 40%가 이러한 문제를 갖고 있는 것으로 나타났다. 의약품을 삼키는데 어려움을 겪는 사람 가운데 1/4 미만이 의료 전문가와 상담을 했고, 8%는 처방 의약품 투약 방법을 지키지 않았으며, 4%는 정제나 캡슐을 삼키기 어려워 치료를 중단한 적이 있다고 답변했다. 정제와 캡슐을 삼키기 어렵다고 답변한 사람들은, 삼킴 곤란의 주요 이유로 크기를 거론했다.

Size and shape of tablets and capsules affect the transit of the product through the pharynx

⁴ Agency for Health Care Policy and Research, 1999, Diagnosis and Treatment of Swallowing Disorders (Dysphagia) in Acute-Care Stroke Patients: Summary, Evidence Report/Technology Assessment: Number 8.

⁵ Robbins J, Langmore S, Hind JA, and Erlichman M, 2002, Dysphagia Research in the 21st Century and Beyond: Proceedings From Dysphagia Experts Meeting, J Rehabil Res Dev, 39(4):543–548.

⁶ Harris Interactive Inc., 2003, Pill-Swallowing Problems in America: A National Survey of Adults, New York, NY: Harris Interactive Inc. for Schwarz Pharma, 1–39.

⁷ See footnote 4.
각주 4 참조.

⁸ Bhosle M, Benner J, DeKoven M, and Shelton J, 2009, Difficult to Swallow: Patient Preferences for Alternative Valproate Pharmaceutical Formulations, Patient Preference Adherence, 3:161–171.

and esophagus and may directly affect a patient's ability to swallow a particular drug product. Larger tablets and capsules have been shown to have a prolonged esophageal transit time. This can lead to disintegration of the product in the esophagus and/or cause injury to the esophagus, resulting in pain and localized esophagitis and the potential for serious sequelae including ulceration, stricture, and perforation.^{9,10} Other adverse events such as pain, gagging, choking, and aspiration are related to swallowing difficulties in the oropharyngeal phase of swallowing and increasingly occur at larger tablet and capsule sizes.^{11,12}

정제와 캡슐의 크기와 형태는 제품이 인두와 식도를 통과하는데 영향을 미치고, 환자의 의약품 삼킴 능력에 직접적으로 영향을 줄 수 있다. 큰 정제와 캡슐은 식도 통과 시간이 긴 것으로 밝혀졌다. 이에 따라 식도에서 제품이 봉해되거나 식도에 상해를 입혀, 통증과 국소 식도염을 유발하고 궤양, 협착, 천공을 포함해 심각한 후유증을 남길 가능성이 있다. 또한 통증, 구토, 기도 폐색, 흡인 등 다양한 이상 반응이 구인두 삼킴 단계의 삼킴 곤란과 관련이 있고, 정제와 캡슐의 크기가 클수록 많이 발생한다

Studies in adults evaluating the effect of tablet and capsule size on ease of swallowing suggest that increases in size are associated with increases in patient complaints related to swallowing difficulties at tablet sizes greater than approximately 8 mm in diameter.^{13,14,15} The size of the

-
- ⁹ Drug and Therapeutics Bulletin, 1981, Tablets and Capsules that Stick in the Oesophagus, Drug Ther Bull, 19(9):33–34.
- ¹⁰ Channer K and Virjee JP, 1986, The Effect of Size and Shape of Tablets on their Esophageal Transit, J Clin Pharmacol, 26(2):141–146.
- ¹¹ Kelly J, D'Cruz G, and Wright D, 2010, Patients With Dysphagia: Experiences of Taking Medication, J Adv Nurs, 66(1):82–91.
- ¹² Jackson LD, Little J, Kung E, Williams EM, Siemiatkowska K, and Plowman S, 2008, Safe Medication Swallowing in Dysphagia: A Collaborative Improvement Project, Healthc Q, 11:110–116.
- ¹³ See footnote 10.
각주 10 참조.
- ¹⁴ Wamberg T, Jorgensen F, Hasselbalch H, and Hey H, 1983, The Prejudgement of the Esophageal Transfer of Tablets and Capsules, Archiv der Pharmazie Chemistry in Life Sciences, Ed., 11:24–31.
- ¹⁵ Brotherman DP, Bayraktaroglu TO, and Garofalo RJ, 2004, Comparison of Ease of Swallowing of Dietary Supplement Products for Age-Related Eye Disease, J Am Pharm Assoc, 44(5):587–593.

