

의약품동등성시험기준

- 식품의약품안전청 고시 제2000- 26호(2000. 6.27, 제정)
- 식품의약품안전청 고시 제2001- 13호(2001. 3. 9, 개정)
- 식품의약품안전청 고시 제2001- 19호(2001. 3.29, 개정)
- 식품의약품안전청 고시 제2001- 49호(2001. 8.16, 개정)
- 식품의약품안전청 고시 제2001- 71호(2001.11.23, 개정)
- 식품의약품안전청 고시 제2002- 19호(2002. 4. 9, 개정)
- 식품의약품안전청 고시 제2002- 40호(2002. 7.27, 개정)
- 식품의약품안전청 고시 제2002- 61호(2002.11.22, 개정)
- 식품의약품안전청 고시 제2005- 64호(2005.11. 8, 개정)
- 식품의약품안전청 고시 제2007- 23호(2007. 4.27, 개정)
- 식품의약품안전청 고시 제2009-111호(2009. 8.24, 개정)
- 식품의약품안전청 고시 제2009-206호(2009.12.22, 개정)
- 식품의약품안전청 고시 제2010- 44호(2010. 6.14, 개정)
- 식품의약품안전청 고시 제2010- 88호(2010.12. 3, 개정)
- 식품의약품안전청 고시 제2011- 57호(2011. 9.29, 개정)
- 식품의약품안전청 고시 제2012-103호(2012. 9.26, 개정)
- 식품의약품안전청 고시 제2012-129호(2012.12.27, 개정)
- 식품의약품안전처 고시 제2013-115호(2013. 4. 5, 개정)
- 식품의약품안전처 고시 제2013-201호(2013. 7.31, 개정)
- 식품의약품안전처 고시 제2013-237호(2013.11.25, 개정)
- 식품의약품안전처 고시 제2014- 55호(2014. 2.12, 개정)
- 식품의약품안전처 고시 제2014-150호(2014. 9. 2, 개정)
- 식품의약품안전처 고시 제2014-188호(2014.11.24., 개정)
- 식품의약품안전처 고시 제2016-135호(2016.12. 8, 개정)
- 식품의약품안전처 고시 제2017- 28호(2017. 4.19, 개정)
- 식품의약품안전처 고시 제2018- 29호(2018. 4.18, 개정)
- 식품의약품안전처 고시 제2019-141호(2019.12.30, 개정)
- 식품의약품안전처 고시 제2020- 91호(2020. 9.22, 개정)
- 식품의약품안전처 고시 제2021- 91호(2021. 11.11, 개정)
- 식품의약품안전처 고시 제2023- 283호(2023. 6.9, 개정)

제1장 총 칙

제1조(목적) 이 고시는 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항, 제5조제2항 및 「마약류관리에 관한 법률」 제57조에 따라 의약품동등성 시험 대상품목(향정신성의약품을 포함한다)의 범위, 시험방법, 판정기준 등에 관한 세부사항을 정함으로써 의약품 관리에 적정을 기함을 목적으로 한다.

제2조(정의) 이 고시에서 사용되는 용어의 뜻은 다음과 같다.

1. “의약품동등성시험”이란 그 주성분 · 함량 및 제형이 동일한 두 제제에 대한 의약품동등성을 입증하기 위해 실시하는 생물학적동등성시험, 비교용출시험, 비교붕해등 기타시험의 생체내 · 외 시험을 말한다.
2. “시험약”이란 제1호에 의한 시험대상이 되는 의약품으로서 대조약과 그 주성분(염류·이성체 포함) · 함량 및 투여경로가 동일한 의약품을 말한다.
3. “대조약”이란 시험약의 비교대상이 되는 의약품으로서, 이미 제조(수입)품목 허가되어 안전성 · 유효성이 확립되었거나 식품의약품안전처장이 대조약으로 타당성을 인정한 품목을 말한다.
4. 삭제 <2012.9.26>
5. “생체이용률”이란 주성분 또는 그 활성대사체가 제제로부터 전신순환혈로 흡수되는 속도와 양의 비율을 말한다.
6. “제제”란 유효성분을 함유한 정제, 캡슐제, 좌제 등 실제로 투여되는 최종제품을 말한다.

7. “시험대상”이란 시험약 및 대조약의 투약대상이 되는 사람(이하 “시험대상자”라 한다) 또는 동물을 말한다.
8. “시험계획서”란 시험의 목적, 시험대상 및 시험방법 등을 정한 계획서를 말한다.
9. “생동성시험결과보고서”란 생물학적동등성시험에서 얻어진 결과를 통합 기술한 것을 말한다.
10. “치료영역이 좁은 성분”이란 별표 1에 해당되거나 50% 치사량(LD50)이 50% 유효량(ED50)의 2배 미만 또는 최소독성혈중농도(MTC)가 최소유효혈중농도(MEC)의 2배 미만이거나 용량 또는 농도의 작은 차이가 다른 약물과 비교하여 상대적으로 심각한 치료실패 및 부작용을 나타내게 되는 성분을 말한다.
11. “비교용출시험”이란 의약품동등성시험으로서 제3장에 의한 시험을 말한다.
12. “비교붕해시험”이란 의약품동등성시험으로서 제4장에 의한 시험을 말한다.
13. “이화학적동등성시험”이란 의약품동등성시험으로서 제5장에 따른 시험을 말한다.
14. “원개발사의 품목”이란 국내 또는 해외에서 최초 개발된 제품으로서, 그 품질, 안전성 및 유효성이 시판 전 연구 및 시판 후 모니터링 체계로 잘 평가되고 문서화되어 있는 품목 또는 이에 준하는 품목

제3조(적용범위) ① 이 고시에 의한 의약품동등성시험 적용범위는 다음과 같다.

1. 전문의약품

2. 일반의약품 단일제 중 정제·캡슐제·좌제

3. <삭 제>

4. 제1호 및 제2호에 해당하는 의약품의 허가(신고)사항 중 다음 각 목의 사항을 변경하고자 하는 경우

가. 원료약품 및 분량(별표 2의 기준에 의한다)

나. 완제의약품 제조방법(별표 3의 기준에 의한다)

다. 완제의약품 제조소(별표 4의 기준에 의한다)

라. 가목 내지 다목 중 2개 이상의 사항을 변경하는 경우에는 해당하는 기준 중 가장 엄격한 기준을 적용한다.

② <삭 제>

③ 제1항에도 불구하고 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 경우 의약품동등성시험을 실시하지 아니한다.

1. <삭 제>

2. 「약사법」 제23조제4항제6호 및 같은 법 시행규칙 제15조 제6호에 해당하는 품목

제3조의2(대조약 선정기준 등) ① 대조약은 주성분의 종류 및 그 함량과 제형·투여경로가 동일하게 허가(신고)된 품목 중 다음 각 호의 순서로

선정한다.

1. 제조(수입)품목의 허가를 받은 전문의약품으로 약사법 제2조에서 정하고 있는 신약
2. 원개발사의 품목(R&D Focus, Pharma Project 등 공신력있는 자료를 통해 이를 입증한 경우에 한하며, 여러 품목인 경우 이들 품목 중 허가일자가 빠른 것으로 한다.)
3. 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제2조제8호에 따른 자료제출의약품으로 국내 최초허가 품목
4. 제1호 또는 제2호에 해당하는 품목을 대조약으로 하여 생물학적동등성시험을 실시한 품목(여러 품목인 경우에는 다음 각 목에 따라 정한다)
 - 가. 「국민건강보험법」 제47조에 따라 요양기관이 직전년도 건강보험심사평가원에 제출한 해당 품목에 대한 요양급여비용의 심사청구수량이 가장 많은 품목
 - 나. 가목에 따라 해당 품목에 대한 심사청구 수량이 없는 경우에는 허가·신고일자가 빠른 해당 품목
5. 국내 최초허가 품목(품목취소 또는 취하된 경우에는 국내 최초허가 품목과 유효성분의 종류 및 투여경로가 동일한 품목 중 다음 각 목에 따라 정한다.)
 - 가. 「국민건강보험법」 제47조에 따라 요양기관이 직전년도 건강보험심사평가원에 제출한 해당 품목에 대한 요양급여비용의 심사청구수량이 가장 많은 품목
 - 나. 가목에 따라 해당 품목에 대한 심사청구 수량이 없는 경우에는 허가·신고일자가 빠른 해당 품목

6. 서방성제제의 경우 비교용출시험결과로 제제학적 차이(예 : 방출시스템)를 입증하는 경우
 7. 의약품동등성시험자료를 작성하고자 하는 자가 함량과 제형이 같은 품목이 생산·수입중단등의 사유로 구할 수 없음을 입증하고 생체이용률 자료를 검토하여 적합한 품목
 8. 용법·용량의 타당성이 인정(예:1회 100mg~200mg)되고 정수배로 의약품동등성시험을 실시[예: 대조약 200mg (1캡슐)과 시험약 100mg(2캡슐)]하여 적합한 품목
- ② 이미 허가(신고)된 품목 중 주성분의 종류 및 그 함량과 제형·투여경로가 동일한 품목이 없는 경우는 허가(신고수리)와 동시에 당해 품목이 대조약으로 선정된 것으로 본다.
- ③ 제1항 및 제2항 규정에 의하여 대조약으로 이미 선정된 품목이 품목취소 또는 취하된 경우 품목취소 또는 취하수리와 동시에 대조약 선정이 취소된 것으로 본다. 또한, 의약품동등성시험을 실시하고자 하는 자가 제조·수입중단 등의 사유로 이미 선정된 대조약을 구할 수 없음을 입증하는 경우에도 대조약을 취소한다.
- ④ 제1항 규정에도 불구하고 제3조제1항제4호 각목에 따라 이미 허가(신고)된 의약품의 허가사항을 변경하고자 하는 경우에는 변경 이전 허가사항에 따라 제조(수입)된 의약품을 대조약으로 할 수 있다. 다만, 다음 각호의 어느 하나에 해당하는 경우에는 제1항에 따른 의약품을 대조약으로 한다.

1. 의약품 품목허가(신고)사항 변경허가(신고) 신청 당시 변경 이전 허가 사항에 따라 제조(수입)된 품목이 없거나 유효기간이 경과한 경우
 2. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항제3호에 따라 허가받은 의약품의 변경 수준이 생물학적동등성시험을 실시해야 하는 경우
- ⑤ 식품의약품안전처장은 제1항부터 제3항 규정에 의해 선정된 대조약을 인터넷 홈페이지를 통하여 공고한다.

제4조(시험약의 선정) 시험약은 최종 완제품으로 다음 각호에 적합하여야 한다.

1. 해당약품이 제조·수입허가(신고)되어 시판될 때와 동일한 원료, 동일한 처방 및 동일한 조건으로 제조한 것으로서 품질 및 함량 등이 자사시험기준에 적합하여야 한다.
2. 시험약의 생산규모는 최소 100,000단위 이상으로 한다. 다만, 생산규모를 100,000단위 보다 적게 생산할만한 타당한 사유가 있는 경우에는 최종완제품 생산배치로 한다.
3. 자사시험기준에 따라 시험한 시험약의 함량 또는 역가는 대조약 표시량(100%)과의 차이가 5% 이내이거나 시험약과 대조약의 함량 또는 역가 차이가 5% 이내인 것을 사용한다(다만, 비교봉해시험약은 제외한다).
4. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 별표 1 의약품 제조 및 품질관리기준에 적합하게 제조 또는 별표 4 의약품 임상시험 관리기준 제8호 하목에 적합한 것이어야 하고, 자사시험기준 결과 및 시험방법 자료

를 첨부하여야 한다.

제5조(의약품동등성시험의 실시 등) ① 이 고시 및 약사법 제34조에 따라 승인받은 계획서(생물학적동등성시험에 한함)와 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 별표 4 의약품 임상시험 관리기준에 따라 시험약과 대조약에 대하여 의약품동등성시험을 실시하고, 제18조, 제20조, 제25조 및 제29조에 따른 결과보고서를 작성하여 식품의약품안전처장에게 제출하여야 한다.

② 제3조의2 규정에 의하여 대조약으로 선정되었거나 선정되고자 하는 품목의 경우에는 이 고시에 따라 용출시험 또는 봉해시험을 실시하고 제20조 및 제25조에 따른 결과보고서를 식품의약품안전처장에게 제출하여야 한다. 다만, 시험조건은 기준 및 시험방법에 설정되어 있는 용출조건으로 시험할 수 있다.

③ 제2항에도 불구하고 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」(식품의약품안전처 고시) 제4조제5항에 따라 품목허가신청·신고시 이미 의약품동등성시험자료를 제출한 경우는 결과보고서 제출을 생략할 수 있다.

④ 의약품동등성시험은 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 한다.

제6조(평가) ① 식품의약품안전처장은 제5조제1항 규정에 의하여 실시한

의약품동등성시험결과에 대하여 제17조, 제21조, 제24조 및 제28조에 따라 생물학적동등성시험, 비교용출시험, 비교붕해시험 및 이화학적동등성시험의 동등성을 평가한다.

② 식품의약품안전처장은 의약품동등성시험결과를 평가함에 있어 중앙약사심의위원회의 자문을 받을 수 있다.

제2장 생물학적동등성시험

제7조(생물학적동등성시험의 제외대상) ① 다음 각 호에 해당하는 의약품은 생물학적동등성시험에서 제외하는 것을 원칙으로 한다.

1. 시럽제, 엘릭서제, 톨크제 등 경구용 액제(유제 및 현탁제 등은 제외) 및 외용액제로서 주성분의 종류 및 농도가 이미 허가(신고)된 사항과 동일하고 첨가제가 주성분의 흡수에 영향을 미치지 않는 제제
2. 주사제, 점안제, 점이제로서 원료약품의 종류 및 농도가 이미 허가(신고)된 사항과 동일한 제제. 다만 다음의 첨가제는 이미 허가(신고)된 사항과 다를 수 있으나 유효성분의 작용에 영향을 미치지 않음을 입증하여야 한다.
 - 가. 주사제의 경우 보존제, 완충제, 항산화제, pH 조절제(다만, 이미 허가·신고된 바 있는 주사제에 사용된 pH 조절제에 한하며 이 경우 첨부분서 등을 통해 그 첨가제의 종류가 이미 허가·신고된 의약품의 첨가제와 같다는 것을 입증하여야 한다.)

- 나. 점안제 및 점이제의 경우 보존제, 완충제, 등장화제, 점도조절제
3. 전신작용을 기대하지 않고 국소요법만을 목적으로 하는 외용 제제
 4. 유효성분을 기체나 증기 등의 흡입제로 투여하는 것으로서 국소요법만을 목적으로 하는 제제
 5. 수액제, 혈액증량제 및 인공관류액 제제
 6. 소화효소 제제
 7. 혈액 제제
 8. 생약(한약) 제제
 9. 백신 제제
 10. 유산균 제제

② 동일 제조업자가 생물학적동등성을 입증한 경구용 고형제제와 제형, 주성분의 종류 및 제조방법이 동일하고 주성분과 첨가제의 조성비가 유사하나 주성분의 함량이 다른 품목(이하 이 항에서 “함량이 다른 품목”이라 한다)의 동등성을 입증하려는 경우 별표 2의2에 따라 비교용출시험 자료로 갈음할 수 있다. 다만, 이미 생물학적동등성은 함량이 다른 품목 중 고함량 제제로 입증하여야 하나, 이미 허가된 치료 용량 범위내에서 유효성분의 선형 소실 약물동태(linear elimination kinetics)가 입증되고 주성분의 특성을 고려할 때 제제의 안전성이 인정되는 경우에 한하여 함량이 다른 품목 중 저함량 제제로 생물학적동등성을 입증할 수 있다.

