

이화학적동등성시험 가이드라인(민원인 안내서)

2024. 04.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

의약품심사부 약효동등성과

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

이화학적동등성시험 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 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.	
상기 사항에 대하여 확인하였음. 2024년 4월 30일 <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> 담당자 확 인(부서장) 김 숙 진 홍 정 희 </div>		

이 안내서는 이화학적동등성시험 자료로서 생물학적동등성시험을 갈음하는 제제의 동등성평가에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술 방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한, 본 안내서는 2024년 4월 30일 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 식품의약품안전평가원 의약품심사부 약효동등성과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-3155

팩스번호: 043-719-3150

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	안내서-0993-01	2019.11.27.	제정
2	안내서-0993-02	2021.3.29.	가이드라인 명칭 변경*, 관련 규정 개정에 따른 양식 표준화, 연락처 현행화 <small>* 이화학적동등성시험 평가 가이드라인(민원인 안내서) →이화학적동등성시험 가이드라인(민원인 안내서) ** 이화학적동등성시험 결과보고서 작성을 위한 해설서(폐지)는 본 가이드라인으로 통합 운영</small>
3	안내서-0993-03	2023.4.26.	최근 심사사례를 반영하여 이화학적동등성 평가 시 고려사항 등 상세하게 안내, 연락처 현행화
4	안내서-0993-04	2024.4.30.	규정 개정사항 반영 및 상세내용 기재, 문구 명확화

목 차

1. 개요	1
1.1. 목적 및 적용 범위	1
1.2. 용어의 정의	1
1.3. 관련 규정 및 가이드라인	2
 2. 이화학적동등성 평가시 고려사항	 2
2.1. 대조약	2
2.2. 시험약	2
2.3. 이화학적동등성시험 평가항목	2
2.4. 시험방법	3
2.5. 시험결과	3
2.6. 평가방법	3
2.7. 시험성적 등 근거자료	3
2.8. 제형별 평가항목	4
 3. 이화학적동등성시험 결과 보고서 표준양식	 6
 4. 참고문헌	 15
 ※ 별첨 (자주묻는 질문)	 16

1. 개요

1.1. 목적 및 적용 범위

- (목적) 이 가이드라인은 의약품 품목허가·신고 신청(변경포함) 시 제출되는 이화학적동등성시험 결과보고서 작성을 위한 참고자료로 신청자 및 심사자의 이해를 돕는 것을 목적으로 한다.
- (적용 범위) 이 가이드라인은 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제25조 제2항에 해당하는 의약품의 품목허가·신고(변경포함)를 위한 안전성·유효성에 관한 자료를 동 규정 제27조에 따라 이화학적동등성시험자료로서 갈음하고자 하는 경우 또는 「의약품동등성시험기준」 제3조제1항제4호에 해당하는 경우에 적용한다.
 - 원료약품 종류와 농도의 차이는 유효성분 흡수와 작용 등 의약품의 안전성·유효성에 영향을 미칠 수 있으므로, 시험약은 별도 임상 근거가 있지 않은 한 대조약의 원료약품 종류 및 농도를 고려하여 제제를 설계하는 것이 바람직하다.
 - 주사제, 점안제, 점이제로서 원료약품의 종류 및 농도가 이미 허가 신고사항과 동일한 제제는 이화학적동등성시험자료로 생물학적동등성시험자료 또는 비교 임상시험성적에 관한 자료를 갈음할 수 있다.
 - 다만, 변경 가능한 첨가제의 원료약품 종류와 농도가 변경되어 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제27조제3항에 적합한 의약품은 이화학적동등성시험을 적용할 수 있다.
 - 또한, 그 외 첨가제의 경우 원료약품의 종류는 동일하고 농도가 공고 대조약의 $\pm 5\%$ 이내인 경우 동일한 농도로 인정 가능하다.

1.2. 용어의 정의

1. "의약품동등성시험"이란 「의약품동등성시험기준」 제2조제1항제1호에 따라 그 주성분·함량 및 제형이 동일한 두 제제에 대한 의약품동등성을 입증하기 위해 실시하는 생물학적동등성 시험, 비교용출시험, 비교붕해등 기타시험의 생체내·외 시험을 말한다.
2. "시험약"이란 「의약품동등성시험기준」 제2조제1항제2호에 따라 제1호에 의한 시험대상이 되는 의약품으로서 대조약과 그 주성분(염류·이성체 포함)·함량 및 투여경로가 동일한 의약품을 말한다.
3. "대조약"이란 「의약품동등성시험기준」 제2조제1항제3호에 따라 시험약의 비교대상이 되는

의약품으로서, 이미 제조(수입)품목 허가되어 안전성·유효성이 확립되었거나 식품의약품안전처장이 대조약으로 타당성을 인정한 품목을 말한다.

4. “이화학적동등성시험”이란 「의약품동등성시험기준」 제2조제1항제13호에 따라 의약품동등성시험으로서 같은 규정 제5장에 따른 시험을 말한다. 같은 규정 제26조에 해당하는 경우 실시하며, 일반적으로 대조약과 시험약의 제형을 고려한 물리화학적 특성이 동등한 수준임을 입증하기 위해 실시하는 생체 외 시험(*in vitro*)이다.
5. 이 가이드라인에서 “공정서”란 「대한민국약전」(식품의약품안전처 고시) 또는 「의약품의 품목허가·신고·심사·규정」[별표 1의2]에 따른 식품의약품안전처장이 인정하는 공정서를 의미한다.

