

의약품동등성시험 질의응답집
[민원인 안내서]

2024. 9.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

의약품동등성시험 질의응답집(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"/> 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까? | <input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 |
| | <input type="checkbox"/> 외국 규정을 단순 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"/> 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부 기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용) | <input type="checkbox"/> 예(☞ 지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오 |
| | <input type="checkbox"/> 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 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. | |
| <p>상기 사항에 대하여 확인하였음.</p> <p>2024년 9월 30일</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="text-align: center;"> <p>담당자 확 인(부서장)</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>신 보 램 홍 정 희</p> </div> </div> | | |

이 안내서는 의약품동등성시험 심사와 관련하여 국민신문고 등을 통해 자주 문의한 질의사항에 대하여 최신 규정, 가이드라인(민원인안내서) 및 심사 방향에 따라 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식(‘~하여야 한다’ 등)에도 불구하고 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한, 본 안내서는 2024년 9월 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 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전처 식품의약품 안전평가원 의약품심사부 약효동등성과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-3155

팩스번호: 043-719-3150

제·개정 이력

| 연번 | 제·개정번호 | 승인일자 | 주요내용 |
|----|-------------|------------|------|
| 1 | 안내서-1375-01 | 2024.9.30. | 제정 |

목 차

| | |
|--|----|
| I. 의약품동등성시험 대상 | 1 |
| 1. 허가(신고) | 2 |
| 2. 허가(신고) 후 변경 | 6 |
| II. 생물학적동등성시험 | 11 |
| 1. 생물학적동등성시험 방법 | 12 |
| 2. 동등성 판정기준 및 결과보고서 작성 | 15 |
| III. 비교용출시험/비교붕해시험 | 18 |
| 1. 비교용출시험/비교붕해시험 | 19 |
| 2. 생물약제학적 분류체계(BCS)에 따른 생동성시험 면제 | 26 |
| 3. 함량이 다른 경구용 고형제제의 생동성시험 | 29 |
| IV. 이화학적동등성시험 | 32 |
| 1. 이화학적동등성시험 | 33 |
| 2. 생체 외 시험 | 35 |
| V. 성분별 동등성 평가방법 | 36 |

I

의약품동등성시험 대상

1 허가(신고)

Q1. 의약품동등성시험의 종류

의약품동등성시험의 종류는 무엇인지요?

- 의약품동등성시험은 주성분·함량 및 제형이 동일한 두 제제에 대한 의약품동등성을 입증하기 위해 실시하는 생물학적동등성시험, 비교임상시험, 비교용출시험, 비교붕해시험, 이화학적동등성시험 등 기타시험의 생체내·외 시험을 말합니다.

※ 참고: 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제2조제1호

Q2. 의약품동등성시험 실시 대상 품목

의약품동등성시험 실시 대상 품목은 무엇인지요?

- 의약품동등성시험 실시 대상 품목은 다음과 같습니다.

1. 전문의약품
2. 일반의약품 단일제 중 정제·캡슐제·좌제
3. 제1호 및 제2호에 해당하는 의약품의 허가(신고)사항 중 원료약품 및 분량, 완제의약품 제조방법, 완제의약품 제조소 중 한 가지 이상을 변경하고자 하는 경우

※ 참고: 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제4조제1항제3호, 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제3조제1항

Q3. 경구용 액제 및 현탁제의 의동시험 시 제출자료

경구용 액제 중 유제 또는 현탁제의 경우 품목허가 신청을 위한 안전성·유효성 심사자료로 어떤 시험자료를 제출해야 하는지요?

- 경구용 액제 중 유제 및 현탁제의 경우는 생동성시험자료 또는 비교임상시험자료를 제출하여야 합니다.
- 참고로, 시럽제, 엘릭서제, 틴크제 등 경구용 액제의 경우 유효성분의 종류 및 농도가 기허가·신고사항과 동일하고 첨가제가 유효성분의 흡수에 영향을 미치지 않음을 입증한 경우 이화학적동등성시험자료로 갈음할 수 있습니다.

※ 참고: 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」(식약처고시) 제27조제3항제1호, 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제7조제1항제1호

Q4. 희귀의약품의 제네릭의약품 개발 시 동등성시험 관련 질의

전문의약품 중 희귀의약품의 생물학적동등성시험 예외조항이 있나요?

○ 희귀의약품에 대한 예외조항은 없습니다.

- 의약품동등성시험기준(식약처고시) 제3조제3항의 개정(2016.12.8.)에 따라 희귀의약품은 의약품 동등성시험 적용대상에 해당됩니다.

○ 모든 전문의약품의 제네릭의약품 허가시, 의약품동등성시험자료의 제출이 필요합니다.

○ 다만, 의약품의 특성에 따라 생물학적동등성시험을 갈음할 수 있는 시험(생물약제학적 분류 체계에 따른 생물학적동등성시험 면제기준(BCS), 이화학적동등성시험 등)이 있으며, 품목별 검토가 필요합니다.

※ 참고: 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제4조제1항제3호, 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제3조제1항제1호 및 제3조제3항

Q5. 생물학적동등성시험 실시가 불가능하거나 무의미함에 관한 질의

「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제27조제3항제9호에 따라 생물학적동등성시험 실시가 불가능하거나 무의미한 경우의 예시는 무엇인가요?

○ 생물학적동등성시험 실시가 불가능하거나 무의미한 경우의 예시로는 생체 내 흡수가 되지 않는 세벨라머탄산염, 탄산란탄, 구형 흡착탄, 반코마이신 등이 해당됩니다.

○ 세벨라머탄산염, 탄산란탄 등의 과학적으로 타당한 시험자료는 성분별 권고사항을 참고하시기 바랍니다.

※ 참고: 의약품안전나라(<https://nedrug.mfds.go.kr>)>제네릭의약품정보> 성분별 생동성시험 권고사항

Q6. 의료용 고압가스의 품목허가 시 동등성 입증 필요 여부

의료용 고압가스는 전문의약품으로, 제네릭의약품 품목허가시 생물학적동등성시험 자료가 필요한 것으로 알고 있는데, 생물학적동등성시험의 실시가 어렵습니다. 동등성 입증이 필요한가요?

○ ‘가스’ 특성상 생물학적동등성시험이 불가능하며, 주성분 이외 다른 첨가제의 배합이 없으므로, 생물학적동등성시험자료의 면제가 가능합니다.

※ 참고: 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처고시) 제27조제3항제9호

Q7. 주사용수의 의약품동등성시험 실시 필요 여부

주성분이 주사용수인 주사제의 품목허가(신고) 또는 허가(신고) 변경시, 이화학적동등성시험자료를 제출하여야 하나요?

○ 해당 품목(주사용수)은 생물학적동등성시험 실시가 불가능하거나 무의미한 경우로 판단되어 과학적으로 타당한 시험자료(허가신청 시 제출하는 기준 및 시험방법 관련자료)로 동등성 시험자료의 갈음이 가능합니다.

※ 참고: 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」(식약처고시) 제27조제3항제9호

Q8. 의약품동등성시험기준 고시 개정전 품목의 자료 허여

수탁사가 이미 개정 전 동등성을 입증한 비교용출시험자료를 허여받아 위탁사 품목의 허가를 받고자 하는 경우, 비교용출시험결과를 개정된 평가방법(f2)으로 재작성하여 심사받아야 하나요?

- 현재 규정의 평가 기준에 적합한 자료의 제출이 필요합니다.
- 개정된 평가 방법(f2)으로 재작성하여 최초 제출한 위탁사 품목(A)에 대해 심사부에서 심사를 실시하며, 이후 다른 위탁사 품목의 허가(변경) 신청 시 고시 개정 이후 심사받은 위탁사 품목(A)과 동일함을 확인할 수 있는 자료를 제출하는 경우 허가부서에서 심사부(약효동등성과)로 협의 없이 처리됩니다.

※ 참고: 「의약품동등성시험기준」 제21조 및 [별표 6]

Q9. 폐흡입제 허가 시 동등성시험의 종류

폐흡입제의 경우, 생체내시험을 통한 동등성 입증만으로 허가를 받을 수 있나요?

- 폐흡입제의 경우 생체내시험만으로 동등성을 입증하는 것은 타당하지 않습니다. 폐흡입제의 동등성시험 시, 생체외시험부터 순차적으로 입증하여 제제 차이를 확인하도록 하며, 생체내시험은 약동학 또는/및 약력학시험 순으로 동등성을 입증해야 합니다.
 - 대조약과 시험약의 약제학적 투여형태, 흡입기구를 통해 흡입되는 양, 흡입기구의 취급방법, 흡입기구의 기류에 대한 동일한 저항성, 목표전달량 등 생체의 비교시험을 통해 약물이 폐에 도달하는 정도가 유사함을 우선 입증하여야 하며, 동등성을 만족하지 않은 경우 생체내시험을 실시하여야 합니다.
- 참고로, 생체 외 시험으로 동등성을 입증하지 못한 경우에는 시험방법의 적절성을 포함하여 시험결과에 대한 타당성을 검토 후, 생체내시험 진행 여부를 결정할 수 있습니다.

※ 참고: 「의약품의 품목허가 신고·심사규정」(식약처고시) 제27조제3항제9호, 폐흡입제 동등성 입증 가이드라인(2021.6.)

Q10. 폐흡입제에서 사용된 적이 없는 첨가제 사용 시 제출자료

국내에서 폐흡입제에 사용된 적이 없는 새로운 첨가제의 사용이 가능한가요?

- 가능합니다. 다만, 독성에 관한 자료(단회투여독성, 반복투여독성, 기타 필요한 독성시험자료 등)를 포함하여 안전성에 대하여 검토받아야 합니다.

※ 참고: 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」(식약처고시) 제27조제3항제9호

Q11. 미셀제제의 의약품동등성 입증을 위한 제출자료

미셀제제의 의약품의 품목허가(신고) 또는 변경허가(신고) 시 동등성 입증을 위해 제출하여야 하는 자료는 무엇인가요?

- 미셀제제의 제네릭의약품 허가 또는 허가 후 변경 시 대조약과의 비교를 통해 동등성을 입증해야 하며, 미셀의 특성을 확인하고 비교할 수 있는 항목에 대한 평가가 되어야 합니다.
- 첨가제의 종류가 이미 허가·신고된바 있는 의약품과 동일할 경우, 주사제에 대한 이화학적 동등성시험 기본항목 및 미셀제제의 특성 입증 자료(주성분 및 첨가제, 임계미셀농도, 가용화 능력, 안정성 및 적합성, 미셀 특성 비교 등)의 제출이 필요합니다.
- ※ 참고: 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」(식약처고시) 제25조제2항 및 제27조제3항, 이화학적동등성시험 가이드라인(2024.4.), 미셀제제 개발을 위한 가이드라인(민원인 안내서)(2022.7.)

Q12. 비강에 국소적으로 작용하는 제제의 의약품동등성 입증을 위한 제출자료

비강에 국소적으로 작용하는 제제(예: 나잘스프레이, 나잘에어로졸)의 제네릭의약품 허가를 위한 자료로 생체 외 시험자료 제출도 가능한가요?

