

**생물약제학적 분류체계(BCS)에 따른
생동성시험 면제를 위한 제출자료 작성방법
가이드라인(민원인 안내서)**

2023. 4



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

의약품심사부 약효동등성과

본 가이드라인은 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제7조제3항 [별표5]에 따라 생물약제학적 분류체계에 따른 생물학적동등성시험 면제를 위한 제출자료 작성 방법을 설명한 것으로서, 법적인 구속력을 가지지 않음을 알려드립니다.

또한, 본 안내서는 현재까지의 관련 제도 및 과학적 사실에 근거하여 작성된 것이며 새로운 제도 및 과학적 근거가 있을 경우 또는 동 규정의 개정에 따라 추후 변경될 수 있습니다.

※ “민원인 안내서”란 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서 등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 의약품심사부 약효동등성과로 문의하시기 바랍니다.

전화번호 : 043-719-3165

팩스번호 : 043-719-3150

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭	생물약제학적 분류체계(BCS)에 따른 생물학적동등성시험 면제를 위한 제출 자료 작성 방법 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
	<input checked="" type="checkbox"/> 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 :)	
	<input type="checkbox"/> 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 1년 이내 한시적 적용 또는 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input checked="" type="checkbox"/> 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.	
지침서·안 내서 구분	<input type="checkbox"/> 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정 사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀 어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입 장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(안내서) <input type="checkbox"/> 아니오
기타 확 인사항	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input checked="" type="checkbox"/> 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침 서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음.		
2023 년 4 월 3 일		
담당자 확 인(부서장)		김 소 희

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	안내서-0992-01	2019. 11. 27.	제정
2	안내서-0992-02	2023. 04. 03.	개정

목 차

I. 개요	3
1. 목적	3
2. 관련규정	3
3. 적용범위	3
4. 작성원칙	4
II. 작성방법	4
II-1 생물약제학적 분류체계에 따른 면제기준 입증자료 내용 요약	4
1. 면제기준 적용 제외대상 여부	4
2. 제출자료 목록	4
II-2 면제기준에 적합함을 입증하기 위한 제출자료의 범위 및 요건	5
1. 기원 및 개발경위에 관한 자료	5
2. 구조결정·물리화학적 성질에 관한 자료	5
2-1. 주성분의 특성 및 규격	
2-2. 시험약에 관한 사항	
3. 용해도에 관한 자료	5
3-1. 용해도 시험 조건 및 분석방법	
3-2. 시험결과	
4. 투과도에 관한 자료	7
4-1. 사람에서의 약동학 시험(질량평형 시험 또는 절대생체이용률)	
4-2. 장관투과도 시험	
5. 비교용출시험자료	8
5-1. 용출시험에 사용된 시험약 및 대조약 정보	
5-2. 비교용출시험 방법	
5-3. 비교용출시험 결과	
6. 첨가제에 관한 자료	10
7. 전구약물에 관한 자료(해당되는 경우)	10
8. 위장관에서의 안정성시험 자료(해당되는 경우)	10

III. 참고문헌 10

[부록 1] 표지, 목차(작성예시) 11

[부록 2] 표(작성예시) 13

표 1. 용해도시험 분석법 밸리데이션

표 2. pH별 시험액에 따른 시험약물의 용해도시험 결과

표 3~12. 투과도시험 관련 정보(시험방법 및 시험조건, 시험결과 등)

표 13. 용출시험 기본정보

표 14. 용출시험 분석조건 및 밸리데이션

표 15. 용출시험 결과

표 16. 첨가제 비교표

표 17. 표준작업지침서(SOP)

I. 개요

1. 목적

“생물약제학적 분류체계(Biopharmaceutics Classification System, BCS)”라 함은 수용액에서의 용해도 및 장관 투과도에 근거하여 약물 성분을 분류하는 과학적 분류체계를 말한다. 약물 성분은 용해도 및 투과도 정도에 따라 다음 각 호와 같이 분류되며, 이러한 생물약제학적 분류체계에 근거하여 생물학적동등성시험을 면제할 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

이 가이드라인은 생물약제학적분류체계에 근거하여 생물학적동등성시험의 면제기준에 적합함을 입증하기 위한 제출자료 작성요령을 안내하고자 한다.

