청렴韓세상

국민의 더 건강한 내일을 위한 정부혁신
보다 나은 식약처

의약품동등성시험 가이드라인
(민원인 안내서)

2026. 5. 14.

식품의약품안전처
식품의약품안전평가원

의약품심사부 약효동등성과

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭	의약품동등성시험기준 가이드라인(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 지침·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침·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	□ 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	□ 예(☞지침서) ■ 아니오
	□ 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 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 5 월 14 일

담당자 신 보 람

확 인(부서장) 도 원 임

이 안내서는 의약품동등성시험기준에 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 5월 12일 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실 관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ "민원인 안내서"란 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

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

전화번호: 043-719-3155, 3156
팩스번호: 043-719-3150

목 차

1. 개요 ····· 1
1. 목적 및 적용범위 ····· 1
2. 관련규정 ····· 1
3. 용어의 정의 ····· 2

2. 의약품동등성시험 대상 ····· 3
1. 생물학적동등성시험(비교임상시험)자료 제출하는 경우 ····· 3
2. 생물학적동등성시험 갈음 자료를 제출하는 경우 ····· 3
3. 비교용출(붕해)시험을 제출하는 경우 ····· 5

3. 생물학적동등성시험 ····· 6
1. 시험설계 ····· 6
2. 시험약 및 대조약 ····· 7
3. 시험대상자 ····· 8
4. 시험수행 ····· 9
5. 분석대상 ····· 15
6. 생물학적동등성 평가 ····· 18
7. 시험결과보고 ····· 22

4. 비교용출(붕해)시험 ····· 23
1. 비교용출 시험방법 ····· 23
2. 비교용출 동등성 판정기준 ····· 25
3. 비교용출 결과보고서 작성 ····· 25
4. 비교붕해시험 ····· 26

5. 이화학적동등성시험 ····· 27
1. 시험방법 ····· 28
2. 동등성 판정기준 ····· 28
3. 결과보고서 작성 ····· 28

6. 생물학적동등성시험 갈음 자료 제출 시 고려사항 ·····29
1. 함량이 다른 경구용 고형제제 ·····29
2. 생물약제학적 분류체계 ·····30

7. 허가사항 변경에 따른 의약품동등성시험 변경수준 계산 시 고려사항 ·····32
1. 원료약품 및 분량의 변경 ·····32
2. 제조방법의 변경 ·····35
3. 제조소 변경 ·····38

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	C0-2008-2-002	2008.12.	제정
2	C0-2016-2-005	2016.09.	전부개정
3	안내서-0203-01	-	「식약처 지침서등의 관리에 관한 규정」 개정에 따른 등록번호 일괄 정비 (규제개혁담당관실-3761호, 2017.5.16)
4	안내서-0203-02	2017.12.	일부개정
5	안내서-0203-03	2021.04.	일부개정
6	안내서-0203-04	2023.07.	일부개정
7	안내서-0203-05	2025.05.	일부개정
8	안내서-0203-06	2026.05.	일부개정

1 개 요

1. 목적 및 적용 범위

○ (목적) 본 가이드라인은 의약품 품목허가·신고 신청(변경 포함) 시 요구되는 의약품동등성시험 자료를 위한 참고자료로 신청자 또는 심사자의 이해를 돕는 것으로 목적으로 한다.

○ (적용범위) 본 가이드라인은 의약품 품목허가·신고를 위한 신규 품목 및 허가사항 변경 품목의 의약품동등성시험 대상 품목에 적용한다. 또한 새로운 화학 물질, 다른 염류, 에스테르 등 의약품의 생체이용률 평가에도 적용할 수 있다.

2. 관련규정

○ 약사법

○ 의약품 등의 안전에 관한 규칙 (총리령) 제4조, 제8조, 제9조, 제24조

○ 의약품의 품목허가·신고·심사규정 (식품의약품안전처고시)

○ 의약품동등성시험기준 (식품의약품안전처고시)

○ 의약품 임상시험계획 승인에 관한 규정 (식품의약품안전처고시)

3. 용어의 정의

1) 의약품동등성시험

○ 원칙적으로 주성분·함량 및 제형이 동일한 두 제제에 대한 의약품동등성을 입증하기 위해 실시하는 시험을 말한다.

