

등록번호

안내서-0894-04

한약(생약)제제 비교용출시험 사례집 [민원인 안내서]

2026. 6.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

바이오생약심사부 생약제제과

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

한약(생약)제제 비교용출시험 사례집 (민원인 안내서)

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	☐ 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	☐ 예 ☒ 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 : _____)	
	☐ 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 1년 이내 한시적 적용 또는 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☐ 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	☐ 예 ☒ 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	☐ 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부 기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	☐ 예(☞ 지침서) ☒ 아니오
	☐ 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	☒ 예(☞ 안내서) ☐ 아니오
기타 확인 사항	☐ 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	☐ 예 ☒ 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음. 2026 년 06 월 29 일 담당자 확 인(부서장) 김 규 엽 강 인 호		

이 안내서는 '한약(생약)제제 비교용출시험'에 대하여 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 2026년 6월 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 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것 (식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 생약제제과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-3558

팩스번호: 043-719-3550



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 공익보호지원과
전화 044-200-7773 / 팩스 044-200-7949

"청렴한 식약처 국민 안심의 시작"

제·개정 이력

한약생약제제 비교용출시험 사례집 (민원인 안내서)

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	안내서-894-01	2018.9.17.	한약(생약)제제 비교용출시험 사례집 제정
2	안내서-894-02	2020.2.28.	규정 개정사항을 반영하고 공정서 명명법에 따른 주성분 명칭 정정 등 개정
3	안내서-894-03	2022.5.17.	KHP 및 「의약품동등성시험기준」 개정에 따른 비교용출 시험방법 등 변경사항 반영
4	안내서-0894-04	2026.6.29	규정 개정사항 반영 및 은행엽엑스 중 총 테르펜락톤의 비교용출 불가사유 제출 면제

머 리 말

의약품의 가장 일반적인 형태인 경구용 고형제제 즉 정제, 캡슐제의 체내흡수율과 관련하여 용출시험은 제제학적인 면에서 처방 및 제조공정 등의 변동을 관리하기 위한 유효한 판단 기준이 되며, 생물학적 비동등성을 방지할 수 있는 수단으로 활용된다. 최근에는 경구용 제제의 품질규격에 봉해시험보다 용출시험을 우선적으로 설정하고, 기존 의약품과의 동등성 입증 또는 처방 및 제조공정 등의 변경을 관리하고자 할 때 비교용출시험이 품질 평가를 위한 수단으로 이용된다.

그 동안 한약(생약)제제는 비교용출시험을 통한 동등성 평가가 제제의 특성상 시험이 불가능한 대상으로 분류되었으나, 분석기기의 발달 및 미국약전(USP)에 한약(생약)제제 용출규격이 추가되는 등의 국제적 동향에 따라 비교용출시험 자료를 통한 동등성 평가가 점점 확대되고 있다. 국내 기준으로 신규 허가(신고) 품목 중 당귀·모과·방풍·속단·오가피·우슬·위령선·육계·진교·천궁·천마·홍화 25%에탄올연조엑스(3.5→1), 밀크시슬열매건조엑스, 빌베리건조엑스, 세인트존스워트80% 메탄올건조엑스, 센텔라정량추출물, 은행엽건조엑스, 펠라고니움시도이데스11%에탄올추출물(1→8~10) 제제 등에 대하여 비교용출시험 자료가 제출되어 평가되었으며, 원료약품 및 그 분량, 제조방법, 제조소 등 허가(신고) 사항의 변경 품목의 경우 건조레드클로버엑스, 당귀·모과·방풍·속단·오가피·우슬·위령선·육계·진교·천궁·천마·홍화 25%에탄올연조엑스(3.5→1), 밀크시슬열매건조엑스, 빌베리건조엑스, 아이비엽30% 에탄올건조엑스, 애엽95%에탄올연조엑스(20→1), 오소판물질, 위령선·팔루근·하교초 30%에탄올엑스(40→1), 은행엽건조엑스, 자오가·우슬·방풍·두충·구척·흑두건조엑스(20→1), 펠라고니움시도이데스11%에탄올추출물(1→8~10), 포도씨건조엑스, 포도엽건조엑스 등의 제제에 대한 비교용출시험 자료가 제출되어 평가된 바 있다.

본 사례집은 위와 같은 품목허가(변경)를 위해 제출된 사례와 연구과제 결과를 바탕으로 제제의 특성에 맞는 시험법을 제시함으로써, 한약(생약)제제도 비교용출시험을 통한 제조현장의 품질관리 및 허가를 위한 동등성 입증이 활성화되어 한약(생약)제제의 품질 표준화, 객관화 및 동등성 확보에 도움을 주고자 발간하였다.

이후, 「대한민국약전외한약(생약)규격집」 각조 명명법 개정 및 허가총괄담당관 신설과 같은 식품의약품안전처 조직개편 사항 등을 반영하여 ‘20년에 사례집을 1차 개정하였고, ‘22년은 국제기준에 따른 시험액 변경, 비교용출시험자료 제출대상 변경 등 그간의 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 및 「의약품동등성시험기준」 개정사항과 「대한민국약전외한약(생약)규격집」 ‘포도엽건조엑스 캡슐’의 함량기준 및 계산식 개정사항을 반영한 사례집 개정을 하게 되었으며, ‘26년은 「의약품동등성시험기준」 개정사항과 은행엽엑스제제 중 총 테르펜락톤에 대한 예비시험 자료제출 면제 등을 반영하여 개정하게 되었다.

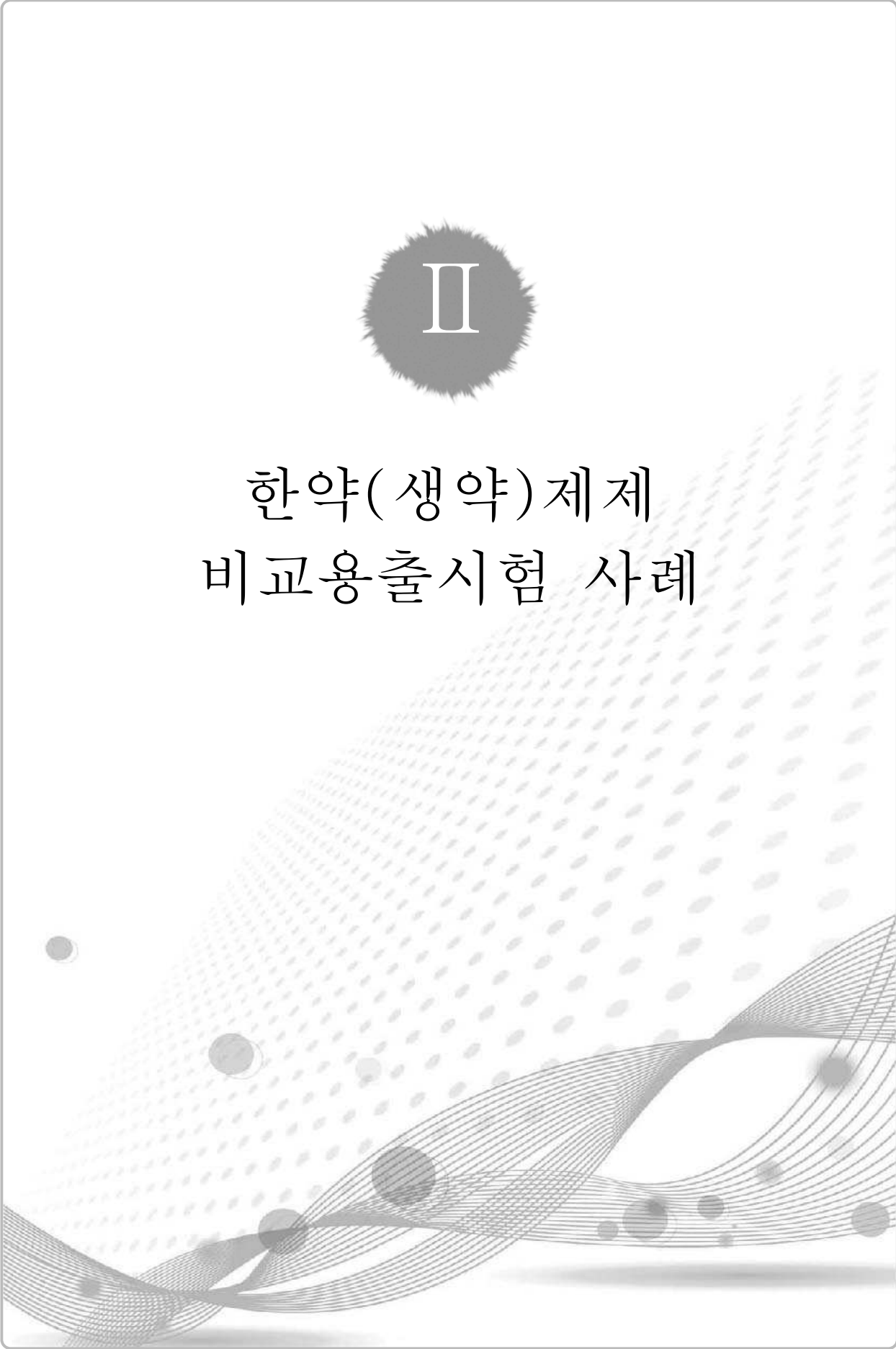
한약(생약)제제 허가 및 품질 업무를 수행하는 많은 분들에게 실질적으로 도움이 되고 널리 활용되기 바라며, 수재된 사례를 참고하여 한약(생약)제제의 용출시험을 통한 품질확보가 점점 확대되기를 기대한다.

목 차

I. 일러두기	1
II. 한약(생약)제제 비교용출시험 사례	2
1. 아이비엽30%에탄올건조엑스 정	3
2. 밀크시슬열매건조엑스 연질캡슐	11
3. 포도엽건조엑스 캡슐	21
4. 은행엽건조엑스 정	29
III. 한약(생약)제제 비교용출시험 시 고려사항	39

I 일러두기

1. 본 사례집은 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항제5호에 따라 한약(생약)제제 일반의약품 중 단일성분의 의약품으로서 이미 제조판매·수입 품목 허가(신고)를 받은 정제·캡슐제 또는 좌제와 성분이 동일한 의약품을 제조판매 수입 품목허가(신고) 하고자 할 때, 또는 의약품의 허가(신고)사항 중 원료약품 및 분량, 제조방법, 제조소 등을 변경하고자 하는 경우에 제출하는 비교용출시험 자료에 대한 사례를 제시하고 있다.
2. 본 사례집의 품목은 공정서에 수재되거나 비교용출을 통한 동등성 입증 사례가 많은 성분 중, 대표적 경구용 고형 제제인 정제, 캡슐제를 포함, 지표성분이 1개인 제제부터 여러 지표성분을 갖는 제제 등을 고려하여 선정되었다.
3. 사례집의 내용은 그 동안 평가되었던 비교용출시험 사례를 참고로 하여 2016년부터 2017년까지 식품의약품안전평가원에서 수행한 ‘한약(생약)제제의 의약품 동등성 평가 기법 연구’ 결과를 토대로 마련되었다. 주요 내용은 대조약, 시험약의 함량 등 비교용출검체에 관한 사항, 비교용출 시험조건, 용출시험 분석법 밸리데이션, 용출시험 결과 순으로 용출시험 결과보고서의 제출 양식에 맞게 구성되었다.
4. 한약(생약)제제는 화학의약품과 같이 특정 주성분에 대한 비교평가 만으로 제제 전체의 동등성을 완벽하게 대변하지는 못하지만, 한약(생약)제제의 유효성분 또는 분석적 민감도와 정확도가 확보된 성분 등 품질관리 시 평가되는 모든 지표성분에 대한 비교용출시험을 함으로써 최대한의 동등성을 보증하고자 한다. 비교용출이 불가능한 지표성분에 대해서는 예비시험결과 등 과학적인 근거에 의한 불가능한 사유를 제출받은 후 비교불해시험을 실시하도록 하고 있다.
5. 본 사례집에 제시된 시험법을 활용하고자 할 때는 실험실의 기기 및 환경에 따른 세부조건 및 전처리 과정을 최적화하여 시험방법 밸리데이션 등을 통한 시험조건 적정성에 대한 사전 검증이 필요하며 아울러 기술적으로 참고할 만한 시험조건 및 용출결과 등에 대한 요약된 정보만을 제시하고 있으므로, 실제 품목허가·신고를 위한 비교용출시험자료 제출 시에는 「의약품동등성시험기준」(식약처 고시) 제20조의 용출시험 결과보고서 등의 자료를 모두 포함되어야 한다.