- 가능합니다.
- 대조약과 시험약의 유효성분 종류 및 농도가 기허가·신고사항과 동일하고 분무장치((예, metering valve or pump, actuator design)가 유사하며, 첨가제가 유효성분의 흡수에 영향을 미치지 않는 경우, 외용액제에 대한 이화학적동등성시험 기본항목 및 비강 국소 작용 제제에 대한 시험 항목으로 평가할 수 있습니다.
- 비강에 국소적으로 작용하는 제제의 동등성 평가를 위해 고려해야 하는 시험항목은 다음과 같습니다.
 - 1회 분무량, 액적 크기 분포, 작은입자/액적 중 약물의 양, 분무형태, 원추형 구름(플룸) 기하구조, 시험분무와 재시험분무, 약물 입자 크기 분포(현탁액), 용출(현탁액)
- ※ 참고: 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」(식약처고시) 제27조제3항제1호, 이화학적동등성시험 가이드라인(2024.4.), 비강에 국소적으로 작용하는 제제의 동등성 평가 가이드라인(2023.9.27.)

Q13. 기허가품목과 첨가제가 상이한 로션제 개발 시 제출자료 요건

로션제를 개발 시, 이미 허가(신고)되어 있는 의약품의 첨가제와 동일하지 않은 경우, 이화학적동등성시험 자료로서 동등성 입증이 가능한가요?

- 가능합니다.
- 다만, 이미 허가(신고)되어 있는 의약품과 유효성분의 종류 및 농도는 동일하나, 첨가제의 종류 및/또는 농도가 상이한 로션제의 이화학적동등성시험 자료로 생물학적동등성시험 또는 비교임상시험 성적에 관한 자료를 갈음받고자 하는 경우, 이화학적동등성시험자료와 유효성분의 흡수에 영향을 미치지 않음을 입증하는 자료(예: 피부 투과도 시험 등)의 제출이 필요합니다.
- 참고로, 로션 제형은 외용액제에 해당됩니다.
- ※ 참고: 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」(식약처고시) 제27조제3항제1호 및 [별표 13] 제제학적 시험항목(제34조제3항), 대한민국약전 [별표 2] 제제총칙, 이화학적동등성시험 가이드라인(2024.4.), 국소 외용제제 동등성 평가 가이드라인(2021.12.)

Q14. 외국에서 시험한 자료의 제출

수입 완제의약품의 경우, 외국의 제조원에서 실시한 비교용출시험 또는 이화학적동등성시험 자료를 제출할 수 있나요?

- 제출 가능합니다.
- 국내 규정에 적합한 기관에서 규정된 시험조건에 따라 실시한 자료의 제출이 가능하며, 필요시 분석기기 제어시스템 자료 등을 포함한 시험기초자료를 제출하여야 합니다.
- ※ 참고: 「의약품동등성시험기준」 제5조제4항, 제19조, 제20조 및 제29조

2 허가(신고) 후 변경

Q15. 복합제의 원료약품 및 분량 변경 계산 방법

단층정과 다층정 복합제의 원료약품 및 분량 변경 계산 방법의 차이가 있나요?

- 차이가 있습니다.
- 단층정의 경우 각각의 주성분별로 적용하여 단위제형 중 총 중량에 대해 각 첨가제의 함유율차를 계산하고, 높은 변경수준을 최종변경수준으로 합니다. 아울러, 변경수준 계산 시 주성분간 물리화학적 상호작용이 없는 경우 다른 주성분은 부형제로 간주하여 계산합니다.
- 다층정(또는 다중정)의 경우 주성분의 약물층은 층별로 함유율을 계산하고, 코팅층은 단위 제형 총중량에 대해 함유율의 차를 계산하여야 합니다.
- ※ 참고: 의약품동등성시험 가이드라인(2023.7.)

Q16. 첨가제의 배합목적에 따른 변경수준 계산

하나의 첨가제를 두 가지의 배합목적에 사용하고 있는 경우 원료약품 및 분량 변경수준을 어떻게 정해야 하는지요?

- 하나의 첨가제를 두 가지 배합목적으로 사용하는 경우, 배합목적별로 각각 변경수준을 계산 하여야 합니다.
- ※ 참고: 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) [별표 2]

Q17. 첨가제의 분류

원료약품 및 분량 변경 시 스테아릴푸마르산나트륨은 활택제 중 '스테아르산 및 그 염류'에, 전분글리콘산나트륨은 봉해제 중 '전분'에 속하는 것으로 계산하면 되나요?

- 「의약품동등성시험기준」 [별표 2]에 따라 원료약품 및 분량 변경수준 계산 시 첨가제별 배합목적에 따른 변경수준을 계산하도록 하고 있으며, 스테아릴푸마르산나트륨은 스테아르산 및 그 염류에 속하지 않으므로 활택제 중 '기타'로, 전분글리콘산나트륨은 전분과 다른 성분으로 봉해제의 '기타'로 분류하여 계산하시면 됩니다.
- ※ 참고: 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) [별표 2]

Q18. 첨가제 변경에 따른 의약품동등성시험 필요 여부

동일한 첨가제의 규격이나 명칭이 변경될 때 의약품동등성자료를 제출하여야 하나요?

- 아닙니다. 동일 첨가제에 대한 명칭 수정(예: 유당→ 유당수화물) 또는 규격의 변경(예: KP → EP)은 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제3조제1항제4호가목(원료약품 및 분량 변경)에 해당되지 않으므로, 의약품동등성시험 대상이 아닙니다.

Q19. 원료약품 및 분량 중 착색제 변경 시 계산방법

코팅제의 첨가제 변경수준을 계산할 때 필름층 총량에 착색제 함유량을 포함시켜 함유율을 계산하는지요? 그리고, 착색제만 변경이 되어 총량에 변경이 있을 경우도 의약품동등성시험자료 제출 대상인지요?

- 코팅제의 첨가제 변경 수준 계산 시 착색제의 함유량을 포함하여 단위제형 총중량을 계산한 후, 내핵층과 필름층을 구분하여 배합목적에 따른 성분별 단위제형 총중량 대비 각각의 함유율 차를 계산하여야 합니다.
- 다만, 착색제만 변경되어 함유율 차가 발생하는 경우는 의약품동등성시험 실시대상이 아닙니다.
- ※ 참고: 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) [별표 2]

Q20. 시광제의 원료약품 및 분량 변경수준

코팅제제의 필름코팅 공정 이후 시광제 추가 시, 원료약품 분량 변경 수준은 어떻게 계산하나요?

- 「의약품동등성시험기준」(식약처고시)의 [별표 2]의 표 2에 따라 주성분 함유율차를 제외한 단위제형 총 질량에 대해 각 첨가제의 함유율의 차를 구하되, 시광제의 배합목적은 기타로 분류하여 함유율의 차를 계산하여야 합니다.
- 참고로, 시광제 추가에 따른 원료약품 및 그 분량 변경수준 계산 결과, 단위제형 총중량 중 함유율 차가 발생하지 않았다면 의약품동등성시험 실시 대상에 해당하지 않습니다.
- 아울러, 시광제 추가에 따른 제조방법 변경수준을 고려하여 최종 제출자료의 범위를 판단하시기 바랍니다.
- ※ 참고: 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) [별표 2]

Q21. 건조 시럽제(현탁)의 원료약품 및 분량 변경

현탁액용 건조 시럽제의 원료약품 및 분량 변경이 발생한 경우, 의약품동등성시험으로 생물학적 동등성시험을 실시해야 하나요?

- 현탁액용 건조 시럽제의 경우에는 원료약품 및 분량 변경이 발생한 경우, 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) [별표 2]에 따른 원료약품 및 그 분량 변경 수준을 계산하고, 제출자료 범위를 결정할 수 있습니다.
- 참고로, 변경수준에 따른 제출자료 범위가 비교용출시험인 경우에는 '사용(투약)시 정상'에 따른 검체로 용출시험의 실시가 가능합니다.
- ※ 참고: 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제3조 및 [별표 2]

Q22. 점안제의 원료약품 및 분량 변경 시 대조약 선정

점안제의 원료약품 및 분량이 변경되는 경우, 의약품동등성시험의 종류 및 대조약 설정은 어떻게 하여야 하나요?

- 점안제 등과 같이 고형제제가 아닌 경우에는 「의약품동등성시험기준」 [별표 2]의 '1. 원료약품 및 분량 변경수준, 2. 고형제제가 아닌 제제의 경우'에 따른 의약품동등성시험의 실시가 필요합니다.
 - 의약품동등성시험의 종류는 변경하고자 하는 첨가제 종류에 따라 이화학적동등성시험 또는 생물학적동등성시험(또는 비교임상시험)이 필요합니다.
 - 보존제, 완충제, 등장화제, 점도조절제, pH 조절제를 변경하고자 하는 경우에는 이화학적동등성 시험자료 및 유효성분의 작용에 영향을 미치지 않음을 입증하는 자료(예: 안정성시험자료 등)로서, 생물학적동등성시험자료 또는 비교임상시험성적에 관한 자료를 갈음할 수 있습니다.
 - 이 경우, 대조약은 「의약품동등성시험기준」 제3조의2에 따라 공고된 대조약으로 설정하여 합니다.
- ※ 참고: 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」(식약처고시) 제27조제3항, 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) [별표 2], 이화학적동등성시험 가이드라인(2024.4.)

Q23. 경질캡슐제 및 연질캡슐제의 공캡슐 성분 변경

캡슐제의 공캡슐 조성 변경시 의약품동등성시험시행을 실시해야 하나요?

- 경질 또는 연질캡슐제의 공캡슐 조성변경은 제조방법 변경수준이 '품질에 영향이 없는 변경'으로 의약품동등성시험 실시대상이 아닙니다.
- ※ 참고: 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) [별표 3]

Q24. 다중 변경 시 의약품동등성시험 종류

원료약품 및 분량 변경 및 제조장비, 공정조건, 공정 중 검사기준, 생산규모 등 제조방법에 다수의 변경이 발생하는 경우, 의약품동등성시험 종류는 어떻게 판단하나요?

- 원료약품 및 분량 변경 및 제조방법에 다수의 변경이 발생한 경우에는 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) [별표 2] 및 [별표 3]에 따라 해당 항목별 변경수준을 계산하고, 변경수준이 가장 큰 수준을 최종 변경수준으로 하여 제출자료 범위를 판단하여야 합니다.
- ※ 참고: 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) [별표 2], [별표 3]

Q25. 제조장비 변경

제립공정을 수작업에서 자동장비로 제조방법 변경시 변경수준은 어떻게 되나요?

- 제립공정을 수작업에서 자동장비인 과립기로 변경하는 경우, 작동원리와 디자인이 상이한 장비의 변경으로 중요한 변경에 해당합니다. 따라서, 의약품동등성시험 고시조건 또는 이와 동등 이상의 시험조건에서의 비교용출시험자료를 제출하여야 합니다.
- ※ 참고: 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) [별표 3]

Q26. 동일 배합목적의 첨가제 등급 변경

첨가제 등급(평균중합도, 점도, 치환도 유형, 부피밀도, K값, 타입 등) 변경 시, 원료약품 및 분량 변경 수준의 계산이 필요한가요?

- 배합목적 및 분량의 변경이 없는 첨가제 등급 변경은 원료약품 및 그 분량 변경에 해당하지 않습니다.
- 첨가제 등급변경으로 인한 공정조건, 공정검사 기준 등의 변경여부를 포함하여 전체 제조방법의 변경 수준을 판단하여야 합니다.

※ 참고: 의약품 허가 후 제조방법 변경 가이드라인(2023.8.)

Q27. 서방성 정제의 성상 변경

서방성 완제의약품의 식별표시를 위한 '각인(펀치) 변경' 시, 의약품동등성시험 자료의 제출이 필요한가요?

- 모양 및/또는 크기의 변경이 없는 단순 식별표시를 위한 각인 변경의 경우, 의약품동등성시험 자료의 제출은 필요하지 않습니다. 다만, 해당 변경으로 인하여 공정조건, 공정 중 검사기준 등의 변경이 이루어지는 경우에는 의약품동등성시험자료의 제출이 필요할 수 있습니다.