2) 생물학적동등성시험

○ 생물학적동등성(이하, 생동성) 입증을 위하여 실시하는 생체내 시험의 하나로 주성분이 전신 순환혈에 흡수되어 약효를 나타내는 의약품에 대하여 동일 주성분을 함유한 동일 투여경로의 두 제제가 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해 실시하는 시험이다.

3) 비교용출(붕해)시험

○ 동일 주성분을 가진 동일 투여경로의 두 제제에 대하여 시험관내 용출양상(붕해)의 유사성을 입증하기 위하여 동일한 조건에서 실시하는 시험이다.

4) 이화학적동등성시험

○ 대조약과 시험약 간의 물리화학적 특성이 동등한 수준임을 입증하는 실험실내 시험을 말한다.

2 의약품동등성시험 대상

1. 생물학적동등성시험(비교임상시험) 자료를 제출하는 경우

○ 전문의약품으로서, 이미 제조판매·수입 품목허가를 받은 것과 성분이 동일한 의약품을 허가받고자 하는 경우

○ 허가(신고) 품목 허가사항 변경 전·후 수준이 생물학적동등성시험(또는 비교임상시험)에 해당하는 경우

○ 일반의약품 중 제형의 특수성이 인정되는 제제(예: 경피흡수제, 서방형제제 등)를 허가받고자 하는 경우

2. 생물학적동등성시험(비교임상시험) 갈음 자료를 제출하는 경우

1) 이화학적동등성시험으로 갈음하는 경우

○ 생물학적동등성시험(비교임상시험) 자료를 제출하여야 하는 의약품 중 다음의 어느 하나에 해당하는 의약품

- 시럽제, 엘릭서제, 틴크제 등 경구용 액제(유제 및 현탁제 등은 제외) 및 외용액제로서 유효성분의 종류 및 농도가 기허가·신고사항과 동일하고 첨가제가 유효성분의 흡수에 영향을 미치지 않는 제제
- 주사제, 점안제, 점이제로서 원료약품의 종류 및 농도가 이미 허가·신고사항과 동일한 제제. 다만, 다음의 첨가제는 기허가·신고 사항과 다를 수 있으나 이러한 경우 유효성분의 작용에 영향을 미치지 않음을 입증하여야 한다.
  - 주사제 : 보존제, 완충제, 항산화제, pH조절제
  - 점안제, 점이제 : 보존제, 완충제, 등장화제, 점도조절제, pH조절제
- 흡입 전신마취제
- 액제를 제외한 국소적용 외용제제로서 다음에 해당하는 경우
  - 원료약품의 종류가 이미 허가·신고 사항과 동일한 제제. 다만, 첨가제 중 보존제, 항산화제, 착색제 및 착향제는 기허가·신고 사항과 다를 수 있다.
  - 상기 단서규정에 해당하는 첨가제를 제외한 첨가제의 종류가 이미 허가·신고된 바 있는 의약품의 첨가제와 다른 경우로서, 피부약동학시험자료, 약력학시험자료 등을 통하여 해당 첨가제가 의약품의 안전성 및 유효성에 영향을 미치지 않음을 입증하는 경우

- 유효성분을 기체나 증기 등의 흡입제로 투여하는 것으로서 국소요법만을 목적으로 하는 제제
- 수액제, 혈액증량제 및 인공관류액제제
- 폐에 적용하는 흡입제
  ◦ 대조약과 시험약의 약제학적 투여형태, 흡입기구를 통해 흡입되는 양, 흡입기구의 취급방법, 흡입기구의 기류에 대한 동일한 저항성, 목표전달량 등 비교시험을 통해 약물이 폐에 도달하는 정도가 유사함을 입증한 경우
- 의료기구의 멸균 또는 살균소독제*

* 인체에 직접 사용하는 제제가 아니므로, 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제27조제3항의 "외용액제" 수준의 자료 제출이 필요하며, 동 규정 제7조제6호라목의4)에 따른 비교임상(효력)시험을 이화학적동등성시험으로 갈음할 수 있음.