II

한약(생약)제제 비교용출시험 사례



1. 아이비엽30%에탄올건조엑스 정

1. 비교용출검체에 관한 사항

1.1 개 요

규 격	대한민국약전외한약(생약)규격집 ‘아이비엽30%에탄올건조엑스 정’
주성분 표시량	아이비엽30%에탄올건조엑스 (5~7.5→1) 25mg (헤데라코시드C로서 2.5 mg 이상)
실측함량 (기준)	대조약: 12.0%, 시험약: 11.8% (아이비엽30%에탄올건조엑스 (5~7.5→1) 중 헤데라코시드C 10.0% 이상)

1.2 함량시험

1.2.1 함량시험방법

대한민국약전외한약(생약)규격집 ‘아이비엽30%에탄올건조엑스 정’ 함량시험법

1.2.2 함량시험결과

함량시험은 대한민국약전외한약(생약)규격집에 따라 시험하였으며, 대조약 11.8%, 시험약 12.0%로 함량시험 기준에 적합하였다.

○ 표준액

표준품 명칭	헤데라코시드 C 표준품
표준품 취한 양(mg) 및 순도(%)	20 mg (99.8%)
Peak area ratio (Hederacoside C / IS)	0.5883
	0.5802
	0.5807
	0.5893
Peak area ratio 평균	0.5846
시스템적합성시험: 상대표준편차(≤1.0%)	적합: 0.828%

○ 검액 (시험약 및 대조약)

시험약	검체 취한 양(mg)	Peak area ratio	함량(%)
1회	103.88	0.701	12.0
단위제형의 평균질량(mg)	129.85	평균함량(mg)	2.999

대조약	검체 취한 양(mg)	Peak area ratio	함량(%)
1회	99.96	0.688	11.8
단위제형의 평균질량(mg)	124.95	평균함량(mg)	2.943

2. 비교용출시험

2.1. 용출시험의 방법

2.1.1 시험조건의 일람표

항 목		시험조건
장 치		대한민국약전 제12개정 용출시험법 제2법(패들법)
시험액	종 류	비교용출시험 3조건 (pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8)
	조제방법	의동규정 시험액 조제방법
교반속도		50 rpm
교반온도		37 ± 0.5 °C
시험액의 양		900 mL
검 체		시험약과 대조약 각 1개씩, 싱커미사용

2.1.2 용출시험 조건설정의 근거

의동규정 [별표 5의2] 비교용출시험방법 ‘1. 일반 제제(장용성 및 서방성제제를 제외한다)’에 대한 용출시험 조건 중 1) 수용성제제에 따라 실시하였다.

2.1.3 용출액 분석

○ 근거 : 밸리데이션 된 비교용출시험방법

(1) 검액의 조제 : 각 시험액 900 mL에 1정씩 넣어 용출시험을 실시하고 매 규정된 시간에 용출액 4 mL를 취하였다. 용출액을 0.45 μm 필터로 여과하여 이를 검액으로 한다.

(2) 검량선의 작성 및 표준액의 조제

(가) 표준원액 : 헤테라코시드 C 표준품($\geq 90.0\%$) 약 20 mg을 정밀히 취하여 30%아세토니트릴을 넣어 정확하게 100 mL로 하였다 (약 1 mg/mL).

(나) 검량선 작성

<pH 1.2>

표준원액 0.5, 1, 1.25, 2, 2.5 mL를 각각 취하여 pH 1.2 시험액을 가하여 정확하게 100 mL로 한 액을 표준액 I, II, III, IV, V로 하였다 (각각 약 1, 2, 2.5, 4, 5 $\mu\text{g/mL}$ 해당액).

<pH 4.0>

표준원액 0.5, 1, 1.25, 2, 2.5 mL를 각각 취하여 pH 4.0 시험액을 가하여 정확하게 100 mL로 한 액을 표준액 I, II, III, IV, V로 하였다 (각각 약 1, 2, 2.5, 4, 5 $\mu\text{g/mL}$ 해당액).

<pH 6.8>

표준원액 0.5, 1, 1.25, 2, 2.5 mL를 각각 취하여 pH 6.8 시험액을 가하여 정확하게 100 mL로 한 액을 표준액 I, II, III, IV, V로 하였다 (각각 약 1, 2, 2.5, 4, 5 $\mu\text{g/mL}$ 해당액).

(3) 조작 및 분석조건 : 검액 및 표준액 20 μL 를 가지고 밸리데이션한 자사 용출시험의 분석조건에 따라 시험하여 표준액과 검액의 피크면적을 측정한 다음 계산식에 따라 규정된 시간에서의 용출률을 계산하였다.

<HPLC 조건>

- 검출기 : 자외부흡광광도계 (측정과장 205 nm)
- 칼럼 : 안지름 약 4 mm, 길이 12.5 cm인 스테인레스관에 5 ~ 10 μm 옥타데실실릴화한실리카겔을 충전한 액체크로마토그래프용 칼럼
- 이동상 : 30% 아세토니트릴
- 유량 : 1.0 mL/분
- 주입량 : 20 μL
- 칼럼온도 : 40 $^{\circ}\text{C}$

(4) 용출률 계산식

- 최종 용출률(%) = 보정전 용출률 + 각 시점에서의 보정용출률
- 용출률(%) =
$$\frac{\{(\text{검액의 면적값} - y\text{절편})/\text{기울기} \times \text{시험액의 부피}(mL)\} \times 100}{1\text{정당 유효성분의 함량}(mg) \times 1000(\mu\text{g}/mg)/\text{회석배수}}$$
- 보정용출률(%) =
$$\frac{\text{보정전 용출률}(\%) \times \text{샘플채취량}(mL)}{\text{각 시점의 시험액의 부피}(mL)}$$

2.2. 용출시험분석의 밸리데이션

2.2.1 밸리데이션 방법[대한민국약전 일반정보, 의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인 참고]

(1) 검량선의 직선성 및 범위

<표준원액 및 검량선 표준액 조제>

각 시험액에 대한 표준원액 및 직선성 표준액의 조제는 2.1.3.항의 (2) 표준액의 조제와 같은 방법으로 조제하였다.

<검량선의 분석>

전 과정을 3회 수행하여 각각 직선식을 구하고, 각 직선식의 상관계수로부터 직선성을 평가하였다.

(2) 특이성

(가) 공시험액: 각 시험액을 공시험액으로 한다.

(나) 플라스보액: 시험액의 주성분을 제외한 첨가제의 1정 해당량을 취하여 각 시험액 900 mL에 넣어 교반한 후 원심분리하고, 상등액을 취하여 플라스보액으로 한다.

(다) 표준액 (헤테라코시드C 약 2.5 $\mu\text{g/mL}$): 2.1.3.항 (2)의 표준원액 2.5 mL를 취하여 각 시험액을 가하여 정확하게 100 mL로 한다.

(라) 표준액 + 플라스보액 (헤테라코시드C 약 2.5 $\mu\text{g/mL}$): 2.1.3.항의 (2)의 표준원액 2.5 mL를 취하여 플라스보액을 가하여 정확하게 100 mL로 한다.

<특이성의 분석>

각 시험액(공시험액, 플라스보액, 표준액, 표준액+플라스보액)을 주입한 후 크로마토그램의 피크모양 및 피크면적으로 첨가제에 의한 주성분 피크의 간섭여부를 확인하였다.

(3) 정확성

(가) 헤테라코시드 1.0 $\mu\text{g/mL}$ 검액 : 2.1.3.항 (2)의 표준원액 0.5 mL를 취하여 2.2.1.항 (2) 플라스보액을 가하여 정확하게 100 mL로 한다.

(나) 헤테라코시드 2.5 $\mu\text{g/mL}$ 검액 : 2.1.3.항의 (2)의 표준원액 1.25 mL를 취하여 2.2.1.항 (2) 플라스보액을 가하여 정확하게 100 mL로 한다.

(다) 헤테라코시드 5.0 $\mu\text{g/mL}$ 검액 : 2.1.3.항의 (2)의 표준원액 2.5 mL를 취하여 2.2.1.항 (2) 플라스보액을 가하여 정확하게 100 mL로 한다.

<정확성의 분석>

각 정확성 시험용 검액을 각 농도별로 3개 검액에 대하여 주입한 후 평균회수율로부터 정확성을 평가하였다.

(4) 정밀성

정밀성 시험용 검액 조제 : 위 (3) 정확성 ‘(나) 헤데라코시드 5.0 $\mu\text{g/mL}$ 검액’ 을 6회 반복 조제한다.

<정밀성의 분석>

검액 6개에 대하여 각각 주입하여 얻어진 면적을 가지고 평균 및 상대표준편차로부터 정밀성을 평가하였다.

(5) 정량한계

각 시험액별로 얻어진 크로마토그램에 대한 직선성 검량선의 표준편차와 검량선 기울기에 근거하여 구한다.

(계산된 정량한계 농도의 검액을 조제하여 S/N 10이상 여부 확인을 통한 정량한계 검증 필요)

2.2.2 밸리데이션 결과(예시)

아이비엽30%에탄올건조엑스 정에 대한 의약품동등성기준 시험액 3조건에서의 분석법 밸리데이션은 의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인의 주요 평가항목에 적합하여야 한다.

<pH 1.2>

항 목	자사기준	결 과
특이성	첨가제가 제제의 정량시험 결과에 영향을 주지 않음	영향을 주지 않음
직선성	$R^2 > 0.999$	0.999
정확성	평균 회수율 98.0 ~ 102.0%	100.1%
정밀성	$RSD \leq 2.0\%$	1.5%
범 위	직선성 평가 시 결정	1.0 ~ 5.0 $\mu\text{g/mL}$
정량한계	—	0.685 $\mu\text{g/mL}$

<pH 4.0>

항 목	자사기준	결 과
특이성	첨가제가 제제의 정량시험 결과에 영향을 주지 않음	영향을 주지 않음
직선성	$R^2 > 0.999$	0.999
정확성	평균 회수율 98.0 ~ 102.0%	99.9%
정밀성	$RSD \leq 2.0\%$	1.3%
범 위	직선성 평가 시 결정	1.0 ~ 5.0 $\mu\text{g/mL}$
정량한계	—	0.797 $\mu\text{g/mL}$

<pH 6.8>

항 목	자사기준	결 과
특이성	첨가제가 제제의 정량시험 결과에 영향을 주지 않음	영향을 주지 않음
직선성	$R^2 > 0.999$	0.999
정확성	평균 회수율 98.0 ~ 102.0%	99.5%
정밀성	$RSD \leq 2.0\%$	0.5%
범 위	직선성 평가 시 결정	1.0 ~ 5.0 $\mu\text{g/mL}$
정량한계	—	0.661 $\mu\text{g/mL}$

2.3. 시험약과 대조약의 용출시험 결과

2.3.1 용출시험 결과평가

의동규정 [별표 6] 유사성 인자와 용출양상의 동등성 판정 기준에 따라, 평균용출률을 사용하기 위해서는 대조약과 시험약의 평균용출률의 변이계수가 첫 번째 비교시점에서 20% 이내이며, 그 외 비교시점에서는 10%를 초과해서는 안된다.

(1) pH 1.2

(가) 시험시간

대조약의 평균용출률이 30분 이내에 85%에 도달했으며 60분까지 시험하였다.

(나) 비교시점

대조약의 평균용출률이 30분 이내에 85%에 도달하였으므로, 10분, 15분(또는 20분), 30분이 비교시점이다.

(다) 판정기준

시험약과 대조약 모두 모든 조건의 시험액에서 15분 이내에 표시량의 85% 이상 용출되는 경우에는 동등한 것으로 판정한다. 또는, 유사성 인자(f2)의 값이 50 이상일 때 동등한 것으로 판정한다.

(2) pH 4.0

(가) 시험시간

대조약의 평균용출률이 30분 이내에 85%에 도달했으며 60분까지 시험하였다.

(나) 비교시점

대조약의 평균용출률이 30분 이내에 85%에 도달하였으므로, 10분, 15분(또는 20분), 30분이 비교시점이다.