2 관련규정

- 1) 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식품의약품안전처고시) [별표 1]의약품의 종류 및 제출자료의 범위
- 2) 의약품동등성시험기준(식품의약품안전처고시) 제7조제3항 및 [별표 5]생물약제학적 분류체계에 따른 생물학적동등성시험 면제기준

3. 적용범위

- 1) 생물약제학적분류체계에 근거한 면제기준은 의약품동등성시험기준 제7조제3항에 따라 경구용 고형제 또는 현탁제가 이 고시 제7조제3항[별표 5]의 기준에 적합함을 입증하는 경우 적용할 수 있다.
- 2) 치료영역이 좁은 성분, 서방성제제 등 제형의 특수성이 인정되는 제제 및 설하정, 박칼정 등과 같이 구강에서 흡수되는 제제, 물과 함께 복용하지 않는 구강붕해정은 생물학적동등성시험 면제대상에서 제외한다. 또한, 시험약과 대조약의 주성분이 동일할 때에만 적용되므로, 시험약에 대조약과 다른 주성분의 에스테르, 에테르, 이성질체, 이성질체 혼합체, 주성분의 복합체 또는 유도체가 포함된 경우 생물학적동등성시험 면제를 적용할 수 없다.
- 3) 시험약과 대조약의 염이 다른 경우는 모두 BCS 계열 1에 속할 때 적용할 수 있고, 복합성분의약품의 경우, 해당 복합제에 포함된 모든 주성분이 의약품동등성시험기준 제7조제3항의 기준을 충족하는 경우에 면제대상이 된다.

4. 작성원칙

- 1) '국제공통기술문서(이하 CTD) 2.7 임상시험자료 요약' 항목에는 본 가이드라인에서 제공하는 [부록2] 표 1~17을 포함하여 작성하고, 'CTD 5.3.1.2 비교생체이용률과 생물학적동등성(BE) 시험 보고서' 항목에 시험보고서를 제출한다. 보고서 양식에는 개별 및 평균 결과와 요약 통계를 나타내는 표와 이미지를 포함하며, 표에는 표준편차와 변이계수를 표기한다.
- 2) 품질 특성과 관련한 자료(결정다형, 광학이성질체 순도, 주성분 또는 완제의약품의 생체이용률, 생물학적동등성 문제에 대한 정보 등)는 문헌 조사 및 신청사 진행 연구를 포함하여 충분한 정보를 제출해야 한다.
- 3) 시험 분석법 관련하여, 직선성, 정확성, 정밀성과 같은 밸리데이션 등 사용한 분석법에 대한 모든 내용을 기술하며, 시험에 사용한 시험약 및 대조약 배치 정보[단위 용량(밀리그램 및 %), 배치 번호, 제조일, 배치 규모(아는 경우), 유효기간, 기타 의견]를 구체적으로 기술한다.

II. 작성방법

II-1. 생물약제학적 분류체계에 따른 면제기준 입증자료 내용 요약

1. 면제기준 적용 제외대상 여부

- 치료영역이 좁은 성분(O/X) - 의동기준[별표1] 수재여부 확인 및 근거자료 제출
- 서방정 등 제형의 특수성이 인정되는 제제(O/X)
- 설하정, 박칼정 등 구강에서 흡수되는 제제(O/X)
- 물과 함께 복용하지 않는 구강붕해정(O/X)

2. 제출자료 목록

- 1) 기원 및 개발경위에 관한 자료
- 2) 구조결정·물리화학적 성질에 관한 자료
- 3) 용해도에 관한 자료
 - 예) 용해도시험결과보고서
- 4) 투과도에 관한 자료
 - 예) 절대생체이용률자료
- 5) 용출에 관한 자료
 - 예) 비교용출시험결과보고서
- 6) 첨가제에 관한 자료
- 7) 전구약물 관련 자료(해당하는 경우)

- 예) 전구약물의 체내동태 자료
- 8) 위장관에서의 안정성시험 자료(해당하는 경우)

※ 용해도에 관한 자료 및 용출시험자료는 시험자료를 제출함

※ 투과도에 관한 자료는 SCI 문헌 및 외국규제당국(FDA 또는 EMA 등) 심사보고서 등을 인정할 수 있으나 국내 규정(별표 5)의 시험방법(또는 동등이상)으로 수행된 결과치가 확인되어야 함

제출된 자료 전반에 대한 요약을 통해, 생물약제학적분류체계의 계열1 또는 계열3에 해당하는 주성분을 함유한 경구용 고형제 또는 현탁제로서 시험약과 대조약이 모두 신속히 용출되며, 첨가제가 주성분의 흡수에 영향을 미치지 않음을 입증하여 생물학적 동등성시험자료가 면제될 수 있음을 기술한다.