○ 주사제, 점안제, 점이제로서 그 첨가제의 종류 또는 농도가 이미 허가 · 신고된 바 있는 의약품과 다른 경우

2) 비교용출시험으로 갈음하는 경우

○ 동일 제조업자가 이미 생물학적동등성을 인정받은 품목과 제형 및 주성분의 종류 및 제조방법이 동일하고, 주성분과 첨가제의 조성비가 유사하나 주성분의 함량이 다른 경구용 고형제제

- 이미 허가된 치료용량 범위 내에서 유효성분의 선형소실 약물동태를 입증하는 경우

3) 생물약제학적 분류체계(BCS)에 따른 생물학적동등성시험 면제 기준에 따라 갈음하는 경우

○ BCS 계열 1 또는 계열 3에 해당하는 약물로, 생물약제학적 분류체계(BCS)에 따른 생물학적동등성시험 면제 기준에 적합한 경우

- 주성분의 용해도 및 투과도, 제제의 용출, 첨가제에 대한 기준 등 충족 필요

4) 기타시험으로 갈음하는 경우

○ 생물학적동등성시험 실시가 불가능하거나 무의미함을 입증하는 경우, 생체내 작용을 대변할 수 있는 시험 등으로 갈음할 수 있다.

- 예시: 세벨라머(생체외 평형결합 시험), 구형흡착탄(생체외 평형결합 시험(흡착력시험)), 탄산란탄(생체외 평형결합 시험) 등

○ 생동성시험을 대체하는 생체외시험에 대한 상세정보는 제형별·성분별 특성에 따른 세부적인 권고사항을 참고할 수 있다.

◈ 의약품안전나라(http://nedrug.mfds.go.kr)〉 의약품등 정보〉 제네릭의약품〉 성분별 생동시험 권고사항〉 성분별 생동시험 권고사항

3. 비교용출(붕해)시험을 제출하는 경우

○ **비교용출시험 대상**

- 일반의약품 단일제 중 정제, 캡슐제, 좌제
- 제출자료 최대 수준 범위는 비교용출시험이다. 예를 들어 비교용출시험 대상 품목의 변경수준에 따른 의약품동등성시험의 종류가 생물학적동등성시험인 경우에도 비교용출시험으로 허가(신고) 변경이 가능하다.

○ **비교붕해시험 대상**

- 비교용출시험이 제제의 특성상 불가능한 경우(예: 효소제제, 유산균제제)
- 비교용출시험이 분석 상 불가능한 경우
  - 이는 예비시험결과 등 과학적인 근거에 의하여 비교용출시험이 불가능한 사유가 제출된 경우에 한한다.

○ 허가(신고) 품목 허가사항 변경 전·후 수준이 비교용출시험(또는 비교붕해시험등)에 해당하는 경우

3 생물학적동등성시험

○ 생물학적동등성시험의 개수와 시험설계는 주성분의 물리화학적 특성, 약동학적 특성, 용량 비례성에 따라 달라질 수 있다. 특히, 약동학의 선형성, 식후 및 식전 시험의 필요성, 거울상의 선택적 분석 필요성 및 다른 함량 제제의 면제 가능성 등에 대한 고려가 필요하다.

○ 국제공통기술문서(CTD) 2.7부에는 신청 의약품(예: 동일한 조성, 제조방법)과 대조약으로 실시한 생물학적동등성시험을 시험결과에 관계없이 목록에 기재한다. 생물학적동등성시험을 재실시한 경우에는 CTD 5부의 생물학적동등성시험보고서(5.3.1.2.)의 「13. 고찰 및 결론」항에 기 실시한 생동성 시험 결과의 요약과 고찰을 기재한다. 또한 제제 개발 중에 수행된 생물학적동등성시험 또는 비교 생체이용률시험은 CTD 3부의 완제의약품의 제제 개발(3.2.P.2.2.1.)에 기재한다.

○ 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제30조(임상시험의 실시 기준 등)에 따라 생물학적동등성시험을 실시한다.

- 매년 임상시험 실시상황보고서에 안전성정보 요약서를 첨부하여 제출해야 하고, 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응이 발생한 경우에는 식약처에 보고한다.

1. 시험설계

○ 제제 효과(formulation effect)가 다른 효과와 구별될 수 있도록 시험을 설계한다.

○ 표준 시험설계

<2X2 교차시험>

- 생동성시험은 일반적으로 시험약과 대조약에 대하여 무작위배정, 2군, 2기, 단회투여, 교차시험(cross-over) 시험을 건강한 성인을 시험대상자로 한다. 이 시험설계에서 각 시험대상자에게 무작위 순서로 시험약과 대조약을 투약한다. 투약 이후에는 충분한 기간의 휴약기간을 둔다.
- 다른 시험디자인의 경우 시험의 타당성에 대한 근거를 제시한다.