※ 참고: 의약품 허가 후 제조방법 변경 가이드라인(민원인 안내서)(2023.8.)

Q28. 의약품동등성 대상인 일반의약품 변경 시 제출자료

일반의약품의 경우 원료약품(또는 제조방법)의 변경 시 변경수준이 생동수준인 경우 제출자료는 무엇인가요? 이때, 대조약은 변경 전 제제 또는 공고대조약 중 어떤 것으로 선정하여야 하나요?

- 일반의약품(제형의 특수성이 인정되는 제제 제외)의 허가(신고) 후 변경 시, 최대 제출자료 수준은 비교용출시험(의약품동등성시험기준 조건)이므로, 변경수준이 생물학적동등성시험 수준이더라도 비교용출시험자료로 제출 가능합니다.
- 이 경우, 대조약은 변경 전 제제 또는 공고대조약 모두 선정 가능하나, 공고대조약으로 시험을 실시하는 것이 바람직합니다.

Q29. 완제제조소 변경 시 품질에 영향을 미치지 않음을 입증하는 자료

일반제제의 완제의약품 제조소 변경과 관련하여 원료약품 및 분량 또는 제조방법(작동원리 및 공정조건 포함) 변경이 있는 경우, 생물학적동등성시험자료를 비교용출시험자료로 갈음받기 위하여 제출하여야 하는 자료는 무엇인가요?

- 생물학적동등성시험자료를 비교용출시험자료로 갈음받기 위해서는 비교용출시험자료와 함께 품질에 영향이 없음을 입증하는 자료로서, 제조소의 변경에 따른 제조방법(작동원리, 공정조건 및 공정검사 기준 등)의 변경에 대해 제조소 변경 전·후를 비교 분석하여 품질이 유지됨을 확인할 수 있는 고찰 자료 제출이 필요합니다.

※ 참고: 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) [별표 4] 주석 4의 다)

Q30. 생동성시험 완료 후 허가 전 변경 시, 구비자료 요건

품목허가를 위한 생물학적동등성시험 완료 후, 품목허가 신청 시 생동성 시험약 제조 당시와 주성분 제조원 및/또는 다른 장비로 변경되어 공정 조건 등 제조방법이 달라진 경우, 추가로 구비하여야 할 자료가 있나요?

- 변경수준에 따른 의약품동등성시험자료의 구비가 필요합니다.
 - 생동성시험을 실시한 시험약(변경 전 제제)과 최종 허가 신청하고자 하는 제조방법에 따라 제조한 의약품 간 동등성 입증자료가 필요합니다.
 - 「의약품동등성시험기준」 [별표 3] 제조방법의 변경수준 및 제출자료 범위에 따라 변경사항에 대한 변경수준을 확인하고, 그에 따른 비교용출시험을 실시하시기 바랍니다.
- ※ 참고: 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) [별표 3]

Q31. 맑은 액상제제의 완제제조소 변경 시 제출 자료

맑은 액상제제의 완제제조소를 추가하고자 하는 경우 의약품동등성시험자료로 어떤 자료를 제출해야 하나요?

- 맑은 액상제제(경구용액제, 주사제, 점안제, 점이제, 외용액제)의 제조소 변경 수준은 「의약품 동등성시험기준」(식약처고시) [별표4]에 따라 '원료약품 및 그 분량과 제조방법(작동원리 및 공정조건 포함)'의 변경 유무에 따라 구분 B와 C로 나뉩니다.
 - 변경수준 구분 C에 해당하는 경우에는 생물학적동등성시험을 실시하여야 하며, 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처 고시) 제27조제3항제1호 또는 제2호에 근거하여 이화학적 동등성시험 자료로서 생물학적동등성시험자료를 갈음할 수 있습니다.
 - 변경수준 구분 B에 해당하는 경우, 별도의 의약품동등성시험 자료 제출은 필요하지 않습니다.
- ※ 참고: 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처고시) 제27조제3항, 「의약품동등성시험기준」(식약처 고시) [별표 4]

Q32. 폐흡입제 첨가제 변경 시 실시해야 하는 시험

폐에 적용하는 흡입제의 원료약품 및 분량 변경 시, 변경수준 계산 및 의약품동등성시험자료의 제출범위는 어떻게 되나요?

- 폐에 적용하는 흡입제의 첨가제 변경 시, 「의약품동등성시험기준」 [별표 2]에 따른 변경수준을 계산하지 않고, 품목허가 시와 동일한 수준의 의약품동등성시험 자료 제출이 요구됩니다.
- ※ 참고: 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」(식약처고시) 제27조제5항, 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) [별표 2], 폐흡입제 동등성 입증 가이드라인(2021.6.)

II

생물학적동등성시험

1 생물학적동등성시험 방법

Q33. 내인성물질의 생동성시험

내인성 물질의 생물학적동등성시험 시 고려해야 할 사항은 무엇인가요?

○ 내인성물질이 체내에서 생산되는지 또는 식이에서 얻어지는지에 따라 생물학적동등성시험에 대한 접근법은 다음과 같습니다.

- 1) 내인성물질이 체내에서 합성되는 경우: 시험약을 투여하기 전 여러 시점에서 기저농도를 측정하고, 약물의 약동학적 특성을 고려하여 적절한 방법으로 기저값을 제외
- 2) 내인성물질이 식이로부터 얻어지는 경우: 표준화된 식단을 통해 시험 전, 시험도중에 해당 물질의 섭취량을 엄격히 조절

※ 참고: 의약품동등성시험 가이드라인(민원인 안내서)(2023.7.)

Q34. 구강붕해정의 제네릭의약품 개발 시 생동성시험 디자인 관련 질의

기허가 의약품(대조약)의 허가사항이 '물 없이' 또는 '물과 함께' 모두 복용 가능한 구강붕해정의 제네릭의약품 개발 시, 생물학적동등성 시험을 「의약품동등성시험기준」 제15조제1항에 따라 '물과 함께' 디자인으로 시험 가능한가요?

○ 구강붕해정은 물 없이도 구강내에서 신속하게 용해하거나 붕해되는 제형으로, 제형의 특성을 고려하여 물 없이 의약품을 복용하여야 합니다.

Q35. 대조약을 구할 수 없는 경우

국내에서 허가(신고)된 수입품목이 대조약으로 선정되어 있으나, 미생산(미수입) 등의 사유로 국내에서 판매되지 않는 경우 외국에서 구입한 대조약으로 의약품동등성시험을 수행할 수 있나요?

- 가능합니다.
- 동 품목이 국내에서 이미 품목 허가되어 안전성, 유효성이 확립된 품목(대조약)과 제조소, 표시기재 등을 통해 동일성을 입증할 수 있다면 이를 대조약으로 사용할 수 있습니다.

Q36. 반감기가 긴 약물의 평행시험 적용 여부

반감기가 20일 이상인 성분과 같이 2×2 교차시험이 어려울 경우, 시험설계에 대한 타당성 있는 근거를 제시하면 2×2 교차시험 외 다른 시험디자인(평행시험)으로 실시하는 것이 가능한가요?

- 생동성시험 디자인은 무작위 배열한 후 2×2 교차시험으로 공복상태에서 시험약과 대조약을 동일 투약함이 원칙이나, 긴 반감기로 인해 휴약기간이 길어지는 경우 평행시험도 가능합니다.
- 다만, 교차시험이 아닌 시험디자인(예; 평행설계 디자인)으로 실시하는 경우, 시험대상자의 개체 차이 등을 최소화할 수 있는 시험대상자 관리, 검정력 및 변동계수 등을 고려하여 통계적으로 유의한 시험대상자 수 등이 확보되어야 하며, 타당한 통계적 방법을 사용하여 동등성이 입증되어야 합니다.

※ 참고: 「의약품동등성시험기준」 (식약처고시) 제14조

Q37. 반감기가 긴 약물의 채혈시간 설정

「의약품동등성시험기준」(식약처 고시) 제15조(생물학적동등성시험실시)제2항제3호가목의 혈액 채취 중 “반감기가 길고 분포와 청소율의 시험대상자 내 변동이 적은 약물의 경우 72시간까지 채혈할 수 있다.”라고 명시되어 있는데, 분포와 청소율의 시험대상자 내 변동이 적다고 판단할 수 있는 기준은 무엇인가요?

- 분포와 청소율의 시험대상자 내 변동이 30% 미만인 경우 72시간까지 채혈을 설정할 수 있음을 알려드립니다.

* 참고: Bioavailability Studies Submitted in NDAs or INDs (FDA 2022 guidance)

Q38. 속방성·서방성 복합제의 공복·식후 생동성시험

유효성분 A, B를 함유하는 복합제가 성분 A는 속방성이고, 성분 B는 서방성으로 개발된 경우, 두 가지 성분 A, B 모두 공복·식후 생동성시험을 실시해야 하나요?

- 두 성분 중 한 성분은 속방성으로, 다른 한 성분은 서방성으로 개발된 제형인 경우 속방성인 A성분은 공복시험을 실시하고, 서방성인 B성분은 공복 및 식후시험을 실시하여야 합니다.
- 다만, 대조약의 용법용량을 고려하여 A성분 단일제의 생동성시험이 식후시험 대상성분인 경우 식후시험을 실시할 수 있습니다(예: 메트포르민염산염).

Q39. 표적항암제의 생동성시험 시 시험대상자

표적항암제의 생동성시험 시, 환자 대상으로 실시하여야 하나요?

- 표적항암제의 경우, 해당 의약품의 특성을 고려하여 건강한 성인 또는 환자 대상의 시험을 실시할 수 있습니다.
- 이미 검토된 성분에 대해서는 “의약품안전나라(<https://nedrug.mfds.go.kr>) 제네릭의약품”에서 「성분별 생동성시험 권고사항」을 참고하시기 바랍니다.

Q40. 시험약과 대조약의 사용(유효)기한 차이가 클 경우

시험약과 대조약간 사용(유효)기한 차이가 많이 나는 경우, 생동성시험용 의약품으로 사용 가능한가요?

- 가능합니다.
- 투약 당시의 시점에서 시험약과 대조약이 사용(유효)기한을 초과하지 않은 의약품이라면 생동성 시험용의약품으로 선정하여 사용가능합니다.

Q41. 생동성시험 시 비교용출시험 실시 시기

생동성시험 실시 대상품목의 비교용출시험은 생동성시험을 실시하기 전에 수행되어야 하나요?

- 비교용출시험은 두 제제의 생물학적동등성 여부의 판정에 영향을 줄 수 있는 제제학적 특성, 특히 생체 내 조건에서의 용출양상이 유사한지를 예측하기 위해 실시하는 시험이므로 생물학적 동등성시험 전에 실시하는 것이 바람직합니다.

Q42. 생동성시험 대사체 분석 가능 여부

A라는 성분에 대한 생동성시험을 실시하고자 하는데, A는 전구약물(prodrug)으로 혈중에서 검출하기 어려우며 A로 분석한 문헌 또한 없고 모두 A의 활성대사체로 분석한 문헌만 있습니다. 생동성시험 시 반드시 모체(parent drug)를 측정해야 하는지, 아니면 활성대사체를 측정할 수 있는지요?