(다) 판정기준

시험약과 대조약 모두 모든 조건의 시험액에서 15분 이내에 표시량의 85% 이상 용출되는 경우에는 동등한 것으로 판정한다. 또는, 유사성 인자(f2)의 값이 50 이상일 때 동등한 것으로 판정한다.

(3) pH 6.8

(가) 시험시간

대조약의 평균용출률이 30분 이후에 85%에 도달했으며 60분까지 시험하였다.

(나) 비교시점

대조약의 평균용출률이 30분 이후에 85%에 도달하였으므로, 원칙적으로 모든 용출률 측정시간을 비교시점으로 한다. 다만, 대조약 또는 시험약의 평균용출률이 85% 이상인 최초 시점까지만 포함한다.

(다) 판정기준

유사성 인자(f2)의 값이 50 이상일 때 동등한 것으로 판정한다.

2.3.2 시험결과에 대한 시험책임자의 종합의견

아이비엽30%에탄올건조엑스 정은 수용성제제로 식약처고시 의약품동등성시험기준 [별표 5의2] ‘1. 일반 제제(장용성 및 서방성제제를 제외한다)’ 시험조건에서 비교용출시험을 실시한 결과 동 고시 [별표 6 유사성 인자와 용출양상의 동등성 판정기준에 따라 평가하였을 때 각 시험액 별 판정시점에서 대조약과 시험약은 동등하였다.



2. 밀크시슬열매건조엑스 연질캡슐

1. 비교용출검체에 관한 사항

1.1 개 요

규 격	자사규격 ‘밀크시슬열매건조엑스 연질캡슐’			
주성분 표시량	밀크시슬열매건조엑스 350 mg (실리마린으로서 196 mg)			
실측함량 (기 준)	대조약: 91.9%, 시험약 94.2% (표시량의 90~110% 에 해당하는 실리마린 함유)			
		기준	대조약	시험약
	실리디아닌 + 실리크리스틴	20.0 ~ 45.0%	26.8%	25.5%
	실리빈 A + 실리빈 B	40.0 ~ 65.0%	59.9%	62.3%
	이소실리빈 A + 이소실리빈 B	10.0 ~ 20.0%	13.3%	12.2%

1.2 함량시험

1.2.1 함량시험방법

대한민국약전외한약(생약)규격집 의약품각조 ‘밀크시슬열매건조엑스 정’
함량시험법을 준용한 자사시험법

1.2.2 함량시험결과

함량시험은 자사시험법에 따라 시험하였으며, 모든 지표성분이 함량 기준에 적합하였다.

함량기준 1	밀크시슬열매건조엑스정 중 표시량의 90~110% 에 해당하는 실리마린 함유	
품목	함량시험결과	판정
대조약	91.9%	적합
시험약	94.2%	적합

함량기준 2	실리마린의 함량 중 - 실리디아닌 + 실리크리스틴 : 20.0 ~ 45.0% - 실리빈 A + 실리빈 B : 40.0 ~ 65.0% - 이소실리빈 A + 이소실리빈 B : 10.0 ~ 20.0%	
품목	함량시험결과	판정
대조약	- 실리디아닌+ 실리크리스틴 = 26.8% - 실리빈A + 실리빈B = 59.9% - 이소실리빈A + 이소실리빈B = 13.3%	적합
시험약	- 실리디아닌+ 실리크리스틴 = 25.5% - 실리빈A + 실리빈B = 62.3% - 이소실리빈A + 이소실리빈B = 12.2%	적합

2. 비교용출시험

2.1. 용출시험의 방법

2.1.1 시험조건의 일람표

항 목		시험조건
장 치		대한민국약전 제12개정 용출시험법 제2법(패들법)
시험액	종 류	비교용출시험 3조건(pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8) 및 가용화제 첨가(2% sodium lauryl sulfate, SLS)
	조제방법	의동규정 시험액 조제방법
교반속도		50 rpm
교반온도		37 ± 0.5 °C
시험액의 양		900 mL
검 체		시험약과 대조약 각 1개씩, 싱커 미사용

2.1.2 용출시험 조건설정의 근거

의동규정 [별표 5의2] 비교용출시험방법 ‘1. 일반 제제(장용성 및 서방성제제를 제외한다)’ 에 대한 용출시험 조건 중 1)수용성제제에 따라 실시하였다. 예비시험결과 기본 3액(pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8)에서 대조약의 평균 용출률이 85% 미만이었다. 유사성 인자(f2)의 값이 50 이상일 때 동등한 것으로 판정한다.).

예비시험을 통해 대조약의 평균용출률이 가장 높은 시험액에 첨가할 가용화제의 종류와 농도를 선정하고, 가용화제를 첨가한 시험액을 가지고 본 시험을 실시하였다.

2.1.3 용출액 분석

○ 근거 : 밸리데이션 된 비교용출시험방법

(1) 검액의 조제 : 각 시험액 900 mL에 1캡슐씩 넣어 용출시험을 실시하고 매 규정된 시간에 용출액 4 mL를 취하였다. 용출액을 0.45 μm 필터로 여과하여 이를 검액으로 한다.

(2) 검량선의 작성 및 표준액의 조제

(가) 표준원액 : 실리빈A+B 표준품 약 130 mg를 정밀히 취하여 메탄올을 넣어 정확하게 100 mL로 하였다 (실리빈으로서 약 1.3 mg/mL).

(나) 검량선 작성

<pH 1.2>

표준원액 0.25, 2, 3, 4, 5 mL를 각각 취하여 pH 1.2 시험액을 가하여 정확하게 50 mL로 한 액을 표준액 I, II, III, IV, V로 하였다 (각각 실리빈으로서 약 6.5, 52, 78, 104, 130 $\mu\text{g/mL}$ 해당액).

<pH 4.0>

표준원액 0.25, 2, 3, 4, 5 mL를 각각 취하여 pH 4.0 시험액을 가하여 정확하게 50 mL로 한 액을 표준액 I, II, III, IV, V로 하였다 (각각 실리빈으로서 약 6.5, 52, 78, 104, 130 $\mu\text{g/mL}$ 해당액).

<pH 6.8>

0.25, 2, 3, 4, 5 mL를 각각 취하여 pH 6.8 시험액을 가하여 정확하게 50 mL로 한 액을 표준액 I, II, III, IV, V로 하였다 (각각 실리빈으로서 약 6.5, 52, 78, 104, 130 $\mu\text{g/mL}$ 해당액).

<pH 6.8+2% SLS>

0.25, 2, 3, 4, 5 mL를 각각 취하여 pH 6.8 시험액(2% SLS)을 가하여 정확하게 50 mL로 한 액을 표준액 I, II, III, IV, V로 하였다 (각각 실리빈으로서 약 6.5, 52, 78, 104, 130 $\mu\text{g/mL}$ 해당액).

(3) 조작 및 분석조건 : 검액 및 표준액을 가지고 밸리데이션한 자사 용출시험의 분석조건에 따라 시험하여 표준액과 검액의 피크면적을 측정한 다음 계산식에 따라 규정된 시간에서의 용출률을 계산하였다.

<HPLC 조건>

- 검출기 : 자외부흡광광도계 (측정파장 288 nm)
- 칼럼 : 안지름 약 4~6 mm, 길이 12~25 cm의 스테인레스 관에 5~10 μm 옥타데실실릴화한실리카겔을 충전한 액체크로마토그래프용 칼럼
- 이동상 : 이동상 A 및 이동상 B를 가지고 다음과 같이 농도기울기적으로 제어한다.
 - 이동상 A : 물:메탄올:85%인산용액 (130:70:1)
 - 이동상 B : 물:메탄올:85%인산용액 (100:100:1)

시간(분)	이동상 A(%)	이동상 B(%)
0	100	0
28	0	100
35	0	100
36	100	0

- 유량 : 0.8 mL/분
- 주입량 : 10 μ L

(4) 용출률 계산식

- 최종 용출률(%) = 보정전 용출률 + 각 시점에서의 보정용출률
- 용출률(%) = $\frac{\{(\text{검액의 면적값} - y\text{절편})/\text{기울기} \times \text{시험액의 부피}(mL)\} \times 100}{1\text{정당 유효성분의 함량}(mg) \times 1000(\mu g/mg)/\text{회석배수}}$
- 보정용출률(%) = $\frac{\text{보정전 용출률}(\%) \times \text{샘플채취량}(mL)}{\text{각 시점의 시험액의 부피}(mL)}$

2.2. 용출시험분석의 밸리데이션

2.2.1 밸리데이션 방법[대한민국약전 일반정보, 의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인 참고]

(1) 검량선의 직선성 및 범위

<표준원액 및 검량선 표준액 조제>

각 시험액에 대한 표준원액 및 직선성 표준액의 조제는 2.1.3.항의 (2) 표준액의 조제와 같은 방법으로 조제하였다.

<검량선의 분석>

전 과정을 3회 수행하여 각각 직선식을 구하고, 각 직선식의 상관계수로부터 직선성을 평가하였다.

(2) 특이성

(가) 공시험액: 각 시험액을 공시험액으로 한다.

(나) 플라시보액: 시험액의 주성분을 제외한 첨가제의 1정 해당량을 취하여 각 시험액 900 mL에 넣어 교반한 후 원심분리하고, 상등액을 취하여 플라시보액으로 한다.

(다) 표준액 (실리빈으로서 약 104 μ g/mL): 2.1.3.항 (2)의 표준원액 4.0 mL를 취하여 각 시험액을 가하여 정확하게 50 mL로 한다.

(라) 표준액 + 플라시보액 (실리빈으로서 약 104 μ g/mL): 2.1.3.항의 (2)의 표준원액 4.0 mL를 취하여 플라시보액을 가하여 정확하게 50 mL로 한다.

<특이성의 분석>

각 시험액(공시험액, 플라시보액, 표준액, 표준액+플라시보액)을 주입한 후

크로마토그램의 피크모양 및 피크면적으로 첨가제에 의한 주성분 피크의 간섭여부를 확인하였다.

(3) 정확성

(가) 실리빈으로서 78 $\mu\text{g/mL}$ 검액 : 2.1.3.항 (2)의 표준원액 3.0 mL를 취하여 2.2.1.항 (2) 플라시보액을 가하여 정확하게 50 mL로 한다.

(나) 실리빈으로서 104 $\mu\text{g/mL}$ 검액 : 2.1.3.항의 (2)의 표준원액 4.0 mL를 취하여 2.2.1.항 (2) 플라시보액을 가하여 정확하게 50 mL로 한다.

(다) 실리빈으로서 130 $\mu\text{g/mL}$ 검액 : 2.1.3.항의 (2)의 표준원액 5.0 mL를 취하여 2.2.1.항 (2) 플라시보액을 가하여 정확하게 50 mL로 한다.

<정확성의 분석>

각 정확성 시험용 검액을 각 농도별로 3개 검액에 대하여 주입한 후 평균회수율로부터 정확성을 평가하였다.

(4) 정밀성

정밀성 시험용 검액 조제 : 위 (3) 정확성 ‘(나) 실리빈으로서 104 $\mu\text{g/mL}$ 검액’을 6회 반복 조제한다.

<정밀성의 분석>

검액 6개에 대하여 각각 주입하여 얻어진 면적을 가지고 평균 및 상대표준편차로부터 정밀성을 평가하였다.

(5) 정량한계

각 시험액별로 얻어진 크로마토그램에 대한 직선성 검량선의 표준편차와 검량선 기울기에 근거하여 구한다.

(계산된 정량한계 농도의 검액을 조제하여 S/N 10이상 여부 확인을 통한 정량한계 검증 필요)

2.2.2 밸리데이션 결과(예시)

밀크시슬열매건조엑스 연질캡슐에 대한 의약품동등성기준 시험액 조건에서의 분석법 밸리데이션은 의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인의 주요 평가항목에 적합하여야 한다.