tablet or capsule influences esophageal transit, irrespective of patient factors and administration techniques (i.e., use of fluids, patient position). Smaller tablets generally have been shown to have significantly faster transit times in these studies. Channer and Virjee specifically compared the transit time of 8 mm diameter round tablets to 11 mm diameter round tablets and 14 mm x 9 mm oval tablets and found the transit times for the 8 mm round tablet to be significantly shorter than for 11 mm round and 14 mm x 9 mm oval tablets ($p < .02$ and $p < .04$, respectively).¹⁶ In addition, significantly more patients were aware of the larger round tablets (> 8 mm) sticking in the esophagus compared with the 8 mm round tablets.¹⁷ Although there has been less research quantifying the effects of size difference on the oropharyngeal phase of swallowing, increasing tablet or capsule size is believed to correlate with increasing difficulty with oropharyngeal transfer.

성인을 대상으로 정제와 캡슐 크기가 삼킴 용이성에 미치는 영향을 조사한 결과에 의하면, 직경이 약 8 mm보다 큰 정제에서 삼킴 곤란과 관련된 환자 불만이 증가했다. 환자 요소와 투여 기법(즉, 액체 사용, 환자 자세)과 상관 없이, 정제나 캡슐의 크기가 식도 통과에 영향을 미친다. 작은 정제는 일반적으로 통과 시간이 유의미하게 빠른 것으로 나타났다. Channer & Virjee는 직경 8 mm 원형 정제와 직경 11 mm 원형 정제, 14 mm x 9 mm 타원형 정제의 통과 시간을 비교했는데, 11 mm 원형 정제와 14 mm x 9 mm 타원형 정제보다 8 mm 원형 정제의 통과 시간이 유의미하게 짧았다(각기 $p < .02$, $p < .04$). 또한 8 mm 원형 정제와 비교할 때, 큰 원형 정제(> 8 mm)를 삼킨 경우에 식도에 붙는 느낌이 있다고 답변한 환자가 유의미하게 많았다. 크기 차이가 구인두 삼킴 단계에 미치는 영향을 계량적으로 평가한 연구가 그리 많지 않지만, 정제나 캡슐의 크기 증가는 구인두 전달의 어려움 증가와 상관관계가 있다고 생각된다.

2. Shape 형태

For any given size, certain shapes may be easier to swallow than others. In vitro studies suggest that flat tablets have greater adherence to the esophagus than capsule-shaped tablets.¹⁸ Studies in humans have also suggested that oval tablets may be easier to swallow

¹⁶ See footnote 10.
각주 10 참조.

¹⁷ Ibid.
상동.

¹⁸ Marvola M, Rajaniemi M, Marttila E, Vahervuo K, and Sothmann A, 1983, Effect of Dosage

and have faster esophageal transit times than round tablets of the same weight.^{19,20} Patient compliance with medication regimens may be influenced by the size and shape of a tablet or capsule.

같은 크기라도 삼키기 더 용이한 형태가 있다. 체외 시험 결과에 의하면, 편평한 정제는 캡슐 모양의 정제에 비하여 식도에 부착될 가능성이 크다. 또한 인체 시험에서도 같은 중량의 원형 정제보다 타원형 정제를 삼키기가 더 용이하고 식도 통과 속도도 더 빠른 것으로 나타났다. 정제나 캡슐의 크기와 형태는 환자의 투여 방법 순응성에 영향을 미칠 수 있다.

3. Patient Factors 환자 요소

The Agency recognizes that a variety of other factors may affect a patient's ability to swallow a tablet or a capsule. For example, age could be a factor. Children and adolescents, as well as the elderly, are more likely to have difficulty swallowing tablets or capsules. Body position, fluid intake, and the presence of certain medical conditions (e.g., multiple sclerosis, muscular dystrophy, Parkinson's disease) may also affect a patient's ability to swallow tablets and capsules.

이외에도 다양한 요소가 환자의 정제 또는 캡슐 삼킴 능력에 영향을 미칠 것으로 생각된다. 예를 들어 나이도 하나의 요소가 될 수 있다. 어린이와 청소년, 그리고 노인은 정제나 캡슐을 삼키기 더 어려울 것이다. 신체 자세, 액체 섭취, 의학적 상태(예, 다발성 경화증, 근이영양증, 파킨슨병)도 정제와 캡슐의 삼킴 능력에 영향을 미칠 수 있다.