- 활성대사체를 대상으로 분석이 가능합니다.
- 다만, 생동성시험 분석대상은 유효성분 또는 이들과 비례관계가 인정된 활성대사체이므로, 유효성분 분석이 불가능하거나 의미가 없다고 판단되는 경우 타당한 근거자료(문헌, 기초 시험자료 등)가 제출되어야 활성대사체를 대상으로 분석할 수 있습니다.
- ※ 참고: 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제15조제2항제5호, 의약품동등성시험 가이드라인(2023.7.)

Q43. 재생동성시험 실시 가능 여부

생동성시험 결과 동등성을 입증하지 못했을 경우, 재생동성시험을 실시하는 것이 가능한가요?

- 타당한 사유가 있는 경우, 재생동성시험을 실시할 수 있습니다.
- 기실시한 시험결과의 원인 고찰과 함께 시험디자인 변경(시험대상자수, 채혈포인트, 휴약기간 변경 등), 제제개선(처방변경, 제조방법 변경 등)을 통한 타당성을 확인할 수 있는 자료의 제출이 필요하며, 타당성 검토 후 실시 가능합니다.

Q44. 고변동성 성분 적용

- 1) 고변동성 성분은 어떻게 확인 가능한가요?
- 2) 동일한 대조약을 사용하더라도, 개별 생동성시험마다 개체내 변동계수를 구해야 하나요?

- 고변동성 디자인 적용이 가능한 성분 중 검토 이력이 있는 성분에 대하여 “성분별 생동성시험 권고사항”에 공개하고 있으며, 공개되지 않은 성분의 경우에는 C_{max} 의 개체 내 변동계수가 30% 이상임을 입증하는 자료(예비시험 자료, 문헌 등)와 함께 제출하시면 검토 가능합니다.
- 개별 생동성시험마다 개체 내 변동계수를 구해야 합니다. 시험대상자, 시험환경 등에 따라 시험결과에 영향을 미칠 수 있으므로, 개별 생동성시험을 통해 산출된 개체 내 변동계수에 따라 생동성시험 판정기준을 정해야 합니다.
- ※ 참고: 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제17조제4항, 의약품안전나라(<https://nedrug.mfds.go.kr>)>제네릭 의약품정보> 성분별 생동성시험 권고사항

Q45. 시험대상자 수 산출

시험대상자 수를 산출할 때, 고려해야 하는 사항이 있나요?

- 시험에 참여하는 시험대상자의 수는 통계적 검정력(유의수준(α) 0.05, 검정력($1-\beta$) 80% 이상)이 동등성을 보이기에 충분해야 합니다.
- 문헌 등을 통해 변동계수를 참고하여 적절한 시험대상자의 수를 산출하도록 하고, 중도 탈락률을 고려하여 시험대상자 수를 선정할 수 있습니다.
- ※ 참고: 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제13조

2 동등성 판정기준 및 결과보고서 작성

Q46. 복합제 중 한 성분만 채혈 완료 시 통계 반영 여부

복합제 중 한 성분은 채혈을 완료하고 나머지 성분은 채혈 중 탈락한 경우 통계분석에 해당 시험대상자를 포함해야 하나요?

- 통계분석에서 시험대상자를 제외하는 결정은 생체시료 분석 전에 이루어져야 합니다. 다만, 복합제 중 채혈을 모두 완료한 성분에 대해서는 중도탈락으로 보기 어려우므로 통계분석에 포함하고, 채혈이 완료되지 않은 성분에 대해서는 통계분석에서 제외 가능합니다.

Q47. 치료영역이 좁은 성분의 동등성 평가항목 및 기준

‘치료영역이 좁은 성분’에 해당하는 경우 생동성시험의 동등성 판정 기준은 어떠한가요?

- 의약품동등성시험기준 제2조제1항제10호에 따른 치료영역이 좁은 성분 중 별표 1 각주 3)에 해당하는 성분인 경우에는 다음 각 호를 만족하는 경우에 동등으로 판정합니다.
 - 1) AUC_t 는 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 90.00~111.11% 이내이어야 한다.
 - 2) C_{max} 는 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 80.00~125.00% 이내이어야 한다.
- 그 외, 치료영역이 좁은 성분의 의약품동등성시험 및 생물학적동등성시험 수행 시 동등성 평가항목 및 기준은 일반적인 성분과 동일합니다.

※ 참고: 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제2조제1항제10호

Q48. 치료영역이 좁은 약물이며 고변동성 약물의 생동성시험 기준

다비가트란과 같이 치료영역이 좁은 약물이면서 고변동성 약물인 경우에도 고변동성 약물의 생동성 시험 기준을 적용할 수 있나요?

- 치료영역이 좁은 약물은 시험대상자 내 변동성이 크더라도 고변동성 약물의 시험기준을 적용할 수 없습니다.
- 또한, 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) [별표 1]의 각주 3)에 해당하지 않는 성분은 대조약과 시험약의 비교평가항목치(AUC_t , C_{max})를 로그변환하여 통계 처리하였을 때, 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 80.00~125.00% 이내 기준을 적용하여야 합니다.

※ 참고: 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제17조제4항, [별표 1]

Q49. 고변동성 약물의 생동성시험 판정기준 적용

고변동성 약물에 대한 동등성 판정기준에서 2개 성분(A, B)의 복합제의 생동성시험을 실시하고자 할 때, A성분만 고변동성 약물이고 B성분은 일반 약물인 경우에 생동성시험 판정기준은 어떻게 적용해야 하나요?

- A성분에만 고변동성 약물의 변동계수에 따른 판정기준 적용이 가능하고, B성분은 일반 약물의 판정기준이 적용됩니다.

※ 참고: 고변동성 약물의 판정기준

| 변동계수(%) | 하한 | 상한 |
|---------|-------|--------|
| 30 | 80.00 | 125.00 |
| 35 | 77.23 | 129.48 |
| 40 | 74.62 | 134.02 |
| 45 | 72.15 | 138.59 |
| 50 | 69.84 | 143.19 |

Q50. 참고문헌과 PK결과의 편차가 큰 경우

PK 결과가 참고문헌 값과 비교하여 편차가 큰 경우에는 어떻게 해야 하나요?

- PK 파라미터 결과가 참고문헌 값과 편차가 크게 발생하는 데에는 다양한 원인(전처리 오류, 표준품 이상 등)이 있습니다. 따라서 전처리를 포함한 분석법 자체가 해당 성분의 물리·화학적 성질을 고려하였는지, 회수율, 추출효율 및 안정성 등이 유의한 수준 이상으로 확보되었는지 등을 충분히 검토하고, 고찰하여야 합니다. 또한, 필요시 재분석이 요구될 수 있습니다.

Q51. 분산투여 시 고려사항

생물학적동등성시험 분산투여 시, 분산투여에 의한 영향을 통계분석에 반영하지 않아도 되는 기간이 정해져 있나요?

- 6주 이내 동일 기관에서 동일한 계획서의 수행방법과 절차에 따른 시험을 실시하는 경우, 분산투여 영향을 고려하지 않는 통계분석이 가능합니다.
 - 분산투여의 6주 이내라 함은 첫 번째 그룹의 첫 투여일과 마지막 그룹의 첫 투여일이 6주 이내임을 말하며, 6주 이내의 분산투여를 실시한 경우에는 분산투여에 의한 영향을 고려하지 않는 통계분석이 가능합니다.
- 만약, 6주를 초과하는 분산투여의 경우 분산투여와 치료군의 교호작용을 고정효과로 설정하여 통계적 유의성을 우선적으로 검정한 후 분산투여와 치료군의 교호작용의 유의성 여부에 따라 동등성 판정(교호작용이 유의한 경우 고정효과로 추가하여 동등성을 판정하고 교호작용의 발생원인 및 동등성 평가에 미친 영향 고찰)을 하여야 합니다.

※ 참고: 의약품동등성시험 가이드라인(2023.7.28.)

Q52. 추가시험

계획한 시험예수로 생물학적동등성 입증에 안된 경우, 추가시험을 실시할 수 있나요?

- 기승인된 계획서에 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제16조에 따른 추가시험이 계획되어 있는 경우에는 실시 가능하며, 변경 승인을 통한 추가시험은 가능하지 않습니다.

※ 참고: 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제16조

Q53. 생동성시험 시 실시하는 비교용출시험결과의 해석

비교용출시험 결과가 비동등하더라도 생동성시험을 실시하여 결과가 동등으로 나온다면 생물학적으로 동등한 것으로 판정되나요?

- 생물학적동등성시험 결과가 동등하다면 생물학적으로 동등한 것으로 판정합니다. 다만, 비교용출시험결과가 동등하지 않은 경우 그 원인 및 제제 설계의 타당성을 충분히 고찰한 후 생동성시험을 진행하시기 바랍니다.

Q54. 생동시험 대조약의 품질관리시험성적서

생동성시험결과보고서 제출 시 대조약의 품질관리시험성적서를 제출해야 하나요?

- 생동성시험결과보고서 제출 시 시험약은 전항목의 품질관리시험성적서를 제출하고, 대조약의 경우 함량시험자료만 제출하시면 됩니다.

Ⅲ

비교용출시험

1 비교용출시험/비교붕해시험

Q55. 비교용출시험 조건

「의약품동등성시험기준」(식약처고시)에는 “원칙적으로 대한약전 용출시험법 제2법(패들법)”으로 되어 있으나, 제1법(회전검체통법)으로 시험이 가능한지요?
또한, 용출 회전수의 변경도 가능한가요?

- 가능합니다.
- 다만, 용출조건 변경에 앞서 예비시험결과 및 원인분석 자료(주성분의 용해도, 제제학적 특성 등)를 통하여 변경에 대한 타당성 여부를 판단하여야 하며, 용출조건 변경의 타당성이 입증된 경우에 한하여 용출조건 변경이 가능합니다.

※ 참고: 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제19조 및 [별표 5의2]

Q56. 비교용출시험 시 검체 사용량

산제 또는 과립제의 비교용출시험 시 사용하는 검체의 양은 어떻게 설정하여야 하나요?

- 포장단위가 1회 용량이 1포인 경우에는 1포로, 1포가 아닌 경우에는 1회 최대 투여량으로 검체량을 선정하시기 바랍니다.
- 검체 양의 조정이 필요한 경우에는 실험이 가능한 범위 내에서 변경이 가능하며, 선정에 대한 타당한 근거자료의 제출이 필요합니다.

Q57. 산제·과립제의 비교용출시험 방법

산제 및 과립제의 비교용출시험 시 의약품동등성시험기준의 용출시험조건으로 시험할 때, 제2법을 사용해야 하나요?

- 산제·과립제의 비교용출시험 시 의약품동등성시험기준의 용출시험조건으로 시험할 경우, 제2법을 사용하는 것이 원칙이나 시험법이 용출에 영향을 미치는 경우 타당한 설정근거를 제출하시면 제1법을 사용할 수 있습니다.

Q58. 탄산수소나트륨 시험액

탄산수소나트륨 일반제제의 의약품동등성평가를 위해 비교용출시험을 실시하고자 합니다. 나트륨을 정량하여 동등성을 평가하고자 하는데 「의약품동등성시험기준」(식약처고시)의 시험액(용출액)에는 나트륨이 포함되어 있어 정량에 방해가 되는 상황입니다. pH 6.8의 경우 KOH 수용액으로 시험액을 조제하여 용출을 실시해도 되나요?

- 가능합니다.
- '탄산수소나트륨'을 주성분으로 하는 제제에서 '나트륨'을 분석대상으로 하여 비교용출시험 수행 시, 완충액 조제에 사용된 시약(나트륨 포함)이 분석물질에 간섭을 주는 경우, 공정서 등 타당한 근거자료를 토대로 완충액 조제 시 나트륨을 포함하지 않는 시약을 사용하는 것은 가능할 것으로 사료됩니다.