③ 경구용 고형제 또는 현탁제가 별표 5의 기준에 적합함을 입증하는 경우 생물학적동등성시험을 면제한다. 다만, 치료영역이 좁은 성분, 서방

성제제 등 제형의 특수성이 인정되는 제제 및 설하정, 박칼정 등과 같이 구강에서 흡수되는 제제 및 물과 함께 복용하지 않는 구강붕해정은 제외한다.

④ 식품의약품안전처장은 별표 5 기준에 의한 검토결과 용해도 또는 투과도가 높다고 인정되는 성분을 공고할 수 있다.

제8조 삭제 <2012.9.26>

제9조(시험대상군의 선정) 시험대상군은 건강한 성인지원자를 시험대상자로 하여 구성하는 것을 원칙으로 한다. 다만, 다음 각 호의 어느 하나에 해당하여 식품의약품안전처장이 인정한 경우에는 환자로 시험대상을 적절히 바꿀 수 있다. 이 경우 시험대상을 변경한 사유 및 이를 뒷받침하는 객관적이고 과학적인 근거자료를 제출하여야 한다.

1. 적절한 환자를 대상으로 시험하는 것이 더욱 타당하다고 인정된 경우
2. 항악성 종양제 등 시험대상자의 윤리적 문제 또는 안전에 문제가 있는 경우

제10조(시험대상자의 선정기준) 생물학적동등성시험의 공고를 통하여 모집된 시험대상자 중, 다음 각 호에 해당하는 건강한 성인을 원칙으로 하되, 시험의 목적에 따라 연령 및 건강상태 등을 고려하여 동 시험에 적합하다고 담당의사가 확인한 자를 시험대상자로 선정할 수 있으며, 이

경우 담당의사의 건강소견을 증례기록서에 포함시켜야 한다.

1. 건강진단시 연령이 만19세 이상 성인인 자
2. 선천성 또는 만성질환이 없고 내과적인 진찰결과(필요한 경우 뇌파, 심전도, 흉부 및 위 내시경 또는 위장 방사선 검사) 병적증상 또는 소견이 없는 자
3. 담당 의사가 의약품의 특성에 따라 설정·실시한 혈액병리검사, 혈액 화학검사, 뇨검사 등 임상병리검사 결과 시험대상자로 적합하다고 판정된 자
4. 여성시험대상자의 경우 건강진단시 비임신 사실이 확인된 자

제11조(시험대상자의 제외기준) 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 자는 시험대상자에서 제외한다.

1. 시험개시전 1개월 이내 바르비탈류 약물 등의 약물대사효소 유도 및 억제약물의 복용한 자
- 1의 2. 과도한 음주를 한 자
2. 시험개시전 10일 이내 시험에 지장을 줄 우려가 있는 약물복용자
3. 담당의사가 생동성시험에 적합하지 않다고 판단한 자
4. 당해 시험 실시전 6개월 이내에 생동성시험 또는 기타 임상시험에 참여한 경험이 있는 자

제12조(시험대상자의 관리) ① 생물학적동등성시험계획서에 따라 자발적으

로 동의서를 작성한 시험대상자의 음식물과 음료의 섭취는 주의깊게 조절되어야 하며, 투약전 10시간동안 절식하여야 한다.

② 투약 전후 1시간 동안은 시험대상자의 물 섭취를 제한한다.

③ 시험대상자는 투약후 적어도 2시간까지는 누워있어서는 안되며 위장관계 혈류 및 운동성에 미치는 영향을 최소화하기 위하여 자세와 행동을 유사하게 유지시켜야 한다.

제13조(시험예수) 시험예수는 적절한 통계 처리가 가능한 예수로서 주성분의 종류 및 특성에 따라 적절히 가감하며, 최소 총 12명 이상을 원칙으로 한다.

제14조(생물학적동등성시험방법) ① 「약사법」 제34조에 따라 식품의약품안전처장이 승인 또는 변경승인한 임상시험 (변경)계획서 대로 안전하고 과학적인 방법으로 다음 시험을 실시한다.

② 원칙적으로 주성분 또는 활성대사체의 혈중농도를 측정하여 생체이용률을 산출하는 생체 내 시험으로 실시한다. 시험대상을 무작위 배열한 후, 2×2 교차시험으로 공복상태에서 시험약과 대조약을 동일 투약일에 1회 투약함을 원칙으로 하고, 제15조제2항제4호에 따른 휴약기간을 둔다. 다만, 요중 배설량 측정시험 또는 다른 시험디자인(예, 투여일이 상이한 경우 등) 경우 시험의 타당성 있는 근거를 제시하여야 한다.

③ 장용성 및 서방성 제제는 제1항에 의한 공복 시험 외에 식후 시험을

추가로 실시하여야 한다. 식후 시험은 시험대상을 무작위 배열한 후, 2×2 교차시험으로 고지방 식사(900Kcal 이상, 지방 35% 이상)를 섭취하고 시험약과 대조약을 1회 투약함을 원칙으로 한다.

제15조 (생물학적동등성시험실시) ① 비교용출시험은 생물학적동등성시험 대상 생산로트와 동일한 시험약과 대조약에 대하여 실시하며, 의약품에 따라 적절한 방법(이 고시에 수재된 방법, 자사의 기준 및 시험방법)을 선정한다. 다만, 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제24조제2항제15호의 단서 규정에 해당되는 경우는 비교용출시험을 실시하지 아니할 수 있다.

② 생물학적동등성시험

1. 투약량

가. 임상상용량을 1회 투약하는 것을 원칙으로 한다. 다만, 시험가능한 분석방법이 검출한계가 높아 1회 투약량으로 분석 상 문제가 있는 경우, 원칙적으로 1일 최대허용량 범위 내에서 투약할 수 있다.

나. 다음 경우에는 약제를 반복투약하여 정상상태(steady state) 농도에 도달시켜 시험할 수 있다.

(1) 흡수량의 차이는 없으나 흡수속도에 차이가 있는 경우

(2) 개인에 따라 생체이용률의 차이가 큰 경우

(3) 서방성 제제인 경우

2. 투약방법

가. 1회 투약

- (1) 투약은 원칙적으로 투약 전 최소 10시간 이상, 투약 후 최소 4시간 이상 공복상태에서 실시하여야 하며, 과학적인 근거나 특별한 목적이 있는 경우에는, 식사 후에 의약품을 투약할 수 있다. 이 경우 모든 시험대상자의 투약직전 식사는 가능한 한 동일하여야 하고 의약품은 식후 30분에 투약한다.
- (2) 장용성 및 서방성 제제의 식후 시험에서는 최소 10시간 이상 공복상태에서 동일한 고지방 식사를 20분 이내에 섭취하고, 식사 시작 30분 후에 투약한다.
- (3) 의약품의 복용은 100~200 mL의 일정량의 물(일반적으로 150 mL)로 한다.

나. 반복투약의 경우 첫 번째 투약은 원칙적으로 공복상태에서 실시하며, 이후 투약은 동일간격으로 식간에 투약하여 충분히 정상상태에 도달할 수 있도록 한다.

3. 혈액 또는 뇨중의 의약품 주성분 또는 그 활성대사체 분석을 위한 검체의 채취는 생체이용률의 평가에 필요한 파라메타를 모두 산출할 수 있도록 충분한 빈도로 적절한 시점에서 하여야 한다. 또한, 시험약과 대조약의 검체채취 빈도 및 시간은 동일해야 하며, 신속한 약효 발현이 요구되는 제제 및 서방성제제 등 특수한 흡수특성을 가진 제제의 검체채취 빈도 및 시간은 대조약의 약물동태학자료 등 확실한 과학적 근거에 의하여 설정되어야 한다.

가. 혈액채취

- (1) 채혈은 소실반감기의 3배 이상 또는 일정시간까지의 혈중농도-시간 곡선하면적(AUC_t)이 무한시간까지의 혈중농도-시간곡선하면적(AUC_{∞})의 최소 80%이상에 해당되는 충분한 시간동안 실시하여야 한다. 다만, 반감기가 길고 분포와 청소율의 시험대상자 내 변동이 적은 약물의 경우 72시간까지 채혈할 수 있다.
- (2) 채혈횟수는 원칙적으로 12회 이상으로 하며, 최고혈중농도 도달 전에 적어도 2회 이상 채혈하되, 채혈기간 및 최고혈중농도 도달시간 등에 따라 채혈횟수를 조절할 수 있다.
- (3) 제제를 반복투약하여 정상상태의 혈중농도-시간곡선에 의하여 시험약과 대조약을 비교할 때에는 최고혈중농도($C_{ss,max}$)와 최저혈중농도($C_{ss,min}$)를 확인할 수 있는 충분한 빈도로 채혈해야 한다.

나. 뇨채취

- (1) 채뇨는 채혈의 경우에 준한다.
 - (2) 채뇨 시 시험대상자에게 요를 방광에서 완전히 배설하도록 주지시켜야 하며, 채혈과 채뇨를 동시에 실시할 경우에는 각 채혈시점이 채뇨간격의 중간에 올 수 있도록 한다.
 - (3) 제제를 반복투약하여 정상상태에서의 뇨중 누적배설량-시간곡선에 의해 시험약과 대조약을 비교할 때에는 뇨중 배설량과 속도를 추정할 수 있도록 충분한 빈도로 채뇨해야 한다.
4. 휴약기간은 전회에 투여된 주성분이 모두 체외로 배설될 수 있는 총

분한 기간으로 투약 후부터 유효성분 반감기의 최소한 5배 이상 기간으로 설정하여야 한다.

5. 분석대상 및 방법

가. 분석대상은 혈액 또는 요중의 유효성분 또는 이들과 비례관계가 인정된 활성대사체로 하고, 복합제의 경우 원칙적으로 유효성분 전체에 대하여 실시한다.

나. 분석방법은 분석대상 성분의 실제 농도를 정확하게 측정할 수 있는 특이성, 직선성, 정확성, 정밀성 및 충분한 감도 등이 확인된 시험방법이어야 한다.

6. 기기, 재료, 시약

가. <삭 제>

나. 화학물질, 시약 및 용액은 식별이 용이하도록 관리하여야 한다.

7. 분석검체의 관리

가. 분석검체의 수령날짜, 수령한 수량과 시험에 이용된 수량은 기록하고 그 기록은 보관하여야 한다.

나. 분석검체의 취급, 보관 절차가 확립되어 있어야 한다.

다. 보관용기에는 식별에 필요한 정보가 기재되어 있어야 한다.

제16조(추가시험) 제13조의 시험예수로 생물학적동등성 입증에 안되는 경우에는 1회에 한하여 추가시험을 실시할 수 있으며, 그 결과는 선행된 결과와 총괄해서 최종 분석되어야 한다. 다만, 제17조의 평가에 이용되

기 위해서는 다음 각 호의 사항 모두를 만족하여야 한다.

1. 본 시험과 동일한 시험계획서에 따라 시험
2. 최소 12명 이상
3. 본시험과의 일관성(Consistency)을 통계적으로 입증(유의수준 0.05이하) 하기 위하여 다음 각 목의 1을 만족하여야 한다. 단, 통계적으로 타당성 있는 다른 방법으로 일관성을 검정할 수도 있다.
 - 가. 본 시험과 추가시험의 잔차제곱평균의 비(두 개 중 작은 값을 분모로 취함)의 값이 대응되는 자유도를 갖는 F-분포의 상위 5%값보다 작아야 한다.
 - 나. 본 시험과 추가시험 간의 제제효과의 교호작용(interaction)이 유의수준 0.05에서 존재하지 않아야 한다.
4. 추가시험 실시 여부를 시험계획서에 명기

제17조(평가) ① 식품의약품안전처장의 승인을 받은 생물학적동등성시험계획서에 따라 실시한 시험을 평가한다.

② 비교평가항목은 검체가 혈액인 경우, 1회 투약 시 AUC_t , C_{max} , 반복 투약 시 AUC_τ , $C_{ss,max}$ 로 한다. 최고혈중농도 도달시간(T_{max}) 및 비교용출시험에 의한 용출양상은 참고평가항목으로 한다. 다만, 니트로글리세린 설하정과 같이 신속한 약효를 나타내는 제제 등은 T_{max} 를 비교평가항목으로 추가한다. 이 경우, C_{max} 와 T_{max} 는 실측치이며, AUC는 사다리꼴 공식으로 산출한 수치로 한다. 요를 채취한 경우에는, AUC_t , AUC_τ ,

C_{\max} 대신 A_{et} , $A_{e\tau}$, U_{\max} 를 이용한다.

주) AUC : 혈중농도-시간곡선하면적

AUC_t : 투약시간부터 최종 혈중농도 정량 시간 t 까지의 혈중농도-시간곡선하면적

AUC_{∞} : 투약시간부터 무한시간까지의 혈중농도-시간곡선하면적 (AU

$$C_{\infty} = AUC_t + C_t/\lambda Z)$$

C_t : 최종정량농도

λZ : 말단 소실 속도 정수

AUC_t/AUC_{∞} : AUC_t 의 AUC_{∞} 에 대한 비

$t_{1/2\beta}$: 말단 소실 반감기

AUC_{τ} : 정상상태의 투여간격 τ 중의 혈중농도-시간곡선하면적

C_{\max} : 최고혈중농도

$C_{ss,\max}$: 정상상태의 최고혈중농도

$C_{ss,\min}$: 정상상태의 최저혈중농도

T_{\max} : 최고혈중농도 도달시간

U_{\max} : 최대노중배설속도

A_{et} : 최종 채뇨시간 t 까지의 노중누적배설량

$A_{e\tau}$: 정상상태의 투여간격 τ 중의 노중누적배설량

③ T_{\max} 를 제외한 대조약과 시험약의 비교평가항목치를 로그변환하여 통계처리 하였을 때, 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 80.00 ~ 125.00% 이내이어야 한다. 단서 삭제 <2020.9.22>

1. ~ 3. 삭제 <2020.9.22>

④ 제3항에도 불구하고 3기 또는 4기 반복교차시험 결과 대조약 Cmax의 피험자 개체 내 변동계수[주1]가 30% 이상인 경우, 다음 각 호를 모두 만족하는 경우에 동등으로 판정한다. 단, 이 고시 제2조제10호에 해당하는 성분은 제외한다.

1. AUCt는 로그변환하여 통계처리 하였을 때 대조약과 시험약의 비교 평가항목치의 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 80.00 ~ 125.00% 이내 이어야 한다.

2. Cmax는 로그변환하여 통계처리 하였을 때 대조약과 시험약의 비교 평가항목치의 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 80.00 ~ 125.00% 이내 이어야 하고, 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간은 다음의 식에 따라 계산되는 범위를 만족해야 한다. 다만, 변동계수 값이 50% 이상일 때에는 log 0.6984 에서 log 1.4319 이내이어야 한다.