○ 대체 시험설계 (alternative design)

- 시험설계에 대한 통계 분석이 과학적으로 타당함을 입증하는 경우 대체 시험설계를 고려할 수 있다.

- 2×2 교차시험이 아닌 시험디자인으로 실시하는 경우, 시험대상자의 개체 차이 등을 최소화할 수 있는 시험대상자 관리, 검정력 및 변동계수 등을 고려하여 통계적으로 유의한 시험대상자 수 등이 확보되어야 하며, 타당한 통계적 방법을 사용하여 동등성이 입증되어야 한다.

<평행시험>

- 주성분의 반감기가 길어 72시간 이상의 장기간 채혈이 필요한 경우 시험대상자의 윤리적 측면을 고려하여 평행시험도 가능하다.

<반복교차시험>

- 생동성시험의 동등성 입증에 사용되는 약물동태학적 파라미터인 C_{max}의 개체 내 변동계수가 30% 이상인 제제를 고변동성 제제라 하며, 이 경우 많은 시험대상자 수가 산출되기 때문에 3기 또는 4기를 반복으로 교차투여하는 시험설계 (예: 2x3, 3x3, 2x4 반복교차시험)가 적절할 수 있다.

<반복투여시험>

- 내약성을 이유로 건강한 성인 지원자에서 단회 투여시험이 어렵고, 환자를 대상으로 단회투여 시험이 가능하지 않은 경우 환자에서 반복투여시험이 가능하다.
- '의약품동등성시험기준' 제15조제2항제1호나목에 해당하는 경우 약제를 반복투약하여 정상상태 농도에 도달시켜 시험할 수 있다.
- 반복투약의 경우 첫 번째 투약은 원칙적으로 공복상태에서 실시하며, 이후 투약은 동일간격으로 식간에 투약하여 충분히 정상상태에 도달할 수 있도록 한다.

○ 생동성시험 실시에 필요한 제형별·성분별 특성에 따른 세부적인 권고사항을 참고할 수 있다.

◈ 의약품안전나라(http://nedrug.mfds.go.kr)〉 의약품등 정보〉 제네릭의약품〉 성분별 생동시험 권고사항

2. 시험약 및 대조약

○ 대조약

- 생물학적동등성시험에 사용되는 대조약의 선택은 함량 및 용출시험 결과를 기반으로 한다. 함량 및 용출시험과 관련하여 대조약의 대표 배치가 어떻게 선택되었는지 문서화하고, 대조약 배치를 선택할 때 하나 이상의 배치를 시험하는 것이 권장된다.

○ 시험약

- 시험약은 '의약품동등성시험기준' 제4조에 따른다.
- 용출시험과 같이 중요한 품질특성(CQA)의 특성 및 기준은 생물학적동등성 입증을 위한 임상배치와 같은 시험 배치로 확립되는 것이 권장된다.
- 추가적인 파일럿 및/또는 실 생산 배치의 샘플은 생물학적동등성시험 시험약 배치와 비교하여야 하며, 적절한 용출시험기준을 적용한 비교용출시험에서 유사한 양상을 보이는 지 확인하는 것이 권장된다.

3. 시험대상자

1) 시험예수

○ '의약품동등성시험기준' 제13조를 따른다.

○ 시험에 참여하는 시험대상자의 수는 통계적 검정력이 있는(유의수준(a) 0.05, 검정력(b) 80% 이상) 동등성을 보이기에 충분해야 한다. 문헌 등을 참고하여 적절한 시험대상자의 수를 산출하도록 하고, 중도탈락률을 고려하여 시험대상자 수를 선정할 수 있다.

2) 시험대상자의 선정 및 제외기준

○ 생물학적동등성시험의 대상자는 의약품 간의 차이를 감지할 수 있도록 선택한다. 의약품간의 차이와 관련이 없는 변동성을 줄이기 위하여 약물의 비윤리적인 안전성 문제가 없다면 일반적으로 건강한 지원자를 대상으로 한다.