Q59. 정밀성 시험의 범위

비교용출시험의 밸리데이션 수행 시, 요구되는 정밀성 시험 항목은 무엇인가요?

- 밸리데이션의 목적은 분석법이 의도한 목적에 적합한 방법임을 증명하는 과정으로 분석법의 목적에 따라 변경될 수 있습니다. 비교용출시험에 요구되는 정밀성은 일반적으로 반복성(repeatability)이 검토되며 시험일, 분석기기, 시험자 또는 실험실 등의 변경이 있는 경우, 해당 사항에 대한 실내재현성 및 실간재현성 검증을 위해 정밀성 시험자료가 요구됩니다.
- ※ 참고: 대한민국약전(식약처고시) 제2조제6호 [별표 6] 일반정보 - 경구용의약품의 용출규격 설정 가이드라인의 II. 밸리데이션을 위한 기준

Q60. 정밀성 시험의 범위

비교용출시험의 밸리데이션 수행 시, 요구되는 정밀성 시험 항목은 무엇인가요?

- 밸리데이션의 목적은 분석법이 의도한 목적에 적합한 방법임을 증명하는 과정으로 분석법의 목적에 따라 변경될 수 있습니다. 비교용출시험에 요구되는 정밀성은 일반적으로 반복성(repeatability)이 검토되며 시험일, 분석기기, 시험자 또는 실험실 등의 변경이 있는 경우, 해당 사항에 대한 실내재현성 및 실간재현성 검증을 위해 정밀성 시험자료가 요구됩니다.
- ※ 참고: 대한민국약전(식약처고시) 제2조제6호 [별표 6] 일반정보 - 경구용의약품의 용출규격 설정 가이드라인의 II. 밸리데이션을 위한 기준

Q61. 분석시간이 길어질 경우의 검량선 적용

비교용출시험 시 분석시간이 길어질 경우 검량선을 어떻게 적용시켜야 하나요?

- 분석시간이 장시간 필요한 경우 동일한 보관조건에서 표준액과 검액의 안정성을 확보한 후, 하나의 검량선으로 시험을 실시하시기 바랍니다.
- ※ 참고: 대한민국약전(식약처고시) 제2조제6호 [별표 6] 일반정보 - 경구용의약품의 용출규격 설정 가이드라인의 II. 밸리데이션을 위한 기준

Q62. 비교용출시험법 밸리데이션 면제

「의약품동등성시험기준」(식약처고시) [별표 6]의 시험조건에 따라 비교용출시험을 실시하여 채취한 용출액을 해당 제제의 기시험법에 따른 용출시험방법 으로 분석하는 경우에도 비교용출 시험법 밸리데이션을 수행하여야 하나요?

- 각 시험액 조건에서의 밸리데이션을 수행하여야 합니다.
- 기준 및 시험방법에 용출 분석법이 설정되어 있는 경우에도 시험액의 pH 변화에 따라 첨가제 등이 분석에 영향을 미칠 수 있기 때문입니다.
- 참고로, 기시험법의 조건과 동일한 시험액에 대하여는 밸리데이션이 면제됩니다. 다만, 타당한 검량선 범위(range)를 확보하여야 합니다.

※ 참고: 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제19조, 제20조 및 [별표 5의2]

Q63. 극난용성 제제의 난용성 입증을 위한 예비시험 시, 밸리데이션 필요 여부

용출률이 5% 이하인 극난용성 제제의 난용성 조건에서의 의약품동등성시험 실시 면제를 위한 예비 시험 시, 비교용출시험방법 밸리데이션이 필요한가요?

- 필요합니다. 다만, 전 항목의 실시는 요구되지 않으며, 분석방법의 타당성 확인을 위해 특이성, 직선성 등의 밸리데이션 실시가 필요합니다.

Q64. 자사 기준 및 시험방법에 용출시험이 설정되지 않은 경우 비교용출시험방법

기시험법에 용출시험이 설정되어 있지 않지만 USP에 해당 제제에 대한 용출규격이 설정되어 있는 경우 제조방법이 경미한 변경에 해당하면 USP 용출시험조건에서 비교용출시험을 실시 하여도 됩니까?

- 「기준 및 시험방법 또는 공정서에 설정된 시험조건에서의 비교용출시험」이란 해당 품목의 기준 및 시험방법에 용출시험이 설정되어 있는 경우를 의미합니다.
- 따라서, 「의약품동등성시험기준」에 따른 비교용출시험을 실시하여야 합니다.

Q65. 변경 허가시 대조약 선정기준

생동성을 입증받은 제제에서 제조방법 및 제조소 변경 수준이 생동시험자료 제출 수준이나 주석에 따라 비교용출시험으로 같음 가능한 경우, 대조약은 변경 전 제제 또는 공고대조약 중 어느 것을 사용하여야 하나요?

- 변경 전 제제를 대조약으로 하여야 합니다.
- 생동성을 입증받은 제제에서 변경 수준이 생물학적동등성시험자료 제출 수준이나, 비교용출 시험자료로 같음 받고자 하는 경우, 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제3조의2제4항에 따라, 변경 전 제제를 대조약으로 하여 비교용출시험을 실시하시기 바랍니다.

※ 참고: 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) [별표 3] 및 [별표 4]

Q66. 변경허가(신고) 신청 품목의 변경 전 대조약이 없는 경우

전문의약품 정제로 제조방법 변경수준이 경미한 변경으로, 「의약품동등성시험기준」(식약처 고시) [별표 3]를 적용하여 허가사항 중 기준 및 시험방법에 설정된 시험조건에서의 비교용출 시험자료를 제출하려고 하는데, 대조약으로는 변경 이전의 자사 제품을 사용하여야 하나, 사용기한이 지나 식약처에서 공고된 대조약(오리지널 제품)으로 시험을 진행할 수 있는지요?

- 가능합니다.
- 의약품동등성시험 대상품목의 변경허가(신고) 신청 시, 사용기간 경과 등으로 변경 전 자사 제품을 이용할 수 없는 경우 공고된 대조약과의 비교용출시험이 가능합니다. 다만, 기허가 제품의 생산실적이 없음을 증명하는 등 타당한 자료를 함께 제출하여야 합니다.

Q67. 새로운 분석법 적용 시 근거자료

제제의 기준 및 시험방법에 용출항목이 설정되어 있지 않은 경우, 제제의 비교용출시험 시 문헌 또는 함량시험법 등에 근거한 분석법 사용 가능 여부 및 근거자료로 어떤 것이 필요한가요?

- 비교용출시험의 시험액 분석은 밸리데이션된 분석방법을 적용하면 됩니다. 따라서 해당 제제에 대해 적용된 적이 없는 새로운 분석법을 적용하고자 할 경우, 밸리데이션 자료로 검증되어야 합니다.
- ※ 참고: 대한민국약전(식약처고시) 제2조제6호 [별표 6] 일반정보 - 경구용의약품의 용출규격 설정 가이드라인의 II. 밸리데이션을 위한 기준

Q68. 주성분의 함량이 낮은 경우 비교용출시험조건

주성분의 함량이 낮은 제제의 용출시험액 양을 줄이고 검체를 2개 이상으로 시험할 수 있나요?

- 가능합니다.
- 제제 중 주성분의 양이 적거나 분석법의 정량한계로 인하여 용출률 분석이 어려울 경우에는 시험액의 양을 줄이거나, 검체 2개 이상을 넣어 시험할 수 있습니다.
- 다만, 다음 사항을 고려하여 최소 범위에서 변경하여야 하고 설정에 대한 근거자료를 제출하여야 합니다.
 - 1) 싱크조건(sink condition)의 유지: 싱크조건은 약물을 완전히 용해시키는 데 필요한 시험액 양에 대하여 최소 3배 이상(일반적으로 5~10배)을 쓰는 것을 의미함
 - 2) 제제의 용출양상 및 동등성 판정이 가능한 범위의 농도 확보
 - 3) 용출시험에 대한 영향(회전, 시험액 양 등)
- ※ 참고: 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제19조 및 [별표 5의2]

Q69. 장용성제제의 pH1.2 시험액 채취시점

장용성 제제의 특성상 pH 1.2 시험조건에서는 거의 용출이 되지 않는 것으로 되어있는데 이 경우에도 「의약품동등성시험기준」에 규정된 모든 시점에서 시험하여야 합니까?

- 장용성 제제의 pH 1.2 시험조건 비교용출시험은 적절한 시점(예 : 60분, 120분)에서 분석 및 판정하는 것이 인정됩니다. 장용성 제제는 pH 1.2 시험액에서의 용출양상보다 산에 대한 저항성을 보는 한도 개념이 중요하다고 볼 수 있습니다.

Q70. 비교용출시험 채취시점

비교용출시험 시 채취시점을 생략할 수 있나요?

- 원칙적으로, 채취시점의 생략은 인정되지 않습니다.
 - 다만, 규정된 시간 내에 대조약과 시험약의 평균용출률이 매우 낮아 채취시점을 생략하고자 하는 경우에는 과학적 근거 또는 예비시험 결과를 시험결과보고서에 첨부하여 제출하셔야 합니다.
- ※ 참고: 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제19조, 제21조, [별표 5의2] 및 [별표 6]

Q71. 난용성 약물의 비교용출시험 시 가용화제 최대 첨가 비율

난용성 약물의 비교용출시험 시 가용화제를 첨가할 경우 몇 %까지 가능한지요?

- 허용 가능한 가용화제의 농도는 별도로 규정되어 있지 않습니다.
 - 가용화제를 첨가하여 시험을 실시할 경우, 용출시험결과의 변별력을 나타내는 적절한 농도로 가용화제를 첨가할 수 있으며, 가용화제 농도 설정에 대한 타당한 근거자료(용해도 자료, 예비시험자료 등)와 함께 비교용출시험자료의 제출이 필요합니다.
- ※ 참고: 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제19조 및 [별표 5의2]

Q72. 비교용출시험의 종료시점

「의약품동등성시험기준」(식약처고시) [별표 5의2]제1호의 가.시험시간 중 “각각 시험액에서 120분 전·후 연속 세 시점의 대조약 평균용출률이 더이상 변하지 않는(5%이내 변화) 시점에서 시험을 종료하여도 좋다.”는 것은 어떤 경우를 의미하는지요?

- 90분, 120분, 180분에서의 평균용출률 변화가 전체적으로 5% 이내인 경우에 180분에서 시험을 종료할 수 있음을 의미합니다.
- ※ 참고: 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제19조, [별표 5의2]

Q73. 비교용출시험 동등성 판정방법

비교용출시험에서 15분 이내에 85% 이상 도달하였을 때, 유사성 인자(f_2)로 판정하지 않고, 시험약과 대조약이 동등하다고 판정할 수 있는데, 이때 변이계수 기준은 고려하지 않아도 되나요?

- 고려하지 않아도 됩니다. 시험약과 대조약 모두 15분 이내에 표시량의 85% 이상 용출되는 경우에는 변이계수와 관계없이 동등한 것으로 판정하시기 바랍니다.
- ※ 참고: 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) [별표 6]의 3. 판정기준 가목

Q74. 비교용출시험의 용출 결과값 계산 및 동등성 판정

1. 비교용출시험 결과값 계산시 정량한계 이하이면 ND(Not detected), 검량선 범위를 벗어나면 TR(Trace)로 표시할 경우 평균용출률을 계산은 어떻게 하나요?
2. 판정시점에서 TR 또는 ND인 경우 동등성 판정은 어떻게 해야 하는지요?