1.3. 관련 규정 및 가이드라인

- 1) 「약사법」(법률) 제31조제2항, 제3항, 제42조제1항
- 2) 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제4조, 제5조, 제8조제1항
- 3) 「마약류 관리에 관한 법률」(법률) 제18조제2항제1호, 제21조제2항, 제24조제2항
- 4) 「마약류 관리에 관한 법률 시행규칙」(총리령) 제32조, 제33조
- 5) 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식품의약품안전처 고시) 제25조제2항, 제27조
- 6) 의약품동등성시험 가이드라인(민원인 안내서)

2. 이화학적동등성 평가 시 고려사항

2.1. 대조약

- 「의약품동등성시험기준」 제3조의2에 따른다.
- 시험에 사용되는 대조약의 배치는 제품 특성에 따른 물리화학적 평가를 통해 다수의 배치 간 편차 등을 확인하고, 대표성이 있는 배치를 선정하는 것이 바람직하다.
- 대조약 배치 간 편차를 확인하는 시험은 동일한 시기에 실시하는 것이 바람직하며, 차이가 있는 경우 시험항목 별로 타당성(예시: 일간 정밀성 또는 기기 일일 점검(밸리데이션이 요구되지 않는 경우에 한함) 등)을 제시한다.

2.2 시험약

- 「의약품동등성시험기준」 제4조를 따른다.
- 생산규모는 제형의 특성 및 실제 생산규모를 모두 고려하여 적용할 수 있다.

예) 용액 또는 사용할 때 녹여 쓰는 분말제형의 주사제, 점안제 및 점이제는 적어도 실생산 배치

규모의 10% 이상과 50L(포장단위 2.0mL 이상) 또는 30L(포장단위 2.0mL 미만) 중 큰 배치 규모로 하고, 내용액은 실생산 배치규모의 10% 이상으로 하며, 반고형의 외용제제는 적어도 100kg 이상 또는 실생산 배치규모의 10% 중 큰 배치규모인 경우 타당하다고 판단할 수 있다.

2.3 이화학적동등성시험 평가항목

- 제품의 특성(성상, 제형, 첨가제의 조성, 투여방법 등)을 고려하여 안전성 및 유효성에 영향을 미칠 수 있는 다양한 물리화학적 성질을 파악하고, 해당 물리화학적 특성을 확인할 수 있는 타당한 평가항목을 선정한다.
- 2.8 제형별 평가항목의 예시, 성분별 생동성시험 가이드라인(민원인안내서)을 참고한다. 필요시 식약처와 미리 상담한다.

2.4. 시험방법

- 공정서에 수재된 시험방법인 경우 공정서와 시험법명을 기재한다.
- 공정서 외의 시험방법의 경우, 밸리데이션 또는/및 검정(verification)/교정(calibration)된 적절한 시험방법이어야 한다.
- 공정서 외 시험방법의 경우 시험 과정을 단계별로 상세하게 기술하되, 시험 방법의 원리, 시약 및 시액, 분석 장치 및 조건, 결과의 해석 등에 관한 정보를 포함한다.
- 이화학적동등성시험 시 대조약과 시험약의 조제가 필요한 경우 타당한 근거를 기반으로 해당 절차를 수립하는 것이 바람직하다. 허가사항(예시: 용 시 조제가 필요한 제제의 용법·용량상 권장/금지되는 용제 등)을 고려하여 수행하여야 한다.
- 통계적 기법을 사용하여 판정하는 평가 항목(예시: 입자크기분포 등)의 경우 유의미한 결과를 도출할 수 있는 적절한 검체 수(예시: 대조약 및 시험약 각 3배치 이상, 각 배치별 10개 검체 이상 등)를 적용하는 것이 바람직하며, 배치 간/내 등 변동성을 고려하여 대조약과 시험약의 대표성이 적절히 보장되었다고 판단하는 근거를 기재한다. 다만, 최종 완제품의 적절한 적용(예시: 3배치 이상 등)이 어려운 경우 원료, 처방, 제조방법 및 품질 등이 동일한 파일럿 규모(실생산 배치 최소 1/10 이상)의 배치를 일부 포함할 수 있다.

2.5. 시험결과

- 이화학적동등성시험의 평가항목에 대하여 선정된 기준, 시험결과 및 최종 동등성 판정결과를 기재한다. 시험약 배치에 대하여 설정한 시험방법의 전 조작을 적어도 3회 반복한 시험결과가 모두 기준에 적합하여야 한다.

2.6. 평가방법

- 두 제제 간의 이화학적동등성은 대조약과 시험약의 물리화학적 성질에 대한 시험 결과를 비교하여 판정한다. 이때 해당 평가항목이 제품의 품질, 안전성·유효성에 미치는 영향과 시험방법 등을 종합적으로 고려하여 평가기준을 설정하되, 일반적으로 대조약 결과의 $\pm 10\%$ 이내로 설정하는 것이 바람직하다. 별도의 평가기준을 적용하는 경우 기준설정 근거를 기재한다.

2.7. 시험성적 등 근거자료

- 품질관리시험성적서, 시험약 제조에 사용한 원료시험성적서, 시험약의 제조 공정에 관한 상세자료는 국제공통기술문서(CTD) 자료로서 제출 가능하며, '해당번호 참조'로 기재한다.

2.8. 제형별 평가항목

- 대표적인 제형에서 대조약과 시험약 간의 동등성 평가가 필요한 항목의 예시는 다음과 같다. 아래 예시 항목을 고려하여 평가항목을 설정할 수 있으나, 개별 제품의 특성에 따라 기타 평가항목을 추가하여야 한다.
- 그 외 제형의 경우 제형의 제제학적 특성, 아래 예시 항목, 성분별 생동성시험 가이드라인(민원인안내서) 등을 고려하여 평가항목을 설정한다. 필요시 식약처와 사전에 상담한다.
- 해당 사항이 있는 경우 적용하는 평가 항목은 대조약과 시험약을 모두 고려하여야 하며, 시험약은 해당 사항이 없더라도 대조약에서 해당 사항이 있는 경우 평가항목으로 설정한다.