II-2. 면제기준에 적합함을 입증하기 위한 제출자료의 범위 및 요건

1. 기원 및 개발경위에 관한 자료

원개발사 품목의 개발경위에 대한 정보를 포함한 동 품목 개발경위를 작성하고, 의약품의 특성(성분명, 약리기전, 전구약물 여부, 체내 약물동태 특징(PK 선형성 포함), 기타 약물에 대한 설명 및 특징점)을 기재한다.

2. 구조결정·물리화학적 성질에 관한 자료

2-1. 주성분의 특성 및 규격

주성분의 화학구조, 분자량, 결정형, 물질특성(산성, 염기성, 양성 또는 중성) 및 해리 상수(pKa) 등을 기재한다. (CTD 품질평가자료 중 2.3.S 및 3.2.S 원료의약품 항목을 참고하여 작성)

2-2. 시험약에 관한 사항

시험약의 조성 및 원료의약품의 분량, 최종 원료의 규격(시험항목과 시험기준 포함) 및 의약품 제조방법 등에 관한 자료(기준 및 시험방법 포함) 등을 기재한다. (CTD 품질평가자료 중 2.3.P 및 3.2.P 완제의약품 항목을 참고하여 작성)

3. 용해도에 관한 자료

3-1. 용해도 시험 조건 및 분석방법

시험성분 정보(주성분 제조원, 배치번호 등), 시험조건, 분석방법(밸리데이션 결과 포함) 및 완충액 조성 등을 포함한 시험방법에 관한 사항 및 완충액 pH 설정근거 등을 기재한다.

3-2. 시험결과

pH1.2~6.8 범위 내에서 pH 1.2, 4.5 및 6.8의 완충액을 포함하여 최소 3개의 pH에서 약물의 용해도(mg/mL) 및 1회 최대 복용량을 용해시키는데 필요한 용매의 용량에 대한 시험 결과(평균치, 표준편차, 변이계수) 및 pH-평균 용해도 관계를 나타내는 그래프를 작성한다.

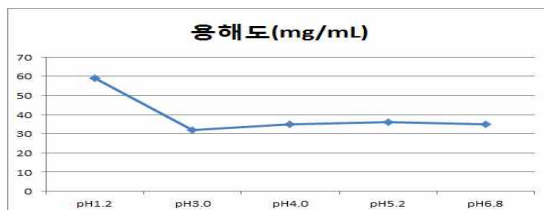
(작성예시)

3. 용해도에 관한 자료

- 제출자료: 자사 용해도시험 보고서 제출(별첨1.)

3.1. 시험방법에 관한 자료

- 시험약물 정보
 - 주성분 제조원 : OOOO사(미국)
 - 배치번호: ABCDE1
 - 시험성적서 : 적합(함량 100%)
- 시험조건 및 방법
 - 표준액 조제방법 : 100mg를 취해 100mL로 하고, 100mL를 취해 100mL로 함
 - 검액 희석방법 : 100mL를 취해 100mL로 함
 - 시험액 pH: 1.2, 3.0, 4.5, 5.0, 6.8
 - * pH 설정근거: 생리학적 pH 조건의 범위(pH1~6.8)를 고려하여 설정함
 - * 시험액 근거: (pH 1.2) KP 붕해시험법 제 1액
 - 시험약물의 양: 100mg(기 허가된 일반 경구고형제제의 1회 최대 복용량)
 - 시험액의 온도: 37±1℃
 - 시험 횟수: 시험액 당 3회 이상 측정
 - pH 측정시점: 완충액 조제 완료 후, 시험약물 추가 후, 용해 평형 종료시점
 - 교반시간 : 용해평형 시점에 따라 10시간
- 분석방법
 - 분석방법: LC (근거: USP“OOO Tablets” Assay)
 - 분석법 밸리데이션: 직선성, 정량한계, 정확성, 정밀성, 특이성 제출 (표1.)
- 시험결과
 - 용액의 pH에 따른 약물의 용해도(mg/mL) 및 1회 최대 복용량을 용해시키는데 필요한 용매의 용량에 대한 시험 결과(평균치, 표준편차, 변이계수) (표2.)
 - 주성분 약물을 가하기 전 후, 용해평형 종료시점의 용액의 pH (표 2.)
 - 주성분 약물을 가한 후의 pH는 가하기 전 pH와 동일하므로, 약물에 의한 pH 변화로 용해도가 변화되지 않았음을 입증하였으며, 특정 pH 분해 양상은 확인되지 않았음
(약물이 10%를 초과하여 분해될 경우 면제기준 적용 불가)
- pH-평균 용해도 관계를 나타내는 그래프