- 자사의 용출시험 표준작업지침(SOP) 등에 미리 정한 기준에 따라 ND 또는 TR로 표시하도록 하고, ND 또는 TR에 대한 값은 직선성 최저농도를 고려하여 설정하는 것이 바람직합니다.
- 만약 SOP에서 평균용출률 계산시 ND 또는 TR에 대한 값을 "0"으로 적용하도록 한 경우, "0"으로 하고 각 개별 용출률의 합을 12로 나누어 평균 용출률을 계산하실 수 있습니다.
- 모든 용출률의 측정시점에서 대조약과 시험약 평균용출률이 현저하게 낮아 불검출되거나 정량한계 미만인 경우 또는 규정된 시간까지 평균용출률이 10% 미만인 경우에는 유사성 인자 등을 산출하지 않고, 두 제제가 동등한 것으로 판정합니다.

※ 참고: 비교용출시험 가이드라인(2023.5.18.)

Q75. 변이계수 초과 시 동등성 판정 방법

비교용출시험 결과 변이계수가 기준을 초과하여 평균용출률을 이용한 유사성 인자(f_2)의 적용이 어려운 경우, 통계적인 타당한 다른 방법을 사용한 동등성 평가는 무엇인가요?

- 부트스트랩을 이용한 유사성 인자의 90% 신뢰구간으로 평가하는 방법을 우선적으로 고려해야 합니다.
- 이외의 통계방법 사용시, 선택한 통계방법과 판정기준의 타당성을 입증하고, 해당 통계방법을 선택한 사유에 대한 근거를 제시하여야 합니다.

※ 참고: 「비교용출시험 가이드라인」(2023.5.)

Q76. 시험약의 함량조건

비교붕해시험 대상인 유산균제제의 함량시험 결과 대조약 : 함량 113% (사균 58억개) 시험약 : 함량 143% (사균 71억개)로 대조약과 시험약 모두 제제의 함량시험 기준(>90%)에 적합하지만 두 제제간의 함량 차이가 5% 이상일 때 대조약으로 사용할 수 있나요?

- 비교붕해시험에서는 대조약과 시험약의 함량은 각각 기준에 적합하면 사용 가능합니다.
- 「의약품동등성시험기준」 제4조제3호에 따른 대조약과 시험약의 함량시험 조건은 함량 차에 의한 비교용출시험, 생물학적동등성시험 등의 시험결과에 미치는 영향을 최소화하기 위하여 고려하는 요건으로, 제제가 붕해되는 시간만을 비교하는 비교붕해시험에서는 해당하지 않습니다.

Q77. 연질캡슐제 비교용출시험 또는 비교붕해시험 여부

기준 및 시험방법에 붕해시험 항목이 설정되어 있는 연질캡슐제의 허가(신고) 변경시, 실시하여야 하는 의약품동등성시험자료의 종류는 무엇인가요?

- 연질캡슐제는 의약품동등성시험 적용 범위의 캡슐제에 포함되며, 허가(신고) 사항의 변경수준에 따라 「의약품동등성시험기준」에서 정하고 있는 의약품동등성시험자료의 제출이 필요합니다. 제출자료 범위가 비교용출시험인 경우에는 「의약품동등성시험기준」의 시험조건에서의 비교용출시험 수행이 필요합니다.
- 다만, 예비시험결과 등의 과학적인 근거에 의해 제제의 특성상 비교용출시험이 불가능함이 입증되는 경우는 비교붕해시험을 실시할 수 있습니다.

※ 참고: 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제3조, 제19조 및 제22조

Q78. 비교붕해시험 판정기준

비교붕해시험에서 대조약과 시험약이 실제 붕해되는 시간을 기재하고 마지막 붕해시간으로부터 '서로 5분 이내'이면 동등성 판정을 하는 것이 맞나요?

- 5분 간격으로 비교하시면 됩니다.
- 비교붕해시험은 5분 간격으로 대조약과 시험약의 붕해 개수를 기록하여 대조약과 시험약이 완전히 붕해된 시간을 비교할 때 서로 5분 이내면 동등하다고 판정합니다.
- 예를 들어, 대조약과 시험약의 마지막 붕해시간이 실제 8분, 14분인 경우, 붕해시간은 각각 10분, 15분 이내로 기록하며, 두 제제간 최종 붕해시간 차이가 5분 이내이면 동등하다고 판정합니다.

※ 참고: 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제23조 및 제24조

Q79. 비교용출시험 시 시험약과 대조약의 함량시험 실시 시기

이미 생산된 대조약과 시험약의 함량시험은 반드시 같은 날짜에 실시하여야 합니까?

- 의약품동등성시험에서 요구하는 함량시험은 시험약과 대조약의 함량 차로 인한 용출률의 차이를 최소화하기 위하여 요구되는 조건으로 비교용출시험 수행 시점에서 확인하는 것이 타당합니다. 다만, 품질관리시험성적서의 함량시험 결과가 비교용출시험 시와 차이가 없다고 판단되는 경우에는 품질관리시험성적서의 함량시험 결과로써 비교용출시험의 함량시험을 갈음할 수 있습니다.

Q80. 대조약과 시험약의 시험 실시 장소가 상이할 경우

제조소 이전에 따라 대조약과 시험약의 비교용출시험 장소가 상이해도 가능합니까?

- 가능합니다.
- 용출시험에 영향을 미칠 수 있는 조건(장소, 기기, 시험자 등)에 대한 실험실간 밸리데이션 자료를 통하여 시험에 영향이 없음을 증명해야 합니다.

※ 참고: 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제20조제2호

Q81. 시험약에 대한 실생산규모 확인자료

“의약품동등성시험에 사용하는 시험약의 생산을 10만 단위 보다 적게 생산하는 경우 최종 완제품의 생산배치로 한다.”라고 되어있는데, 최종 완제품의 생산배치를 확인하기 위한 구체적인 자료는 무엇인지요?

- 최종 완제품의 생산배치를 확인하기 위한 자료는 해당품목의 최종 완제품 생산 규모를 설명하는 자료(판매예측 설정근거, 제조설비 사유 등)입니다.
- 다만, CTD 대상인 경우 CTD 2.3.P.3 및 3.2.P에 생물학적동등성시험에 사용한 배치가 시판될 때와 동일한 최종 완제품의 배치조성, 단계별 제조공정과 생산규모임을 확인할 수 있도록 작성하시기 바랍니다.

※ 참고: 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제4조제2호, 제네릭의약품의 국제공통기술문서 작성 해설서(2015.6.)

2 생물약제학적 분류체계(BCS)에 따른 생동성시험 면제

Q82. 생동성시험 면제(BCS) 기준 적용

미국 FDA의 성분별 생동성시험 지침에서 BCS 분류에 따른 생동성시험 면제 가능 성분인 경우, 품목허가 시 이를 근거로 생동성시험을 면제받아 비교용출시험자료의 제출이 가능한가요?

- 가능합니다.
 - 생물약제학적 분류체계에 따라 분류하였을 때, 용해도가 높은 주성분을 함유한 경구용 고형제 또는 현탁제로서, 용해도가 높음을 인정받아 생동성시험을 면제받고자 하는 경우 다음의 자료를 제출하시면 됩니다.
 - ① 제출자료 전반에 대한 요약자료
 - ② 주성분의 치료영역이 좁지 않음을 입증하는 자료(문헌자료 가능)
 - ③ 서방성제제 등 제형의 특수성이 인정되는 제제 및 설하정, 박칼정 등과 같이 구강에서 흡수되는 제제 및 물과 함께 복용하지 않는 구강붕해정이 아님을 확인할 수 있는 자료
 - ④ 주성분의 용해도에 관한 자료
 - ⑤ 주성분의 투과도에 관한 자료(문헌자료 가능, BCS 3는 제출 필요 없음)
 - ⑥ 제제의 용출에 관한 자료 제출
 - ⑦ 첨가제에 관한 자료(대조약과의 첨가제 종류 및 분량에 대한 비교자료, 첨가제가 주성분의 흡수(생체이용률)에 영향을 미치지 않음을 입증하는 자료)
 - ⑧ 전구약물에 관한 자료(해당하는 경우)
 - ⑨ 위장관에서의 안정성시험자료(해당하는 경우)
 - 메만틴염산염, 레비티라세탐 등과 같이 우리처에서 공개한 BCS에 따른 용해도 또는 투과도가 높은 성분의 경우, ② 및 ⑤의 자료는 제출이 면제됩니다.
 - 문헌자료는 SCI급 문헌 및 외국규제당국(FDA, EMA 등)의 심사보고서 등을 인정하며, 이 때, 국내 규정(별표 5)의 시험방법(또는 동등이상)으로 수행된 결과치가 도출된 문헌만 인정합니다.
- ※ 참고: 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제7조제3항 및 [별표 5]

Q83. BCS 용해도 시험자료

BCS-근거 생동성시험 면제를 위한 주성분의 요건을 충족하기 위한 용해도 자료로서 문헌자료 또는 과학적 입증 자료로 대체 가능한가요?

- 주성분의 용해도 시험자료는 직접 실시한 자료가 제출되어야 하며, 용해도 자료를 추가 뒷받침하기 위한 문헌자료로서 SCI급 문헌 및 외국규제당국(FDA, EMA 등)의 심사보고서 등을 제출할 수 있습니다.

Q84. BCS 용해도 시험자료

BCS 용해도 시험에서 '용해평형에 도달하는 적절한 시점'을 어떻게 확인할 수 있나요?

- 용해평형에 도달하는 적절한 시점은 여러 시점 간의 용해도 편차 등을 평가하여 변화가 없음을 확인하여야 합니다. 그 예로 용해도의 변화가 24시간 동안 5% 미만이거나, 0.2%/h 미만의 변화로 확인할 수 있습니다.

※ 참고: USP <1236> SOLUBILITY MEASUREMENTS - EXPERIMENTAL METHOD(Equilibration of solution)

Q85. BCS 투과도 자료 면제 요건

투과도가 높음을 입증하는 자료로서, 외국규제당국 심사보고서 내에 "BCS class 1으로 지정한 성분이다"라는 문구만 기재되어 있을 경우 투과도 자료 면제 요건에 해당되나요?

- 문구만 기재되어 있는 경우에는 면제 요건에 해당되지 않습니다.
- 투과도에 관한 자료는 SCI 문헌 및 외국규제당국(FDA 또는 EMA 등) 심사보고서 등에서 국내 규정(별표 5)의 시험방법(또는 동등 이상)으로 수행된 구체적인 수치가 확인되는 경우에 면제가 가능합니다.
 - 다만, 아래의 경우에는 별도의 시험자료 추가 제출이 요구되지 않습니다.
 - ① 허가사항(미국, 유럽 등)에서 '절대 생체이용률 85% 이상' 임을 확인할 수 있는 경우
 - ② 식약처 성분별 생동성 시험 권고사항에 BCS Class I으로 기재되어 있는 경우

Q86. BCS 계열 3 약물의 투과도 자료 제출

BCS 계열 3 약물로 분류된 성분에 대하여 투과도 자료 제출이 필요한가요?

- 별도의 투과도 자료는 요구되지 않습니다.
- BCS 계열 3(높은 용해도-낮은투과도) 약물에 대하여 의약품동등성시험기준 [별표 5]의 생물학적 동등성시험 면제기준에 따른 자료 제출 시, 높은 투과도가 입증되지 않는다면 BCS 계열 설정시 낮은 투과도를 갖는 것으로 간주됩니다.