<변동계수가 30%이상일 때 Cmax의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰 구간 범위>

$$[\text{상한치}, \text{하한치}] = \exp[\pm 0.760 \times (\text{로그변환된 대조약 Cmax값의 개체내 표준편차})]$$

예 :

변동계수(%)	90% 신뢰구간 (실측치의 비)
30	0.8000 ~ 1.2500
35	0.7723 ~ 1.2948
40	0.7462 ~ 1.3402
45	0.7215 ~ 1.3859
50	0.6984 ~ 1.4319

주 1. 개체 내 변동계수(%) = $100 \sqrt{\frac{\text{로그변환한 대조약 Cmax의 개체내 표준편차}^2}{\text{로그변환한 대조약 Cmax의 기하평균}^2} - 1}$

⑤ 제3항에도 불구하고 제2조제1항제10호에 따른 치료영역이 좁은 성분 중 별표 1 각주 3)에 해당하는 성분인 경우에는 다음 각 호를 만족하는 경우에 동등으로 판정한다.

1. AUCt는 대조약과 시험약의 비교평가항목치의 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 90.00 ~ 111.11% 이내이어야 한다.

2. Cmax는 대조약과 시험약의 비교평가항목치의 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 80.00 ~ 125.00% 이내이어야 한다.

⑥ 분산분석에 의한 검정은 원칙적으로 α (유의수준)=0.05에서 실시한다.

제18조(생물학적동등성시험 결과보고서 작성) 시험책임자는 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」(식품의약품안전처고시) 별표 3. 의약품 국제공통기술문서 작성방법 중 제5부 임상시험자료를 준용하여 생물학적동등성 시험결과보고서를 작성하여 시험의뢰자에게 제출하고, 시험의뢰자는 이를 식품의약품안전처장에게 제출하여야 한다.

1. ~ 24. <삭제>

제3장 비교용출시험

제19조(용출시험방법) 밸리데이션이 되어 있는 분석법으로 별표 5의2 비교용출시험 방법 또는 이와 동등이상의 용출시험 조건에서 각 대조약 및 시험약은 12개 이상의 검체에 대해 시험한다. 다만, 성분제제의 특성상 각 시험액에 대한 시험이 필요없다고 판단되는 경우에는 과학적 근거(예 :

물성관련 문헌·서적 등) 또는 예비시험결과(검체수 6개 이상)를 시험결과보고서에 첨부하여 제출하여야 한다.

1. · 2. <삭 제>

제20조(용출시험결과보고서 작성) 용출시험결과보고서에는 다음 각 호에 따라 그 내용을 작성하여야 한다.

1. 시험개요

가. 시험제목, 시험목적, 시험기간 및 시험결과의 요약

나. 제조(수입)관리자의 성명(위탁시험의 경우에는 이 시험에 참여한 자의 성명, 직책, 시험경력을 추가로 첨부한다)

다. 시험기관의 명칭, 소재지, 시험에 사용된 분석기기 및 주요설비 등 시설에 관한 사항

2. 시험방법

가. 시험조건의 일람표 : 장치, 교반속도, 시험액의 종류 및 조성과 양을 기재한다. 다만, 동 시험방법에 예시된 조건과 다른 특정 pH, rpm, 장치, 시험액의 양, 가용화제의 조성 및 선정사유, 검체의 채취 및 희석방법 등을 정한 이유를 기재한다.

나. 용출시험의 밸리데이션 자료 : 분석방법에 대한 특이성, 직선성, 정확성, 정밀성, 정량한계 등 밸리데이션 자료, 용출시험 조건 설정의 타당성, 함량 및 용출시험방법과 분석조건을 별도로 작성(다만, 기준 및 시험방법 설정방법은 면제할 수 있다).

3. 시험결과

가. 대조약과 시험약의 용출양상의 비교

- 1) 용출시험결과(각 용출시험조건에서 대조약과 시험약의 시간에 따른 용출률 측정치) 및 용출률종합표(별지 제1호 서식, 별지 제2호 서식)
- 2) 대조약과 시험약의 용출양상의 그래프

시험액마다 대조약과 시험약의 용출곡선(평균용출률 \pm 표준편차와 시간)을 1개의 그래프에 동시 작성(별지 제3호 서식)

나. 시험약 및 대조약의 제조업자 또는 수입자, 제품명, 제조번호, 생산 규모, 주성분의 함량(역가), 실측치(또는 역가) 및 동등성 판정 결과를 기재한 별지 제4호 서식. 단서 삭제 <2021.00.00>

4. 평가기준 및 시험결과에 대한 시험책임자 또는 제조(수입)관리자의 종합의견

5. 시험성적서 등 근거자료

가. 품질관리시험성적서(대조약은 함량 또는 역가시험에 한한다)

나. 시험약 제조에 사용한 주성분의 제조자·제조소(소분의 경우 벌크 제조소 및 소분포장작업소를 병기한다), 제조번호, 원료시험성적서

다. 시험약의 제조공정에 관한 상세자료(제조일자, 원료약품의 투입량, 기준량 등)

라. 기타 : 시험실시 년·월·일·시간이 기재되고 각 시험결과에 시험책임자 또는 제조(수입)관리자가 서명 또는 날인한 원본 1부

제21조(용출양상의 동등성 판정기준) ① 일반제제(장용성 및 서방성제제 제외)(별지 그림 1)는 다음 각 호에 따라 평가할 때 적합하면 시험약과 대조약의 용출은 동등한 것으로 판정한다.

1. 모든 용출시험 조건에 대하여 별표 6 유사성 인자와 용출양상의 동등성 판정기준에 따라 평가한다.
2. 적어도 하나의 용출시험 조건에서 별표 5의2 제1호가목의 시험시간 내에 대조약의 평균 용출률이 85%에 도달해야 한다.
3. 유사성 인자(f_2)와 용출률 비교시점은 별표 6에 따른다.

② 장용성 및 서방성 제제(별지 그림 2)는 다음 각 호에 따라 평가할 때 적합하면 시험약과 대조약의 용출은 동등한 것으로 판정한다.

1. 모든 용출시험 조건에 대하여 별표 6 유사성 인자와 용출양상의 동등성 판정기준에 따라 평가한다.
2. <삭제>
3. 유사성 인자(f_2)와 용출률 비교시점은 별표 6에 따른다.

③ <삭제>

제4장 비교붕해시험

제22조(비교붕해시험 실시대상) 비교용출시험이 제제의 특성상 불가능한 경우(예 : 효소제제, 유산균제제, 좌제)에는 비교붕해시험을 실시한다. 다만 예비시험결과 등 과학적인 근거에 의하여 불가능한 사유를 제출한다.

제23조(붕해시험방법) 대조약 및 시험약 검체 각 12개(좌제의 경우 6개)에 대하여 대한민국약전 붕해시험법, 식품의약품안전처장이 인정하는 공정서의 붕해시험법 또는 대조약의 기준 및 시험방법중 붕해시험법에 따라 시험하여 5분 간격으로 붕해된 갯수를 기재하며, 대조약과 시험약이 완전히 붕해될 때까지 시험한다.

제24조(붕해의 동등성 판정기준) 대조약 검체 12개(좌제의 경우 6개)가 완전히 붕해된 시간과 시험약 검체 12개(좌제의 경우 6개)가 완전히 붕해된 시간을 비교할 때 서로 5분 이내이면 동등하다고 판정한다.

[예 : 대조약이 25분에 12개(좌제의 경우 6개)가 검체의 잔류물이 없거나 분명하게 원형을 나타내지 않는 연질의 물질일 때 또는 불용성 철펜 또는 캡슐피막의 단편일 때 시험약이 20분이나 30분에 12개(좌제의 경우 6개)가 녹으면 동등]

제25조(붕해시험결과보고서의 작성) 붕해시험결과보고서에는 다음 각 호에 따라 그 내용을 작성하여야 한다.

1. 시험개요

가. 시험제목, 시험목적, 시험기간 및 시험결과의 요약

나. 제조(수입)관리자의 성명(위탁시험의 경우에는 이 시험에 참여한 자의 성명, 직책, 시험경력을 추가로 첨부한다)

다. 시험기관의 명칭, 소재지, 시험에 사용된 분석기기 및 주요설비 등 시

설에 관한 사항

2. 시험방법

가. 비교용출시험이 불가능한 경우 구체적인 사유와 근거자료

나. 시험방법

3. 시험결과

가. 시험약 및 대조약의 제조업자 또는 수입자, 제품명, 제조번호, 생산규모, 주성분의 함량(역가), 실측치(또는 역가) 및 동등성 판정 결과를 기재한 별지 제5호 서식

4. 평가기준 및 시험결과에 대한 시험책임자 또는 제조(수입)관리자의 종합의견

5. 시험성적서 등 근거자료

가. 품질관리시험성적서(대조약은 함량 또는 역가시험에 한한다)

나. 시험약 제조에 사용한 주성분의 제조자·제조소(소분의 경우 벌크 제조소 및 소분포장작업소를 병기한다), 제조번호, 원료시험성적서

다. 시험약의 제조공정에 관한 상세자료(제조일자, 원료약품의 투입량, 기준량 등)

라. 기타 : 시험실시 년·월·일·시간이 기재되고 각 시험결과에 시험책임자 또는 제조(수입)관리자가 서명 또는 날인한 원본 1부

제5장 이화학적동등성시험

제26조(이화학적동등성시험 실시대상) 「의약품의 품목허가·신고·심사 규

정」 제27조제3항제1호부터 제6호까지 또는 「한약(생약)제제 등의 품목 허가·신고에 관한 규정」 제26조제3항제1호부터 제6호까지에 해당하는 경우에는 이화학적동등성시험을 실시한다.

제27조(이화학적동등성시험 방법) 제제특성에 적합한 평가항목을 선정하고, 대한민국약전 또는 식품의약품안전처장이 인정하는 공정서에 수재된 시험 방법 또는 밸리데이션, 검정(verification) 및 교정(calibration)된 방법으로 시험한다.

제28조(이화학적동등성시험 판정기준) 대조약과 시험약의 물리·화학적 성질에 대한 시험 결과를 비교하고 해당 평가 항목이 제품의 품질, 안전성·유효성에 미치는 영향과 시험방법 등을 종합적으로 고려하여 타당하게 설정한 기준에 따라 평가할 수 있다.

제29조(이화학적동등성시험결과보고서 작성) 이화학적동등성시험 결과보고서에는 다음 각 호에 따른 사항을 기술하여야 한다.

1. 시험개요

가. 시험제목, 시험목적, 시험기간, 대조약 및 평가 항목의 선정 기준 및 시험결과의 요약

나. 제조(수입) 관리자의 성명(위탁시험의 경우에는 이 시험에 참여한 자의 성명, 직책, 시험경력을 추가로 첨부한다.)

다. 시험기관의 명칭, 소재지, 시험에 사용된 분석기기 및 주요설비 등 시설에 관한 사항

라. 필요시 신청품목의 개발경위에 대한 사항(개발 목적 등)을 포함한다.

2. 시험방법

가. 시험방법 설정의 사유

나. 구체적인 시험방법에 대한 정보

다. 시험방법의 타당성을 확인할 수 있는 자료(필요시 밸리데이션 결과 등)

3. 시험결과

가. 시험약 및 대조약의 제조업자 또는 수입자, 제품명, 제조번호, 생산 규모, 주성분의 함량(역가), 실측치 또는 역가

나. 평가기준

다. 시험결과 및 동등성 판정

라. 이화학적동등성시험 평가서(별지 제6호 서식)

4. 평가기준 및 시험결과에 대한 시험책임자 또는 제조(수입)관리자의 고찰 및 종합 의견

5. 시험성적서 등 근거자료

가. 품질관리시험성적서(대조약은 성상 및 함량 또는 역가시험에 한함)

나. 실제 수행된 시험방법을 확인할 수 있는 시험일지 및 시험 기초자료

다. 시험약의 제조에 사용한 주성분의 제조자, 제조소(소분의 경우 벌크 제조소 및 소분포장 작업소를 병기), 제조번호, 원료시험성적서

라. 시험약의 제조공정에 관한 상세자료(제조일자, 원료약품의 투입량, 기준량 등)

마. 시험실시 년, 월, 일, 시간이 기재되고 각 시험결과에 시험책임자 또

는 제조(수입) 관리자가 서명 또는 날인한 원본 1부

제6장 보칙

제30조(준용규정) 의약품동등성시험 실시와 관련하여 이 고시에서 정하지 아니한 사항은 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 별표 4 의약품 임상시험 관리기준에서 정하는 바에 따른다.

제31조(규제의 재검토) 식품의약품안전처장은 「행정규제기본법」에 따라 이 고시에 대하여 2014년 1월 1일을 기준으로 매 3년이 되는 시점(매 3년째의 12월 31일까지를 말한다)마다 그 타당성을 검토하여 개선 등의 조치를 하여야 한다.

제32조(재검토기한) 식품의약품안전처장은 「훈령·예규 등의 발령 및 관리에 관한 규정」에 따라 2014년 1월 1일을 기준으로 매 3년이 되는 시점(매 3년째의 12월 31일까지를 말한다)마다 관련 법령이나 현실 여건의 변화 등을 고려하여 이 고시의 폐지, 개정 등의 여부를 검토하여야 한다.

부칙 <제2010-88호, 2010.12.3>

제1조(시행일) 이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

제2조(경과조치) 이 고시 시행당시 종전의 의약품동등성시험관리규정에 따라 식품의약품안전청장 또는 지방식품의약품안전청장에게 제출된 의약품 제조판매·수입품목허가(변경포함)신청(신고)서 중 의약품동등성시험자료

의 심사는 종전의 고시에 따른다.

제3조(다른 고시의 개정) 이 고시 시행과 함께 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식품의약품안전청 고시) 일부를 다음과 같이 개정한다.

제4조제5항, 제21조제2항, 제25조제2항제3호다목, 제27조제3항, 제60조, 별표 1 주 4. 및 주 8. 가목 중 “「의약품동등성시험관리규정」”을 각각 “「의약품동등성시험기준」”으로 한다.

제4조(다른 고시와의 관계) 이 고시 시행 당시 다른 고시 등의 규정에서 종전의 의약품동등성시험 관리규정 및 생물학적동등성시험기준 또는 그 조항을 인용하고 있는 경우, 이 고시 중 그에 해당하는 규정이 있는 때에는 종전의 규정에 갈음하여 이 고시 또는 이 고시의 해당조항을 인용한 것으로 본다.

부칙<제2011-57호, 2011.9.29>

제1조(시행일) 이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

제2조(적용례) 이 고시는 고시 시행이후 최초로 식품의약품안전청장 또는 지방식품의약품안전청장에게 접수된 의약품 품목허가(신고) 신청서(변경을 포함한다)부터 적용한다.

부칙<제2012-103호, 2012.9.26> (생물학적 동등성시험 관리기준)

제1조(시행일) 이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

제2조부터 제3조까지 생략

제4조(다른 고시의 개정) ① 「의약품동등성시험기준」 (식품의약품안전청 고시 제2011-57호) 일부를 다음과 같이 개정한다.

제2조제1항제4호, 제5조제4항 단서 및 제8조를 삭제한다.

제15조제1항 단서 및 제18조제9호 중 “제8조제1항제8호”를 각각 “「약사법 시행규칙」 제31조의2제2항제9호”로 한다.

② 생략

부칙<제2012-129호, 2012.12.27> (대한민국약전)

제1조(시행일) ① 이 고시는 고시 후 1개월이 경과한 날부터 시행한다.

② 생략

제2조부터 제3조까지 생략

제4조(다른 고시의 개정) ①부터 ⑨까지 생략

⑩ 「의약품동등성시험기준」 (식품의약품안전청 고시 제2012-103호) 중 “대한약전”을 “대한민국약전”으로 한다.