Although not all patient factors can be addressed through pharmaceutical design and manufacture, the physical characteristics of a product can be addressed. These physical characteristics influence the ability of certain patients to swallow the product, particularly in vulnerable populations. We believe that tablets and capsules can be effectively developed and manufactured to minimize swallowing difficulties, which can encourage and improve patient

Form and Formulation Factors on the Adherence of Drugs to the Esophagus, J Pharm Sci, 72(9):1034–1036.

¹⁹ See footnote 10.
각주 10 참조.

²⁰ Hey H, Jorgensen F, Sorensen K, Hasselbelch H, and Wamberg T, 1982, Oesophageal Transit of Six Commonly Used Tablets and Capsules, Br Med J, 285(6356):1717–1719.

compliance with medication regimens. FDA recommends that applicants design and develop generic drugs with this in mind.

의약품 디자인과 제조에 모든 환자 요소를 반영할 수 없지만, 제품의 물리적 특성을 고려할 필요가 있다. 물리적 특성은 특정 환자 집단, 특히 취약 집단의 제품 삼킴 능력에 영향을 미친다. 삼킴 곤란 문제를 최소화하는 방식으로 정제와 캡슐을 효과적으로 개발하고 제조하여 환자의 투여 방법 순응성을 높일 수 있으리라 생각한다. 이러한 점을 염두에 두고 제네릭 의약품을 설계하고 개발할 것을 권고한다.

B. Other Physical Attribute Considerations

다른 물리적 특성

The presence and composition of a coating can also potentially affect the ease of swallowing tablets or capsules. The lack of a film coating can decrease or prevent tablet mobility compared with a coated tablet of the same size and shape. Coating also can affect other factors that contribute to patient acceptance, such as palatability and smell.

코팅의 존재와 코팅 조성도 정제/캡슐의 삼킴 용이성에 영향을 미칠 수 있다. 같은 크기와 형태의 코팅 정제와 비교하여, 필름 코팅이 없는 정제는 이동성이 떨어지거나 이동성이 저해될 수 있다. 또한 코팅은 맛과 냄새 등 환자의 수용성과 관련된 요소에 영향을 미칠 수 있다.

The weight of the tablet or capsule also may affect transit time, with heavier tablets or capsules having faster transit times compared to similarly-sized, lighter tablets or capsules. Surface area, disintegration time, and propensity for swelling when swallowed are additional parameters that can influence esophageal transit time and have the potential to affect the performance of the drug product for its intended use. These physical attributes should also be considered when developing a QTPP for generic drug products intended to be swallowed intact.

정제나 캡슐의 중량이 통과 시간에 영향을 미칠 수 있는데, 비슷한 크기이지만 가벼운 정제나 캡슐에 비해 무거운 정제나 캡슐의 통과 시간이 더 빠르다. 표면적, 붕해 시간, 삼켰을 때 팽창 특성 등도 식도 통과 시간에 영향을 미치며 의약품의 성능에 영향을 미칠 수 있는 변수이다. 완전한 상태로 삼키는 방식으로 투여되는 제네릭 의약품의 QTPP 설정 시에, 이와 같은 물리적 특성도 고려해야 한다.

III. 권고 사항(RECOMMENDATIONS)

The recommendations in this guidance are based on published literature regarding patient experiences swallowing tablets and capsules and Agency experience with NDAs and ANDAs submitted for oral tablets and capsules. If a tablet or capsule intended to be swallowed intact differs from the criteria recommended in this guidance document, then the applicant should contact OGD with supportive information and justification before establishing the QTPP.

환자의 정제/캡슐 삼킴 경험에 관한 문헌과 경구 정제/캡슐의 NDA/ANDA 심사 경험을 토대로 이 가이드 문서의 권고 사항을 만들었다. 완전한 상태로 삼키는 방식으로 투여되는 정제나 캡슐이 이 가이드 문서의 권장 기준과 다르다면, 신청업체는 QTPP를 확립하기 전에 근거 정보와 타당성 입증 자료를 준비하여 OGD와 협의해야 한다.