1) 주사제 (액상 제제 또는 사용 시 녹여 투여하는 제제)

연번	평가 항목	비고
1	성상	
2	pH	
3	비중 또는 밀도	
4	삼투압	
5	완충력	완충제 또는 완충력에 영향을 미치는 성분이 포함된 경우
6	점도	점도조절제, 고분자물질 또는 점도에 영향을 미치는 성분이 포함된 경우
7	용해시간	용 시 조제인 경우
8	기타	제제의 특성을 고려하여 추가로 평가 필요한 항목

2) 점안제 및 점이제

연번	평가 항목	비고
1	성상	
2	pH	
3	비중 또는 밀도	
4	삼투압	삼투압에 대한 고려가 필요한 경우(허가(신고)사항의 원료약품 및 분량, 용법·용량, 효능·효과, 사용상의 주의사항 참고)
5	완충력	완충제 또는 완충력에 영향을 미치는 성분이 포함된 경우
6	점도	점도조절제, 고분자물질 또는 점도에 영향을 미치는 성분이 포함된 경우
7	점적 용량	
8	기타	제제의 특성을 고려하여 추가로 평가 필요한 항목 예) 현탁제의 입자도, 방출시험 등

3) 경구용액제 (액상제제 또는 사용 시 녹여 복용하는 제제. 다만, 유제 및 현탁제 제외)

연번	평가 항목	비고
1	성상	
2	pH	
3	비중 또는 밀도	
4	삼투압	삼투압에 영향을 미치는 성분이 포함된 경우 또는 경구용 액제의 유효성분 흡수에 영향을 미칠 수 있는 첨가제인 경우
5	완충력	완충제 또는 완충력에 영향을 미치는 성분이 포함된 경우
6	점도	점도조절제, 고분자물질 또는 점도에 영향을 미치는 성분이 포함된 경우
7	용해시간	용 시 조제인 경우
8	기타	제제의 특성을 고려하여 추가로 평가 필요한 항목

4) 외용제제

(1) 액제

연번	평가 항목	비고
1	성상	
2	pH	
3	비중 또는 밀도	
4	삼투압	삼투압에 대한 고려가 필요한 경우(허가(신고)사항의 원료약품 및 분량, 용법·용량, 효능·효과, 사용상의 주의사항 참고) 단, 피부에 적용하는 제제는 제외
5	완충력	완충제 또는 완충력에 영향을 미치는 성분이 포함된 경우
6	점도	점도조절제, 고분자물질 또는 점도에 영향을 미치는 성분이 포함된 경우
7	점적용량(또는 분무용량 및 입자도)	점적 형태인 경우(또는 분무 스프레이인 경우)
8	기타	제제의 특성을 고려하여 추가로 평가 필요한 항목

(2) 반고형제제 (크림, 연고, 겔제 등)

연번	평가 항목 ¹⁾	비고
1	성상	
2	pH	
3	비중 또는 밀도	
4	점도	
5	입도 또는 입도분포	
6	유동학적 특성	제제특성을 고려하여 평가항목 선정 예) 유동곡선(전단응력과 전단속도와의 관계), 퍼짐성 (부드러운 제제), 침입도(단단한 제제) 등
7	방출시험	
8	기타	제제의 특성을 고려하여 추가로 평가 필요한 항목 예) 분배계수 등

¹⁾ 시험 실시가 불가능하거나 무의미함을 입증하는 경우에는 과학적으로 타당한 시험자료로 갈음할 수 있음

3. 이화학적동등성시험 결과보고서 표준양식

이화학적동등성시험 결과보고서

- 제품명(성분명) -

시험책임자

(허가신청 품질관리책임자 또는 이에 준하는 책임자)

○ ○ ○ (서명)

ooo 제약회사

< 개 요 >

시험제목	제품명(성분명)의 이화학적동등성시험보고서
시험목적	품목허가(신고) 등 이화학적동등성시험의 목적을 표기
시험기간	년 월 일 ~ 년 월 일
시험기관 (소재지)	OO제약 품질관리부(주소)
시험책임자	품질관리책임자 또는 이에 준하는 책임자 (위탁시험기관일 경우 위탁시험책임자 포함)
시험결과	동등 - 물리화학적 특성(pH, 비중, 밀도, 삼투압, 점도, 방출시험)에 관한 자료

< 목 차 >

1. 시험개요.....	PAGE
1.1. 시험제목.....	PAGE
1.2. 시험목적 요약.....	PAGE
1.3. 대조약	PAGE
1.4. 평가항목	PAGE
1.5. 시험결과의 요약.....	PAGE
1.6 시험기관	PAGE
1.7 시험에 사용된 분석기기 및 주요 설비.....	PAGE
1.8 시험책임자.....	PAGE
2. 시험방법	PAGE
3. 시험결과.....	PAGE
3.1. 시험약 및 대조약에 관한 사항.....	PAGE
3.2. 평가기준, 시험결과 및 동등성 판정.....	PAGE
4. 평가기준 및 시험결과에 대한 고찰 및 종합의견.....	PAGE

1. 시험개요

1.1. 시험제목

제품명(성분명)의 이화학적동등성시험

1.2. 시험목적

본 이화학적동등성시험을 수행한 배경 및 목적을 구체적으로 기재

1.3. 대조약

예시) 라마주(◇◇염산염), XX제약(주)

1.4. 평가항목

예시) 이화학적동등성시험 평가 가이드라인에 따라 성상, pH, 비중 및 밀도, 삼투압, 완충력, 점도를 평가항목으로 선정하였다.