<pH 1.2>

항 목	자사기준	결 과
특이성	첨가제가 제제의 정량시험 결과에 영향을 주지 않음	영향을 주지 않음
직선성	$R^2 > 0.999$	0.999
정확성	평균 회수율 98.0 ~ 102.0%	99.9%
정밀성	$RSD \leq 2.0\%$	1.0%
범 위	직선성 평가 시 결정	6.5 ~ 130 $\mu\text{g/mL}$
정량한계	—	0.7 $\mu\text{g/mL}$

<pH 4.0>

항 목	자사기준	결 과
특이성	첨가제가 제제의 정량시험 결과에 영향을 주지 않음	영향을 주지 않음
직선성	$R^2 > 0.999$	0.999
정확성	평균 회수율 98.0 ~ 102.0%	98.9%
정밀성	$RSD \leq 2.0\%$	1.2%
범 위	직선성 평가 시 결정	6.5 ~ 130 $\mu\text{g/mL}$
정량한계	—	1.7 $\mu\text{g/mL}$

<pH 6.8 >

항 목	자사기준	결 과
특이성	첨가제가 제제의 정량시험 결과에 영향을 주지 않음	영향을 주지 않음
직선성	$R^2 > 0.999$	0.999
정확성	평균 회수율 98.0 ~ 102.0%	99.1%
정밀성	$RSD \leq 2.0\%$	0.6%
범 위	직선성 평가 시 결정	6.5 ~ 130 $\mu\text{g/mL}$
정량한계	—	1.5 $\mu\text{g/mL}$

<pH 6.8 + 2% SLS>

항 목	자사기준	결 과
특이성	첨가제가 제제의 정량시험 결과에 영향을 주지 않음	영향을 주지 않음
직선성	$R^2 > 0.999$	0.999
정확성	평균 회수율 98.0 ~ 102.0%	99.3%
정밀성	$RSD \leq 2.0\%$	0.7%
범 위	직선성 평가 시 결정	6.5 ~ 130 $\mu\text{g/mL}$
정량한계	—	2.0 $\mu\text{g/mL}$

2.3. 시험약과 대조약의 용출시험 결과

2.3.1 용출시험 결과평가

의동규정 [별표 6] 유사성 인자와 용출양상의 동등성 판정 기준에 따라, 평균용출률을 사용하기 위해서는 대조약과 시험약의 평균용출률의 변이계수가 첫 번째 비교시점에서 20% 이내이며, 그 외 비교시점에서는 10%를 초과해서는 안된다.

(1) pH 1.2

(가) 시험시간

대조약의 평균용출률이 규정된 시간 이내에 85%에 도달하지 않았으며 120분까지 시험하였다.

(나) 비교시점

대조약의 평균용출률이 규정된 시간 이내에 85%에 도달하지 않았으므로, 원칙적으로 모든 용출률 측정시간을 비교시점으로 한다. 다만, 대조약 또는 시험약에서 연속 세 시점의 평균용출률이 더 이상 변하지 않는(5% 이내 변화) 시점(plateau) 중 최초 시점만 포함한다.

(다) 판정기준

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

(2) pH 4.0

(가) 시험시간

대조약의 평균용출률이 규정된 시간 이내에 85%에 도달하지 않았으며 360분까지 시험하였다.

(나) 비교시점

대조약의 평균용출률이 규정된 시간 이내에 85%에 도달하지 않았으므로, 원칙적으로 모든 용출률 측정시간을 비교시점으로 한다. 다만, 대조약 또는 시험약에서 연속 세 시점의 평균용출률이 더이상 변하지 않는(5% 이내 변화) 시점(plateau) 중 최초 시점만 포함한다.

(다) 판정기준

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

(3) pH 6.8

(가) 시험시간

대조약의 평균용출률이 규정된 시간 이내에 85%에 도달하지 않았으며 360분까지 시험하였다.

(나) 비교시점

대조약의 평균용출률이 규정된 시간 이내에 85%에 도달하지 않았으므로, 원칙적으로 모든 용출률 측정시간을 비교시점으로 한다. 다만, 대조약 또는 시험약에서 연속 세 시점의 평균용출률이 더이상 변하지 않는(5% 이내 변화) 시점(plateau) 중 최초 시점만 포함한다.

(다) 판정기준

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

(4) pH 6.8 + 2% SLS

(가) 시험시간

대조약의 평균용출률이 규정된 시간 이내에 85%에 도달하지 않았으며 360분까지 시험하였다.

(나) 비교시점

대조약의 평균용출률이 규정된 시간 이내에 85%에 도달하지 않았으므로, 원칙적으로 모든 용출률 측정시간을 비교시점으로 한다. 다만, 대조약 또는 시험약에서 연속 세 시점의 평균용출률이 더이상 변하지 않는(5% 이내 변화) 시점(plateau) 중 최초 시점만 포함한다.

(다) 판정기준

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

2.3.2 시험결과에 대한 시험책임자의 종합의견

밀크시슬열매건조엑스 연질캡슐은 난용성제제로 식약처고시 의약품동등성시험기준

[별표 5의2] ‘1. 일반 제제(장용성 및 서방성제제를 제외한다)’ 시험조건에서 예비용출시험을 실시한 결과 기본 3액 및 가용화제를 첨가한 조건에서도 대조약의 평균용출률이 규정시간 내에 85% 미만이었다. 용출시험 결과는 동 고시 [별표 6] 유사성 인자와 용출양상의 동등성 판정기준에 따라 평가하였을 때 각 시험액 별 비교시점에서 대조약과 시험약은 동등하였다.



3. 포도엽 건조엑스 캡슐

1. 비교용출검체에 관한 사항

1.1 개 요

규 격	대한민국약전외한약(생약)규격집 ‘포도엽건조엑스 캡슐’
주성분 표시량	포도엽건조엑스 180 mg (총 폴리페놀 [피로갈롤로서] 13.0 mg 및 레스베라트롤로서 9.0 μ g)
실측함량 (기준)	대조약: 7.9%, 시험약: 7.2% (총 폴리페놀 [피로갈롤로서] 7.2% 이상)

1.2 함량시험

1.2.1 함량시험방법

대한민국약전외한약(생약)규격집 의약품각조 ‘포도엽건조엑스 캡슐’

1.2.2 함량시험결과

함량시험은 대한민국약전외한약(생약)규격집에 따라 자외가시부흡광도측정법으로 하였으며, 대조약 7.9%, 시험약 7.2%로 각각 함량시험 기준에 적합하였다.

○ 표준액

표준품 명칭	피로갈롤 표준품
표준품 취한 양(mg) 및 순도(%)	50 mg ($\geq 98\%$)
Absorbance	0.3514

○ 검액 (대조약 및 시험약) :

대조약	A캡슐		
로트번호	ATC01605	검체 채취량 (mg)	203.4
흡광도		함량(%)	함량(mg)
0.1788		7.9	14.18

시험약	B캡슐		
로트번호	16011	검체 채취량 (mg)	209.6
흡광도		함량(%)	함량(mg)
0.1628		7.2	12.96

2. 비교용출시험

2.1. 용출시험의 방법

2.1.1 시험조건의 일람표

항 목		시험조건
장 치		대한민국약전 제12개정 용출시험법 제2법(패들법)
시험액	종 류	비교용출시험 3조건 (pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8)
	조제방법	의동규정 시험액 조제방법
교반속도		50 rpm
교반온도		37 ± 0.5 ℃
시험액의 양		900 mL
검 체		비교용출검체 1개씩, 싱커사용

2.1.2 용출시험 조건설정의 근거

의동규정 [별표 5의2] 비교용출시험방법 ‘1. 일반 제제(장용성 및 서방성제제를 제외한다)’ 에 대한 용출시험 조건 중 1) 수용성제제에 따라 실시하였다.

2.1.3 용출액 분석

○ 근거 : 밸리데이션 된 비교용출시험방법

(1) 검액의 조제 : 각 시험액 900 mL에 1정씩 넣어 용출시험을 실시하고 매 규정된 시간에 용출액 4 mL를 취하였다. 용출액을 0.45 μm 필터로 여과하여 이를 검액으로 한다.

(2) 검량선의 작성 및 표준액의 조제

(가) 표준원액 : 피로갈롤 표준품 약 100 mg을 정밀히 취하여 각 시험액을 넣어 정확하게 100 mL로 하였다 (약 1 mg/mL).

(나) 검량선 작성

<pH 1.2>

표준원액 0.01, 0.05, 0.1, 0.25, 0.5 mL를 각각 취하여 pH 1.2 시험액을 가하여 정확하게 10 mL로 한 액을 표준액 I, II, III, IV, V로 하였다 (각각 약 1, 5, 10, 25, 50 μg/mL 해당액).

<pH 4.0>

표준원액 0.01, 0.05, 0.1, 0.25, 0.5 mL를 각각 취하여 pH 4.0 시험액을 가하여 정확하게 10 mL로 한 액을 표준액 I, II, III, IV, V로 하였다 (각각 약 1, 5, 10, 25, 50 $\mu\text{g/mL}$ 해당액).

<pH 6.8>

표준원액 0.01, 0.05, 0.1, 0.25, 0.5 mL를 각각 취하여 pH 6.8 시험액을 가하여 정확하게 10 mL로 한 액을 표준액 I, II, III, IV, V으로 하였다 (각각 약 1, 5, 10, 25, 50 $\mu\text{g/mL}$ 해당액).

- (3) 조작 및 분석조건 : 검액 및 표준액을 가지고 함량시험법의 분석조건(이 액 5 mL에 폴린페놀시액[¶] 1 mL를 넣고, 15 % 탄산나트륨용액 50 mL를 넣고 혼합)에 따라 시험하여 표준액과 검액의 흡광도를 측정한 다음 계산식에 따라 규정된 시간에서의 용출률을 계산하였다.

[¶] Folin-Ciocalteu's Phenol reagent, 2 mol/L (Merck)

<UV 조건>

- 검출기 : 자외부 흡광광도계 (측정파장 715 nm)

- (4) 용출률 계산식

- 최종 용출률(%) = 보정전 용출률 + 각 시점에서의 보정용출률
- 용출률(%) = $\frac{\{(\text{검액의 면적값} - y\text{절편}) / \text{기울기} \times \text{시험액의 부피}(mL)\} \times 100}{1\text{정당 유효성분의 함량}(mg) \times 1000(\mu g/mg) / \text{회석배수}}$
- 보정용출률(%) = $\frac{\text{보정전 용출률}(\%) \times \text{샘플채취량}(mL)}{\text{각 시점의 시험액의 부피}(mL)}$

2.2. 용출시험분석의 밸리데이션

2.2.1 밸리데이션 방법[대한민국약전 일반정보, 의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인 참고]

- (1) 검량선의 직선성 및 범위

<표준원액 및 검량선 표준액 조제>

각 시험액에 대한 표준원액 및 직선성 표준액의 조제는 2.1.3.항의 (2) 표준액의 조제와 같은 방법으로 조제하였다.

<검량선의 분석>

전 과정을 3회 수행하여 각각 직선식을 구하고, 각 직선식의 상관계수로부터 직선성을 평가하였다.

- (2) 특이성

(가) 공시험액: 각 시험액을 공시험액으로 한다.

(나) 플라시보액: 시험약의 주성분을 제외한 첨가제의 1정 해당량을 취하여 각 시험액 900 mL에 넣어 교반한 후 원심분리하고, 상등액을 취하여 플라시보액으로 한다.

(다) 표준액 (피로갈롤로서 약 $25 \mu\text{g/mL}$): 2.1.3.항 (2)의 표준원액 0.25 mL를 취하여 각 시험액을 가하여 정확하게 10 mL로 한다.

(라) 표준액 + 플라시보액 (피로갈롤로서 약 $25 \mu\text{g/mL}$): 2.1.3.항의 (2)의 표준원액 0.25 mL를 취하여 플라시보액을 가하여 정확하게 10 mL로 한다.

<특이성의 분석>

각 시험액(공시험액, 플라시보액, 표준액, 표준액+플라시보액)을 5 mL에 폴린페놀시액[¶] 1 mL를 넣고, 1% 탄산나트륨용액 50 mL를 넣고 혼합한 후 흡광도를 측정하여 특이성을 평가하였다.

[¶] Folin-Ciocalteu's Phenol reagent, 2 mol/L (Merck)

(3) 정확성

(가) 피로갈롤로서 $5 \mu\text{g/mL}$ 검액 : 2.1.3.항 (2)의 표준원액 0.05 mL를 취하여 2.2.1.항 (2) 플라시보액을 가하여 정확하게 10 mL로 한다.

(나) 피로갈롤로서 $10 \mu\text{g/mL}$ 검액 : 2.1.3.항의 (2)의 표준원액 0.1 mL를 취하여 2.2.1.항 (2) 플라시보액을 가하여 정확하게 10 mL로 한다.

(다) 피로갈롤로서 $25 \mu\text{g/mL}$ 검액 : 2.1.3.항의 (2)의 표준원액 0.25 mL를 취하여 2.2.1.항 (2) 플라시보액을 가하여 정확하게 10 mL로 한다.