4. 투과도에 관한 자료

주성분의 투과도가 높음을 사람 또는 사람 세포주를 이용하여 입증한 자료로서 다음 중 하나에 해당되어야 한다. 성분별 투과도에 대한 식품의약품안전처의 검토 결과 이미 투과도가 높음이 인정된 바 있는 주성분을 사용하고자 하는 경우는 동 자료의 제출을 면제할 수 있으며 해당 내용을 기재한다.

4.1. 사람에서의 약동학 시험(질량평형시험 또는 절대생체이용률)

시험대상자 및 그 수, 시험약 정보, 투여량, 투여방법, 투여기간, 분석방법 등 시험디자인 및 시험방법, 시험결과를 기재한다.

4.2. 장관투과도 시험

사람 결장 선암 세포주에서 유래한 단층 상피세포(Caco-2 세포)를 이용한 시험관내 투과도 시험

(가) 시험방법의 타당성

시험방법에 관한 기술, 공여액에서의 약물 농도 및 분석법, 투과도 계산법, 약물방출 가능성(양방향수송자료 등)에 대해 기술한다.

(나) 모델 약물에 대한 자료

시험방법의 적합성을 입증하기 위하여 사용된 모델약물(저, 중, 고 투과도 각 5개 이상 및 투과도 0 모델) 목록과 모델약물의 사람에서의 흡수량에 대한 자료(평균, 표준편차, 변이계수)를 기술한다. 각 모델약물의 투과도(평균, 표준편차, 변이계수) 및 투과도 분류, 투과도에 따른 흡수량(평균, 표준편차 또는 95% 신뢰구간), 선정된 내부 표준물질(중, 고 투과도 모델)과 투과도 분류 등을 작성한다.

(다) 시험결과

내부표준물질 및 시험약물 성분별 투과도, 수동수송 약물 입증 자료, 약물의 높은 투과도 입증 판단기준 등을 기재한다.

(작성예시)

4. 투과도에 관한 자료 (표 3~12.)

- 사람에서의 절대생체이용률에 대한 투과도자료 제출 (별첨2.)
 - 제출자료: SCI 문헌자료(OOO et al., Journal of OOO, vol.OO, 2017)

4.1. 사람에서의 약동력 시험

4.1.1. 절대생체이용률 시험

- 시험방법 : 단회투여, 경구 (0mg), IV (00분, 0mg)
- 채혈시간 : 경구(0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12 hr), IV(0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.23, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12 hr)

- 분석 : LC-MS, 주성분(○○○), 주대사체(○○○)
- 시험결과

	2 mg IV 투여시 (n=11)			6 mg Oral 투여시 (n=11)		
	○○○	대사체	합	○○○	대사체	합
AUC _{12hr}						
AUC _∞						

- IV는 2mg, Oral은 6mg 투여했으므로, 1mg으로 환산

		1mg IV 투여시	1mg Oral 투여시	BA(%)
○○ + 대사체	AUC _{12hr}			
	AUC _∞			
○○	AUC _{12hr}			
	AUC _∞			

5. 비교용출시험자료

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

5-1. 용출시험에 사용된 시험약 및 대조약 정보

시험약 및 대조약의 배치번호, 유효기간, 함량, 생산규모 등의 정보를 기재한다.

5-2. 비교용출시험 방법

용출시험조건(장치, 용출액 종류, 교반속도, 온도, 시험액의 양), 검체 수, 검액조제방법, 검량선 작성 및 표준액 조제, 분석방법 밸리데이션, 분석법 조작 및 분석조건 등의 정보를 기재한다.