⑪부터 ⑫까지 생략

제5조 생략

부칙<제2013-115호, 2013.4.5>

이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

부칙 <제2013-201호, 2013.7.31>

제1조(시행일) 이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

제2조(적용례) 이 고시는 이 고시 시행 후 최초로 식품의약품안전처장 또는 지방식품의약품안전청장에게 제출되는 의약품 제조판매·수입품목 허가·신고신청서(변경을 포함한다)부터 적용한다.

부칙 <제2013-237호, 2013.11.25>

이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

부칙 <제2014-55호, 2014.2.12>

제1조(시행일) 이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

부칙 <제2014-150호, 2014.9.2>

제1조(시행일) 이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

제2조(적용례) 제10조제1호, 제13조, 제15조제2항제2호가목(3)의 개정규정은 이 고시 시행 이후 접수되는 생물학적동등성시험계획서 또는 생물학적동등성시험 변경계획서에 따른 생물학적동등성시험부터 적용한다.

부칙 <제2014-188호, 2014.11.24>

제1조(시행일) ① 이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

② 제1항에도 불구하고 제5조제4항의 개정규정은 고시 후 1년이 경과한

날부터 시행한다.

제2조(적용례) 이 고시는 이 고시 시행 후 최초로 식품의약품안전처장 또는 지방식품의약품안전청장에게 제출되는 의약품 제조판매·수입품목 허가신청서·신고서(변경을 포함한다)부터 적용한다.

제3조(제조판매·수입 품목의 허가 및 신고 신청 시 제출자료에 관한 경과 조치) 이 고시 시행 당시 종전의 규정에 따라 이미 접수된 의약품 제조 판매·수입품목 허가신청서·신고서(변경을 포함한다)에 대하여는 종전의 규정을 적용한다.

부칙 <제2016-135호, 2016.12.8>

제1조(시행일) 이 고시는 고시한 날부터 시행한다. 다만, 제18조의 개정규정은 고시 후 6개월이 경과한 날부터 시행한다.

제2조(적용례) 이 고시는 이 고시 시행 후 최초로 식품의약품안전처장 또는 지방식품의약품안전청장에게 제출되는 의약품 제조판매·수입품목 허가신청서·신고서(변경을 포함한다)부터 적용한다.

제3조(경과조치) 이 고시 시행 당시 종전의 규정에 따라 이미 접수된 의약품 제조판매·수입품목 허가신청서·신고서(변경을 포함한다)에 대하여는 종전의 규정을 적용한다.

부칙 <제2017-28호, 2017.4.19>

이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

부칙 <제2018-29호, 2018.4.18>

제1조(시행일) 이 고시는 2018.10.29.부터 시행한다. 다만, 제2조제1항제13호, 제16조, 제17조, 별표5 제3호나목, 별표 5 제4호, 별표 5의 별첨 1, 별표 5의 별첨 2, 별표 5의 별첨 3, 별표 6의2의 개정규정은 고시한 날부터 시행한다.

제2조(적용례) 이 고시는 고시 시행 후 최초로 제조 또는 수입품목 허가·신고를 신청(변경을 포함한다)한 것부터 적용한다.

제3조(경과조치) 이 고시 시행 전에 종전의 규정에 따라 제조 또는 수입품목 허가·신고(변경을 포함한다)를 신청한 것은 종전 규정을 따른다.

부칙 <제2019-141호, 2019.12.30>

제1조(시행일) 이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

제2조(품목 허가·신고 및 임상시험계획서 승인에 관한 적용례) 이 고시는 고시 시행 후 최초로 제조 또는 수입품목 허가·신고를 신청(변경을 포함한다)하거나 임상시험계획서 승인(변경을 포함한다)을 신청한 것부터 적용한다.

제3조(품목 허가·신고 및 임상시험계획서 승인에 관한 경과조치) 이 고시 시행 전 종전의 규정에 따라 제조 또는 수입품목 허가·신고(변경을 포함한다)를 신청하거나 임상시험계획서 승인(변경을 포함한다)을 신청한 것은 종전 규정에 따른다.

부칙 <제2020-91호, 2020.9.22>

제1조(시행일) 이 고시는 고시한 후 6개월이 경과한 날부터 시행한다. 다만, 제7조제2항 및 별표 2의2의 개정규정은 고시한 후 2년이 경과한 날부터 시행한다.

제2조(품목 허가·신고 및 임상시험계획서 승인에 관한 적용례) 이 고시는 고시 시행 후 최초로 제조 또는 수입품목 허가·신고를 신청(변경을 포함한다)하거나 임상시험계획서 승인(변경을 포함한다)을 신청한 것부터 적용한다.

제3조(품목 허가·신고 및 임상시험계획서 승인에 관한 경과조치) 이 고시 시행 전 종전의 규정에 따라 제조 또는 수입품목 허가·신고(변경을 포함한다)를 신청하거나 임상시험계획서 승인(변경을 포함한다)을 신청한 것은 종전 규정에 따른다.

부칙 <제2021-91호, 2021.11.11>

제1조(시행일) 이 고시는 고시한 날부터 1년이 경과한 날부터 시행한다. 다만, 제7조제3항 및 별표 5의 개정규정은 고시한 날부터 시행하고, 제3조제1항의 개정규정은 다음 각 호의 구분에 따른 날부터 시행한다.

1. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항제3호다목에 해당하는 의약품 중 경구용제제: 2022년 4월 15일
2. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항제3호다목에 해당하는 의약품 중 무균제제: 2022년 10월 15일
3. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항제3호다목에 해당하는

의약품 중 1호 및 2호 외의 전문의약품: 2023년 10월 15일

제2조(품목 허가·신고 및 임상시험계획서 승인에 관한 적용례) 이 고시는 고시 시행 후 최초로 제조 또는 수입품목 허가·신고를 신청(변경을 포함한다)하거나 임상시험계획서 승인(변경을 포함한다)을 신청한 것부터 적용한다.

제3조(품목 허가·신고 및 임상시험계획서 승인에 관한 경과조치) 이 고시 시행 전 종전의 규정에 따라 제조 또는 수입품목 허가·신고(변경을 포함한다)를 신청하거나 임상시험계획서 승인(변경을 포함한다)을 신청한 것은 종전 규정에 따른다.

부칙 <제2023-283호, 2023.6.9>

제1조(시행일) 이 고시는 고시한 날부터 시행한다. 다만, 제17조, 별표 1 및 별표 2의 개정규정은 고시한 후 1년이 경과한 날부터 시행한다.

제2조(품목허가·신고에 관한 적용례) 이 고시는 고시 시행 후 최초로 제조 판매 또는 수입품목 허가를 신청하거나 신고(변경을 포함한다)한 것부터 적용한다.

[별표 1]

치료영역이 좁은 성분

(제2조제1항제10호 관련)

번호	품명	비고 ³⁾
1	아프린딘 (Aprindine)	
2	카르바마제핀 (Carbamazepine)	○
3	클린다마이신 (Clindamycin)	
4	클로나제팜 (Clonazepam)	
5	클로니딘 (Clonidine)	
6	사이클로스포린 (Cyclosporine)	○
7	디기톡신 (Digitoxin)	
8	디곡신 (Digoxin)	○
9	디소피라미드 (Disopyramide)	
10	에치닐에스트라디올 (Ethinyl Estradiol)	
11	에토석시미드 (Ethosuximide)	
12	<삭 제>	
13	구아네치딘 (Guanethidine)	
14	이소에타린 (Isoetharine)	
15	<삭 제>	
16	이소프로테레놀 (Isoproterenol)	
17	리튬 (Lithium)	
18	메타프로테레놀 (Metaproterenol)	
19	메토틱세이트 (Methotrexate)	
20	미녹시딜 (Minoxidil)	

번호	품명	비고 ³⁾
21	페노바르비탈 (Phenobarbital)	
22	페니토인 (Phenytoin)	○
23	프라조신 (Prazosin)	
24	프리미돈 (Primidone)	
25	프로카인아미드 (Procainamide)	
26	퀴니딘 (Quinidine)	
27	설폰닐우레아 화합물 (Sulfonylurea compounds1))	
28	타크로리무스 (Tacrolimus)	○
29	테오필린 화합물 (Theophylline compounds2))	○
30	발프로산 (Valproic acid, 디발프로엑스나트륨(Divalproex sodium) 포함)	○
31	와파린 (Warfarin)	○
32	조니사미드 (Zonisamide)	
33	시롤리무스 (Sirolimus)	○
34	플레카이니드 (Flecainide)	
35	에베로리무스(Everolimus, 면역억제제)	○
36	레보티록신(Levothyroxine)	○
37	리오티로닌(Liothyronine)	○

1) 글리벤클라미드(Glibenclamide), 글리클라짓(Gliclazide)

2) 아미노필린(Aminophylline), 옥스트리필린(Oxtriphylline = 콜린테오필린, Choline theophylline), 디프로필린(Diprophylline = 디필린, Dyphylline), 프록시필린(Proxyphylline), 테오필린(Theophylline)

3) 제17조제5항에 따른 동등성 판정기준 적용 성분

[별표 2]

원료약품 및 그 분량 변경수준 및 제출자료 범위

(제3조제1항제4호가목 관련)

I. 원료약품 및 분량 변경수준

1. 고형제제(정제, 캡슐제, 좌제, 산제, 과립제 등)의 경우 다음 각 목에 따라 변경수준을 정한다.
 - 가. 표 1 또는 표 2의 기준에 따라 제3조의2제5항에의 대조약과 의약품동등성을 입증하거나 임상시험을 실시한 제제의 원료약품 및 분량을 기준으로 첨가제별로 각각 변경의 수준을 구한다.
 - 나. 원료약품 및 분량 변경 수준에 따라 실시하여야 하는 의약품동등성시험의 종류는 표 3과 같다. 표 1과 표 2에서 A이하인 경우는 A수준, A보다 크고 B이하인 경우는 B수준, B보다 큰 경우는 C수준으로 한다.
 - 다. 착색제 및 착향제의 변경은 의약품동등성시험 실시대상이 아니다.
 - 라. 제제의 원료약품 및 분량 변경의 수준은 첨가제별 변경수준 중에서 가장 큰 것으로 한다.

표 1. 일반제제(서방성제제 및 장용성 제제 제외)의 첨가제 변경 수준

첨가제의 배합목적과 성분	단위제형 총중량중 함유율의 차(%)	
	A	B
붕해제		
전분	3.0	6.0
기타	1.0	2.0
결합제	0.50	1.0
활택제·광택제		
스테아린산 및 그 염류	0.25	0.50
기타	1.0	2.0
부형제	5.0	10
코팅층(필름층·당의층 포함)	1.0	2.0
기타(착색제, 착향제는 제외)	1.0	2.0
변경한 성분 함유율의 차의 절대값을 합한 값	5.0	10

표 2. 서방성제제 및 장용성제제의 첨가제 변경 수준

용출에 영향을 미치지 않는 첨가제의 배합목적과 성분	단위제형 총중량중 함유율의 차(%)	
	A	B
붕해제		
전분	3.0	6.0
기타	1.0	2.0
결합제	0.50	1.0
활택제·광택제		
스테아린산 및 그 염류	0.25	0.50
기타	1.0	2.0
부형제	5.0	10
코팅층(필름층·당의층 포함)	1.0	2.0
기타(착색제, 착향제는 제외)	1.0	2.0
변경한 성분 함유율의 차의 절대값 을 합한 값	5.0	10
용출에 영향을 미치는 첨가제	용출에 영향을 미치는 첨가제 총 중량 중 함유율의 차(%)	
	A	B
서방화제, 서방성·장용성 필름 등 함유율의 차의 절대값을 합한 값	5.0	10

2. 고품제제가 아닌 제제의 경우 다음 각 목에 따른다.

가. 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제27조제3항 단서 및 제27조제5항제1호 단서에 따라 해당하는 제제에 따른 의약품동등성시험으로 갈음할 수 있다.

나. 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」에서 규정되지 않은 그 밖의 제제(에어로솔, 첩부제 등)인 경우에는 이 고시 또는 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」에 따라 과학적으로 동등성 입증 가능성이 있다고 판단되는 자료로 갈음할 수 있다.

II. 원료약품 및 분량 변경수준에 따라 실시하여야 하는 의약품동등성시험의 종류

원료약품 및 분량 변경수준에 따라 실시하여야 하는 의약품동등성시험의 종류는 표 3과 같다.

표 3. 원료약품 및 분량 변경수준에 따라 실시하여야 하는 의약품동등성시험의 종류

변경 수준	일반제제/ 장용성제제/ 서방성제제	주성분의 치료영역 ¹⁾	제제의 수용성/난용 성 여부	제제의 용출속도 ²⁾	의약품동등성시험의 종류 ³⁾
A					비교용출시험 ⁴⁾ 또는 비교붕해시험
B	일반제제	넓음	수용성		비교용출시험 ⁵⁾ 또는 비교붕해시험
			난용성		생물학적동등성시험 ⁶⁾
	서방성제제 장용성제제	좁음		≥85%/30분	비교용출시험 ⁵⁾ 또는 비교붕해시험
				< 85%/30분	생물학적동등성시험 ⁶⁾
일반제제 서방성제제 장용성제제	넓음			비교용출시험 ⁵⁾ 또는 비교붕해시험	
		좁음		생물학적동등성시험 ⁶⁾	
C	일반제제 서방성제제 장용성제제				생물학적동등성시험 ⁶⁾

- 1) 제2조제1항제10호에 해당하는 성분은 치료영역이 좁음. 그 외의 성분은 넓음.
- 2) 이 고시 제3장 비교용출시험에 따라 시험할 때 모든 조건하에서 대조약과 시험약의 30분간 평균용출률이 85% 이상인 경우는 “≥85%/30분”, 그 외의 경우는 “< 85%/30분”
- 3) 비교용출시험 또는 비교붕해시험 결과 동등함을 입증하지 못한 경우는 생물학적동등성 시험을 실시한다.
- 4) 허가(신고)사항 중 기준 및 시험방법 또는 공정서에 설정된 시험조건에서의 비교용출시험자료
- 5) 이 고시의 시험조건 또는 이와 동등 이상의 시험조건에 의한 비교용출시험자료
- 6) 용출시험결과가 생물학적동등성시험결과와 상관성이 있다는 사실이 입증된 경우(예, 생체외-생체내 상관성(IVIVC)) 등 용출시험으로 생물학적동등성을 입증할 수 있음이 인정되는 경우 생물학적동등성시험자료를 비교용출시험으로 갈음할 수 있다.

[별표 2의2]

함량이 다른 경구용 고형제제의 비교용출시험 실시기준

(제7조제2항 관련)

1. 원료약품 및 그 분량 기준

동일 제조업자가 생물학적동등성을 입증 받은 경구용 고형제제와 제형, 주성분의 종류와 제조방법은 동일하나 주성분의 함량이 다를 경우, 주성분 및 첨가제의 조성비는 유사하여야 하며 다음에 해당하여야 한다.

가. 원료약품 종류

제3조의2제5항의 대조약과 생물학적동등성을 입증한 경구용 고형제제(임상시험을 실시한 경우를 포함한다)와 원료약품 종류는 동일해야 한다. 다만, 의약품동등성에 미치는 영향이 적다고 인정되는 착색제, 착향제, 캡슐기제, 코팅기제(용출에 영향을 미치는 첨가제 제외)는 예외로 한다.

나. 원료약품 분량

원료약품 분량은 다음 중 어느 하나에 해당되어야 한다. 다만, 의약품동등성에 미치는 영향이 적다고 인정되는 착색제, 착향제, 캡슐기제, 코팅기제(용출에 영향을 미치는 첨가제 제외)는 예외로 한다.