<정확성의 분석>

각 정확성 시험용 검액을 각 농도별로 3개 검액에 대하여 5 mL에 폴린페놀시액[¶] 1 mL를 넣고, 1% 탄산나트륨용액 50 mL를 넣고 혼합한 후 흡광도를 측정하여 정확성을 평가하였다.

(4) 정밀성

정밀성 시험용 검액 조제 : 위 (3) 정확성 (나) 피로갈롤로서 $10 \mu\text{g/mL}$ 검액을 6회 반복 조제한다.

<정밀성의 분석>

검액 6개에 대하여 각각 얻어진 흡광도를 가지고 평균 및 상대표준편차로부터 정밀성을 평가하였다.

(5) 정량한계

각 시험액별로 얻어진 흡광도에 대한 직선성 검량선의 표준편차와 검량선 기울기에 근거하여 구한다.

(계산된 정량한계 농도의 검액을 조제하여 S/N 10이상 여부 확인을 통한 정량한계 검증 필요)

2.2.2 밸리데이션 결과(예시)

포도엽건조엑스 캡슐에 대한 의약품동등성기준 시험액 3조건에서의 분석법 밸리데이션은 의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인 주요 평가항목에 적합하여야 한다.

<pH 1.2>

항 목	자사기준	결 과
특이성	첨가제가 제제의 정량시험 결과에 영향을 주지 않음	영향을 주지 않음
직선성	$R^2 > 0.999$	0.999
정확성	평균회수율 98.0 ~ 102.0%	100.8%
정밀성	$RSD \leq 2.0\%$	1.1%
범 위	직선성 평가 시 결정	1 ~ 50 $\mu\text{g/mL}$
정량한계	—	0.05 $\mu\text{g/mL}$

<pH 4.0>

항 목	자사기준	결 과
특이성	첨가제가 제제의 정량시험 결과에 영향을 주지 않음	영향을 주지 않음
직선성	$R^2 > 0.999$	0.999
정확성	평균회수율 98.0 ~ 102.0%	101.6%
정밀성	$RSD \leq 2.0\%$	1.2%
범 위	직선성 평가 시 결정	1 ~ 50 $\mu\text{g/mL}$
정량한계	—	0.02 $\mu\text{g/mL}$

<pH 6.8>

항 목	자사기준	결 과
특이성	첨가제가 제제의 정량시험 결과에 영향을 주지 않음	영향을 주지 않음
직선성	$R^2 > 0.999$	0.999
정확성	평균회수율 98.0 ~ 102.0%	99.2%
정밀성	$RSD \leq 2.0\%$	0.9%
범 위	직선성 평가 시 결정	1 ~ 50 $\mu\text{g/mL}$
정량한계	—	0.03 $\mu\text{g/mL}$

2.3. 시험약과 대조약의 용출시험 결과

2.3.1 용출시험 결과평가

의동규정 [별표 6] 유사성 인자와 용출양상의 동등성 판정 기준에 따라, 평균용출률을 사용하기 위해서는 대조약과 시험약의 평균용출률의 변이계수가 첫 번째 비교시점에서 20% 이내이며, 그 외 비교시점에서는 10%를 초과해서는 안된다.

(1) pH 1.2

(가) 시험시간

대조약의 평균용출률이 60분에 85%에 도달했으며 120분까지 시험하였다.

(나) 비교시점

대조약의 평균용출률이 30분 이후에 85%에 도달하였으므로, 원칙적으로 모든 용출률 측정시간을 비교시점으로 한다. 다만, 대조약의 평균 용출률이 85%(장용성 및 서방성 제제의 경우 80%) 이상인 최초 시점까지만 포함한다.

(다) 판정기준

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

(2) pH 4.0

(가) 시험시간

대조약의 평균용출률이 규정된 시간 이내에 85%에 도달하지 않았으며 360분까지 시험하였다.

(나) 비교시점

대조약의 평균용출률이 규정된 시간 이내에 85%에 도달하지 않았으므로, 원칙적으로 모든 용출률 측정시간을 비교시점으로 한다. 다만, 대조약에서 연속 세 시점의 평균 용출률이 더 이상 변하지 않는(5% 이내 변화) 시점(plateau) 중 최초 시점만 포함한다.

(다) 판정기준

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

(3) pH 6.8

(가) 시험시간

대조약의 평균용출률이 90분 이후에 85%에 도달했으며 180분까지 시험하였다.

(나) 비교시점

대조약의 평균용출률이 30분 이후에 85%에 도달하였으므로, 원칙적으로 모든 용출률 측정시간을 비교시점으로 한다. 다만, 대조약의 평균 용출률이 85% 이상인 최초 시점까지만 포함한다.

(다) 판정기준

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

2.3.2 시험결과에 대한 시험책임자의 종합의견

포도엽건조엑스 캡슐은 수용성제제로 식약처고시 의약품동등성시험기준 [별표 5의2] ‘1. 일반 제제(장용성 및 서방성제제를 제외한다)’ 시험조건에서 비교용출시험을 실시한 결과 동 고시 [별표 6] 유사성 인자와 용출양상의 동등성 판정기준에 따라 평가하였을 때 각 시험액 별 비교시점에서 대조약과 시험약은 동등하였다.

4. 은행업건조엑스 정

1. 비교용출검체에 관한 사항

1.1 개 요

규 격	대한민국약전외한약(생약)규격집 ‘은행엽건조엑스 정’
주성분 표시량	은행엽건조엑스 80 mg
실측함량 [기준]	대조약: 25.9%, 시험약: 23.6% [총강코플라본배당체 (퀘르세틴배당체, 캠페롤배당체 및 이소람네티배당체의 총량으로서, 평균분자량 756.7)로서 22.0 ~ 27.0%]

1.2 함량시험

1.2.1 함량시험방법

대한민국약전외한약(생약)규격집 의약품각조 ‘은행엽건조엑스 정’

1.2.2 함량시험결과

함량시험은 대한민국약전외한약(생약)규격집에 따라 HPLC 분석법으로 시험하였으며, 대조약 23.6%, 시험약 25.9%로 함량시험 기준에 적합하였다.

○ 표준액

표준품 명칭	퀘르세틴	이소람네티	캠페롤
표준품 취한 양(mg) 및 순도(%)	10 mg ($\geq 98\%$)	10 mg ($\geq 98\%$)	10 mg ($\geq 98\%$)
Area 평균	4649695	840103	4767214

○ 검액

표준품 명칭	퀘르세틴	이소람네티	캠페롤
표준품 취한 양(mg) 및 순도(%)	10 mg ($\geq 98\%$)	10 mg ($\geq 98\%$)	10 mg ($\geq 98\%$)
대조약 Area	4208636	1098434	4941827
시험약 Area	4089887	1707163	5307881
대조약 함량(mg)	28.4	9.9	32.5
시험약 함량(mg)	27.6	15.3	34.9

○ 총 플라본배당체 함량

	대조약	시험약
총 플라본배당체 함량 (mg)	70.8	77.8
총 플라본배당체 함량 (%, 은행엽건조엑스로서의 검체취량 300mg 대비)	23.6	25.9

2. 비교용출시험

2.1. 용출시험의 방법

2.1.1 시험조건의 일람표

항 목		시험조건
장 치		대한민국약전 제12개정 용출시험법 제2법(패들법)
시험액	종 류	비교용출시험 3조건 (pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8)
	조제방법	의동규정 시험액 조제방법
교반속도		50 rpm
교반온도		37 ± 0.5 °C
시험액의 양		500 mL
검 체		비교용출검체 각 5정씩, 싱커 미사용

2.1.2 용출시험 조건설정의 근거

의동규정 [별표 5의2] 비교용출시험방법 ‘1. 일반 제제(장용성 및 서방성제제를 제외한다)’에 대한 용출시험 조건 중 1)수용성제제에 따라 실시하였다.

2.1.3 용출액 분석

○ 근거 : 밸리데이션 된 비교용출시험방법

- (1) 검액의 조제 : 각 시험액 500 mL에 5정씩 넣어 용출시험을 실시하고 매 규정된 시간에 용출액 5 mL를 취하고, 이 액을 환류장치가 있는 50 mL 플라스크에 넣고 알콜·염산혼합액(25 : 4) 14.5 mL를 넣어 135분간 환류추출한다. 식힌 다음 용출액을 넣어 25mL가 되게 하여 검액으로 한다. 0.45 μm 필터로 여과하여

이를 검액으로 한다.

(2) 검량선의 작성 및 표준액의 조제

(가) 표준원액 : 케르세틴 표준품($\geq 98.0\%$), 이소람네티 표준품($\geq 98.0\%$), 캄페롤 표준품($\geq 98.0\%$)을 각각 1.8 mg, 0.8 mg, 1.8 mg 만큼 정밀히 취하여 메탄올을 넣어 정확하게 10 mL로 하였다 (약 케르세틴 0.18 mg/mL, 이소람네티 0.08 mg/mL, 캄페롤 0.18 mg/mL).

(나) 검량선 작성

표준원액 0.05, 0.25, 1.0, 2.5, 5 mL를 각각 취하여 알콜-물-염산혼합액(25 : 10 : 4) 78 mL를 넣고 각 용출액을 넣어 정확하게 100mL가 되게 한다.

(3) 조작 및 분석조건 : 검액 및 표준액 20 μ L를 가지고 다음 조건에서 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 표준액과 검액의 피크면적을 측정한 다음 계산식에 따라 규정된 시간에서의 용출률을 계산하였다.

<HPLC 조건>

- 검출기 : 자외부흡광광도계 (측정과장 270 nm)
- 칼럼 : 안지름 약 4.6 mm, 길이 25 cm의 스테인레스관에 5 μ m의 옥타데실실릴화된 실리카겔을 충전한 액체크로마토그래프용 칼럼
- 이동상: 메탄올-물-인산혼합액(100 : 100 : 1)
- 유량 : 1.5 mL/분
- 주입량 : 20 μ L
- 분석시간 : 30분

(4) 용출률 계산식

- 최종 용출률(%) = 보정전 용출률 + 각 시점에서의 보정용출률
- 용출률(%)

$$= \frac{\{(\text{검액의 면적값} - y\text{절편}) / \text{기울기} \times \text{시험액의 부피}(mL)\} \times \text{환산계수} \times 100}{5\text{정 유효성분의 함량}(mg) \times 1000(\mu g/mg)}$$
- 보정용출률(%) = $\frac{\text{보정전 용출률}(\%) \times \text{샘플채취량}(mL)}{\text{각 시점의 시험액의 부피}(mL)}$
- 환산계수 = 5 (용출액 5 mL → 환류추출액 25 mL) x 2.51 (비당체에서 당체로의 전환에 대한 평균 분자량 계수)

2.2. 용출시험분석의 밸리데이션

2.2.1 밸리데이션 방법[대한민국약전 일반정보, 의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인 참고]

(1) 검량선의 직선성 및 범위

<표준원액 및 검량선 표준액 조제>

각 시험액에 대한 표준원액 및 직선성 표준액의 조제는 2.1.3.항의 (2) 표준액의 조제와 같은 방법으로 조제하였다.

<검량선의 분석>

전 과정을 3회 수행하여 각각 직선식을 구하고, 각 직선식의 상관계수로부터 직선성을 평가하였다.

(2) 특이성

(가) 공시험액: 각 시험액을 공시험액으로 한다.

(나) 플라스보액: 시험액의 주성분을 제외한 첨가제의 5정 해당량을 취하여 각 시험액 500 mL에 넣어 교반한 후 원심분리하고, 상등액을 취하여 플라스보액으로 한다.

(다) 표준액 (약 퀘르세틴 4.5 $\mu\text{g/mL}$, 이소람네티 2 $\mu\text{g/mL}$, 캠페롤 4.5 $\mu\text{g/mL}$): 2.1.3.항 (2)의 표준원액 2.5 mL를 각각 취하여 알콜·염산혼합액(25 : 10 : 4) 78 mL를 넣고 각 용출액을 넣어 정확하게 100mL가 되게 한다.

(라) 표준액 + 플라스보액 (약 퀘르세틴 4.5 $\mu\text{g/mL}$, 이소람네티 2 $\mu\text{g/mL}$, 캠페롤 4.5 $\mu\text{g/mL}$): 2.1.3.항 (2)의 표준원액 2.5 mL를 취하여 플라스보액 20mL, 알콜·염산혼합액(25 : 4) 58 mL를 넣고 각 용출액을 넣어 정확하게 100mL가 되게 한다.