5-3. 비교용출시험 결과

용출액별 각 시각에서 평균 용출률 및 변이계수(상대 표준편차) 요약표, 용출액별 시험약 및 대조약의 평균 용출양상 그래프, 30분 이내 85% 용출되는 경우 f2값을 이용하여 용출 양상의 유사성을 입증한 자료 등을 기재한다.

(작성예시)

5. 용출에 관한 자료

- 신청사에서 실시한 자가 비교용출시험보고서 제출(○○○○보고서) (별첨3.)

5.1. 용출시험에 사용된 시험약 정보 (별첨5.)

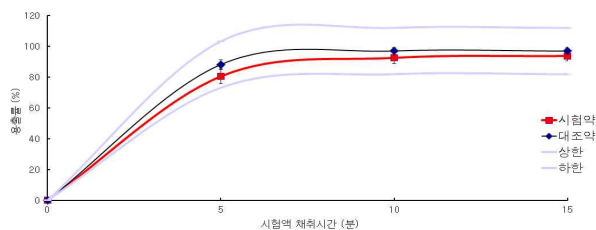
구분	대조약	시험약
품목, 제조사		
주성분 제조원		
제조번호		
생산규모		
제조/유효기간		
주성분 표시량	1정(000mg) 중 00mg	
실측 함량		

5.2. 용출시험방법

- 용출시험조건 (표 13.)
 - 검체 : 대조약, 시험약 모두 12개 검체에 대하여 시험
 - 장치 : 2법 패들법(50rpm)
 - 시험액 : 900mL
 - 시험액 온도 : $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$
 - 시험액 : pH 1.2, 4.5, 6.8
 - 검액 채취시간 : 10, 15(20), 30 분
- 분석법 (표 14.)
 - 표준액 조제: 000 표준품(99.9%) 약 00.0mg → 용출액 100mL로 맞춤, 표준원액 0.5, 1, 2.5, 5, 7.5, 9mL를 각각 취하여 용출액을 가한 후 50mL로 한 액을 검량선 표준액으로 함.
 - 검액조제: 용출액 5mL를 취한 후 0.45 μm 멤브레인 필터로 여과한 액을 검액으로 함.
 - 검량선 범위: 00 ~ 00 $\mu\text{g/mL}$
- 분석방법 밸리데이션 (표 14.)

5.3. 용출시험결과

- 용출액별 각 특정 시각에서 평균용출률 및 변이계수(상대 표준편차)표 (표 15.)
- 각 용출액에서의 시험약 및 대조약의 평균 용출 양상에 관한 그래프



6. 첨가제에 관한 자료

기허가된 제제에 사용되지 아니한 새로운 첨가제 또는 주성분의 흡수(생체이용률)에 영향을 미치는 첨가제(특히, 폴리소르베이트80 등의 계면활성제, 만니톨, 솔비톨 등의 감미제)를 사용한 경우 일반적으로 사용되는 양과의 비교자료를 제출한다. 해당 첨가제가 생체이용률에 미치는 영향을 평가하기 위하여 다음사항을 고려한다.

- 사용된 첨가제의 양(첨가제 함유율 차이)
- 첨가제가 흡수에 영향을 미칠 수 있는 작용기전
- 주성분 흡수의 특성에 관한 사항(흡수의 속도, 크기 및 기전)

(작성예시)

- 첨가제 비교표 (표 16.)

7. 전구약물에 관한 자료(해당되는 경우)

신청 품목의 체내 약물동태자료 등을 통해 생리활성이 있는 약물로의 변환 시점(장관막 투과 전·후)에 대해 작성한다. 생리활성이 있는 약물로의 변환이 주로 장관막 투과 후에 일어날 때는 전구약물의 투과도 자료를, 장관막 투과 전에 일어나면 생리활성이 있는 약물의 투과도 자료를 제출하여야 한다. 용해도 및 용출 자료는 전구약물과 생리활성이 있는 약물 모두에 대하여 제출하는 것이 바람직하다.

8. 위장관에서의 안정성 자료(해당되는 경우)

대한민국약전 또는 식품의약품안전처장이 인정하는 공정서에 수재된 완충액 조성을 사용하여, 약물 용액을 37℃에서 생체내 접촉하는 기간 만큼(예를 들면, 위액에서 1시간, 장액에서 3시간) 배양한 후, 표준화된 안정성-지표분석법을 이용하여 약물농도를 측정한다.