A. Size 크기

For comparable ease of swallowing as well as patient acceptance and compliance with treatment regimens, the Agency recommends that generic oral tablets and capsules intended to be swallowed intact should be of a similar size to the corresponding RLD. The Agency recommends limiting size differences between therapeutically equivalent tablets as follows:
동등한 삼킴 용이성과 환자의 치료 방법 수용성 및 순응성 확보를 위하여, 완전한 상태로 삼키는 방식으로 투여되는 제네릭 경구 정제와 캡슐은 해당 RLD와 비슷한 크기여야 한다. 치료 특성이 동등한 정제 사이의 크기 차이를 다음과 같이 제한할 것을 권고한다.

- If the RLD is less than 17 mm in its largest dimension,²¹ the generic product should be:
RLD의 최대 치수가 17 mm 미만인 경우에 제네릭 제품은 다음 기준에 부합해야 한다.
 - o No more than 20 percent larger than the RLD in any single dimension (the resulting single dimension of the generic should not exceed 17 mm).
RLD와 비교하여 어느 한 부분의 치수가 20% 이상 크지 않아야 한다(제네릭 제품의 치수 가운데 17 mm를 넘는 부분이 없어야 한다).
 - o No more than 40 percent larger than the volume of the RLD.²²

²¹ The largest dimension refers to the length of oval or capsule shaped tablets or the diameter of round tablets.

최대 치수는 타원형 또는 캡슐형 정제의 길이 또는 원형 정제의 직경을 의미한다.

²² For the purposes of this guidance, volume refers to the volume occupied by the tablet or capsule.

RLD와 비교하여 부피가 40퍼센트 이상 크지 않아야 한다.

- If the RLD is equal to or greater than 17 mm in its largest dimension, the generic product should be:
RLD의 최대 치수가 17 mm 이상인 경우에 제네릭 제품은 다음 기준에 부합해야 한다.
 - No larger than the RLD in any single dimension.
어느 한 부분의 치수가 RLD보다 크지 않아야 한다.
 - No larger than the volume of the RLD.
RLD의 부피보다 크지 않아야 한다.
- We recommend that the largest dimension of a tablet should not exceed 22 mm and that capsules should not exceed a standard 00 size.²³
정제의 최대 치수가 22 mm를 넘지 않고 캡슐은 표준 00 크기를 넘지 않도록 한다.

Additional flexibility may be given for products that are 8 mm or smaller in their largest dimension, but efforts should be made to develop tablets and capsules that are of a similar size and shape to the RLD.

최대 치수가 8 mm 또는 이보다 작은 제품인 경우에는 추가적인 유연성을 발휘할 수 있지만, RLD와 비슷한 크기와 형태의 정제와 캡슐을 개발하도록 노력해야 한다.

Under the standard capsule size convention, the allowances described above will generally allow an increase of one capsule size, when the RLD capsule is of size 3 or smaller. When the RLD capsule is of size 2 or larger, an increase of one capsule size should only be considered when adequate justification can be provided for the size increase. These recommendations would allow an increase of one capsule size when the capsule size is less than capsule size 00.

표준 캡슐 크기 규정에 따라, RLD 캡슐이 크기 3이나 그보다 작은 경우에, 위의 기준은 일반적으로 1개 캡슐 크기의 증가를 허용한다. RLD 캡슐이 크기 2나 그보다 크면, 크기

이 문서에서 부피는 정제나 캡슐이 차지하는 부피를 의미한다.

²³ An internationally accepted numbering system for capsule sizes is used in approved U.S. drug products. For the purpose of this guidance, a liquid fill capsule is considered a capsule.

국제적으로 인정되는 캡슐 크기 표시 시스템을 승인 받은 의약품에 사용한다. 이 가이드 문서에서 액체 충전 캡슐을 캡슐로 간주한다.

증가의 타당성을 적절하게 제시할 수 있는 경우에만 1개 캡슐 크기의 증가를 고려한다. 이 권고 사항에 따라 캡슐 크기가 00보다 작은 경우에 1개 캡슐 크기의 증가가 가능하다.

The Agency recognizes that two drug products may have different recommended upper size limits, but size should be considered as part of a single product risk/benefit profile. When establishing therapeutic equivalence, the applicant should compare their generic product only to the RLD.