<특이성의 분석>

각 시험액(공시험액, 플라스보액, 표준액, 표준액+플라스보액)을 주입한 후 크로마토그램의 피크모양 및 피크면적으로 첨가제에 의한 주성분 피크의 간섭여부를 확인하였다.

(3) 정확성

(가) 퀘르세틴 1.8 $\mu\text{g/mL}$, 이소람네티 0.8 $\mu\text{g/mL}$, 캠페롤 1.8 $\mu\text{g/mL}$ 검액 : 2.1.3.항의 (2)의 표준원액 1.0 mL를 취하여 플라스보액 20mL, 알콜·염산혼합액(25 : 4) 58 mL를 넣고 각 용출액을 넣어 정확하게 100mL가 되게 한다.

(나) 퀘르세틴 4.5 $\mu\text{g/mL}$, 이소람네티 2 $\mu\text{g/mL}$, 캠페롤 4.5 $\mu\text{g/mL}$ 검액 : 2.1.3.항의 (2)의 표준원액 2.5 mL를 취하여 플라스보액 20mL, 알콜·염산혼합액(25 : 4) 58 mL를 넣고 각 용출액을 넣어 정확하게 100mL가 되게 한다.

(다) 퀘르세틴 9 $\mu\text{g/mL}$, 이소람네티 4 $\mu\text{g/mL}$, 캠페롤 9 $\mu\text{g/mL}$ 검액 : 2.1.3.항의 (2)의 표준원액 5 mL를 취하여 플라스보액 20mL, 알콜·염산혼합액(25 : 4) 58 mL를 넣고 각 용출액을 넣어 정확하게 100mL가 되게 한다.

<정확성의 분석>

각 정확성 시험용 검액을 각 농도별로 3개 검액에 대하여 주입한 후 평균회수율로부터 정확성을 평가하였다.

(4) 정밀성

(가) 정밀성 시험용 검액 조제 : 위 (3) 정확성 ‘(나) 퀘르세틴 4.5 $\mu\text{g/mL}$, 이소람네티 2 $\mu\text{g/mL}$, 캠페롤 4.5 $\mu\text{g/mL}$ 검액’ 을 6회 반복 조제한다.

<정밀성의 분석>

검액 6개에 대하여 각각 주입하여 얻어진 면적을 가지고 평균 및 상대표준편차로부터 정밀성을 평가하였다.

(5) 정량한계

각 시험액별로 얻어진 크로마토그램에 대한 직선성 검량선의 표준편차와 검량선 기울기에 근거하여 구한다.

(계산된 정량한계 농도의 검액을 조제하여 S/N 10이상 여부 확인을 통한 정량한계 검증 필요)

2.2.2 밸리데이션 결과(예시)

은행업건조엑스 정에 대한 의약품동등성기준 시험액 3조건에서의 분석법 밸리데이션은 의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인의 주요 평가항목에 적합하여야 한다.

(1) 퀘르세틴

<pH 1.2>

항 목	자사기준	결 과
특이성	첨가제가 제제의 정량시험 결과에 영향을 주지 않음	영향을 주지 않음
직선성	$R^2 > 0.999$	0.999
정확성	평균회수율 98.0 ~ 102.0%	100.1%
정밀성	$RSD \leq 2.0\%$	1.8%
범 위	직선성 평가 시 결정	0.09 ~ 9 $\mu\text{g/mL}$

<pH 4.0>

항 목	자사기준	결 과
특이성	첨가제가 제제의 정량시험 결과에 영향을 주지 않음	영향을 주지 않음
직선성	$R^2 > 0.999$	0.999
정확성	평균회수율 98.0 ~ 102.0%	98.6%
정밀성	$RSD \leq 2.0\%$	1.4%
범 위	직선성 평가 시 결정	0.09 ~ 9 $\mu\text{g/mL}$

<pH 6.8>

항 목	자사기준	결 과
특이성	첨가제가 제제의 정량시험 결과에 영향을 주지 않음	영향을 주지 않음
직선성	$R^2 > 0.999$	0.999
정확성	평균회수율 98.0 ~ 102.0%	100.1%
정밀성	$RSD \leq 2.0\%$	1.8%
범 위	직선성 평가 시 결정	0.09 ~ 9 $\mu\text{g/mL}$

(2) 이소람네티

<pH 1.2>

항 목	자사기준	결 과
특이성	첨가제가 제제의 정량시험 결과에 영향을 주지 않음	영향을 주지 않음
직선성	$R^2 > 0.999$	0.999
정확성	평균회수율 98.0 ~ 102.0%	99.4%
정밀성	$RSD \leq 2.0\%$	0.9%
범 위	직선성 평가 시 결정	0.04 ~ 4 $\mu\text{g/mL}$

<pH 4.0>

항 목	자사기준	결 과
특이성	첨가제가 제제의 정량시험 결과에 영향을 주지 않음	영향을 주지 않음
직선성	$R^2 > 0.999$	0.999
정확성	평균회수율 98.0 ~ 102.0%	101.0%
정밀성	$RSD \leq 2.0\%$	2.0%
범 위	직선성 평가 시 결정	0.04 ~ 4 $\mu\text{g/mL}$

<pH 6.8>

항 목	자사기준	결 과
특이성	첨가제가 제제의 정량시험 결과에 영향을 주지 않음	영향을 주지 않음
직선성	$R^2 > 0.999$	0.999
정확성	평균회수율 98.0 ~ 102.0%	101.7%
정밀성	$RSD \leq 2.0\%$	1.7%
범 위	직선성 평가 시 결정	0.04 ~ 4 $\mu\text{g/mL}$

(3) 캄페롤

<pH 1.2>

항 목	자사기준	결 과
특이성	첨가제가 제제의 정량시험 결과에 영향을 주지 않음	영향을 주지 않음
직선성	$R^2 > 0.999$	0.999
정확성	평균회수율 98.0 ~ 102.0%	98.2%
정밀성	$RSD \leq 2.0\%$	1.6%
범 위	직선성 평가 시 결정	0.09 ~ 9 $\mu\text{g/mL}$

<pH 4.0>

항 목	자사기준	결 과
특이성	첨가제가 제제의 정량시험 결과에 영향을 주지 않음	영향을 주지 않음
직선성	$R^2 > 0.999$	0.999
정확성	평균회수율 98.0 ~ 102.0%	101.9%
정밀성	$RSD \leq 2.0\%$	1.7%
범 위	직선성 평가 시 결정	0.09 ~ 9 $\mu\text{g/mL}$

<pH 6.8>

항 목	자사기준	결 과
특이성	첨가제가 제제의 정량시험 결과에 영향을 주지 않음	영향을 주지 않음
직선성	$R^2 > 0.999$	0.999
정확성	평균회수율 98.0 ~ 102.0%	100.6%
정밀성	$RSD \leq 2.0\%$	1.3%
범 위	직선성 평가 시 결정	0.09 ~ 9 $\mu\text{g/mL}$

2.3. 시험약과 대조약의 용출시험 결과

2.3.1 용출시험 결과평가

의동규정 [별표 6] 유사성 인자와 용출양상의 동등성 판정 기준에 따라, 평균용출률을 사용하기 위해서는 대조약과 시험약의 평균용출률의 변이계수가 첫 번째 비교시점에서 20% 이내이며, 그 외 비교시점에서는 10%를 초과해서는 안된다.

(1) pH 1.2

(가) 시험시간

대조약의 평균용출률이 120분에 85%에 도달했으며 120분까지 시험하였다.

(나) 비교시점

대조약의 평균용출률이 30분 이후에 85%에 도달하였으므로, 원칙적으로 모든 용출률 측정시간을 비교시점으로 한다. 다만, 대조약의 평균용출률이 85%(장용성 및 서방성 제제의 경우 80%) 이상인 최초 시점까지만 포함한다.

(다) 판정기준

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

(2) pH 4.0

(가) 시험시간

대조약의 평균용출률이 30분 이후에 85%에 도달했으며 360분까지 시험하였다.

(나) 비교시점

대조약의 평균용출률이 30분 이후에 85%에 도달하였으므로, 원칙적으로 모든 용출률 측정시간을 비교시점으로 한다. 다만, 대조약의 평균용출률이 85%(장용성 및 서방성 제제의 경우 80%) 이상인 최초 시점까지만 포함한다.

(다) 판정기준

유사성 인자(f2)의 값이 50 이상일 때 동등한 것으로 판정한다.

(3) pH 6.8

(가) 시험시간

대조약의 평균용출률이 30분 이후에 85%에 도달했으며 300분까지 시험하였다.

(나) 비교시점

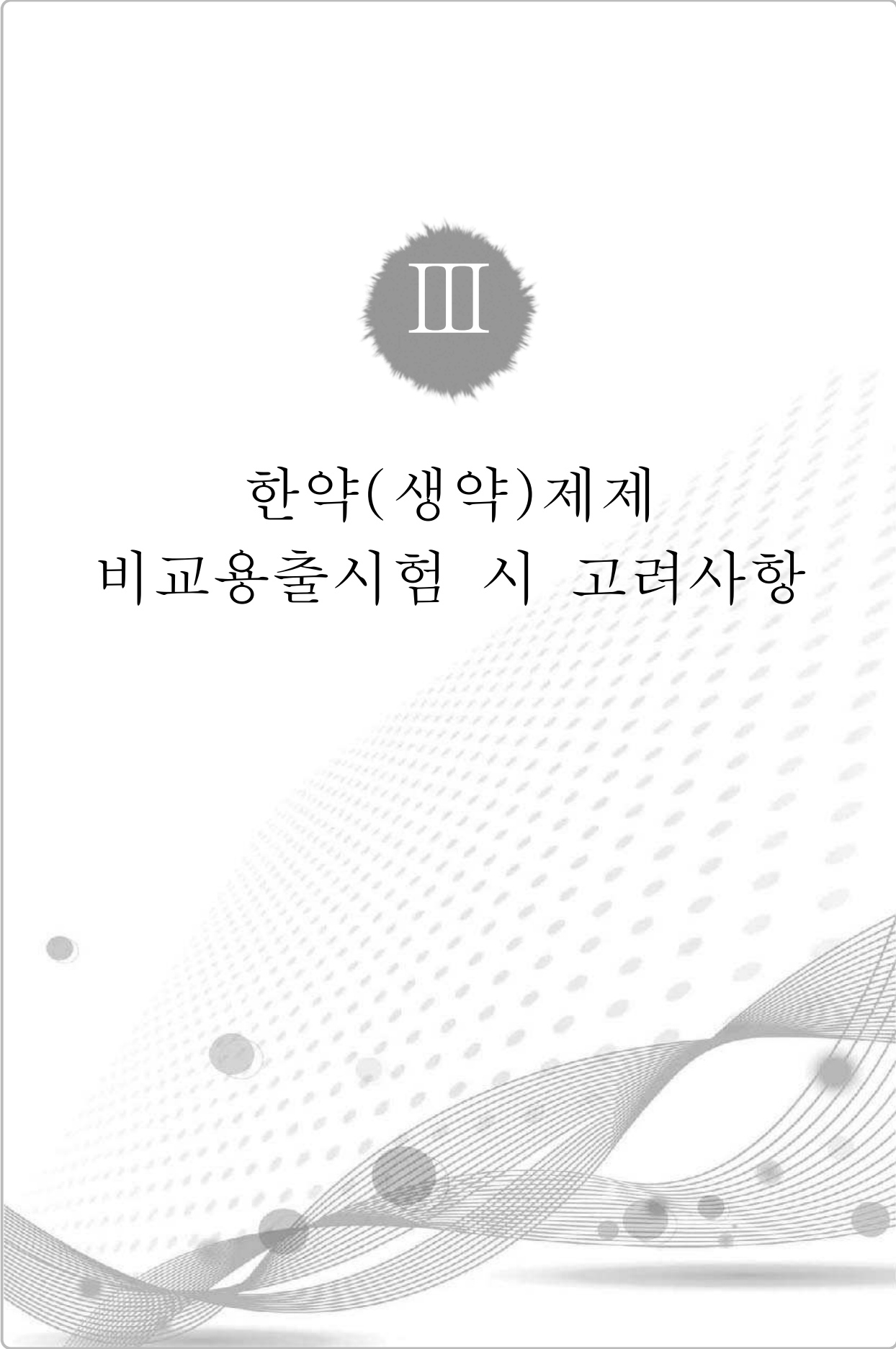
대조약의 평균용출률이 30분 이후에 85%에 도달하였으므로, 원칙적으로 모든 용출률 측정시간을 비교시점으로 한다. 다만, 대조약의 평균용출률이 85%(장용성 및 서방성 제제의 경우 80%) 이상인 최초 시점까지만 포함한다.