III. 참고문헌

1. EMA, ICH guideline M9 on biopharmaceutics classification system based biowaivers (Step2) (2019)
2. EMA, Guideline on the investigation of bioequivalence (2010)
3. FDA, Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System (2017)
4. FDA, Bioavailability and bioequivalence studies submitted in NDAs and INDs - General considerations(Draft) (2014)
5. WHO, General Notes on Biopharmaceutics Classification System(BCS)-based Biowaiver Applications (2019)
6. WHO, Application for a Biowaiver: Biopharmaceutics Classification System(BCS) (2018)

[부록 1] 표지 및 목차(작성예시)

시험의뢰자명
제품 : 품목명(또는 코드명) 및 성분명(화학명)
시험번호(Research No.) :
생물약제학적 분류체계(BCS)에 따른 생동성시험 면제를 위한 제출자료
시험기관 :
발행일 :
시험책임자 서명 :

목 차
1. 생물약제학적 분류체계에 따른 면제기준 입증자료 내용 요약
2. 면제기준에 적합함을 입증하기 위한 제출자료의 범위 및 요건
1) 기원 및 개발경위에 관한 자료
2) 구조결정·물리화학적 성질에 관한 자료
3) 용해도에 관한 자료
4) 투과도에 관한 자료
5) 비교용출시험자료
6) 첨가제에 관한 자료
7) 전구약물에 관한 자료
8) 위장관에서의 안정성시험 자료
3. 제출자료에 대한 시험책임자의 종합의견
4. 첨부자료
별첨 1 용해도시험결과보고서(밸리데이션보고서 및 시험기초자료 포함)
별첨 2 투과도에 관한 근거자료(밸리데이션보고서 및 시험기초자료 포함)
별첨 3 용출시험결과보고서(밸리데이션보고서 및 시험기초자료 포함)
별첨 4 함량시험자료
별첨 5 품질관리시험성적서
별첨 6 원료성적서
별첨 7 제조지시기록서

[부록 2] 표(작성예시)

표 1. 용해도시험(Solubility Test) 분석법 밸리데이션

기본정보		분석물질1
시험기관		
시험기간		
밸리데이션 보고서 번호		
분석물질		
내부표준물질(해당할 경우)		
분석법/분석법 근거		
밸리데이션 시험결과	정량한계	
	회수율(%)(%CV 포함) (해당할 경우)	
	내부표준물질 평균회수율(%) (해당할 경우)	
	검량선 농도(units/mL)	
	QC 농도(units/mL)	
	QC 정밀성(%)	
	QC 정확성(%)	
	안정성(hr) (해당할 경우)	
	회석의 타당성 (해당할 경우)	
	특이성	

표 2. pH별 시험액(Different Buffered Media)에 따른 시험약물의 용해도시험 결과(Solubility Data)

시험액	pH1.2	(pH3.0)	pH4.5	(pH5.0)	pH6.8
용해도 (mg/mL)					
평균값					
표준편차					
변이계수(%)					
1회 최대 복용량(00mg)을 용 해시키는 용매의 양(mL)					

- 주성분 약물 추가 전 후, 용해평형 종료시점의 용액의 pH

시험액	pH 변화		
	주성분 추가 전	주성분 추가 후	용해평형 종료시점
pH 1.2			
(pH 3.0)			
pH 4.5			
(pH 5.0)			
pH 6.8			

표 3. 주요 투과도시험(Pivotal Permeability Study) 정보

시험 번호	
시험방법(예. 질량평형 시험/ 절대생체이용률/ 장관투과도)	
시험방법 설정 근거	
시험 제목	
시험 목적	
투과도 시험기관	
분석기관	
시험기간	

표 4. 투과도시험 밸리데이션을 위한 시험방법(Methods) 및 재료(Materials)

시약(Reagents) 및 재료(Materials)	
세포배양 (Cell Culture)	
버퍼액 (PAB, Permeability Assay Buffer)	
단층세포의 품질관리 (Quality Control of Cell Monolayers)	
투과도 시험법(Permeability Assay)	
분석방법 (Analytical Methods for Test Compounds)	
투과도 및 회수율 계산 (Permeability and Recovery Calculation)	