1.5. 시험결과 요약

대조약인 라마주(◇◇염산염)의 물리화학적 특성에 따라 시험 항목과 평가기준을 설정하고, 시험약 XX제약(주) 가나주(◇◇염산염) 1개 배치, 대조약 YY제약(주) 라마주(◇◇염산염) 1개 배치에 대해 이화학적동등성시험을 실시한 결과, 시험약은 모든 시험 항목에서 평가기준에 적합하여 두 제제는 이화학적으로 동등함을 입증하였다.

1.6. 시험기관 (위탁시험일 경우 위탁시험기관 포함)

- 명 칭 : ○○○(주) 대표
- 소재지 :
- 대표이사 :

1.7. 시험에 사용된 분석기기 및 주요설비 (예시)

시험항목	사용기기	제조사	모델명	비고
pH	pH meter	PHMT	P-100	
삼투압	빙점강하도 측정기	AAA	BBB	
밀도	비중병	CCC	DDD	
점도	모세관점도계	EEE	FFF	
기타				

1.8 시험책임자 (위탁시험일 경우 위탁시험책임자 포함)

- 성명 : ○○○
- 소속 :
- 직책 :

2. 시험방법

- 시험방법 설정 근거, 상세 시험방법을 기재하고, 시험방법의 타당성을 확인할 수 있는 자료 등을 첨부한다.
- 평가항목은 제형, 배합목적, 첨가제의 특성에 근거하여 평가항목 선정기준을 작성한다.
- ‘CTD 3.2.P.5.2. 시험방법, CTD 3.2.P.5.3 시험방법의 밸리데이션’ 참조 또는 각 항목 별 상세한 시험방법 설정 사유 및 구체적인 시험과정을 작성한다.
- 시험방법의 타당성을 확인할 수 있는 자료로는 공정서 시험법의 경우 공정서 및 시험법 명칭을 기재하거나 필요한 경우 밸리데이션 기준 및 결과를 요약한다.
- (예시) 삼투압시험

대한민국약전 일반시험법의 삼투압측정법에 따라 검체셀 및 서미스터를 깨끗이 한 다음 검액을 가지고 응고점을 측정하고 응고점 강하도의 농도 의존성으로부터 질량오스몰농도를 구하여 이것을 용량오스몰 농도로 한다.

3. 시험결과

3.1. 시험약 및 대조약에 관한 사항

3.1.1. 개 요

구 분	시 험 약	대 조 약
제조사 (제 조 국)		
제품명		
주성분 제조원		
기준 및 시험방법		
제조번호		
제조단위(생산규모)	100,000 vials(100kg)	-
제조일자(사용기한)		
주성분표시량		
함량시험 결과		
첨가제 종류		

3.1.2 시험약 OOOO주

3.1.2.1 원료약품 및 그 분량

이 약 1 mL(또는 mg) 중					
배합목적	성분명	규격	분량	단위	비고
주성분				mg	
완충제					
...					

3.1.2.2 시험약의 제조에 사용한 주성분에 관한 사항

- 허가신청한 제조방법의 주성분 제조원과 원료시험성적서에 기재된 제조원의 명칭 및 소재지가 일치해야 한다. 이때 제조원의 소재지는 본사 주소가 아닌 제조소의 주소를 기재한다.
- 'CTD 3.2.S.4.4 배치분석 참조한다.'로 기재할 수 있다.
- (예시) 제조자·제조소 : AB제약 / 경기도 용인시 ○○구 ○○동 ○○-○번지
제조번호 : 100214
원료시험성적서 : 별첨 1

3.1.2.3 시험약의 제조공정에 관한 상세자료

- 'CTD 3.2.P.3.3 제조공정 및 공정관리 참조한다.'로 기재할 수 있다.
- 허가사항과 동일하게 제조되었음을 확인할 수 있는 자료를 제출한다.

3.1.3 대조약

3.1.3.1 대조약 배치 선정

- 특성에 따른 물리화학적 평가를 통해 배치 간 편차 등을 확인하고, 대표성이 있는 배치를 선정한다.
- (예시)

시험항목	시험결과			
	배치번호: (제조일자)	배치번호: (제조일자)	배치번호: (제조일자)	비고
성상				
pH				
비중(g/mL)				
삼투압(Osmol/kg)				
완충력(Eq/L)/ΔpH				
점도(Centi poise)				
기타 항목				

3.1.4. 품질관리시험에 관한 자료

3.1.4.1. 품질관리시험성적 결과 요약

- (예시)

<시험약>

시험항목	기준	시험약(AB001)
성상	무색투명한 바이알에 든 황색을 띤 맑은 유상액	적합
확인시험	1) HPLC: 표준액과 검액의 유지시간 동일 2) TLC: 표준액과 검액의 주반점 Rf 동일	1) 동일 2) 동일
pH	6.0~8.0	7.0
수분	2.0% 이하	0.9%
유연물질	개개 유연물질 0.2% 이하 총 유연물질 0.5% 이하	개개 유연물질 0.1% 총 유연물질 0.2%
실용량시험	표시량(20mL) 이상	20.5 mL
엔도톡신시험	0.06 EU/mg 이하	0.06EU/mg 이하
무균시험	균의 발육이 인정되지 않음	적합
불용성이물시험	육안으로 관찰 시 맑으며 분명히 볼 수 있는 이물이 없음	적합
불용성미립자시험	$\geq 10\mu\text{m}$: 6000개 이하/vial $\geq 25\mu\text{m}$: 600개 이하/vial	$\geq 10\mu\text{m}$: 500개/vial $\geq 25\mu\text{m}$: 20개/vial
함량시험	95.0~105.0%	100.5%

<대조약>

시험항목	기준	대조약(CP020)
성상	무색투명한 바이알에 든 황색을 띤 맑은 유상액	적합
함량시험	95.0~105.0%	99.2%

3.1.4.2. 함량시험

시험약의 자사 기준 및 시험방법에 따라 시험약과 대조약을 시험한 결과는 다음과 같다.