(다) 판정기준

유사성 인자(f2)의 값이 50 이상일 때 동등한 것으로 판정한다.

2.3.2 시험결과에 대한 시험책임자의 종합의견

은행업건조엑스 정은 수용성제제로 식약처고시 의약품동등성시험기준 [별표 5의2] ‘1. 일반 제제(장용성 및 서방성제제를 제외한다)’ 시험조건에서 비교용출시험을 실시한 결과 동 고시 [별표 6] 유사성 인자와 용출양상의 동등성 판정기준에 따라 평가하였을 때 각 시험액 별 판정시점에서 대조약과 시험약은 동등하였다.



III

한약(생약)제제 비교용출시험 시 고려사항

1. 한약(생약)제제 비교용출시험 시 기타 고려사항

1.1. 여러 지표성분을 가진 한약(생약)제제의 비교용출시험

모든 지표성분에 대해 모든 시험액에서 비교용출시험이 수행되어야 하며, 비교용출시험이 불가능한 성분의 경우 의약품동등성시험기준 제22조에 따라 예비시험결과 등 과학적인 근거에 의하여 불가능한 사유를 제출하여야 함.

1.2. 함량기준 범위가 넓은 한약(생약)제제의 시험약 선정 및 용출률 계산

한약(생약)제제의 경우 각 지표성분에 대한 함량기준이 넓은 범위 또는 기준치 이상으로 설정되어 화학의약품의 시험약 선정 기준인 의약품동등성시험기준 제4조 ‘대조약의 표시량(100%) 또는 함량과의 차이가 5% 이내’를 충족하기 어려움. 이에 따라 함량기준에 적합한 대조약과 시험약을 선정하여 용출시험을 수행하고 지표성분에 대한 함량시험 결과값을 기준으로 용출률을 계산함.

* (심사예시) 지표성분A의 함량기준이 4.0 ~ 10.0 mg 인 생약제제

제제의 지표성분A 함량기준	함량시험 결과	
	대조약	시험약
4.0 ~ 10.0 mg	5.5 mg	7.0 mg

- 대조약의 용출률 계산

$$\frac{[(\text{측정값} - Y_{\text{절편}})/\text{기울기}] \times \text{각 시험에 해당하는 용출액 부피} \times \text{희석배수}}{1\text{정당 지표성분 함량}(5.5 \text{ mg}) \times 1000 \text{ ug/mg}} \times 100(\%)$$

- 시험약의 용출률 계산

$$\frac{[(\text{측정값} - Y_{\text{절편}})/\text{기울기}] \times \text{각 시험에 해당하는 용출액 부피} \times \text{희석배수}}{1\text{정당 지표성분 함량}(7.0 \text{ mg}) \times 1000 \text{ ug/mg}} \times 100(\%)$$

1.3. 단일제 - 복합제 구분

의약품동등성시험 적용범위가 ‘1. 전문의약품, 2. 일반의약품 단일제 중 정제, 캡슐제, 좌제 임에 따라 생약 혼합 추출물을 1개의 주성분으로 하는 제제의 비교용출시험 자료 제출 대상 해당여부.

⇒ 「한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정」 제2조제3호에 따라 복합제에 해당하며, 전문의약품·일반의약품 여부에 따라 제출대상 해당여부가 달라짐.

예1) 위령선·팔루근·하고초30%에탄올건조엑스(40→1) 정 : 복합제에 해당하며, 전문의약품 경구용제제이므로 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항

제3호다목에 해당하여 생물학적 동등성시험에 관한 시험자료 또는 비교임상시험 성적서를 제출하여야 함.

예2) 방풍통성산건조엑스(4.6→1) 정 : 복합제에 해당하며, 일반의약품이므로 동등성시험자료 제출대상이 아님.

* 방풍통성산건조엑스: 길경, 백출, 감초, 황금, 석고, 대황, 당귀, 작약, 천궁, 치자, 연교, 박하, 형개, 방풍, 마황, 생강, 활석, 망초를 물로 추출함

1.4. 제제 중 지표성분의 양이 적은 경우의 비교용출시험

「의약품동등성시험기준」 [별표 5의2] 제1호다목3)에 따라 제제 중 주성분의 양이 적은 경우 등 정량분석이 불가능한 경우 시험액의 양을 줄이거나 검체 2개 이상을 넣어 시험할 수 있으며, 변경에 대한 타당한 근거자료(1정, 시험액 900 mL로 시험 시 검액의 농도와 정량한계 비교 등)를 제출하여야 함.

1.5. 화학의약품-한약(생약)제제 주성분 복합제의 비교용출시험

복합제 중 1개 성분의 화학의약품 주성분제조원을 추가하고자 할 때도 나머지 변경이 없는 한약(생약)제제 주성분에 대한 비교용출시험 실시 여부.
⇒ 비교용출시험 실시 필요.

1.6. 비교용출시험 불가 인정사례

※ 다음 사례는 참고용으로 작성된 것으로 첨가제 및 조건에 따라 결과가 달라질 수 있으므로 모든 경우에 적용될 수 있는 것은 아니다. 그동안 비교용출시험 불가사유로 제출받아 인정된 사례이나 시험대상, 분석조건, 사용장비 등에 따라 비교용출시험 가능 여부는 달라질 수 있으므로 비교용출시험 불가 사유에 대한 예비시험은 품목별로 실시되어야 하며, 본 사례에 제시된 성분에 해당함을 이유로 예비시험을 생략할 수는 없다. 또한 본 정보는 요약된 정보만 제시하고 있으므로 실제 자료 제출 시에는 시험기초자료가 포함되어야 한다.

1.6.1 지표성분이 난용성인 경우 (옥수수불검화정량추출물 정)

○ 주성분(지표성분): 옥수수불검화정량추출물(β -시토스테롤)

○ 예비시험 1

－ 시험방법: β -시토스테롤 표준품을 표준품을 100% 유기용매에 용해한

시험액의 함량 대비 용출 시험액의 비율을 높이고 각 액을 농도별로 희석하여 검량선을 구하고 β -시토스테롤 함량시험을 실시.

- 시험결과: 표준품의 석출이 관찰되며 농도별 직선성이 확보되지 않아 검량선 작성이 불가함.

○ 예비시험 2

- 시험방법

- ① 주성분인 β -시토스테롤의 비극성에 따른 용해도를 개선하기 위해 폴리소르베이트80 및 라우릴황산나트륨 같은 가용화제를 1.0 w/v% 농도로 첨가한 시험액 조제.
- ② 대조군으로 에탄올에만 녹인 시험액 조제.
- ③ 각 시험액을 가지고 흡광도를 측정하고 검량선을 구함.

- 시험결과

- 에탄올에 녹인 표준원액을 가용화제를 첨가하지 않은 시험액 및 폴리소르베이트80을 첨가한 시험액으로 희석하였을 때 표준품이 석출되어 뿌옇게 되는 것이 육안으로 관찰되고, 이 후 정량법에 따른 효소발색액을 사용한 발색과정 진행이 불가.
- 라우릴황산나트륨을 첨가한 시험액으로 표준원액을 희석했을 때는 석출에 따른 뿌옇게 변하는 현상이 없고 효소발색액을 통한 분홍색 발색도 되었으나 흡광도를 측정해보면 농도에 따른 직선성이 확보되지 않음.
- 대조군인 에탄올에만 녹인 시험액은 가지고 같은 과정을 거쳐 검량선을 그렸을 때 직선성이 확보됨.

○ 결 론

옥수수불검화정량추출물의 지표성분인 β -시토스테롤은 비극성물질로 희석용매에 극성용매인 물이 포함됨에 따라 석출이 일어나므로, 물을 기본으로 하는 용출액 분석을 위한 직선성 및 정확성이 확보가 불가능하므로 비교용출시험 본시험이 불가능할 것으로 사료됨.

1.6.2 지표성분 미량 함유인 경우 1(OOO엑스 캡슐-지표성분 ***)

○ 주성분(지표성분): OOO건조엑스(***)

○ 예비시험

- 시험방법

- ① 표준원액의 조제 : *** 표준품 약 4.5 mg을 정밀하게 취해 50%

아세트니트릴에 녹여 250 mL로 함(18 μ g/mL).

- ② 직선성 표준액의 조제 : 표준원액을 각각 1, 3, 5 및 10 mL를 정확하게 취해 각 용출액을 넣어 50 mL로 하여 직선성 표준액 2 (0.72 μ g/mL), 표준액 3 (1.08 μ g/mL), 표준액 4 (1.8 μ g/mL) 및 표준액 5 (3.6 μ g/mL)으로 함. 직선성 표준액 4 (1.8 μ g/mL) 1 mL를 정확하게 취해 각 용출액을 넣어 100 mL로 하여 직선성 표준액 1 (0.018 μ g/mL)으로 함.
- ③ 각 직선성 표준액을 가지고 아래 분석조건에 따라 시험하여 검량선을 작성.
- ④ 분석조건 : KHP ‘000건조엑스 캡슐의 정량법 2) ***’

검출기	자외부흡광광도계 (측정파장 306 nm)
칼럼	C18 column, 4.6 mm $\times$ 25 cm , 5 μ m
이동상	0.1 % 오르토인산용액 · 아세트니트릴혼합액 (4 : 1)
유량	1.0 mL/분

- ⑤ 정량한계 계산: 검량선의 기울기(S) 및 y절편의 표준편차(σ)로부터 $10 \times \sigma/S$ 계산식으로 산출하고 직선성 표준액(0.018 μ g/mL)의 시그널 대 노이즈비를 통해 확인함.
- 시험결과: ***의 정량한계 값이 용출률 100% 농도 (0.018 μ g/mL)보다 높거나 거의 같음을 확인함.

○ 결 론

000건조엑스의 지표성분인 ***은 미량 함유 성분으로 공정서에 수재된 정량법의 시험농도 대비 용출액의 농도가 현저하게 낮고 예비시험을 통해 얻어진 정량한계가 시험농도와 비슷하거나 높음이 확인됨. 최대한의 시험농도를 확보하기 위해 검체 갯수 및 용출액 양을 조정하여도 정량한계 이상의 시험농도 확보가 불가능하므로 비교용출시험 본시험이 불가능할 것으로 사료됨.

1.6.3 지표성분 미량 함유인 경우 2(은행엽건조엑스 연질캡슐-총 테르펜락톤)

○ 주성분(지표성분): 은행엽건조엑스(총 테르펜락톤)

○ 예비시험

– 불필요(비교용출시험 불가 사유 제출 면제)

- * 총 테르펜락톤은 미량 함유 성분으로써 기존 심사사례들로부터 비교용출시험이 불가능한 것으로 인정되어 예비시험자료 등 비교용출시험 불가 사유 제출을 면제하고 있음(‘25.10.17 이후).

1.6.4. 용출액 중 주성분 불안정한 경우(오소판물질 중 콜라겐)

- 주성분(지표성분): 오소판물질(콜라겐)
- 예비시험
 - － 미수행: 20시간 환류냉각을 통한 가수분해를 병행한 비교용출 불가사유 제출 (검액의 안정성 문제).