표 5. 각 모델약물(Each Model Compound)의 투과도 밸리데이션 프로토콜

시험약물성분 (Test Compound)	약물 주입 농도(μm) (Dosing Concentration)	공여액 시료 채취시간(분) (Donor Sampling Time Points)	수여액 시료 채취시간(분) (Receiver Sampling Time Points)

표 6. 투과도 시험 밸리데이션 요약 : 투과도 계수, 모델 약물의 회수율

모델약물 (저,중,고 각 5개 이상 및 zero marker)	수여액 시료 채취시간(분) (Receiver Sampling Time Points)	공여액 시료 채취시간(분) (Donor Sampling Time Points)*	농도 (μM)	Papp (10^{-6}cm/s)	표준편차 (SD)%	회수율 %	R^2	투과도 분류	참고 문헌

* 상이할 경우

표 7. 주요 투과도 시험(Pivotal Permeability Study)을 위한 분석법 밸리데이션 결과

시험 번호	
시험 제목	
시험 목적	
시험 기관 (투과도시험 및 분석시험)	
시험기간	
분석물질(Analyte Name)	
내부표준물질	
분석방법	
검량선 범위	
정량한계	
상층(Top Chamber)의 약물 평균회수율(%)	
하층(Bottom Chamber)의 약물 평균회수율(%)	
상층(Top Chamber)의 내부표준물질 평균회수율(%)	
하층(Bottom Chamber)의 내부표준물질 평균회수율(%)	
QC 농도 (units/mL)	
QC 일내 정밀성 범위(%)	
QC 일내 정확성 범위(%)	
QC 일간 정밀성 범위(%)	
QC 일간 정확성 범위(%)	
실온(Bench-top) 안정성(hr)	
표준원액(Stock) 안정성(냉장)(hr)	
전처리시료의 안정성(Autosampler)(hr)	
냉해동 안정성(횟수)*	
장기안정성(일)*	
회석의 타당성	
특이성	
SOP 제출 여부 및 파일위치(페이지 등)	
생체시료분석법 타당성 여부	

* 가능한 경우

표 8. 주요 투과도 시험 설계(Pivotal Permeability Study Design)

시험 정보	
시험 번호	
시험 제목	
시험 기관	
분석 기관	
시험 책임자	
시험/분석 일자	
시료 보관 기간(샘플 채취 일자부터 샘플 분석 일자까지의 일수)	
시험 조건	
SOP 제출 여부 및 파일위치(페이지 등)	
샘플 분석(Sample Analysis)	
대조군(Internal Control Compounds)	
버퍼액(Permeability Buffer)	
플레이트(Plates)	
세포배양(Cell Culture)	
주입액(Dosing Solutions)	
반복 횟수(Replicates)	
투과도 방향(Permeability Direction)	
투과도 시험 조건 & 샘플 채취 시간 (Permeability Test Conditions & Sampling Time points)	
투과도 및 회수율 계산 (Permeability and Recovery Calculation)	

표 9. 주요 투과도 시험(Pivotal Permeability Study) :

시험약물과 내부표준물질의 Apical-to-Basolateral(A-to-B) 투과도

약물	기준(Parameter)	약물농도(Nominal Dosing Concentration)(units)		
		농도 1	농도 2	농도 3
시험약물성분 (Test Compound)	Papp(평균±표준편차)			
	회수율(%)			
고 투과도 내부표준물질	Papp(평균±표준편차)			
	회수율(%)			
중 투과도 내부표준물질	Papp(평균±표준편차)			
	회수율(%)			

표 10. 주요 투과도 시험(Pivotal Permeability Study) :

시험약물과 내부표준물질의 Basolateral-to-Apical(B-to-A) 투과도

약물	기준(Parameter)	약물농도(Nominal Dosing Concentration)(units)		
		농도 1	농도 2	농도 3
시험약물성분 (Test Compound)	Papp(평균±표준편차)			
	회수율(%)			
고 투과도 내부표준물질	Papp(평균±표준편차)			
	회수율(%)			
중 투과도 내부표준물질	Papp(평균±표준편차)			
	회수율(%)			