※ 참고: 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) [별표 5]

Q87. BCS로 생동성을 입증한 품목(고함량 제제)의 저함량 제제 개발

BCS에 근거하여 생동성시험을 면제받은 품목의 저함량 품목을 허가받고자 하는 경우, BCS로 생동성을 입증한 품목을 대조약으로 하여 함량고저 비교용출시험자료의 제출이 가능한가요?

- BCS에 근거하여 생물학적동등성시험을 면제받은 고함량 품목과 개발하고자 하는 저함량 품목과의 함량고저 비교용출시험의 실시는 가능하지 않습니다.
- 개발하고자 하는 품목과 동일한 함량의 공고대조약을 대조약으로 선정하여 생물약제학적 분류 체계 면제기준에 따른 시험을 각각 실시하여야 합니다.
 - 다만, 용해도는 1회 최대 복용량 기준, 투과도는 최고 함량 기준으로 시험하므로, 동일 자료로 제출 가능합니다.

※ 참고: 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제7조제3항 및 [별표 5]

Q88. 고정용량복합제(FDC, Fixed-dose combination)의 생동성시험 면제 조건

고정용량 복합제의 주성분 중 1개의 주성분만 BCS 계열 1 또는 3일 때, 생동성시험 면제 가능한가요?

- 고정용량복합제의 주성분 모두가 반드시 계열 1 또는 계열 3 기준을 충족해야 생동성 시험 면제 대상이 됩니다. 주성분 중 한 가지가 계열 1 또는 계열 3 성분이 아닌 경우 FDC 제제의 생체 내 작용에 미치는 영향을 배제할 수 없기 때문입니다.

※ 참고: BCS에 따른 생동성시험 면제를 위한 제출자료 작성방법 가이드라인(2023.4.)

3 함량이 다른 경구용 고형제제의 생동성시험(함량고저)

Q89. 함량고저 적용 가능 여부

고함량 제제와 저함량 제제의 용법·용량 및 효능·효과가 상이한 경우, 고함량 제제와의 비교용출시험으로서 저함량 제제의 생물학적동등성시험 자료를 갈음 받을 수 있나요?

- 고함량 제제와 저함량 제제의 용법·용량 및 효능·효과가 상이하더라도 「의약품동등성시험기준」(식약처 고시) 제7조제2항에 적합한 경우에는 비교용출시험자료로서 생동성시험을 갈음할 수 있습니다.
- 다만, 고함량과 저함량이 제제학적으로 관련성(예: 개발계획의 타당성, 원료약품 및 그 분량, 제조방법 등)이 있음이 확인되어야 함을 알려드립니다.

Q90. 복합제의 함량고저 적용 가능 여부

복합제의 경우에도 동일 제조업자가 이미 생동성을 인정받은 품목과 제형 및 주성분의 종류는 동일하나 주성분의 함량이 다른 경구용 고형제제를 개발 시 비교용출시험자료로 생동성시험 자료의 갈음이 가능한지요?

- 제형과 주성분의 종류가 동일하고 첨가제가 비율적으로 유사한 경우 가능합니다.
- 다만, 생동성 입증 품목이 저함량일 경우 치료용량 범위 내에서 함량이 다른 주성분의 선행 소실 약물동태 입증자료를 제출하여야 합니다.
- ※ 참고: 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제7조제2항, [별표 2-2], 함량이 다른 경구용 고형제제의 생동성시험 가이드라인(2024.2.)

Q91. 함량고저 품목의 주성분 함량이 총중량의 5% 미만인 제제 적용 가능 여부

주성분 A, B를 함유하는 복합제의 함량고저 비교용출시험을 실시하고자 할 때, 주성분 함량이 총중량의 5% 미만인 제제로 판단할 수 있나요?

(예시)

- 주성분(A): 고/저함량 모두 총중량의 5% 미만
- 주성분(B): 대조약 및 시험약 모두 동일 함량, 총중량의 5% 초과

- 주성분 함량이 총중량의 5% 미만인 제제는 분량의 변경이 있는 주성분 뿐만 아니라, 해당 제제의 모든 주성분에 대해 적용하여야 하며, 함량고저 품목의 대조약과 시험약 모두 각각의 주성분 함량이 총중량의 5% 미만에 해당하여야 합니다.

Q92. 부형제 이외 첨가제 함유율 차이가 발생하는 경우 함량고저 가능 여부

고함량 제제와 저함량 제제의 주성분 함량 차이에 따른 부형제 보정을 실시하지 않아 첨가제 함유율 차이가 발생하는 경우, 추가로 제출해야 하는 자료가 있나요?

(예시) 주성분 함량 차이 외 첨가제 분량 동일

고함량 제제(10mg): 단위제형 총중량 130mg

저함량 제제(5mg): 단위제형 총중량 125mg

- 고함량 제제와 저함량 제제에서 주성분을 제외한 모든 첨가제 분량이 동일하여 주성분 함량 차이에 따른 함유율 차이가 발생하는 경우, '생물약제학적 분류체계에 근거하여 용해도가 높은 성분*임을 입증하는 자료'의 추가 제출이 필요합니다.

* 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) [별표 5]에 따른 용해도 시험자료 또는 국내, 미국 FDA 및 유럽 EMA 등에서 용해도가 높다고 인정된 성분임을 확인할 수 있는 자료(허가보고서, 성분별 권고사항 등)

Q93. 선형소실자료의 요건

생동성시험으로 허가받은 저함량제제를 대조약으로 하여 고함량제제를 비교용출시험자료로 허가받고자 하는 경우 제출해야 하는 선형소실 약물동태 입증자료의 요건은 무엇인가요?

- 선형소실 약물동태 입증자료는 문헌(SCI수재 논문 등) 또는 시험자료 등을 제출하여 용량에 따라 혈중농도-시간곡선하면적(AUC)이 비례적으로 증가함을 입증해야 합니다.
- 타당성 입증 방법으로 생동성 입증 품목의 함량과 함량고저 품목의 함량을 비교할 때 각각의 AUC를 해당용량으로 나눈 값(dose-adjusted AUC)의 차이가 25% 이내인 경우 등을 인정할 수 있으며, 이 때 25% 차이는 dose-adjusted AUC의 비가 0.75~1.33 임을 의미합니다.

※ 참고: 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제7조제2항

Q94. 함량고저의 비교용출시험 방법

생동성을 입증한 고함량제제(100mg)를 근거로 동일성분 25mg 제제를 비교용출시험자료로서 허가를 받고자 합니다. 비교용출시험 시, 100mg 제제와 25mg 제제의 농도를 동일하게 설정(100mg 1정, 25mg 4정)하여야 하나요?

- 함량이 다른 대조약과 시험약을 사용하여 비교용출시험을 하는 경우에도 용출용기 당 각 1정을 투입하여 실시하시기 바랍니다.
- 다만, 싱크조건*을 감안해야 하는 경우 대조약과 시험약의 주성분 용량을 동일하게 (예: 100 mg 1정과 25 mg 4정으로) 시험하기 바랍니다.

* 싱크조건(sink condition): 약물을 완전히 용해시키는데 필요한 시험액 양에 대하여 최소 3배 이상(일반적으로 5~10 배)을 사용하는 것을 의미함. 즉, 약물이 사용한 시험액에 완전히 녹았을 때의 농도가 약물 포화농도의 30% 미만인 경우를 의미하며 용출 시 싱크조건을 유지하여 약물의 용해과정이 용출 속도의 율속단계에 영향을 주지 않도록 해야 함

※ 참고: 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제7조제2항, [별표 2-2] 및 [별표 5의 2], 함량이 다른 경구용 고형제제의 생동성시험 가이드라인(2024.2.)

Q95. 경피흡수제의 함량고저 적용 가능 여부

생동성을 입증한 자사 25mcg/h 경피흡수제를 근거로 저함량 및 고함량 경피흡수제 개발 시 비교용출시험자료로서 동등성 입증이 가능한가요?

- 원료약품 및 그 분량과 제조방법이 동일하게 제조되어 방출기전이 동일하고, 면적의 차이에 따라 함량이 상이한 경우(매트릭스(matrix) 유형의 경피흡수제)에 한하여 함량고저 비교용출 시험자료로서, 동등성 입증이 가능합니다.

※ 참고: 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제7조제2항 및 [별표 2-2]

IV

**이화학적동등성시험/
생체외시험**

1 이화학적동등성시험

Q96. 이화학적동등성시험 대상 품목의 원료약품의 종류 및 농도

주사제, 점안제, 점이제로서, 원료약품의 종류 및 농도가 이미 허가·신고사항과 완전히 동일해야 이화학적동등성시험자료로 생물학적동등성시험 또는 비교임상시험성적에 관한 자료를 갈음할 수 있나요?

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처고시) 제27조제3항제2호에 해당하는 의약품의 변경 가능한 첨가제의 원료약품 종류와 농도가 상이한 경우, 이화학적동등성시험자료 및 유효성분의 작용에 영향을 미치지 않음을 입증할 수 있는 자료(예: 안정성 시험자료 등)로 생물학적동등성시험 또는 비교임상시험성적에 관한 자료를 갈음할 수 있습니다.
- 또한, 변경 가능한 첨가제 외 첨가제의 경우 원료약품의 종류는 동일하고 농도가 공고대조약의 $\pm 5\%$ 이내인 경우 동일한 농도로 인정 가능합니다.

※ 참고: 이화학적동등성시험 가이드라인(2024.4.)

Q97. 이화학적동등성시험 중 점도시험

저점도($100 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ 미만)의 점안제의 경우, 뉴턴 또는 비뉴턴 유체 확인을 위한 점도프로파일 측정에 대한 예비시험을 진행해야 하나요?

- 제제개발자료 또는 문헌자료 등을 통해 저점도($100 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ 미만)임을 입증할 수 있는 경우 예비시험의 생략이 가능합니다.
 - 저점도($100 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ 미만)로 확인되는 경우, 뉴턴 또는 비뉴턴 유체의 구분 없이 KP 제1법 또는 제2법으로 시험이 가능합니다.
- 참고로, 고점도 제형의 경우에는 이화학적동등성시험 항목 중 점도시험은 일반적으로 예비시험을 통해 뉴턴 또는 비뉴턴 유체임을 확인한 후, 제제 특성에 따른 측정방법 및 기준을 적용하여야 합니다.

※ 참고: 이화학적동등성시험 가이드라인(2024.4.)

Q98. 점도 측정 단위

회전점도계를 사용하여 점도를 측정할 때, 단위는 cP로 기재해야 하나요?

- 회전점도계를 사용하여 점도를 측정할 때, 점도시험의 단위는 국제단위계(SI, International system Units)인 $\text{mPa}\cdot\text{s}$ 로 기재하시기 바랍니다.

Q99. 이화학적동등성시험 자료의 국제공통기술문서(CTD)

물리화학적 특성을 비교 평가한 이화학적동등성시험자료는 CTD의 어느 부분에 포함시켜 제출해야 하나요?

- 이화학적동등성시험 자료는 제3부 또는 제5부에 포함하여 작성하시기 바랍니다.

Q100. 이화학적동등성시험의 평가항목 선정

대조약에 점도조절제가 없는 경우, 점도시험을 생략할 수 있나요?

- 점도조절제가 없는 경우에도 대조약 또는 시험약의 주성분 또는 첨가제가 점성에 영향을 미칠 수 있는 경우(고분자, 점성 성분, 만니톨, 소르비톨 등 포함)에는 대조약과 시험약의 점도를 측정하여 비교하여야 합니다.

Q101. 경구용 액제의 첨가제

경구용 액제 중 주성분의 흡수에 영향을 미칠 수 있는 첨가제가 포함된 경우 동등성 입증 방법은 무엇인가요?