구 분	시 험 약	대 조 약
제 조 자 (제 조 국)	XX제약(주) (한국)	YY제약(주) (한국)
제 품 명	가나주(◇◇염산염)	라마주(◇◇염산염)
제 제 규 격	자사기준	자사기준
제 조 번 호	AB001	CP020
주 성분 표시 량	◇◇염산염 22.8mg/vial	◇◇염산염 22.8mg/vial
함 량 결 과	100.5%	99.2%

3.2. 평가기준, 시험결과 및 동등성 판정

3.2.1. 이화학적동등성시험 평가서

- 붙임 1을 첨부한다.
- 평가기준은 2.6 평가방법에서 설정된 기준을 적용하고 시험약 배치에 대하여 설정한 시험방법의 최소 3회 반복한 시험결과가 모두 기준에 적합하여야 한다.
- 평가기준을 대조약 결과 $\pm 10\%$ 범위 외로 설정한 경우 사유를 기재한다. (문헌 또는 별도의 시험자료를 근거로 할 경우 기타 별첨자료에 포함)

4. 평가기준 및 시험결과에 대한 고찰 및 종합 의견

- (예시) 가나주(◇◇염산염)의 제조품목 허가를 위해 라마주(◇◇염산염)의 물리 화학적 특성에 따라 시험항목과 평가기준을 설정하여 실시한 이화학적동등성 시험 자료를 종합 분석한 결과, 시험약은 시험방법의 전 조작을 3회 반복 하였을 때 모든 시험항목에서 평가 기준에 적합하여 이화학적동등성 기준을 충족하였습니다. 따라서 시험약 가나주(◇◇염산염)와 대조약 라마주(◇◇염산염)는 이화학적으로 동등합니다.

시험책임자 : 부서

성명 (서명)

위탁일 경우 위탁시험 책임자 서명

(붙임1)

이화학적동등성시험 평가서

년 월 일

	회사명	제품명	Lot No.	Lot 크기	제조일(사용기간)	함량(%)										
대조약	YY제약(주)	라마주(◇◇염산염)	CP020	-	2000.00.00.(사용기간)											
시험약	XX제약(주)	가나주(◇◇염산염)	AB001	100,000 vials (100kg)	2000.00.00.											
원료약품 및 그 분량	대조약			시험약												
	배합목적	원료명	규격	분량	배합목적	원료명	규격	분량								
	주성분	◇◇염산염	KP	00 mg	주성분	◇◇염산염	KP	00 mg								
					OOO	00000	KP	00 mg								
시험기관	XX제약(주) 품질보증부		시험책임자			홍길동										
이화학적동등성시험 결과																
평가항목 선정																
연번	평가 항목		선정사유 및 근거		시험방법											
1	성상															
2	pH															
3	비중 g/mL															
4	삼투압 Osmol/L															
5	완충력 (Eq/L)/ΔpH															
6	점도 CPS															
7	기타 항목															
검토의견	선정사유는 이화학적동등성시험평가 가이드라인에 따라 타당함															
평가결과																
시험항목	시험결과 (시험기간: ~)				시험결과	평가기준	판정									
	대조약	시험약(배치번호, 제조일)														
	배치번호 (제조일:)	시험1	시험2	시험3												
성상							동등									
pH					~	~ (±10%)	동등									
비중 g/mL					~	~ (±10%)	동등									
삼투압 Osmol/L					~	~ (±10%)	동등									
완충력 (Eq/L)/ΔpH					~	~ (±10%)	동등									
점도 CPS					~	~ (±10%)	동등									
기타 항목					~	~ (±10%)	동등									
시험기간	2000.00.00.~00.			최종 판정일	2000.00.00.~00.											
특이사항																
검토의견	적 합															

4. 참고문헌

- 1) EMA, Guideline on the Investigation of Bioequivalence, Aug. 2010
- 2) EMA, Draft guideline on quality and equivalence of topical products, 18 Oct. 2018.
- 3) FDA, ANDA Submissions-Refuse-to-Receive Standards Guidance for Industry, Dec. 2016
- 4) FDA, The BE Table Comparative Physicochemical Data of Ophthalmic Solution Drug Products in Module 2.7 of the ANDA
- 5) Health Canada, Guidance for Industry ; Pharmaceutical Quality of Aqueous Solutions, 18. Feb. 2005.
- 6) PMDA, Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products for Topical Use, 7. July. 2003.
- 7) PMDA, 点眼劑の後發医薬品の生物學的同等性評価に關する基本{的考え方, 11. Nov. 2018.

1. 기허가 사항과 다른 원료약품 종류 및 농도인 제네릭의약품 허가

주사제, 점안제, 점이제의 제네릭의약품 허가 시 원료약품 종류 및 농도가 기 허가사항과 상이한 경우에는 어떤 자료를 제출해야 하나요?