- 1) 두 제제의 단위제형 총중량 중 첨가제 함유율이 동일한 경우. 다만, 함유율 차이가 발생하는 경우 과학적인 근거자료(예 : 생물약제학적 분류체계에 근거하여 용해도가 높은 주성분 제제, 복합제로서 주성분 함량 보정이 필요한 경우 등)를 제출하여 타당성을 입증할 수 있다.
- 2) 주성분 함량이 총중량의 5% 미만인 제제에서 두 제제의 첨가제의 분량이 동일하고 주성분 함량 차이에 의해 두 제제의 총 중량이 다르거나, 두 제제간의 주성분 함량 차이를 보정하기 위한 첨가제 분량이 다른 경우

2. 비교용출시험 실시 기준

비교용출시험은 이 고시 별표 5의2에 따라 실시하며, 동등성 판정은 이 고시 제21조에 의한다.

[별표 3]

제조방법의 변경수준 및 제출자료의 범위

(제3조제1항제4호나목 관련)

1. 제조방법 변경 시 표 1의 구분에 따른 범위는 다음의 예시에 따라 정하고 이에 따른 제출자료는 각 란에서 정한 것으로 한다. 생산규모는 허가(신고) 시 의약품동등성시험에 사용한 시험약 또는 주요 임상시험용 배치 생산규모와 비교한 생산규모 변경수준으로 한다. 단, 제출자료는 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제3조의 2를 따른다.

가. 품질에 영향이 없는 변경

- 1) 작동원리 및 디자인이 동일한 제조장비 변경
- 2) 허가(신고)된 공정 조건 범위 내 변경
- 3) 허가(신고)된 공정 중 검사 기준 범위 내 변경
- 4) 10배 이하의 생산규모 변경
- 5) 그밖에 의약품동등성에 영향을 미치지 않는다고 인정되는 경우 (예, 휘발성 코팅 용매 변경, 색상, 공캡슐 크기 및 조성, 원료칭량 공정 또는 완제품 포장공정 변경 등)

나. 경미한 변경

- 1) 일반제제에서 허가(신고)된 공정조건의 범위 외 변경
- 2) 일반제제에서 10배 초과 생산규모 변경
- 3) 제조방법 변경에 따른 물리화학적 특성(예, 주성분의 입도, 결정형 등)이 변경되지 않거나, 생물약제학적 분류체계에 따른 용해도가 높은 경우 또는 고시 시험조건에서 30분 이내에 모두 85% 이상 용출되어 품질에 미치는 영향이 경미한 경우

다. 중요한 변경

- 1) 작동원리가 상이한 제조장비 변경
- 2) 제형의 특수성이 인정되는 제제 및 반고형제제에서 허가(신고)된 제조방법 중 공정조건의 범위 외 변경
- 3) 허가(신고)된 공정 중 검사기준 범위 외 변경 (예, 마손도, 경도, 입도, 밀도, 수분 등)
- 4) 제형의 특수성이 인정되는 제제 및 반고형제제에서 10배 초과 생산규모 변경

- 5) 제조방법 변경 등에 따른 물리화학적특성(예, 주성분의 입도, 결정형 등)이 변경되어 완제의약품의 품질에 영향을 미치는 경우
- 6) 그밖에 의약품동등성에 중요한 영향을 미치는 경우 (예, 연합액 종류, 조립(粗粒) 방법 변경 등)
- 7) 제조원리가 변경되는 경우(예, 직타법, 건식법 또는 습식법)

표 1. 제조방법의 품질영향에 따른 의약품동등성 시험의 종류

구분 ¹⁾	의약품동등성시험의 종류 ³⁾
품질에 영향이 없는 변경	의약품동등성시험 실시대상이 아님
경미한 변경 ²⁾	비교용출시험 ⁴⁾ 또는 비교붕해시험
중요한 변경	비교용출시험 ⁵⁾ 또는 이화학적동등성시험 또는 비교붕해시험
	생물학적동등성시험 ^{6), 7)}

- 1) 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제3조의2제2항 및 제6항에 따른 구분
- 2) 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제6조제1항에 따라 국제공통기술문서로 작성하여 허가를 받거나 신고한 의약품의 경우에 한한다.
- 3) 비교용출시험, 비교붕해시험 또는 이화학적동등성시험 결과 동등함을 입증하지 못한 경우는 생물학적동등성시험 또는 비교임상시험을 실시한다.
- 4) 허가(신고)사항 중 기준 및 시험방법 또는 공정서에 설정된 시험조건에서의 비교용출시험자료
- 5) 이 고시의 시험조건 또는 이와 동등 이상의 시험조건에 의한 비교용출시험자료
- 6) 다. 7)의 경우에 한한다. 다만, 치료역이 넓고 의약품동등성시험기준의 모든 조건에서 30분 이내에 85% 이상 용출하고 용출의 동등성이 확인되는 경우 또는 용출시험결과가 생물학적동등성시험결과와 상관성이 있다는 사실이 입증된 경우(예, 생체의외-생체내 상관성(IVIVC)) 등 용출시험으로 생물학적동등성을 입증할 수 있음이 인정되는 경우 생물학적동등성시험자료를 비교용출시험으로 갈음할 수 있다.
- 7) 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제27조제3항 단서 및 제5항제1호 단서에 따라 이화학적동등성시험자료로 갈음자료 제출가능

[별표 4]

제조소의 변경수준 및 제출자료 범위

(제3조제1항제4호다목 관련)

1. 제조소 변경 시 표 1의 구분에 따른 범위는 다음의 예시에 따라 정하고 이에 따른 동등성 입증자료는 각 란에서 정한 것으로 한다.

가. 구분 A:

- 1) 이미 생물학적동등성이 인정된 품목을 제조하는 업소로 위탁제조소를 변경하는 경우
- 2) 원료칭량 공정 및 완제품 포장공정 제조소를 변경하는 경우
- 3) 그밖에 의약품동등성에 영향을 미치지 않는다고 인정되는 경우

나. 구분 B: 원료약품 및 그 분량과 제조방법(작동원리 및 공정조건 포함)의 변경이 없는 제조소 변경

다. 구분 C: 원료약품 및 그 분량 또는 제조방법(작동원리 및 공정조건 포함)의 변경이 있는 제조소 변경

표 1. 제조소의 품질영향에 따른 의약품동등성 시험의 종류

구분	의약품동등성시험의 종류 ¹⁾	
A	의약품동등성시험 실시대상이 아님	
B	일반제제	비교용출시험 ²⁾ 또는 비교붕해시험
	장용성제제 또는 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제25조제2항제5호에 따른 제형의 특수성이 인정되는 제제	비교용출시험 ³⁾ 또는 비교붕해시험
C	일반제제	생물학적동등성시험 ^{4), 6)}
	장용성제제 또는 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제25조제2항제5호에 따른 제형의 특수성이 인정되는 제제	생물학적동등성시험 ^{5), 6)}

- 1) 비교용출시험 또는 비교붕해시험 결과 동등함을 입증하지 못한 경우는 생물학적 동등성시험을 실시한다.
- 2) 허가(신고)사항 중 기준 및 시험방법 또는 공정서에 설정된 시험조건에서의 비교용출시험자료
- 3) 이 고시의 시험조건 또는 이와 동등 이상의 시험조건에 의한 비교용출시험자료
- 4) 다음의 경우에 생물학적동등성시험자료를 이 고시의 시험조건 또는 이와 동등 이상의 시험조건에 의한 비교용출시험자료로 갈음할 수 있다.
 - 가) 치료역이 넓고 의약품동등성시험기준의 모든 조건에서 30분 이내에 85% 이상 용출하고 용출의 동등성이 확인되는 경우
 - 나) 비교용출시험결과가 생물학적동등성시험결과와 상관성이 있다는 사실이 입증된 경우(예, 생체외-생체내 상관성(IVIVC))
 - 다) 원료약품 및 그 분량 또는 제조방법(작동원리 및 공정조건 포함)의 변경이 품질에 영향을 미치지 않음을 입증하는 경우
- 5) 용출시험결과가 생물학적동등성시험결과와 상관성이 있다는 사실이 입증된 경우(예, 생체외-생체내 상관성(IVIVC)) 등 용출시험으로 생물학적동등성을 입증할 수 있음이 인정되는 경우 생물학적동등성시험자료를 비교용출시험으로 갈음할 수 있다.
- 6) 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제27조제3항 제1호부터 제6호 및 제5항제1호에 따라 이화학적동등성시험자료로 갈음자료 제출가능

[별표 5]

생물약제학적 분류체계에 따른 생물학적동등성시험 면제기준

(제7조제3항 관련)

1. 용어의 정의

이 기준에서 사용하는 용어의 정의는 다음과 같다.

가. “생물약제학적 분류체계(Biopharmaceutics Classification System, BCS)”라 함은 수용액에서의 용해도 및 장관 투과도에 근거하여 약물 성분을 분류하는 과학적 분류체계를 말한다.

나. “용해도시험”이라 함은 생물약제학적 분류체계에 따라 약물 성분의 용해도 분류를 위해 실시하는 별첨 1에 의한 시험을 말한다.

다. “투과도시험”이라 함은 생물약제학적 분류체계에 따라 약물 성분의 투과도 분류를 위해 약물 성분이 사람의 장관막을 투과하는 속도 또는 흡수량을 사람 또는 배양 세포를 이용하여 직·간접적으로 측정하는 시험으로 별첨 2에 의한 시험을 말한다.

라. “용출시험”이라 함은 경구고형제제로부터 주성분의 용출률을 측정하는 시험으로서 별첨 3에 의한 시험을 말한다.

2. 생물약제학적 분류체계

약물 성분은 용해도 및 투과도 정도에 따라 다음 각 호와 같이 분류되며, 이러한 생물약제학적 분류체계에 근거하여 생물학적동등성시험의 면제를 요구할 수 있다.

가. 계열 1 : 높은 용해도 - 높은 투과도

나. 계열 2 : 낮은 용해도 - 높은 투과도

다. 계열 3 : 높은 용해도 - 낮은 투과도

라. 계열 4 : 낮은 용해도 - 낮은 투과도

3. 면제기준

가. 총괄

생물약제학적 분류체계에 따라 분류하였을 때 계열 1 및 3에 해당하는 주성분을 함유한 경구용 고형제 또는 현탁제로서 시험약과 대조약이 모두 신속히 용출되어야 하며 첨가제가 주성분의 흡수에 영향을 미치지 않아야 한다.

나. 주성분의 용해도 기준

pH 1.2~6.8 범위에서 동일 주성분을 함유하는 일반 경구 고형제제중 1회 최대 복용량을 용해시키기에 충분한 수용액의 부피가 250mL 이하임을 별첨 1의 용해도 시험을 통하여 입증하여야 한다.

다. 주성분의 투과도 기준

사람 또는 사람에서의 흡수량을 예측할 수 있는 시험계에서의 흡수량이 투여량의 85% 이상임을 별첨 2의 투과도 시험을 통하여 입증하여야 한다. 단, 위장관에서 약물이 불안정하다는 증거가 없어야 한다.

라. 제제의 용출 기준

별첨 3의 용출시험 결과가 다음에 해당되어야 한다.

(1) 계열 1 약물

(가) 대조약 및 시험약 모두 표시량의 85% 이상이 15분 이내에 용출 또는

(나) 대조약 및 시험약 모두 표시량의 85% 이상이 30분 이내에 용출되며

두 제제의 용출 양상이 유사

(2) 계열 3 약물은 대조약 및 시험약 모두 표시량의 85% 이상이 15분 이내에 용출

(3) 복합제는 각 성분의 기준 적용(예: 계열 1 약물과 계열 3 약물 복합제는 계열 1 약물은 위 (1)항의 기준, 계열 3 약물은 위 (2)항의 기준을 각각 적용)

마. 첨가제

다음의 기준을 원칙으로 하고, 이를 벗어나거나 기허가된 경구용제제에 사용되지 아니한 새로운 첨가제를 사용한 품목은 약물의 생체이용률에 영향을 주지 않음을 입증하는 자료를 제출하는 경우 그 내용을 검토하여 인정할 수 있다.

(1) 계열 1 약물은 흡수에 영향을 미치는 첨가제(예: 라우릴황산나트륨 등의

계면활성제, 만니톨, 소르비톨 등의 감미제)는 대조약과 종류는 동일하고, 분량은 대조약의 첨가제 양의 $\pm 10\%$ 이내이며, 각 첨가제 양의 차이의 합이 $\pm 10\%$ 이내이어야 한다.

(2) 계열 3 약물은 대조약과 첨가제의 종류는 동일하고, 분량의 차이는 [별표2]의 I 표 3의 B수준 이내로 하며, 흡수에 영향을 미치는 첨가제의 분량은 대조약의 첨가제 양의 $\pm 10\%$ 이내이며, 각 첨가제 양의 차이의 합이 $\pm 10\%$ 이내이어야 한다.

(3) 복합제는 모든 성분이 계열 1 약물로 구성된 경우에는 위 (1)항의 기준, 그 외의 경우에는 위 (2)항의 기준을 따른다.

4. 면제기준에 적합함을 입증하기 위한 제출자료의 범위 및 요건

가. 기원 및 개발경위에 관한 자료

당해 의약품에 대한 생물학적동등성시험 면제여부의 판단에 도움을 줄 수 있는 제출자료 전반에 대한 요약, 의약품의 특성 및 개발경위 등이 기재된 자료

나. 구조결정·물리화학적 성질에 관한 자료

(1) 주성분의 화학구조, 분자량, 물질 특성(산성, 염기성, 양성 또는 중성) 및 해리상수(pKa)에 관한 자료

(2) 의약품의 조성 및 원료의약품의 분량

(3) 최종 원료의 규격 및 의약품 제조방법 등에 관한 자료(기준 및 시험방법 포함)

다. 용해도에 관한 자료

주성분의 용해도가 높음을 입증하는 자료로서 다음 사항이 포함되어야 한다.

(1) 분석방법 및 완충액 조성 등을 포함한 시험방법에 관한 자료

(2) 용액의 pH에 따른 약물의 용해도(예, mg/mL) 및 최고 함량을 용해시키는데 필요한 용매의 용량에 대한 시험결과(평균치, 표준편차, 변이계수) 요약표

(3) pH - 평균 용해도 관계를 나타내는 그래프

(4) 모든 시험액에서의 안정성시험자료

다만, 용해도에 대한 식품의약품안전처의 검토 결과 이미 용해도가 높음이 인정된 바 있는 주성분을 사용하고자 하는 경우는 동 자료의 제출을 면제할 수 있다.

라. 투과도에 관한 자료

사람 또는 사람 결장 선암 세포주에서 유래한 단층 상피세포(Caco-2 세포)를 이용하여 주성분의 투과도가 높음을 사람 또는 동물, 세포주를 이용하여 입증한 자료로서 다음 중 1에 해당되어야 한다.