- 당알코올(소르비톨, 만니톨, 말티톨 등) 및 계면활성제, 비타민 E 등은 주성분의 흡수에 영향을 미치는 것으로 알려져 있고, 대조약과 차이에 따라 아래와 같은 자료가 제출되어야 합니다.

| 종류 | 분량 차 | 평가자료 |
|----|---------|--|
| 동일 | ±10% 이내 | 이화학적동등성시험 |
| | ±10% 초과 | 이화학적동등성시험 및 첨가제가 흡수에 영향을 미치지 않음을 입증할 수 있는 자료 |
| 상이 | | 이화학적동등성시험 및 첨가제가 흡수에 영향을 미치지 않음을 입증할 수 있는 자료 |

주1) 예시: 인체 PK(논문자료 포함), 동물 PK(대조약과 시험약), BCS class I 입증자료 등

* 참고: 이화학적동등성시험 가이드라인(2024.4.)

Bioavailability and Bioequivalence studies submitted in NDAs or INDs (FDA 2014 draft guidance) 및 Guideline on the Investigation of Bioequivalence(EMA 2010 Guideline)

2 생체 외 시험

Q102. 국소적용 외용제제의 동등성 평가항목 질의

국소적용 외용제제의 생체외(in vitro) 방출시험 및 투과도 시험은 어떻게 하는지요?

- 제제의 특성을 고려하여 국제적으로 공인된 시험법이나 문헌 등으로 시험방법을 검증하여 수행할 수 있습니다.
예를 들어 생체외 방출시험으로 USP 방출시험법, franz diffusion cell을 이용한 방법 등이 있고, 생체외 투과도 시험은 franz diffusion cell을 이용한 방법 등이 있습니다.
- 또한, 국소 외용제제 동등성 평가 가이드라인(민원인 안내서)을 참고할 수 있으며, 그 외 미국약전 <601> ‘Inhalation and Nasal drug product: Aerosols, Sprays, and Powders-Performance Quality Test’을 참고하여 설정하실 수 있습니다.

Q103. 주성분이 다수인 연고제의 방출시험 관련 질의

주성분이 다수인 연고제의 경우, 대표 성분의 방출시험 자료로 나머지 성분을 갈음할 수 있나요? 아니면 주성분 모두 방출시험을 실시해야 하나요?

- 주성분이 다수인 연고제의 경우, 모든 주성분에 대하여 각각 방출시험을 실시하여야 함을 알려드립니다.
- ※ 참고: 국소 외용제제 동등성 평가 가이드라인(2021.12.)

V

성분별 동등성 평가방법

Q104. 손톱에 적용하는 액제 관련 동등성 평가방법

에피나코나졸 외용액제의 동등성시험 자료 제출 시 손·발톱투과시험을 필수로 실시하여야 하나요? 제출해야하는 경우, 고려해야 할 사항은 무엇인가요?

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제27조제3항제1호에 따라 외용액제의 경우 유효성분의 종류 및 농도가 이미 허가·신고사항과 동일하고 첨가제가 유효성분의 흡수에 영향을 미치지 않는 경우 이화학적동등성시험자료로 생물학적동등성시험자료 또는 비교임상시험성적에 관한 자료의 갈음이 가능합니다.
 - 손·발톱투과시험 자료는 공고대조약과 다른 첨가제를 사용한 경우 해당 첨가제가 유효성분의 흡수에 영향을 주지 않음을 입증하기 위한 자료로, 국소 외용제 동등성 평가 가이드라인 (민원인 안내서)의 “피부투과도 시험”의 평가변수 및 기준 등을 준용할 수 있습니다.
 - 투과막(손·발톱) 특성, 참고문헌 등에 근거하여 시험방법 등의 변경은 가능하며, 투과막이 손상되지 않는 충분한 기간동안 실시하시기 바랍니다.
- ※ 참고: 「의약품안전나라(<https://nedrug.mfds.go.kr>)」 홈페이지 '의약품등 정보 > 제네릭의약품 > 성분별 생동성시험 권고사항'의 '에피나코나졸(외용액제)'

Q105. 펜토산폴리설페이트나트륨의 생체 외 시험 제출자료 요건

생체 외 시험(BCS)으로 펜토산폴리설페이트나트륨 캡슐의 동등성을 평가받고자 하는 경우, 주성분 동일성 입증자료의 제출이 필요한데, 어떤 항목들이 포함되어야 하나요?

- 원료의약품의 물리·화학적 특성의 동일성(API sameness)을 입증하기 위한 자료로, 물리화학적 특성, 분자구조적 특성 및 불순물 프로파일 자료의 제출이 필요합니다.
 - 물리화학적 특성: 분자량 분포(molecular weight distribution), 황산화 정도(degree of sulfation), 나트륨 함량(xylose units), 라만분광분석법(Raman spectroscopy) 및 적외부스펙트럼측정법(IR) 등
 - 분자구조적 특성: 자일로스 단위(xylose unit), 황산화 패턴(sulfation pattern), 글루쿠론산 그룹(glucuronic acid group), 연결(linkages), 아노머 구성(anomeric configuration) 등
 - 불순물 프로파일
- ※ 참고: 「의약품안전나라(<https://nedrug.mfds.go.kr>)」 홈페이지 '의약품등 정보 > 제네릭의약품 > 성분별 생동성시험 권고사항'의 '펜토산폴리설페이트나트륨 캡슐제'

Q106. 펜토산폴리설페이트나트륨의 주성분 동일성 입증자료의 대조약

펜토산폴리설페이트나트륨의 주성분 동일성 입증자료 중 대조약은 어떻게 시험하여야 하나요?

- 시험약은 신청한 주성분제조원의 원료의약품을 사용하고, 대조약은 허가된 주성분제조원의 원료의약품을 구할 수 없으므로 대조약 완제품에서 추출하여 사용하여야 합니다.
- 다만, 구체적인 추출 방법과 추출된 주성분의 회수율 및 순도 결과가 제출되어야 합니다.

Q107. 산제 제형의 대장대시경 전처치용 하제의 의약품동등성시험

대장대시경 전처치용 하제는 약리기전상 체내 흡수가 되지 않아 약동학 평가가 어려운데, 제네릭 의약품 허가 또는 허가 변경 시, 어떤 의약품동등성시험자료를 구비해야 하나요?

- 용액용 산제는 유효성분 종류 및 양이 동일한 경우, 이화학적동등성시험으로 생동 또는 비교 임상시험의 같음이 가능합니다.
- 다만, 첨가제가 상이한 경우 첨가제에 함유된 이온 등의 농도가 미미하여 유효성 및 안전성에 미치는 영향이 미미할 것으로 예측되는 경우에 한하여 이화학적동등성시험이 가능합니다.
- 평가항목으로는 정상, pH, 비중 또는 밀도, 삼투압, 점도, 용해속도(산제로 용해 시 맑은 액인 경우) 또는 분산 정도(현탁성인 경우), 총 전해질 농도(예, 전도도 측정)가 고려되어야 합니다.
- 해당 제제의 평가항목별 상세 내용은 “의약품안전나라(<https://nedrug.mfds.go.kr>) 제네릭의약품”에서 「성분별 생동성시험 권고사항」을 참고하시기 바랍니다.

※ 참고: 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처고시) 제27조제3항

Q108. 아세트산칼슘의 생체 외 시험 제출자료 요건

생체 외 시험으로 아세트산칼슘 정제의 동등성을 평가받고자 하는 경우, 어떤 항목으로 평가해야 하나요?

- 생체 외 시험으로 인산염 결합시험(In vitro phosphate binding) 자료의 제출이 필요합니다.
- 참고항목으로, 시험약 및 대조약에 대한 비교용출시험을 실시할 수 있으며, 이때 시험액은 0.1 N 염산, pH 4.5 아세트산염 완충액, pH 6.8 붕산염 완충액을 사용하셔야 합니다.

※ 참고: 「의약품안전나라(<https://nedrug.mfds.go.kr>)」 홈페이지 '의약품등 정보 > 제네릭의약품 > 성분별 생동성시험 권고사항'의 '아세트산칼슘 정제'

Q109. 카르복시말토오스수산화제이철착염 주사제의 평가항목

카르복시말토오스수산화제이철착염 주사제의 이화학적동등성시험 평가항목 설정은 어떻게 해야 하나요?

- 대조약과 시험약의 원료약품 및 그 분량이 동일한 경우, 제제특성을 고려하여 일반적인 평가항목(정상, pH, 비중 또는 밀도, 삼투압, 점도) 외에, 입자크기분포, 카르복시말토오스수산화제이철착염, 결합된 철 중심부 및 카르복시말토오스의 특성, 생리학적 유사한 조건에서 불안정한 철 측정 등의 평가항목이 추가되어야 합니다.
- 해당 제제의 평가항목별 상세 내용은 “의약품안전나라(<https://nedrug.mfds.go.kr>) 제네릭의약품”에서 「성분별 생동성시험 권고사항」을 참고하시기 바랍니다.

※ 참고: 「의약품안전나라(<https://nedrug.mfds.go.kr>)」 홈페이지 '의약품등 정보 > 제네릭의약품 > 성분별 생동성시험 권고사항'의 '카르복시말토오스수산화제이철착염 주사제'

Q110. 알긴산나트륨 제제의 동등성 입증방법

알긴산나트륨 경구용 액제의 생동성시험 권고사항 중 '겔화 후 유동학적 특성' 시험 시 고려해야 할 사항은 무엇인가요?

○ 알긴산나트륨은 산성조건에서 즉시 겔화되므로, 예비시험 등을 통하여 균질한 겔이 형성될 수 있는 조건(이온반응을 이용한 겔화방법 등)을 확보하여야 합니다. 또한, 생성된 겔이 재현성 있게 측정되도록 적절한 레오미터(Rheometer) 장치를 사용하시기 바랍니다.

※ 참고: 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처고시) 제27조제3항

「의약품안전나라(<https://nedrug.mfds.go.kr>)」 홈페이지 '의약품등 정보 > 제네릭의약품 > 성분별 생동성시험 권고사항'의 '알긴산나트륨 제제(경구용 액제)'

「의약품동등성시험 질의응답집」 [민원인 안내서]

| | |
|-------|--|
| 발행일 | 2024년 9월 |
| 발행인 | 강석연 |
| 편집위원장 | 김영림 |
| 편집위원 | 홍정희, 이경신, 변정아, 안충열, 최미섭, 이은선, 신보람, 김현아, 김숙진, 윤은주, 정세희, 나금경, 김나리, 강진아, 윤한나, 이주현 |
| 발행처 | 식품의약품안전평가원 의약품심사부 약효동등성과 |

공익신고자 보호제도란?

- 공익신고자등(친족 또는 동거인 포함)이 공익신고등으로 인하여 피해를 받지 않도록 **비밀보장, 불이익보호조치, 신변보호조치** 등을 통하여 보호하는 제도

♣ 보호조치 요구 방법

우편(30102) 세종특별자치시 도움5로 20 정부세종청사 7동, 국민권익위원회 공익보호자원과 /
전화 044-200-7773 / 팩스 044-200-7949



“청렴한 식약처
국민 안심의 시작”

【공직자 부조리 및 공익신고안내】 ★★ 신고자 및 신고내용은 보호됩니다.

- ▶ 부조리 신고 : 식약처 홈페이지 “국민신문고 > 공직자 부조리 신고” 코너
- ▶ 공익 신고 : 식약처 홈페이지 “국민소통 > 신고센터 > 부패·공익신고 상담” 코너