2개 의약품의 권장 크기 상한 기준이 다를 수 있지만, 각 제품의 위험성/유익성 프로파일의 한 부분으로 크기를 고려해야 한다. 치료 동등성 확립 시에, 신청업체는 해당 RLD 제품과 제네릭 제품을 비교해야 한다.

B. Shape 형태

In addition to the size recommendations described above, we recommend manufacturing tablets and capsules that have a similar shape or have a shape that has been found to be easier to swallow compared with the shape of the RLD. Evaluating and comparing the largest cross sectional areas of the RLD and generic product is one strategy to quantify changes in shape.²⁴ Tablets and capsules that have a larger cross sectional area (e.g., tablets that are rounder) would generally be more difficult to swallow than tablets or capsules of the same volume but with smaller cross sectional areas.

앞서 설명한 크기 관련 권고 사항 이외에도, RLD 형태와 비교하여 형태가 유사하거나 삼키기 더 용이한 형태로 정제와 캡슐을 제조할 것을 권고한다. RLD와 제네릭 제품의 횡단면 가운데 가장 큰 부분을 비교 평가하는 것이, 형태 변화를 계량적으로 평가하는 한 가지 방법이다. 횡단면이 더 큰 정제와 캡슐(예, 더 둥근 정제)은, 부피는 같지만 횡단면이

²⁴ For the purposes of this guidance, the largest cross sectional area is defined by the largest cross sectional area of the tablet that lies in a plane perpendicular to the longest axis of the tablet. If the shape of tablet is unconventional (e.g., pentagon, triangle, diamond, heart), then the largest cross sectional area will be defined as the area of the smallest circle, oval, or ellipse that would completely enclose this largest cross sectional shape.

이 문서에서 최대 횡단면은 정제의 가장 긴 축에 수직인 부분의 횡단면 가운데 가장 큰 부분을 의미한다. 정제의 형태가 일반적이지 않은 것이라면(예, 오각형, 삼각형, 다이아몬드, 하트형), 가장 큰 횡단 형태를 완전히 포괄하는 가장 작은 원형, 난형 또는 타원형을 의미한다.

더 작은 정제나 캡슐보다 삼키기 더 어렵다.

There are a variety of techniques that may be used to determine the volume measurements of a tablet or capsule, including use of pycnometers, or calculations based on physical measurements of the tablet or the die used to produce the tablet. For the purpose of this guidance, spatial imaging and/or the use of computer models is recommended, because they are more accurate and applicable to a variety of shapes, although other appropriately validated methods may be used if properly justified.

정제나 캡슐의 부피를 측정하는 기법이 여러 가지 있다(예, 피크노미터를 사용하는 방법, 정제 생산에 사용한 다이나 정제의 물리적 측정 결과를 토대로 계산하는 방법). 컴퓨터 모델을 사용하는 방법이나 공간 영상 촬영 기법을 권장하는데, 더 정확하고 다양한 형태에 적용할 수 있기 때문이다. 적절하게 타당성을 증명할 수 있으면, 다른 밸리데이션된 방법을 사용할 수도 있다.

The size of a tablet or capsule should be provided in the common technical document (CTD) format,²⁵ section 3.2.P.1, Description and Composition of the Drug Product of the ANDA. Any studies and/or related information should be provided in the CTD section, 5.3.1.2, Comparative Bioavailability and Bioequivalence Study Reports. The Agency may request samples for evaluation of the physical attributes of a tablet or capsule.

정제나 캡슐의 크기에 대한 정보를 CTD 형식의 ANDA 문서 섹션 3.2.P.1 "완제의약품의 개요와 조성"에 기술한다. 그리고 섹션 5.3.1.2 "비교생체이용율과 생물학적동등성 시험 보고서" 부분에 관련 시험이나 정보를 기술한다. 정제나 캡슐의 물리적 특성을 평가하기 위해 FDA가 샘플을 요청할 수 있다.

C. Other Physical Attributes

기타 물리적 특성

Other physical attributes of tablets and capsules should be considered in the context of their

²⁵ See the International Council for Harmonisation (ICH) guidance for industry M4Q: The CTD — Quality (August 2001). We update guidances periodically. For the most recent version of a guidance, check the FDA guidance web page at <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents>.

FDA ICH 가이드 문서 M4Q "CTD - 품질"(2001년 8월)을 참조한다. FDA는 가이드 문서를 주기적으로 업데이트한다. FDA 가이드 문서 페이지에서 최신 버전을 확인한다.

effect on ease of swallowing. For example, tablet coating, weight, surface area, disintegration time, and propensity for swelling should be considered when developing a QTPP for generic tablets.