- 시험대상자 선정 및 제외기준은 시험계획서에 명확하게 기재하며, '의약품동등성시험기준' 제10조, 제11조를 따른다.
- 시험대상자 성별은 남성 또는 여성 모두 가능하지만, 가임기 여성에 대한 위험성을 고려한다.
- 시험대상자는 비흡연자, 알코올 또는 약물 남용 이력이 없는 자가 바람직하다.
- 안전성 및 약동학적 이유로 시험대상자의 표현형 및 유전형을 고려할 수 있다.
- 건강소견서를 따로 제출하지 않고 증례기록서에 담당의사의 소견을 포함한다. 건강소견을 작성하기 위하여 실시된 임상병리검사는 시험 개시 전 1개월 이내에 실시된 것이 바람직하다.
- 시험기관은 시험대상자 선정 시 제11조의 제외기준에 해당되는지 여부를 문진표 등 문서로 확인하여야 한다.

- '의약품동등성시험기준' 제11조제4호와 관련하여 당해 시험 실시 전 6개월 이내에 생동성시험 또는 기타 임상시험에 참여한 경험이 있는 사람의 시험 참여를 원천적으로 제한한다. 기간 판단은 이전 시험 최종 투약일과 당해시험 최초 투약일 사이를 기준으로 한다.

○ 평행 시험설계에서 각 치료군은 활성물질의 약동학에 영향을 줄 수 있는 모든 알려진 변수 (예: 연령, 체중, 성별, 인종, 흡연상태, 대사활성 등)를 비교하여야 한다. 이는 시험결과의 타당성을 확인하기 위한 필수 전제조건이다.

○ 주성분이 부작용이 있는 것으로 알려져 있고, 약리학적 효과 또는 위험성이 건강한 지원자에게 허용되지 않는 경우, 적절한 예방조치 및 감독 하에 환자를 대상으로 시험을 실시 할 수 있다. 이에 대한 근거를 명확하게 제시한다.

- 적절한 환자를 대상으로 시험하는 것이 더욱 타당하다고 인정된 경우 (예: 아자티오프린 등)

- 항악성 종양제 등 시험대상자의 윤리적 문제 또는 안전에 문제가 있는 경우 (예: 카페시타빈, 테모졸로미드 등)

4. 시험 수행

1) 시험대상자 관리

○ 시험대상자 관리는 '의약품동등성시험기준' 제12조를 따른다.

- 시험하고자 하는 의약품 외의 다른 요인에 의한 변동성을 최소화하기 위하여 시험조건을 표준화한다. 순환계, 위장관, 간 또는 신장 기능에 영향 받을 가능성을 고려하여 시험 전 일정기간과 시험기간 동안 식단, 음료 섭취 및 활동 등에서 표준화할 것이 권장된다.

- 시험대상자는 시험 전후에 적절한 기간 동안 순환계, 위장관계, 간 또는 신장 기능(예 알코올 음료 또는 자몽주스와 같은 특정 과일주스)과 상호 작용할 수 있는 음식 및 음료는 삼간다.

- 제제로부터 활성성분의 생체이용률은 위장관통과시간과 해당 부위의 혈류 속도에 영향을 받으므로, 자세와 신체활동은 표준화하는 것이 바람직하다.

○ 시험대상자는 시험기간 동안 뿐 아니라 시험 개시 전 일정기간 동안 다른 의약품을 병용투여해서는 안 된다. 그러나 피임제(호르몬성 피임제 제외)는 허용된다.

- 다만, 통증과 같은 약물이상반응이 예상되어, 이를 치료하기 위해 다른 약물의 병용투여가 불가피한 경우에는 시험 결과에 미칠 영향에 대하여 계획서에 기술하고, 투약된 의약품을 반드시 보고(용량, 투여 시간 등)한다.

- 드물게 안전 또는 내약성을 이유로 모든 피험자에게 병용 약물이 사용이 필요할 수 있다 (예: 오피오이드 길항제, 구토방지제). 이 경우 결과에 영향을 미치는 잠재적인 상호작용 또는 생체 시료 분석 시 간섭에 대한 위험성을 고찰하는 것이 권장된다.

2) 시험방법

○ 생물학적동등성시험 실시는 '의약품동등성시험기준' 제15조를 따른다.

○ '의약품동등성시험기준' 제15조제1항에 따라 비교용출시험을 실시하는 경우 다음과 같은 사항을 고려하여야 한다.