- ☞ 주사제, 점안제, 점이제는 기본적으로 기허가 사항과 원료약품의 종류 및 농도가¹⁾ 동일해야 이화학적동등성시험자료를 제출하고 안전성·유효성을 인정받을 수 있습니다. 단, 주사제의 보존제, 완충제, 항산화제, pH 조절제의 종류 또는 농도가 다른 경우나 점안제나 점이제의 보존제, 완충제, 등장화제, 점도조절제, pH 조절제의 종류 또는 농도가 다른 경우에는 유효성분의 작용에 영향을 미치지 않음을 입증할 수 있는 자료(예: 안정성시험자료 등)를 제출해야 합니다. 기허가 사항과 위의 예시 이외의 첨가제에서 종류는 동일하나 농도만 상이한 경우에는 외국 의약품집 등 객관적 근거가 있어야 합니다.

주1) 각 첨가제의 농도가 공고대조약의 $\pm 5\%$ 이내인 경우 동일한 농도로 인정 가능하다.

국소적용 외용제제(액제 제외)의 제네릭의약품 허가 시 원료약품의 종류가 기 허가사항과 상이한 경우에는 어떤 자료를 제출해야 하나요?

- ☞ 액제를 제외한 국소적용 외용제제는 기허가 사항과 원료약품의 종류가 동일해야 이화학적동등성시험자료를 제출하고 안전성·유효성을 인정받을 수 있습니다. 다만, 보존제, 항산화제, 착색제 및 착향제는 기허가·신고 사항과 다를 수 있으며, 이를 제외한 첨가제의 종류가 다른 경우에는 해당 첨가제가 의약품의 안전성 및 유효성에 영향을 미치지 않음을 입증할 수 있는 자료(예: 피부약동학시험자료, 약력학시험자료 등)를 제출해야 합니다.

[시행일: 2023.10.15.]

2. 이화학적동등성시험에 사용 가능한 시험약

이화학적동등성시험에 사용 가능한 시험약의 요건이 있나요?

- ☞ 시험약은 시판 시와 원료, 처방 및 동일한 공정으로 제조하며, 의약품 등의 안전에 관한 규칙(의약품 제조 및 품질관리기준)에 적합하게 제조한 배치를 시험약으로 선정하여야 합니다. 단, 제형의 특성 및 실제 생산 규모를 모두 고려하여 적용할 수 있습니다. 그 예로 용액 또는 사용할 때 녹여 쓰는 분말 제형의 주사제, 점안제 및 점이제는 적어도 실생산 배치 규모의 10% 이상과 50L(포장단위 2.0mL 이상) 또는 30L(포장단위 2.0mL 미만) 중 큰 배치규모로 하고, 내용액제는 실생산 배치규모의 10% 이상으로 하며, 반고형의 외용제제는 적어도 100kg 이상 또는 실생산 배치 규모의 10% 중 큰 배치규모인 경우 타당하다고 판단할 수 있다.

3. 국제공통기술문서

물리화학적 특성을 비교평가한 이화학적동등성시험자료는 CTD 어디에 포함시켜야 하는지요?

- ☞ 이화학적동등성시험은 생물학적동등성시험 또는 비교임상시험성적에 관한 자료를 갈음하는 것으로서, 제3부 또는 제5부에 포함하여 작성하시기 바랍니다.

4. 주사제의 완제수입

주사제의 완제수입 시 이화학적동등성시험을 실시하여야 하는지요?

- ☞ 수입의약품의 경우도 국내 제조의약품과 동등하게 관련 규정에 따라 이화학적 동등성 시험 대상에 해당되는 경우 이화학적동등성시험을 실시하여야 합니다.

5. 제네릭의약품 개발 시 포장단위 별 이화학적동등성시험 실시 여부

제네릭의약품에서 주성분 첨가제 등의 농도는 동일하나 포장단위가 여러 개인 경우 이화학적동등성시험은 각각 제출해야 하는지요?

- ☞ 단위 제형당 함량은 동일하나 포장단위(충전량)가 여러 가지인 경우, 한 가지 포장단위에서 이화학적동등성시험이 가능합니다.

6. 외국에서 시험한 이화학적동등성시험

수입 완제의약품의 경우, 외국의 제조원에서 실시한 이화학적동등성시험 자료를 제출할 수 있습니까?

- ☞ 이화학적동등성시험자료는 외국에서 시험한 자료가 국내 규정에 적합할 경우 제출할 수 있습니다. 외국 시험기관과의 품질관리 위·수탁 계약서, 외국의 시험책임자의 종합의견과 서명, 시험실시 년·월·일·시간이 기재된 시험기초자료 등이 누락되지 않도록 주의하여야 합니다. 참고로 외국의 자료를 제출할 때 영문이 아닌 경우에는 번역문 제출이 요구될 수 있습니다.

7. 이화학적동등성시험의 대조약 선정

대조약이 배치 간 시험결과의 편차가 큰 경우, 어떻게 시험하여야 하나요?

- ☞ 대조약으로 사용되는 배치는 제품의 대표성을 나타낼 수 있어야 합니다. 제조일자, 배치 간의 편차 등을 고려하여 물리화학적으로 대표 특성을 나타내는 배치를 선정하여 시험하시기 바랍니다.

1989년 이후의 신약에 해당하는 품목이나 이화학적동등성시험의 대조약으로 공고되지 않은 경우 대조약 선정은 어떻게 하나요?

- ☞ 1989년 이후 신약으로 공고한 전문의약품은 공고대조약으로 간주하여 사용할 수 있습니다. 다만, 신약으로 공고한 품목과 제제학적 차이 (분말

& 액상)가 있는 품목을 제네릭으로 개발하고자 할 경우는 대조약 선정 신청을 통해 대조약에 대한 타당성을 확인하시기 바랍니다.

8. 대조약을 구할 수 없는 경우의 이화학적동등성시험

제네릭의약품의 이화학적동등성시험을 실시하는 경우, 품목생산 중단 등의 사유로 공고대조약을 구할 수 없는 경우에는 이화학적동등성시험을 어떻게 진행해야 하나요?