표 11. 주요 투과도 시험(Pivotal Permeability Study) : B-to-A Papp와 A-to-B Papp 비율

약물	Papp(평균±표준편차)	약물농도(Nominal Dosing Concentration)(units)			비율 (B-to-A)/ (A-to-B)
		농도 1	농도 2	농도 3	
시험약물성분 (Test Compound)	A-to-B				
	B-to-A				
고 투과도 내부표준물질	A-to-B				
	B-to-A				
중 투과도 내부표준물질	A-to-B				
	B-to-A				

표 12. 위장관내 불안정성

시험액(Medium)	배양 시간	배양 온도	농도		분해 %
			배양 전	배양 후	
위액/대체 위액					
장액/대체 장액					
SOP	파일 위치 및 페이지 기재				

표 13. 용출시험 기본정보

용출시험방법(시험 번호)	
시험액 탈기 여부 (예/아니오) (Deaeration/degassing of the medium)	
필터 정보(사용하였을 경우)	
싱커 정보(사용하였을 경우)	
체 정보(회전검체통을 사용하였을 경우)	
샘플링 방법(수동/자동 등)	
시험액의 품질관리시험성적 (파일 위치 및 페이지 기재)	
대조액의 품질관리시험성적 (파일 위치 및 페이지 기재)	

표 14. 용출시험 분석조건 및 밸리데이션

HPLC 조건(해당할 경우)	
이동상	
컬럼	
유속	
파장	
주입량	
컬럼 온도	
분석시간	

UV 조건(해당할 경우)	
파장	
셀 길이	

분석법 밸리데이션 보고서 번호 및 일자	
분석법 밸리데이션 SOP 제출 여부 (예/아니오, 유효일자)	
분석법 밸리데이션 시험기관	
용출시험기관	
분석대상	
시험방법	
밸리데이션 시험 결과	
특이성	
직선성 및 범위(unit)	
정확성/회수율	
정밀성	
필터에 따른 영향(차이 %)	
완건성	
표준용액과 시험액 안정성	

표 15. 용출시험 결과

		제조회사	제품명(성분명)	제조번호	제조일자	생산규모		함량(%)	
대조약									
시험약									
주성분명					주성분 표시량				
시험기관					시험책임자				
시험방법		시험장치	회전수	검체수	양 (mL)	온도 (℃)	기타		
				12	900	37.0± 0.5			
분석법		함량시험	시험조건, 검출기, 파장 등 기재			근거			
		용출시험	시험조건, 검출기, 파장 등 기재			근거			
분석법 검증		각 pH별 특이성/직선성/정확성/정밀성/정량한계 등 기재							
용출률 계산		검량선사용 등			첨가제중 방해인자				
제제종류			제형특성				동등성판정방법		
시험결과		비교시점에서의 평균용출률(%) 과 변이계수							
용출액	평균용출률 85% 도달 시간(분)		10분	15분 (20분)	30분				f2값
pH 1.2		대조약(R)							
		CV							
		시험약(T)							
		CV							
pH 4.5		대조약(R)							
		CV							
		시험약(T)							
		CV							
pH 6.8		대조약(R)							
		CV							
		시험약(T)							
		CV							
pH 0.0		대조약(R)							
		CV							
		시험약(T)							
		CV							
종합의견									
※ 참고사항									

* 최소 용해도의 pH에서 추가 시험이 필요할 수 있다.(위 제시된 완충액과 다른 경우)

표 16. 첨가제 비교표

성분	대조약		시험약		함유율 차
	분량 (mg/정)	분량 (%/정)	분량 (mg/정)	분량 (%/정)	
내핵					
필름코팅층					
총량		100.0		100.0	

표 17. 표준 작업 지침서(SOP)*

SOP 번호	SOP 유효기간	SOP 제목

* 투과도, 용해도, 용출시험, 위장관에서의 안정성 등 실시한 시험(밸레데이션 포함)에 대하여 제출

생물약제학적분류체계(BCS)에 따른 생동성시험 면제를 위한
제출자료 작성방법 가이드라인

발 행 일	2023년 4월 3일
발 행 인	서 경 원
편집위원장	박 윤 주
편 집 위 원	약효동등성과

발 행 처	식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 의약품심사부
-------	----------------------------

식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 의약품심사부
약효동등성과 전화: 043-719-3165, 팩스: 043-719-3150