- 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제24조제2항제15호에 따라 시험계획서에서 설정한 비교용출시험방법으로 실시하며, 의동 기준 또는 시험약의 기준 및 시험방법에 설정된 용출시험법에 따라 실시한다.
- 비교용출시험은 생동성 시험결과를 사전에 예측하기 위하여 실시하는 예비시험의 일환이므로 생동성시험을 실시하기 이전에 완료되는 것이 바람직하다.
- 비교용출시험의 결과는 반드시 동등할 필요는 없으나, 비교용출시험결과가 동등하지 않음에도 불구하고 생동성 시험을 진행하는 경우에는 시험의뢰자 및 생동성시험기관에서 그 타당성을 검토하는 것이 바람직하다.

○ 생물학적동등성시험 방법

- 투약량

· 생동성시험은 일반적으로 단회투여 시험을 권장한다. 이는 의약품 투여 후 전신 순환되는 약물 흡수의 차이를 평가할 때 단회투여 시험이 정상상태 시험에 비해 감도가 좋기 때문이다.

- 투약방법('4-5) 공복 또는 식후시험' 항 참조)

· 생동성시험은 일반적으로 공복 상태에서의 시험을 권장한다.

· '대조약의 용법이 식후 상태에서 복용하도록 권장되는 의약품의 경우에는 생동성시험을 식후 상태에서 수행할 수 있다.

· 장용성 및 서방성제제는 약물의 방출을 조절하여 약물의 흡수부위 또는 약효의 지속시간에 영향을 미치는 제제의 특성을 감안하여 공복 및 식후시험의 두 가지 생동성시험을 실시하도록 하고, 식후시험을 위한 식이섭취 방법을 명기하도록 한다.

· 투약 시에는 의약품을 씹거나 쪼개지 않고 있는 그대로 삼키도록 하고, 이를 확인한다.

○ 대조약의 허가사항에 따라 다른 의약품과 함께 복용이 필요한 의약품은 병용 의약품과 함께 시험을 실시할 수 있다.

○ 내인성물질의 생물학적동등성시험은 가능한 경우 내인성 기저치 (baseline level)에 영향을 미칠 수 있는 요인을 제어한다. (예: 엄격한 식이 섭취량 제어)

- 자세한 내용은 '5-5) 내인성물질' 항을 참조한다.

3) 시험 실시 함량 선정 시, 고려사항

○ 생물학적동등성시험 시 투약량은 '의약품동등성시험기준' 제15조를 따른다.

○ 시험약의 주성분 함량이 다수 품목인 경우, 서로 다른 품목간의 조성 비율에 따라 하나 또는 두 가지 함량에 대한 생물학적동등성시험을 실시하는 것으로 충분할 수 있다. 시험 함량은 주성분의 약동학적 선형성에 따라 달라진다.

- 비선형 약동학 (즉, 용량 증가에 따른 AUC 비례 증가가 아님)의 경우, 제제간의 잠재적 차이를 감지하는 민감도에 있어서 다른 함량 간에 차이가 있을 수 있다.

- 생물학적동등성시험 실시 함량과 면제를 고려하는 함량을 비교할 때, 각각의 AUC를 해당용량으로 나눈 값(dose-adjusted AUC)의 차이가 25% 이내인 경우 약동학이 선형으로 간주된다.

- 제제 간의 잠재적인 차이를 감지하는데 가장 민감한 함량에서 생물학적동등성이 입증된 경우 다른 함량에 대한 생물학적동등성시험은 면제될 수 있다.

○ 선형 약동학 (Linear pharmacokinetics)

- 상기 일반적 생물학적동등성시험 면제기준에 충족되는 품목의 경우 하나의 함량에 대한 생물학적동등성시험을 실시하는 것으로 충분하다. 생물학적동등성시험은 일반적으로 가장 높은 함량으로 수행한다.

- 선형 약동학이 있고, 주성분의 용해도가 높은 의약품은 최고함량 보다 낮은 함량 선택이 허용된다. 또한 분석방법의 민감도 문제로 인해 최고 함량의 단회 투여 후 충분히 정확한 혈중 농도 측정이 불가능한 경우 더 높은 투여량을 선택할 수 있다. (바람직하게는 최고 함량의 여러 정제 사용)

- 투여량은 단회 투여 용량이 건강한 자원자에게 내약성이 있고, 이 용량에서 흡수 또는 용해도 제한이 없는 경우 최고 치료 용량보다 높을 수 있다.