- ☞ 생산 중단 등의 사유로 대조약을 구할 수 없음이 입증되는 경우에는 새로운 대조약으로의 변경을 요청할 수 있으며, 공고 여부를 확인한 후 이를 시험에 사용할 수 있습니다.

충분한 배치의 대조약을 구할 수 없는 경우에는 어떻게 해야 하나요?

- ☞ 대조약은 가능한 최소 3 배치 이상 평가를 통해 물리화학적으로 대표 특성을 나타내는 배치로 선정하는 것이 바람직하나, 대조약 3 배치를 구할 수 없는 경우에는 그 사유 등을 제출하여 타당성이 인정되는 경우 3 배치 미만의 평가로 이화학적동등성시험 진행이 가능합니다.

9. 평가항목의 선정

이화학적동등성시험을 제출하여 허가받고자 하는 경우, 물리화학적 특성을 평가하는 항목을 어떻게 선정해야 하는지요?

- ☞ 이화학적동등성시험의 평가항목은 성상, 제형, 첨가제 조성 및 등급, 투여 방법 등의 제품 특성을 고려하여, 안전성 및 유효성에 영향을 미칠 수 있는 다양한 물리화학적 성질을 파악하여 타당한 항목을 선정해야 합니다. 성분별 생동성시험 가이드라인(민원인안내서) 등을 참고하여 평가항목을 설정할 수 있으며, 필요시 식약처와 사전에 상담한다.

대조약에 점도조절제가 없는 경우, 점도시험을 생략할 수 있는지요?

- ☞ 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 할 것으로 사료됩니다.

삼투압시험을 이화학적동등성시험 항목에 반드시 포함시켜야 하는 경우가 있나요?

- ☞ 주사제는 삼투압시험을 반드시 수행하여야 하며, 점안제 또는 점이제, 외용액제 등은 대조약에 삼투압을 유의적으로 조절하는 성분이 함유되어 있거나, 허가(신고)사항의 용법·용량, 효능효과, 사용상의 주의사항에서 삼투압 관련 문구가 있는 경우에는 대조약과 시험약의 삼투압을 측정하여 비교하여야 할 것으로 사료됩니다.

10. 경구용 액제의 첨가제

경구용 액제의 유효성분 흡수에 영향을 미칠 수 있는 첨가제의 예시는?

- ☞ 비타민 E, 소르비톨, 만니톨 및 계면활성제 등이 해당됩니다.
 - * 관련근거 : Bioavailability and Bioequivalence studies submitted in NDAs or INDs (FDA 2014 draft guidance) 및 4. 참고문헌 1) Guideline on the Investigation of Bioequivalence(EMA 2010 Guideline)

경구용 액제 중 주성분의 흡수에 영향을 미칠 수 있는 첨가제가 포함된 경우 동등성입증 방법은?

- ☞ 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 ¹⁾
상이		이화학적동등성시험 및 첨가제가 흡수에 영향을 미치지 않음을 입증할 수 있는 자료 ¹⁾

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

* 관련근거 : Bioavailability and Bioequivalence studies submitted in NDAs or INDs (FDA 2014 draft guidance) 및 4. 참고문헌 1) Guideline on the Investigation of Bioequivalence(EMA 2010 Guideline)

11. 평가항목의 시험방법

제형별에 따른 평가항목 중 시험방법은 어떻게 설정해야 하나요?

- ☞ 평가항목의 시험방법은 공정서에 수재된 방법 또는 밸리데이션 또는/검·교정된 적절한 시험방법이어야 합니다. 공정서의 범위는 USP, EP 등 식약처 인정 공정서가 포함됩니다.

물리화학적 특성을 비교하는 시험방법의 타당성 확인은 어떻게 하는지요?

- ☞ 시험방법의 검증자료에는 시험법에 따라 필요한 경우 밸리데이션 또는 검·교정(calibration) 등의 자료를 포함합니다. 물리화학적 특성을 비교하는 시험방법에 대해서는 결과를 이미 알고 있는 기존 품목 또는 표준액 등을 여러 번 시험하여 정확성, 정밀성 등을 확인하는 방안을 고려할 수 있습니다.

점안제 및 점이제의 점적용량을 측정하는 적절한 방법이 있나요?

- ☞ 예시로서, 90°로 세워 1적(방울)씩 떨어뜨리며 일정 단위 (1, 5, 10 방울 등) 마다 질량을 측정합니다. 미리 측정한 밀도로 질량을 나누어 1적당 부피를 계산하여 점적 용량을 구할 수 있습니다.

분무(스프레이)제제에서 분무용량 및 입자분포를 측정하는 방안이 있나요?

- ☞ 우선적으로 Light scatter 방식의 측정기기로 분석할 것을 권장합니다. 다만, 이를 흔히 사용하기 어려운 현실적 환경을 감안하여 다른 대체 방안으로서, 일정한 방법(길이, 각도 등)으로 분무시켜 색소가 묻은 패턴을 분석하는 방안도 고려할 수는 있습니다. 또한, 미국약전<601> ‘Inhalation and Nasal drug product: Aerosols, Sprays, and Powders-Performance Quality Test’을 참고하실 수 있습니다.

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

- ☞ 제제의 특성을 고려하여 국제적으로 공인된 시험법이나 문헌 등으로 시험 방법을 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), 미국약전<601> ‘Inhalation and Nasal drug product: Aerosols, Sprays, and Powders-Performance Quality Test’을 참고하실 수 있습니다.

12. 시험의 평가기준

모든 물리화학적 특성에 대한 평가기준을 “대조약 결과의 $\pm 10\%$ 이내”로 설정해야 하는지요?