정제와 캡슐의 다른 물리적 특성이 삼킴 용이성에 미치는 영향을 검토한다. 예를 들어 제네릭 정제의 QTPP 개발 시에 정제 코팅, 중량, 표면적, 붕해 시간, 팽창성을 고려한다.

Description of these physical characteristics should be provided in the CTD section 3.2.P.1, Description and Composition of the Drug Product of the ANDA. A summary of any studies to support sizes outside the recommendation provided in this guidance should be provided in the CTD section 3.2.P.2, Pharmaceutical Development or CTD section 3.2.P.5.6, Justification of Specifications.

ANDA의 CTD 섹션 3.2.P.1 "완제의약품의 개요와 조성" 부분에 이와 같은 물리적 특성을 기술한다. 이 문서에 제시된 권고 사항을 벗어나는 크기를 뒷받침하기 위해 실시한 시험이 있다면, 그 정보를 CTD 섹션 3.2.P.2 "개발 경위" 또는 CTD 섹션 3.2.P.5.6 "규격 설정 근거"에 기술한다.

D. Biowaivers **바이오웨이버**

A biowaiver (i.e., the waiver of in vivo bioequivalence data) for additional strengths of a solid oral dosage form is generally granted if it meets one of the criteria set forth in the regulations,²⁶ one of which is proportional similarity between strengths in active and inactive ingredients. Compositional proportionality may be particularly relevant when considering tablet size and tablet formulation for other strengths (both lower and higher) of the same dosage form to be considered for a waiver of the in vivo bioequivalence study requirement. Although compositional proportionality may exist when all active and inactive ingredients are in the same proportion between different strengths, other methods of achieving compositional proportionality may be more amenable to maintaining appropriate tablet sizes for generic products when compared with the RLD. A detailed description of how the Agency defines proportional similarity can be found in the draft guidance for industry Bioequivalence Studies With Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA (August 2021).²⁷

²⁶ See 21 CFR 320.22(d).
21 CFR 320.22(d) 참조.

²⁷ When final, this guidance will represent the FDA's current thinking on this topic.

규정에 제시된 기준 가운데 하나를 충족한다면, 내용 고형제의 추가 함량에 대한 바이오웨이버(즉, 체내 생물학적 동등성 데이터의 웨이버)를 적용하는데, 이 기준 가운데 하나가 활성 성분과 비활성 성분 함량의 비례적 유사성이다. 체내 생물학적동등성 시험 기준의 웨이버 대상으로 동일 제제의 다른 함량 제품(저함량과 고함량 제품 모두)에 대한 정제 크기와 정제 조성을 검토할 때, 조성 비례성은 특히 관련이 있다. 여러 함량 제품의 활성 성분과 비활성 성분 전체가 동일 비례 상태라면 조성 비례성이 있다고 말할 수 있지만, RLD와 비교하여 제네릭 제품의 정제 크기를 적절하게 유지할 수 있는 다른 방법으로도 조성 비례성 확보가 가능하다. 비례적 유사성에 대한 자세한 사항은 가이드 초안 문서 "PK 엔드포인트를 적용한 ANDA 대상 의약품의 생물학적동등성"을 참조한다.

FDA recommends that applicants consider Agency published guidance, product specific guidance,²⁸ and relevant regulations²⁹ on the waiver process when designing and formulating other strengths of the same dosage form that will be studied with bioequivalence studies. For specific questions related to biowaivers, you should contact the appropriate review division within OGD.

생물학적동등성 시험을 실시할 동일 제제의 다른 함량 제품을 설계하고 개발할 때, FDA가 발행한 가이드 문서, 제품 특이적 가이드 문서, 그리고 웨이버에 관한 규정 등을 참고한다. 바이오웨이버에 관하여 궁금한 점이 있으면 OGD의 해당 심사 부서에 문의한다.

최종 확정되면 이 가이드 문서는 이 주제에 대한 FDA의 방침에 해당된다.

²⁸ Available at <https://www.fda.gov/drugs/guidances-drugs/product-specific-guidances-generic-drug-development>.

²⁹ See 21 CFR 320.22.

21 CFR 320.22 참조.