(1) 사람에서의 약동학 시험

(가) 시험 디자인 및 방법에 대한 자료

(나) 약동학 자료

(2) Caco-2 세포를 이용한 생체의 시험

(가) 시험방법에 대한 자료

1) 시험방법에 관한 기술

2) 공여액에서의 약물 농도 및 분석법

3) 투과도 계산법

4) 양방향 수송 자료와 같은 약물 방출 가능성에 대한 자료

(나) 모델 약물에 관한 자료

1) 시험방법의 적합성을 입증하기 위하여 사용된 모델 약물 목록과 모델 약물의 사람에서의 흡수량에 대한 자료(평균, 표준편차, 변동계수)

2) 각 모델약물의 투과도(평균, 표준편차, 변동계수) 및 투과도 분류

3) 투과도에 따른 흡수량(평균±표준편차 또는 95%신뢰구간)

4) 선정된 내부 표준물질과 투과도 분류(저/고)의 확인 자료

(다) 시험결과에 관한 자료

1) 내부표준물질 및 시험약물 성분에 대한 투과도(평균, 표준편차, 변동계수)

2) 수동적 수송기전을 입증하는 자료

3) 약물의 높은 투과도를 입증하는 데 사용된 시험방법

다만, 투과도에 대한 식품의약품안전처의 검토 결과 이미 투과도가 높음이 인정된 바 있는 주성분을 사용하고자 하는 경우는 동 자료의 제출을 면제할 수 있다.

마. 용출에 관한 자료

시험약 및 대조약 모두 신속히 용출됨을 입증하는 자료로서 다음 사항이 포함되어야 한다.

(1) 용출 시험에 사용된 시험약에 대한 간략한 기술(배치 또는 로트 번호, 유효기간, 함량, 총 중량 등)

(2) 용출 자료

(가) 함량별 각 특정 시각에서 표기량에 대한 용출량의 백분율

(나) 평균 용출률, 용출 범위(최고 및 최저) 및 변동계수(상대 표준편차)표

(다) 각 용출액에서의 시험약 및 대조약의 평균 용출 양상에 관한 그래프

(3) 각 용출액에서의 t_2 값을 이용하여 시험약과 대조약의 용출 양상의 유사성을 입증한 자료

바. 첨가제에 관한 자료

대조약과의 첨가제 종류 및 분량(대조약은 추정 분량으로 기재)에 대한 비교자료

사. 물질 자체는 생리활성을 나타내지 않으나 체내에서 효소적 또는 비효소적 반응에 의해 생리활성이 있는 약물로 변환되는 전구약물(이하 “전구약물”이라 한다)의 경우 전구약물로 흡수(생리활성이 있는 약물로의 변환이 주로 장관막 투과 후에 일어날 때)됨을 확인할 수 있는 자료(전구약물로 흡수되는 경우에만 면제기준 적용 가능).

아. 위장관에서의 안정성시험 자료(약물의 절대생체이용률이 85% 이상인 경우 및 뇨에서 미변화체로 85% 이상 배설되는 경우 제외)

[별첨 1]

용해도 시험

I. 시험 성분의 선정

시험 성분은 생물학적동등성시험을 면제받고자 하는 의약품의 주성분과 동일한 물질을 사용함을 원칙으로 한다.

II. 시험방법

약물 성분의 평형 용해도 및 pH-용해도 양상은 산·염기적정법 또는 검증된 적절한 방법을 이용하여 생리학적 pH(pH 1.2 ~ 6.8) 조건의 수용액에서 측정함을 원칙으로 하며 분해산물과 약물 성분을 구분할 수 있는 방법이어야 한다. 용해 평형에 도달하는 적절한 시점에 용해도가 측정되어야 한다. 시험약물 추가 후 용해 평형 종료시점에 시험액의 pH를 측정하여 목표 pH 하에서 용해도가 측정되었음을 확인하며, 필요시 pH를 조정해야 한다.

약물의 안정성이 추가로 입증되어야 하며, 약물이 10%를 초과하여 분해된다면 적절한 용해도를 결정할 수 없으므로 면제기준을 적용할 수 없다.

1. 시험조건

가. 시험약물의 양 : 기허가된 바 있는 일반 경구용 고형제 또는 현탁제의 1회 최대 복용량

나. 시험액 : 원칙적으로 대한민국약전에 수재된 표준완충액. 다만, 물리·화학적 이유로 이 완충액이 적절하지 않은 경우는 다른 완충액을 사용할 수 있다.

다. 시험액의 온도 : $37 \pm 1^\circ\text{C}$

라. 시험액의 pH : pH 1.2 ~ 6.8 범위 내에서 실시된 시험에 따라 시험약물의 용해도를 확립하고, 위 pH 범위 내에서 pH 1.2, 4.5, 6.8의 완충액을 포함하여 최소 세 개의 pH에서 평가를 하여야 한다. 그리고 시험약물이 가장 낮은 용해도를 나타내는 pH가 1.2 ~ 6.8 범위 내에 있을 때에는 그 용해도를 평가하여야 한다.

마. 시험횟수 : 최소 3회 이상 반복하며 시험에 따라 추가 시험이 필요할 수 있다.

[별첨 2]

투과도 시험

I. 시험 성분의 선정

시험 성분은 생물학적동등성시험을 면제받고자 하는 의약품의 주성분과 동일한 물질을 사용함을 원칙으로 한다.

II. 시험방법

약물 성분의 투과도는 사람에서의 절대생체이용률 시험, 질량 평형(mass balance) 시험 또는 Caco-2 세포를 이용한 생체 외 시험을 통해 측정될 수 있다. 절대생체이용률이 85% 이상이거나 투여된 약물의 85% 이상이 뇨에서 미변화체로 배설되는 경우 또는 미변화체, 제 1상 산화 대사체 및 제 2상 포함 대사체 총량의 85% 이상이 뇨에서 배설되는 경우에는 높은 투과도로 결정될 수 있다. 분변 내 대사체는 제 1상 산화 및 제 2상 포함 대사체만 고려될 수 있다. Caco-2 세포를 이용한 생체 외 시험의 경우 약물 성분의 높은 투과도 결과가 능동 수송에 의한 것이 아님을 증명해야 한다.

1. 사람에서의 약동학시험

가. 절대생체이용률시험

정맥 투여를 대조로 하여 경구 생체이용률을 측정하는 방법을 말한다. 시험의 가변성으로 인해 신뢰성 있는 평가를 하기 위해서는 충분한 수의 시험대상자가 시험에 참여하여야 하며 약물의 절대생체이용률이 85%이상일 경우, 위장관액에서의 약물 안정성에 대한 추가자료는 필요하지 않다.

나. 질량평형시험

비표지 안정 동위원소 또는 방사성 표지 약물 성분을 이용하여 약물의 흡수량을 측정하는 방법을 말한다. 시험의 가변성으로 인해 신뢰성있는 평가를 하기 위해서는 충분한 수의 시험대상자가 시험에 참여하여야 하며, 이 방법은 많은 약물에 대하여 측정된 흡수량에 상당한 차이가 날 수 있으므로 절대생체이용률시험이 더 선호된다.

2. 배양된 단층 상피세포(Caco-2 세포)를 이용한 시험관내 투과도 시험

가. 시험법 밸리데이션

생물약제학적 분류체계 적용을 위한 투과도 시험의 적합성을 입증하기 위해서는 투과도 시험치와 사람에서의 약물 흡수량 간에 순위 관계(rank-order relationship)가 있음이 충분한 수의 모델 약물을 사용하여 확립되어야 한다.

시험법의 적합성 입증을 위해서는 흡수정도가 저(<50%), 중(50~84%), 고($\geq 85\%$) 범위의 모델약물과 0 투과도 지표물질이 제시되어야 하며, 표 1에 제시된 물질을 선정하거나 흡수기전 및 인체에서의 흡수량에 대한 신뢰성 있는 평가에 관한 유용한 정보가 있는 다른 약물을 선정할 수 있다. 신뢰할 수 있는 투과도 추정을 위해 충분한 반복시험(최소 3회)을 실시하여야 한다.

Caco-2 세포 단층 무결성은 실험 전과 후에 적합한 지표로 확인할 수 있어야 하며 투과도 0인 모델 약물로 입증하여야 한다.

보고서에 시험법 적합성 수립을 위해 사용된 인체 흡수량(평균, 표준편차, 변동계수), 각 모델 의약품 투과도 값(평균, 표준편차, 변동계수), 각 모델 의약품 투과도 등급, 높은 투과도 등급 경계가 확인된 투과도 기능으로써 흡수도 구획(평균 \pm 표준편차 또는 95% 신뢰구간), 시험용 주성분을 분류하는데 사용한 선정된 높은 투과도 모델 약물에 대한 자료와 함께 선정된 모델 의약품 목록이 포함되어야 한다. 그리고 시험법 기술, 공여액의 약물 농도, 분석법 기술, 투과도 계산에 사용된 식이 제공되어야 한다. 추가로 알려진 기질에 대한 방출 가능성 정보(예. 양방향 수송 데이터)가 제공되어야 한다.

나. 시험법 고려사항

시험 약물의 수동 수송은 측정된 시험관 내 투과도가 초기 약물 농도(250mL의 용액에 최고함량의 0.01, 0.1 및 1배가 용해되는 농도) 또는 수송 방향(방출 비율 즉, 선정된 의약품 농도에 대해 basolateral에서 apical와 apical에서 basolateral 방향 간 투과도(apparent permeability, Papp) 비율 <2)에 의존하지 않음을 입증하는 등 알려진 방출 수송체를 발현하는 적절한 시험법 시스템을 사용하여 입증가능하다.

방출 비율: PappBL→AP/PappAP→BL

방출 수송체의 기능적 발현은 포화되지 않은 농도에서 선정된 방출 수송체 기질의 비대칭 투과도를 증명하는 양방향 수송 시험을 사용해 입증할 수 있다.

투과도 시험에 사용된 시험용 주성분 농도의 타당성을 입증해야 한다. 약물 투과도 확립에 사용된 검증된 Caco-2 방법은 밸리데이션 중 확립된 조건을 사용해야 하며 시험약과 더불어 공여액에 포함된 중간 및 높은 투과도 모델 약물을 시험법의 일관성을 증명하는 내부 표준물질로 포함해야 한다. 시험약이 높은 투과도로 선정된 내부 표준물질의 투과도와 동일하거나 더 높은 경우 투과도가 높은 것으로 간주된다. 시험약의 높은 투과도를 뒷받침하기 위한 정보(평균, 표준편차, 변동계수)에 시험약의 투과도 데이터, 내부 표준물질, 생체 외 위장관 안정성 정보, 수동적 수송 기전 뒷받침 자료가 포함되어야 한다.

표 1. 투과도 시험법 밸리데이션을 위한 모델약물

분류	약물
고	안티피린(Antipyrine)
	카페인(Caffeine)
	케토프로펜(Ketoprofen)
	나프록센(Naproxen)
	테오피린(Theophylline)
	메토프로롤(Metoprolol)
	프로프라놀롤(Propranolol)
	카르바마제핀(Carbamazepine)
	페니토닌(Phenytoin)
	디소피라미드(Disopyramide)
미녹시딜(Minoxidil)	
중	클로르페니라민(Chlorpheniramine)
	크레아틴(Creatinine)
	터부탈린(Terbutaline)
	히드로클로로티아지드(Hydrochlorothiazide)

	에날라프릴(Enalapril) 푸로세미드(Furosemide) 메트포르민(Metformin) 아밀로라이드(Amiloride) 아테놀올(Atenolol) 라니티딘(Ranitidine)
저	파모티딘(Famotidine) 나도롤(Nadolol) 설피라이드(Sulpiride) 리시노프릴(Lisinopril) 아시클로비르(Acyclovir) 포스카르넷(Foscarnet) 만니톨(Mannitol) 클로로티아지드(Chlorothiazide) 폴리에틸렌 글리콜 400(Polyethylene glycol 400) 에나랄프릴라트(Enalaprilat)
0	FITC-덱스트란(FITC-Dextran) 폴리에틸렌 글리콜 4000(Polyethylene glycol 4000) 루시퍼 옐로우(Lucifer yellow) 이눌린(Inulin) 락툴로오즈(Lactulose)
방출펌프 기질	디곡신(Digoxin) 파클리탁셀(Paclitaxel) 퀴니딘(Quinidine) 빈블라스틴(Vinblastine)

III. 위장관에서의 안정성

질량평형시험이 적용되는 경우 뇨에서 미변화체로 투여량의 85% 이상 배설되지 않거나, 생체 외 Caco-2 세포 시험을 실시하는 경우에는 위장관 안정성 입증에 필요하다.

위장관에서의 안정성은 대한민국약전 및 식품의약품안전처장이 인정하는 공정서에 수재되어 있는 완충액 조성을 사용하여 시험한다. 약물 용액을 37℃에서 생체내 접촉하는 기간만큼 (예를 들면, 위액에서 1시간, 장액에서 3시간) 배양한 후, 표준화된 안정성-지표 분석법을 이용하여 약물농도를 측정하여야 한다. 상당량의 약물 분해(>10%)는 불안정의 가능성을 제시할 수 있다.

용출시험

I. 시험약의 선정

자사시험기준에 따라 시험한 시험약의 함량 또는 역가는 대조약 표시량 (100%)과의 차이가 5% 이내이거나 시험약과 대조약의 함량 또는 역가 차이가 5% 이내인 것을 사용하여야 한다.

II. 시험방법

정해진 각 용출시험 조건에서 대조약, 시험약 모두 12개 이상의 검체에 대해서 시험하며 검증된 적절한 분석법으로 측정한다. 다만, 제제의 특성상 각 시험액에 대한 시험이 필요 없다고 판단되는 경우에는 타당한 과학적 근거를 제출하여야 한다.

1. 장치 : 제제의 특성에 따라 대한민국약전 용출시험 제1법(100rpm) 또는 제2법(50rpm)으로 시험한다.

시험약과 대조약 모두 제2법(50rpm)에서 높은 변동성 또는 용출구 바닥에 침전물이 형성되어 용출에 영향을 미치는 경우 제1법(100rpm)이 권장되며, 과학적으로 타당성이 입증된 경우 다른 방법(예: 싱커 사용 등)이 고려될 수 있다.

2. 시험액의 양 : 원칙적으로 900 mL

3. 시험액의 온도 : $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$

4. 시험액

가. pH 1.2, pH 4.5, pH 6.8 용액 : 시험액은 대한민국약전 및 식품의약품안전처장이 인정하는 공정서에 수재되어 있는 완충액 조성을 사용할 수 있다.

나. 젤라틴이 코팅된 캡슐제, 정제, 산제 또는 과립제는 타당성이 입증된 경우에 효소가 첨가된 인공위액 및 인공장액(대한민국약전 또는 식품의약품안전처장이 정한 공정서 및 의약품집 수재 규격이어야 함)을 사용할

수 있다.

5. 검액 채취시간 : 의약품동등성시험기준 [별표 5의2]에 준하여 제제별 특성에 따름

Ⅲ. 유사성 판정

시험약과 대조약의 용출양상은 유사성 인자(f_2)를 사용하여 비교하여야 한다. 유사성 인자는 두 용출곡선간의 용출률(%)을 이용하여 측정하며 계산식은 다음과 같다.

$$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[1 + (1/n) \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2 \right]^{-0.5} \cdot 100 \right\}$$

시험약과 대조약 모두 상기 3종류 용출액에서 15분 이내에 표기량의 85%이상 용출되거나, 유사성 인자(f_2) 값이 50 이상일 때 두 제제는 동등한 것으로 판정한다. 평균용출률을 사용하기 위해서는 대조약과 시험약의 평균용출률의 변이계수가 첫 번째 비교시점에서 20% 이내이며, 그 외 비교시점에서는 10%를 초과해서는 안 된다.