- ☞ 일반적으로 평가기준을 ‘대조약 결과와의 $\pm 10\%$ 이내’로 설정할 수 있으나 평가항목에 따라 타당한 기준을 설정하실 수 있습니다. 예로, 시험방법의 수치로 나타낼 수 없는 “정상” 등의 항목은 예로서 “대조약과 동일” 기준설정을 하여야 할 것으로 사료됩니다. 따라서, 해당 항목이 제품 품질에 미치는 영향 및 시험방법의 정확성 등을 종합적으로 고려하여 별도의 기준설정이 타당함을 근거자료와 함께 과학적으로 설명할 수 있는 경우에는 “대조약 결과의 $\pm 10\%$ 이내”가 아닌 방식으로 동등성을 평가할 수 있습니다. 필요한 경우 성분별 생동성시험 가이드라인(민원인안내서)을 참고하실 수 있습니다.

13. 점도 시험법과 동등성 판정기준

점도 시험방법과 동등성 판정기준을 어떻게 설정해야 하는지요?

- ☞ 일반적으로 예비시험을 통해 뉴턴 또는 비뉴턴 유체임을 확인한 후 제제 특성에 따른 측정방법 및 기준을 적용하여야 합니다(다만, 해당제제가 저점도(100cP 미만)임을 입증할 수 있는 경우(제제개발자료 또는 문헌자료 등)에는 예비시험을 생략할 수 있다).

비뉴턴이 확인되어 제2법으로 점도를 측정하는 경우에는 다양한 전단속도(예, 0.01 ~ 1000/s)에서의 점도프로파일을 확인할 수 있도록 하고, 점안주사제의 경우에는 임상적용환경을 고려하여 다양한 전단속도(예, 0.001 ~ 1000/s)에서의 점도프로파일을 확인하여야 합니다. 각 제형 별 측정방법과 평가기준은 아래의 표를 참고하시기 바랍니다.

제형		구분	측정방법(측정범위)	평가기준
주사제	저점도(100cP미만)	×	KP 제1법 또는 제2법	±10% 또는 ±10cP이내
	맑은주사제(IV)			
	맑은주사제(IM), 점조성 있는 관절강 주사, 점조성 있는 점안주사제	뉴턴	KP 제1법 또는 제2법	±10%
		비뉴턴	제2법(0.001 ~ 1000/s)	±10%
점안제	저점도(100cP미만)	×	KP 제1법 또는 제2법	±10% 또는 ±10cP이내
	현탁성, 고점도	뉴턴	KP 제1법 또는 제2법	±10%
		비뉴턴	제2법(0.01 ~ 1000/s)	±10%
경구용 액제	저점도(100cP미만)	×	KP 제1법 또는 제2법	±10% 또는 ±10cP이내
	고점도	뉴턴	KP 제1법 또는 제2법	±10%
		비뉴턴	제2법(0.01 ~ 1000/s)	±10%

* 평가기준은 대조약과의 ±10%로 정하되, 별도의 평가기준을 정하는 경우 타당한 설정 근거를 제시

저점도(예, 100cP 미만) 액제에서도 다양한 전단속도(예, 0.01 ~ 1000/s)에서의 점도 측정 결과를 제출해야 하나요?

- ☞ 안전성·유효성에 영향을 주지않는 경우, 저점도 액제가 예비시험 등을 통해 점도가 낮음(예, 100cP 미만)이 확인될 때 KP 제1법 또는 제2법으로 점도를 측정할 수 있습니다.

점도프로파일(0.01 ~ 1000/s 전단속도) 동등성 평가 시 특정 전단속도(예, 0.01, 0.1, 1.0, 10, 100 및 1000/s 등)에서 평가하는 것이 인정 가능한가요?

- ☞ 전단속도 0.01 ~ 1000/s 범위에서 점도프로파일을 확인할 수 있는 충분한 시점(예, 30 ~ 50 point 등)에서 측정하여 전시점에서 대조약과 동등성 평가를 하는 것이 바람직합니다.

14. 시험성적 등 근거자료

품질관리성적서 및 그의 시험기초 자료는 제출해야 하는지요?

- ☞ 시험약의 품질관리성적서는 제출하여야 하며, 시험항목에 대한 시험기초 자료는 반드시 제출할 필요는 없습니다. 대조약의 품질관리성적서의 경우는 성상 및 함량 또는 역가시험 이외의 시험항목에 대해 면제 가능합니다.

15. 시험기관

시험장비가 없는 경우 외부 기관에 일부 시험항목을 의뢰할 수 있는지요?

- ☞ 가능합니다. 이화학적동등성시험은 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제5조제4항에 따라 의약품 제조(수입)업소 또는 이 시험에 필요한 시설·장비 등을 갖춘 곳에서 실시하여야 하고, 시험에 사용되는 기기는 모든 작업기록을 유지·보존할 수 있는 제어 시스템을 갖추어야 합니다.

“이화학적동등성시험 가이드라인 (민원인 안내서)”

발행일 2024년 4월 일

발행인 박 윤 주

편집위원장 김 영 립

편집위원 (의약품심사부 약효동등성과)

홍정희, 이경신, 변정아, 안충열, 최미섭, 이은선, 신보람,
김숙진, 윤은주, 정세희, 김나리, 나금경, 백지영, 이하나,
한희선, 윤한나, 이주현, 강진아, 전민혜, 박인혜, 김지선,
이한나, 김산하, 유정은, 한초연, 최유정

도움주신분 의약품심사소통단(CHORUS) 동등성 심사 분과

발행처 식품의약품안전평가원 의약품심사부 약효동등성과