※ 시험방법

* 「대한민국약전의한약(생약)규격집」 중 오소판물질 정 콜라겐 정량법

3) 콜라겐 이 약 20 정 이상을 껍질을 벗긴 다음 질량을 달아 가루로 하여 오소판물질로서 약 100 mg에 해당하는 양을 정밀하게 달아 100 mL 둥근플라스크에 넣고 6 mol/L 염산 10 mL를 넣고 환류냉각기를 달고 105 °C에서 20시간 자석교반기로 교반하면서 가수분해시킨다. 식힌 다음 100 mL비커에 물 50 mL로 잘 세척하여 옮긴 다음 32 % 수산화나트륨과 묽은 염산을 사용하여 pH 5 ~ 7로 맞추고 식힌 다음 100 mL 용량플라스크에 물로 잘 세척하여 옮기고 물로 표선을 채운 다음 여과한다. 따로 히드록시프롤린 표준품 약 50 mg을 물에 녹여 50 mL 용량플라스크에 넣고 물을 넣어 표선까지 채워 표준검량선을 작성한다(S1 : 10 µg/mL, S2 : 20 µg/mL, S3 ; 30 µg/mL, S4 : 40 µg/mL, S5 : 50 µg/mL). 물 2 mL (대조액), 검액 2 mL 및 표준액 (S1~S5) 2 mL씩을 정확하게 취해 각각 25 mL씩 용량플라스크에 넣고 0.01 mol/L 황산용액, 2.5 mol/L 수산화나트륨액, 6 % 과산화수소수 2 mL씩을 차례로 넣어 섞은 다음 5 분간 가끔 흔든 다음 80 °C 수욕에서 때때로 세게 흔들어 주면서 5 분간 가온한다. 각 시험액을 빙수욕에서 식히고 1.5 mol/L 황산 8 mL씩을 흔들어 주면서 넣은 다음 4-디메틸아미노벤즈알데히드의 1-프로판올용액 4 mL를 넣어 잘 혼화한다. 70 °C 수욕에서 16 분간 가온 한 다음 흐르는 물로 식히고 대조액을 대조로 파장 555 nm에서 표준액과 검액의 흡광도 A_s 및 A_t 를 측정한다.

○ 결 론

오소판물질의 지표성분 콜라겐은 환류냉각장치를 사용한 고온에서의 20시간 가수분해 후 흡광도로 단백질의 양을 측정하는 시험법으로 정량을 하는데, 용출시간이 길고 시간대별 검체 개수가 많은 비교용출시험의 특성을 감안하여 비교용출시험 본시험이 불가능할 것으로 사료됨.

2. 관련 규정 (의약품동등성시험기준, 식약처고시 제2026-36호, 2026. 4. 29. 일부개정)

2.1 대 상

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

[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 절대값을 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 차 의 절대값을 합한 값	5.0	10

2. 고폭제제가 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 입증이 가능하다고 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/난용성 여부	제제의 용출속도 ²⁾	의약품동등성시험의 종류 ³⁾
A					비교용출시험 ⁴⁾ 또는 비교붕해시험
B	일반제제	넓음	수용성		비교용출시험 ⁵⁾ 또는 비교붕해시험
			난용성		생물학적동등성시험 ⁶⁾
		좁음		≥85%/30분	비교용출시험 ⁵⁾ 또는 비교붕해시험
				< 85%/30분	생물학적동등성시험 ⁶⁾
	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 평균 용출률이 85% 이상인 경우는 "≥85%/30분", 그 외의 경우는 "< 85%/30분"
- 3) 비교용출시험 또는 비교붕해시험 결과 동등함을 입증하지 못한 경우는 생물학적동등성시험을 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 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」 제3조의2를 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 미만의 생산규모 변경
- 5) 그밖에 의약품동등성에 영향을 미치지 않는다고 인정되는 경우 (예, 휘발성 코팅용매 변경, 성상, 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 이상의 생산규모 변경
- 3) 제조방법 변경에 따른 주성분의 입도, 결정형 등 물리화학적 특성이 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 이상의 생산규모 변경
- 5) 주성분제조원, 제조방법 변경 등에 따른 주성분의 입도, 결정형 등 물리화학적 특성이 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 비교용출시험 자료
- 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, 생체외-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: [별표 3]의 1. 가 또는 나에 해당하는 제조소 변경

다. 구분 C: [별표 3]의 1. 다에 해당하는 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), 5), 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 생물학적동등성시험을 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 또는 용출시험결과가 생물학적동등성시험결과와 상관성(생체외-생체내 상관성(IVIVC)이 있다는 사실이 입증된 경우 IVIVC 시험조건에서의 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) 제조방법(작동원리 및 공정조건 포함)의 변경이 품질에 영향을 미치지 않음을 입증하는 경우
- 5) 용출시험결과가 생물학적동등성시험결과와 상관성(생체외-생체내 상관성(IVIVC))이 있다는 사실이 입증된 경우 생물학적동등성시험자료를 IVIVC 시험조건에서의 비교용출시험으로 갈음할 수 있다.
- 6) 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제27조제3항 제1호부터 제6호 및 제5항제1호 단서에 따라 이화학적동등성시험자료로 갈음하고, 같은 고시 제27조제3항제9호에 해당하는 경우에는 과학적으로 타당한 시험자료로 갈음할 수 있다.

2.2 비교용출시험

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>

[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 평균용출률이 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 수제되어 있는 완충액 조성을 사용할 수 있다.
- 2) 제제 중 주성분의 양이 적은 경우 등 정량분석이 불가능한 경우 시험액의 양을 줄이거나

나 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 첨가 ^{주)}

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 <표 2>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 이

를 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 85% 미만인 제제를 말한다.

회전수(rpm)	pH
50	(1) 1.2
	(2) 6.0
	(3) 6.8
	(4) (2) 또는 (3)의 시험액 + 가용화제 첨가 ^{주)}

주) (2) 또는 (3)의 시험액 중 대조약의 평균용출률이 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 첨가 ^{주1)}
회전검체통법	100	(1)부터 (4) 중 어느 하나의 시험액 ^{주2)}

주1) (1)부터 (4)까지의 모든 시험액에서 규정된 시간에 대조약의 평균용출률이 80% 미

만인 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.

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. 시험조건 일람표 : 장치, 교반속도, 시험액의 종류와 양을 기재한다. 다만, 동 시험방법에 예시된 조건과 다른 특정 pH, rpm, 장치, 시험액의 조성, 시험액의 양, 가용화제의 조성 및 선정사유, 검체의 채취 및 회석방법 등을 정한 이유를 기재한다.

나. 용출시험의 밸리데이션 자료 : 분석방법에 대한 특이성, 직선성, 정확성, 정밀성, 정량한계 등 밸리데이션 자료, 용출시험 조건 설정의 타당성, 함량 및 용출시험 방법과 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, 생산규모, 주성분의 함량(역가), 실측치(또는 역가) 및 동등성 판정 결과를 기재한 별지 제4호 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

제21조(용출양상의 동등성 판정기준) ① 경구용제제(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 5-2 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 판정기준

에 따라 평가한다.

2. <삭제>

3. 유사성 인자(f_2)와 용출률 비교시점은 별표 6에 따른다.

③ <삭제>

2.3 비교붕해시험

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 제피 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 시설에 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 제6-5호 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 소분 포장작업소를 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

2.4 결과보고서 작성양식

[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 량(%)										
		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]

용출률종합표												
제제종류		유효성분명		제품명		제형		함량				
용출액		회전수		계면활성제		분석법		분석법근거				
시험장치		시험액량		온도		비고						
시험액	시험군	평 균 용 출 률(%) (평균 ± 표준편차)										
		10분	15분 (또는20분)	30분	45분	60분	90분	120분	180분	240분	300분	360분
	시험약											
	대조약											
	시험약											
	대조약											
	시험약											
	대조약											
	시험약											
	대조약											
	시험약											
	대조약											
	시험약											
	대조약											
	시험약											
	대조약											
	시험약											
	대조약											
	시험약											
	대조약											
시험실시일			시험실시자					회사명				결과

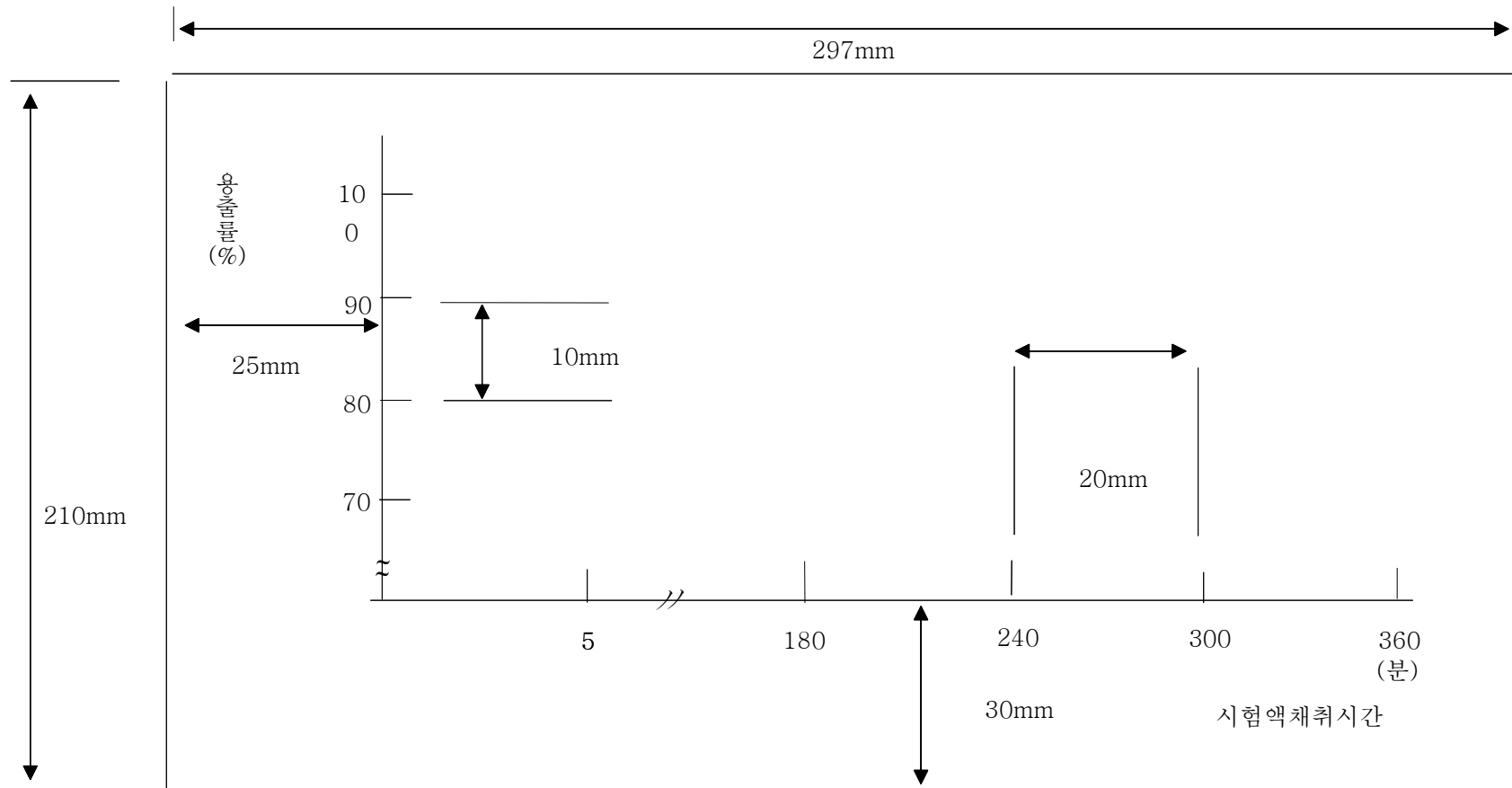
210mm×297mm[일반용지 60g/m²(재활용품)]

<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 5의2] , <표 1> 또는 <표 2>에 따른 시험액 종류를 기재한다.
6. 서방성 제제의 경우 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 룯트의 평균용출률의 용출거동을 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	함량(%)										
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		함량시험	(1)			근거											
		용출시험	(1)			근거											
분석법 검증		(2)															
용출률 계산		(3)			첨가제중 방해인자												
제제종류		(4)	제형특성		(5)			동등성판정방법									
시험결과		비교시험에서의 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															
pH 4.0		대조약(R)															
		CV															
		시험약(T)															
		CV															
pH 6.8		대조약(R)															
		CV															
		시험약(T)															
		CV															
		대조약(R)															
		CV															
		시험약(T)															
		CV															
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	Lot 크기	평균합량
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		
	대조약과 시험약의 최종 붕해시간이 5분 이내일 것	분	개수	분	개수	
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

한약(생약)제제 비교용출시험 사례집 (민원인 안내서)

발행일	2026년 6월 29일
발행인	식품의약품안전평가원장 강석연
편집위원장	바이오생약심사부장 최영주
편집위원	강인호, 백대현, 이병희, 김규엽, 이영선, 김교진, 원한솔, 박은희, 최은영, 김미선, 전미나

발행처	식품의약품안전평가원 바이오생약심사부 생약제제과
-----	---------------------------