[별표 5의2]

비교용출시험 방법

(제19조 관련)

1. 일반 제제(장용성 및 서방성제제를 제외한다)

가. 시험시간

pH 1.2에서는 2시간, 기타 시험액에서는 6시간 동안 측정한다. 다만, 대조약 평균 용출률이 85%를 넘거나 각각 시험액에서 120분 전·후 연속 세시점의 대조약 평균용출률이 더 이상 변하지 않는(5% 이내 변화) 시점에서 시험을 종료할 수 있다.

나. 시험조건(표 1)

- 1) 장치 : 원칙적으로 대한민국약전 용출시험법 제2법(패들법)으로 시험한다. 다만 타당성이 인정되는 경우 다른 장치를 사용할 수 있다.
- 2) 시험액의 양 : 원칙적으로 900 mL
- 3) 시험액의 온도 : $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$
- 4) 시험액: <표 1>에 해당하는 시험액. 다만, 타당성이 인정되는 경우 다른 완충액을 사용하여 시험할 수 있다.

다. 시약·시액 등

- 1) 시험액은 대한민국약전 또는 식품의약품안전처장이 인정하는 공정서에 수재되어 있는 완충액 조성을 사용할 수 있다.
- 2) 제제 중 주성분의 양이 적은 경우 등 정량분석이 불가능한 경우 시험액의 양을 줄이거나 검체 2개 이상을 넣어 시험할 수 있다.
- 3) 용출구 바닥에 침전물이 형성되어 용출에 영향을 미치는 경우 등 타당성이 인정되는 경우 장치 및 회전수를 변경하여 시험할 수 있다.

표 1. 일반 제제(장용성 및 서방성제제 제외)에 대한 용출시험조건

- 1) 수용성 제제

회전수(rpm)	pH
50	(1) 1.2
	(2) 4.0 또는 4.5
	(3) 6.8

2) 난용성 제제

난용성 제제란 상기 1)중 (1)부터 (3)까지의 모든 시험조건에서 용출시험을 할 때, 규정된 시험시간 내에 대조약의 평균용출률이 85 % 미만인 제제를 말한다.

회전수(rpm)	pH
50	(1) 1.2
	(2) 4.0 또는 4.5
	(3) 6.8
	(4) (1)부터 (3)까지의 시험액 중 어느 하나의 시험액 + 가용화제 첨가주)

주) (1)부터 (3)까지의 시험액 중 대조약의 평균용출률이 가장 높은 시험액에서 회전수를 변경하여 시험하거나, polysorbate 80, 라우릴황산나트륨, 용매 등 가용화제를 적절한 농도로 첨가한 시험액 또는 기준 및 시험방법에 설정된 시험조건으로 실시한다.

2. 장용성 및 서방성 제제

가. 시험시간

시험시간은 통상 pH 1.2액에서는 2시간, 기타 시험액에서는 장용성제제의 경우 6시간, 서방성제제의 경우 적어도 24시간 시험한다. 다만, 대조약 평균용출률이 80%를 넘는 시점에서 시험을 종료할 수 있다.

나. 시험조건(표 2)

- 1) 장치 : 원칙적으로 대한민국약전 용출시험법 제1법(회전검체통법) 및 제2법(패들법)으로 시험한다. 다만 타당성이 인정되는 경우 다른 장치를 사용할 수 있다.
- 2) 시험액의 양, 시험액의 온도 및 시험액은 별표5의2 제1호나목에 따르며, 시험액은 <표2>에 해당하는 시험액을 사용한다. 다만, 타당성이 인정되는 경우 다른 완충액을 사용하여 시험할 수 있다.
- 3) 기타시험: 필요시 상기 용출시험 외에 시험약의 특성에 따라 적당한 방출시험

또는 이를 대신할 수 있는 물리화학적 시험을 수행하고 그 결과를 비교함으로써 대조약과의 의약품동등성을 입증할 수 있다.

표 2. 장용성 및 서방성 제제에 대한 용출시험 조건

1) 장용성 제제

회전수(rpm)주)	pH
50	(1) 1.2
	(2) 6.0
	(3) 6.8

주) (2)의 시험조건에서 용출시험을 할 때, 규정된 시간 내에 대조약의 평균용출률이 80%미만인 경우에는 (2)의 시험액에서 회전수를 변경하여 추가시험을 실시하여야 한다.

2) 난용성의 장용성 제제

난용성의 장용성제제란 상기 1) 중 (2) 및 (3)의 모든 시험조건에서 용출시험을 할 때, 규정된 시험시간 내에 대조약의 평균용출률이 80% 미만인 제제를 말한다.

회전수(rpm)	pH
50	(1) 1.2
	(2) 6.0
	(3) 6.8
	(4) (2) 또는 (3)의 시험액 + 가용화제 첨가주)

주) (2) 또는 (3)의 시험액 중 대조약의 평균용출율이 가장 높은 시험액에서 polysorbate 80, 라우릴황산나트륨, 용매 등 가용화제를 적절한 농도로 첨가한 시험액 또는 기준 및 시험방법에 설정된 시험조건으로 실시한다.

3) 서방성 제제

장치	회전수(rpm)	pH
패들법	50	(1) 1.2 (2) 4.0 또는 4.5 (3) 6.8 (4) 물 (5) (1) 부터 (4) 중 어느 하나의 시험액 + 가용화제 첨가주1)
회전검체통법	100	(1)부터 (4) 중 어느 하나의 시험액주2)

주1) (1)부터 (4)까지의 모든 시험액에서 규정된 시간에 대조약의 평균용출률이 80% 미만인 경우는 (1)부터 (4)까지의 시험액 중 대조약의 평균용출률이 가장 높은 시험액에 polysorbate 80, 라우릴황산나트륨, 용매 등 가용화제를 적절한 농도로 첨가한 시험액 또는 기준 및 시험방법에 설정된 시험조건으로 추가시험을 실시하여야 한다.

주2) (1)부터 (4)까지의 시험액 중 대조약의 평균용출률이 가장 높은 시험액에서 회전검체통법(100rpm)으로 시험한다.

[별표 6]

유사성 인자와 용출양상의 동등성 판정 기준

(제21조 관련)

1. 시험약과 대조약의 용출양상 유사성판정은 유사성 인자(f_2)를 사용하여 비교한다. 유사성 인자는 두 용출곡선간의 용출률(%)을 이용하여 측정하며 계산식은 다음과 같다.

$$f_2 = 50 \cdot \log\{[1+(1/n)\sum_{t=1}^n(R_t - T_t)^2]-0.5 \cdot 100\}$$

이 식에서 n 은 비교시점의 수이며, R_t 는 대조약의 평균용출률이며 T_t 는 시험약의 평균용출률이다. 용출률 비교시점은 0시간을 제외하고 최소 3시점을 포함한다. 평균용출률을 사용하기 위해서는 대조약과 시험약의 평균용출률의 변이계수가 첫 번째 비교시점에서 20% 이내이며, 그 외 비교시점에서는 10%를 초과해서는 안된다.

2. 용출률비교시점

가. 대조약 또는 시험약이 30분 이내에 평균용출률이 85%(장용성 및 서방성 제제의 경우 80%) 이상인 경우 : 10분, 15분(또는 20분), 30분을 비교시점으로 한다.

나. 대조약 또는 시험약이 30분 이후 규정된 시험시간 이내에서 평균용출률이 85%(장용성 및 서방성 제제의 경우 80%) 이상인 경우 : 원칙적으로 모든 용출률 측정시간을 비교시점으로 한다. 다만, 대조약 또는 시험약의 평균용출률이 85%(장용성 및 서방성 제제의 경우 80%) 이상인 최초 시점까지만 포함한다.

다. 대조약 또는 시험약이 규정된 시험시간 이내에서 평균용출률이 85% (장용성 및 서방성제제의 경우 80%) 미만인 경우 : 원칙적으로 모든 용출률 측정시간을 비교시점으로 한다. 다만, 대조약 또는 시험약에서 연속 세시점의 평균용출률이 더 이상 변하지 않는(5% 이내 변화) 시점(plateau) 중 최초시점만 포함한다.

3. 판정기준

가. 시험약과 대조약 모두 모든 조건의 시험액에서 15분 이내에 표시량의 85% 이상 용출되는 경우에는 동등한 것으로 판정한다.

나. 일반제제(장용성 및 서방성 제제 제외)

유사성 인자(f_2)의 값이 50 이상일 때 동등한 것으로 판정한다.

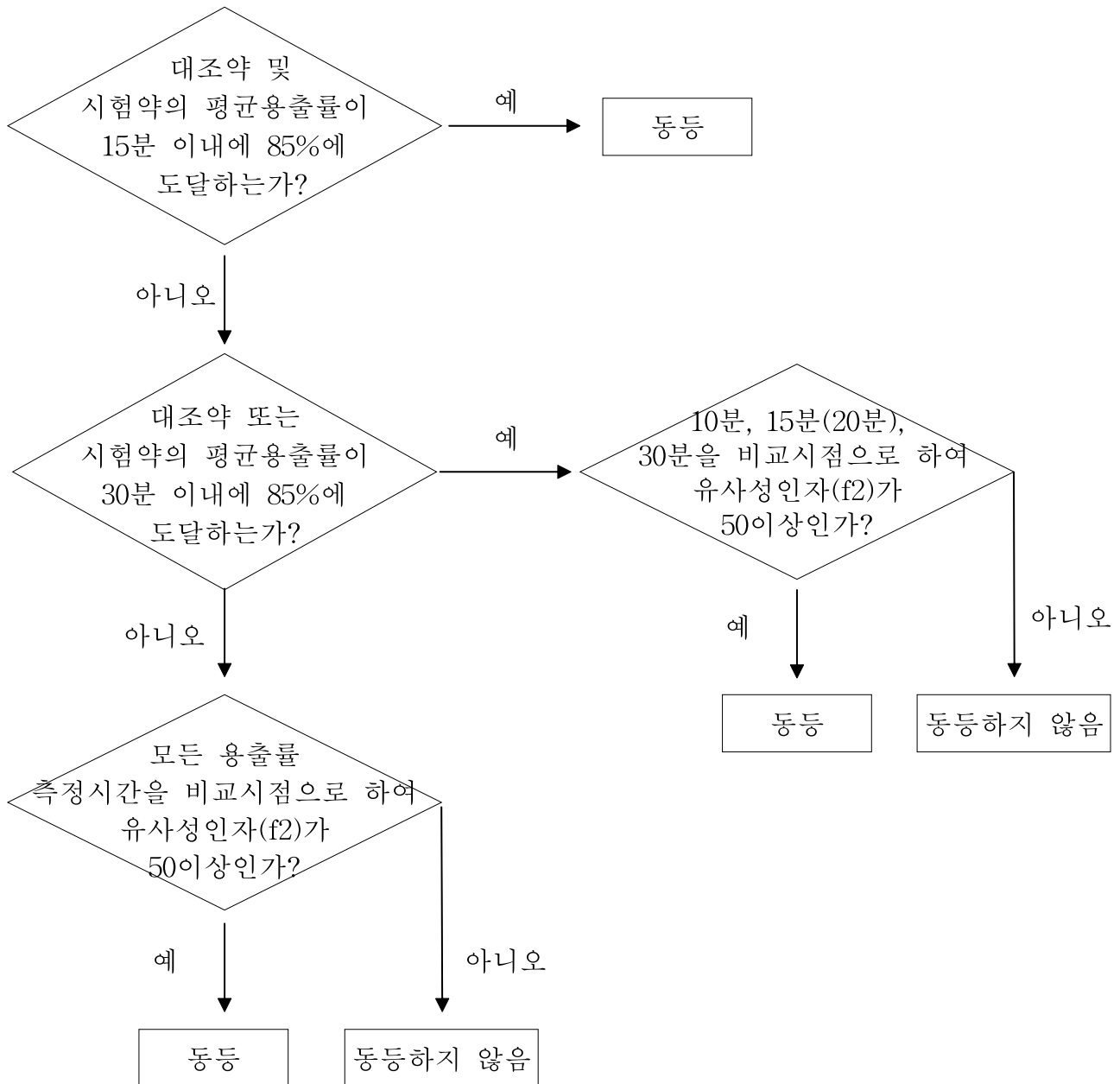
다. 장용성 및 서방성제제

유사성 인자(f_2)의 값이 50 이상이고, 모든 비교시점에서 두 제제간의 평균용출률 차이를 비교할 때 시험약의 평균용출이 대조약 평균용출률의 $\pm 15\%$ 이내인 경우 동등한 것으로 판정한다.

4. 1호내지 2호에도 불구하고, 유사성 인자(f_2)의 적용이 어려운 경우, 통계적으로 타당성 있는 다른 방법을 사용하여 동등성 판정을 할 수 있으나, 선택한 방법과 판정 기준의 타당성이 입증되어야 한다.

[별지 그림 1]

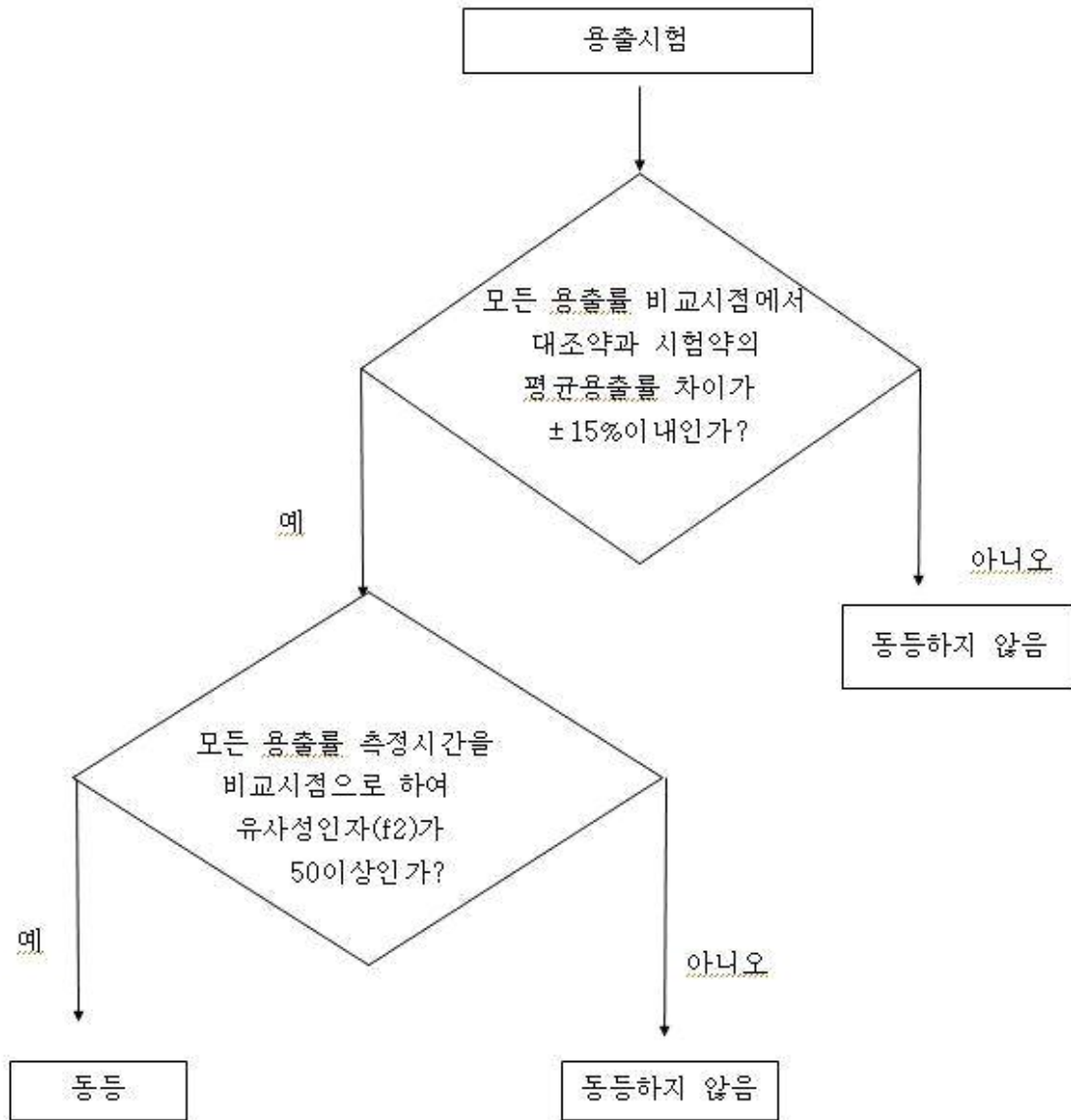
일반제제(장용성 및 서방성제제 제외) 용출양상의 동등성 판정



* 다만, 대조약 또는 시험약의 평균용출률이 85% 이상인 최초 시점 또는 연속 세시점의 평균용출률이 더 이상 변하지 않는(5% 이내 변화) 시점(plateau) 중 최초시점만 포함한다.

[별지 그림 2]

장용성 및 서방성제 용출양상의 동등성 판정



* 다만, 대조약 또는 시험약의 평균용출률이 80% 이상인 최초 시점 또는 연속 세시점의 평균용출률이 더 이상 변하지 않는(5% 이내 변화) 시점(plateau) 중 최초시점만 포함한다.

[별지 제1호서식]

용출시험조건에서 대조약과 시험약의 시간에 따른 용출시험결과												
제제종류		유효성분명		제품명		제형		함량				
용출액		회전수		계면활성제		분석법		분석법근거				
시험장치		시험액량		온도		비고						
로트번호 (제조년월일)	시험조	용 출 률(%)										
		10분	15분 (또는 20분)	30분	45분	60분	90분	120분	180분	240분	300분	360분
〈시험약〉 로트번호 (제조년월일)	1											
	2											
	3											
	4											
	5											
	6											
	7											
	8											
	9											
	10											
	11											
	12											
		평균±표준편차										
〈대조약〉 로트번호 (제조년월일)	1											
	2											
	3											
	4											
	5											
	6											
	7											
	8											
	9											
	10											
	11											
	12											
		평균±표준편차										
시험실시일		시험실시자				회사명						

210mm×297mm[일반용지 60g/m²(재활용품)]

<기재상의 주의>

1. 제제종류란 : [별표 5의2] <표 1> 또는 <표 2>에 따라 기재한다.

2. 제형란 : 구체적으로 「나정」, 「당의정」, 「필름코팅정」 등으로 기재한다.
3. 로트번호(제조년월일)란 : 시험약 및 대조약의 로트번호 및 괄호로 제조년월일을 기재한다.
4. 용출률자료 : 표시량에 대한 용출률을 사사오입하여 소수점 이하 1자리까지 기재한다. 또한 규정시간 내에 용출률이 85%(장용성 및 서방성제제의 경우 80%)이상에 도달한 경우에 대하여는 대조약의 평균용출률이 85 % (장용성 및 서방성제제의 경우 80%)를 넘거나 일반제제의 각각 시험액에서 120분 전후 연속 세 시점의 대조약 평균용출률이 더 이상 변하지 않는(5%이내 변화) 시점에서 시험을 종료하여도 좋다.
5. 용출률 측정시간 : 서방성 제제의 경우, 15분, 30분, 60분, 90분, 2시간, 3시간, 5시간, 6시간, 8시간, 10시간, 12시간, 24시간으로 한다.
6. 타당성이 인정되는 경우 제제의 용출양상을 반영할 수 있는 용출률 측정시간으로 변경할 수 있다.

[별지 제2호서식]

용출물종합표												
제제종류		유효성분명		제품명		제형		함량				
용출액		회전수		계면활성제		분석법		분석법근거				
시험장치		시험액량		온도		비고						
시험액	시험군	평균 용출률(%) (평균 ± 표준편차)										
		10분	15분 (또는 20분)	30분	45분	60분	90분	120분	180분	240분	300분	360분
	시험약											
	대조약											
	시험약											
	대조약											
	시험약											
	대조약											
	시험약											
	대조약											
	시험약											
	대조약											
	시험약											
	대조약											
	시험약											
	대조약											
시험실시일			시험실시자			회사명				결과		

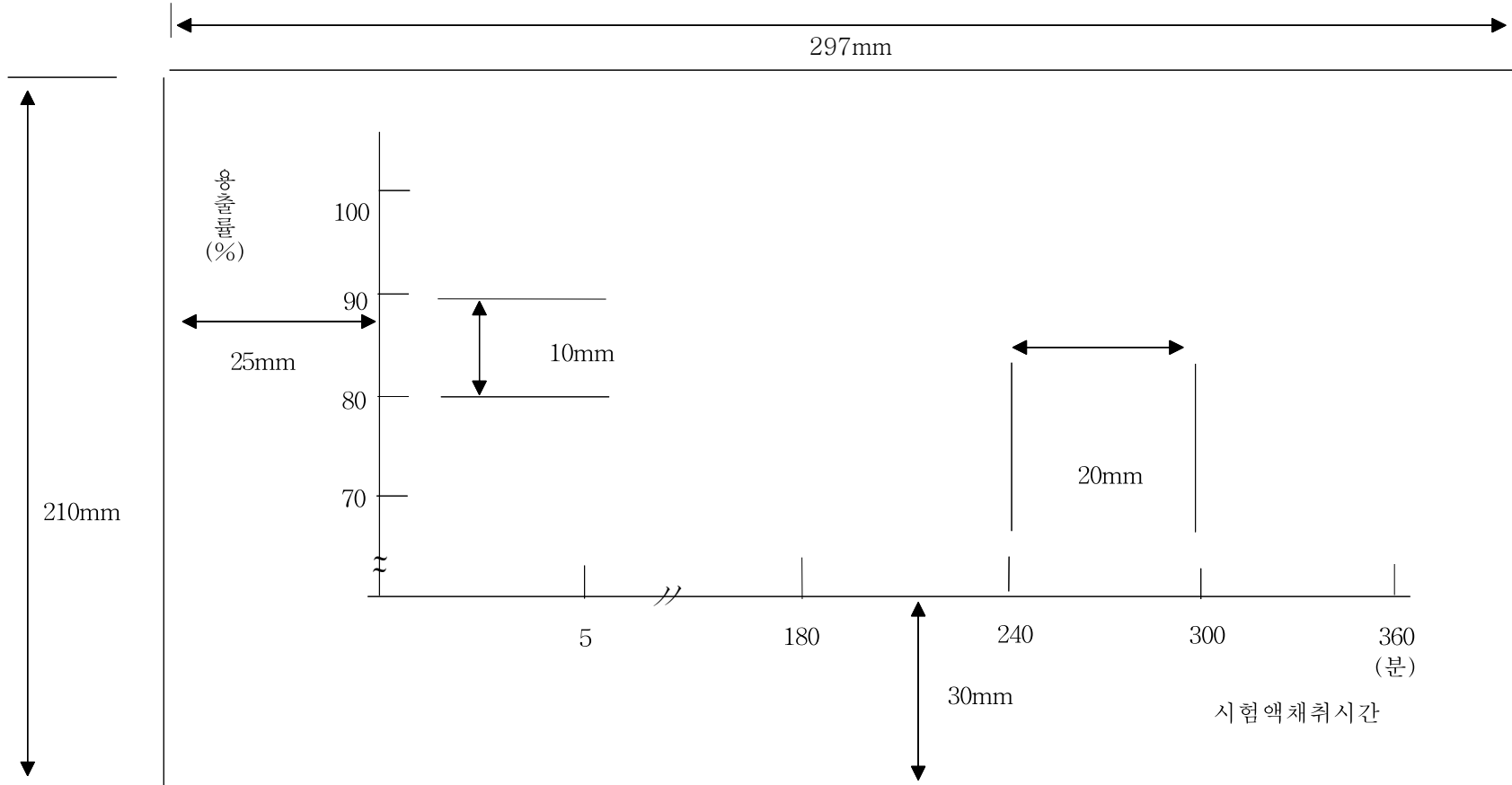
210mm×297mm[일반용지 60g/m²(재활용품)]

<기재상의 주의>

1. 제제종류란 : [별표 5의2] <표 1> 또는 <표 2>에 따라 기재한다.
2. 제형란 : 구체적으로 「나정」, 「당의정」, 「필름코팅정」 등으로 기재한다.
3. 로트번호(제조년월일)란 : 시험약 및 대조약의 로트번호 및 괄호로 제조년월일을 기재한다.
4. 용출률자료 : 표시량에 대한 용출률을 사사오입하여 소수점 이하 1자리까지 기재한다. 또한 규정시간 내에 용출률이 85%(장용성 및 서방성제제의 경우 80%)이상에 도달한 경우에 대하여는 대조약의 평균용출률이 85 % (장용성 및 서방성제제의 경우 80%)를 넘거나 일반제제의 각각 시험액에서 120분 전후 연속 세 시점의 대조약 평균용출률이 더 이상 변하지 않는(5%이내 변화) 시점에서 시험을 종료하여도 좋다.
5. 시험액 : [별표 5의 2] <표 1> 또는 <표 2>에 따른 시험액 종류를 기재한다.
6. 서방성 제제의 경우 <삭 제> 용출률 측정시간은 15분, 30분, 60분, 90분, 2시간, 3시간, 5시간, 6시간, 8시간, 10시간, 12시간, 24시간으로 한다.
7. 타당성이 인정되는 경우 제제의 용출양상을 반영할 수 있는 용출률 측정시간으로 변경할 수 있다.

[별지 제3호서식]

용출시험결과 그래프작성양식



<기재상의 주의>

1. 용출시험을 한 로트의 평균용출률의 용출양상을 그린다. (각 용출시간마다의 간격을 20mm로 한다.)
2. 기타의 신청자와의 자료 비교를 위하여 상하좌우의 마진 및 시험액 채취시간 및 용출률의 눈금간격을 엄수한다.
3. 용출액 마다 작성할 것.
4. 서방성 제제의 경우 용출률 측정시간은 15분, 30분, 60분, 90분, 2시간, 3시간, 5시간, 6시간, 8시간, 10시간, 12시간, 24시간으로 한다.
5. 타당성이 인정되는 경우 제제의 용출양상을 반영할 수 있는 용출률 측정시간을 변경할 수 있다.

[별지 제4호서식]

비교용출시험보고서 평가서																
		제조회사	제품명(성분명)	제조번호	제조일자	생산규모	합량(%)									
대조약																
시험약																
주성분명			주성분 표시량													
시험기관			시험책임자													
시험방법		시험장치	회전수	검체수	양 (mL)		온도 (℃)			기타						
		제2법(패들법)	50 rpm	12	900		37.0± 0.5									
분석법		합량시험	(1)			근거										
		용출시험	(1)			근거										
분석법 검증		(2)														
용출률 계산		(3)			첨가제중 방해인자											
제제종류		(4)	제형특성		(5)			동등성판정방법								
시험결과		비교시점에서의 평균용출률(%) 과 변이계수 (7)														
용출액 (6)	평균용출률 85% 도달 시간(분)	일반	10분	15분	30분	45분	60분	90분	120분	180분	240분	300분	360분		f2값	
		장용서방	15분	30분	60분	90분	2시간	3시간	5시간	6시간	8시간	10시간	12시간	24시간	판정	
pH 1.2	대조약(R)															
	CV															
	시험약(T)															
	CV															
		/R-T/	(8)													
pH 4.0	대조약(R)															
	CV															
	시험약(T)															
	CV															
		/R-T/														
pH 6.8	대조약(R)															
	CV															
	시험약(T)															
	CV															
		/R-T/														
		대조약(R)														
		CV														
		시험약(T)														
		CV														
		/R-T/														
종합의견																
※ 참고사항																

210mm×297mm[인쇄용지60g/m²(재활용품)]

(1) : 시험조건, 검출기, 파장 등 기재

- (2) : 각 pH별 특이성/직선성/정확성/정밀성/정량한계 등 기재
- (3) : 검량선사용 또는 표준액과 비교 등 용출률 계산방법 기재
- (4) : [별표 5의2] <표 1> 또는 <표 2>에 따라 기재한다.
- (5) : 필름코팅정, 나정 등 기재
- (6) : 비교용출시험에 사용한 용출액의 종류 기재
- (7) : 유사성인자 산출에 적용한 비교시점에서의 평균용출률 기재(유사성인자 산출에 적용한 모든 비교시점 기재)
- (8) : 장용성 및 서방성제제에 한하여 대조약과 시험약의 평균용출률의 차이를 기재

[별지 제5호서식]

비교붕해시험보고서 평가서						
	제조회사	제품명(성분명)	제조번호	제조일자	생산규모	함량(%)
대조약						
시험약						
주성분명			주성분 표시량			
시험기관			시험책임자			
시험방법	시험장치	회전수	검체수	양 (mL)	온도 (℃)	보조판 사용
	붕해시험법		12		37.0± 0.5	
분석법	함량시험법	(1)			제형특성	
	붕해시험법					
비교용출시험 불가능 사유						
대조약의 기준 및 시험방법		(2)				
시험액	판정기준	시험결과				판정
		대조약		시험약		
		분	개수	분	개수	
	대조약과 시험약의 최종 붕해시간이 5분 이내일 것					
대한민국약전 붕해시험법 기준						
제형	시험액	보조판 사용	시험시간 (분)	판정		
종합의견						
※ 참고사항						

210mm×297mm[인쇄용지60g/m²(재활용품)]

(1) : 시험조건, 검출기, 파장 등 기재

(2) : 시험조건, 시험액, 판정 등 기재

[별지 제6호서식]

이화학적동등성시험 평가서								
	제조회사	제품명(성분명)	제조번호	생산규모	제조일자(사용기간)	함량(%)		
대조약								
시험약								
원료약품 및 그 분량	대조약				시험약			
	배합목적	원료명	규격	분량	배합목적	원료명	규격	분량
시험기관				시험책임자				
시험약의 기준 및 시험방법	주성분							
	완제							
이화학적동등성시험 결과								
평가항목 선정								
평가 항목	시험 방법 및 근거				분석법 검증			
(1)	(2)				(3)			
검토의견								
평가결과								
평가항목	시험결과				시험결과 (mean±SD)	평가기준	판정	
	대조약 시험	시험약						
(1)		시험1	시험2	시험3	(4)	(5)		
시험기간				최종 판정일				
종합의견								
※참고사항								

210mm×297mm[인쇄용지60g/m²(재활용품)]

- (1) : 성상, pH, 비중, 삼투압, 완충력, 점도, 방출시험 등 평가항목 기재
- (2) : 평가항목의 시험방법 기재(예. 점도측정법 중 회전점도계법)하고, KP/USP/자사 밸리테이션 등 근거를 함께 기재
- (3) : 장치의 적합성 등 분석법 검증 항목 기재
- (4) : 시험약 3회(이상) 시험결과에의 mean±SD

(5) : 평가범위 및 기준을 함께 표시 “예. pH 4.5~5.5 ($\pm 10\%$)”