○ 비선형 약동학 (Non-linear pharmacokinetics)

<비례 이상>

- 치료용량 범위에서 용량 증가에 따라 AUC가 비례 이상으로 증가하는 것을 특징으로 하는 비선형 약동학을 가진 주성분의 경우 일반적으로 가장 높은 함량에서 생물학적동등성시험을 실시한다.

<비례 미만>

- 포화 흡수로 인해 함량 범위 내에서 비선형 약동학이 있고, 용량 증가에 따라 AUC가 비례 미만으로 증가하는 것을 특징으로 하는 비선형 약동학을 가진 주성분의 경우, 적어도 가장 낮은 함량(또는 선형범위의 함량)에서 생물학적 동등성시험을 실시한다.

- 주성분의 제한된 용해도로 인해 함량 범위 내에서 비선형 약동학이 있고 용량 증가에 따른 AUC가 비례 미만으로 증가하는 경우, 생물학적동등성시험은 최소한 가장 낮은 함량(또는 선형범위의 함량)과 가장 높은 함량에 대해 실시한다.

○ 브래케팅 방법 (Bracketing approach)

- 2개 이상의 생동성시험을 필요로 하는 경우, 예를 들면 비율적 조성(proportional composition)에서 벗어나는 경우, 브라켓팅 접근이 사용될 수 있다. 예를 들면, 최고함량과 최저함량 혹은 원료약품 및 분량 함유율 차이가 가장 다른 두 개의 함량에서 생동성시험을 실시하는 경우에 중간 함량 제제는 생동성시험을 갈음할 수 있다.

- 공복 및 식후 상태 두 개의 생동성시험이 필요하고, 비선형 흡수 또는 비례적 조성에서 벗어난 두 개 용량의 생동성시험이 필요한 경우, 하나의 용량에서 공복 및 식후상태 모두 생동성시험을 실시하는 것으로 충분하다.

  ▪ 다른 용량에서의 공복 또는 식후 중의 하나의 시험을 면제하는 것은 이전의 자료 및/또는 공복 및 식후상태에서 모두 생동성시험을 실시한 용량의 약동학 자료를 근거로 하여 가능함

  ▪ 생동성시험을 실시할 공복 및/또는 식후시험의 선택은 제제간의 차이를 가장 잘 감지할 수 있는 조건이어야 함

4) 채취시간

○ 생물학적동등성시험 채취시간은 '의약품동등성시험기준' 제15조제2항제3호를 따른다.

○ 혈액 또는 뇨 중의 의약품 주성분 또는 그 활성대사체 분석을 위한 검체의 채취는 생체이용률의 평가에 필요한 파라미터를 모두 산출할 수 있도록 충분한 빈도로 적절한 시점에서 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 약물동태학 자료 등 확실한 과학적 근거에 의하여 설정한다.

○ 반감기가 길고 분포와 청소율의 시험대상자 내 변동이 적은 약물의 경우 72시간까지 채혈할 수 있다. 일반제제(immediate release formulations)의 경우, $AUC_{(0-72)}$는 흡수단계가 72시간 동안 충분하기 때문에 노출 정도를 비교를 위한 $AUC_{(0-t)}$ 대안으로 사용될 수 있다. 따라서 72시간 이상의 채취시간은 약물의 반감기와 관계없이 일반제제에 필요하지 않는 것으로 간주된다.

- 반감기가 긴 약물의 경우, 약물의 충분한 흡수와 소화관에서의 완전한 통과를 확인할 수 있는 범위 내에서 채혈시간 조정이 가능하다. 다만, 분포와 청소율의 시험대상자 내 변동이 적음을 확인할 수 있는 근거자료 및 의견을 제시한다.

○ 혈액 채취는 혈중농도-시간 양상을 확인하기에 충분하도록 이루어져야 한다. 대부분의 약물에서 각 시험대상자마다 1회 투약 후 12-18회 채혈 (투약전 채혈 포함)을 권장한다. 투약에 소요된 시간과 채혈 시간을 실제 시간으로 기록할 것을 권장한다.

○ 채혈 일정은 최고혈중농도 도달시간 부분에서 빈번하게 하여 신뢰할 수 있는 최고 혈중농도가 산출될 수 있도록 한다. 특히, 최고혈중농도 도달 전에 적어도 2회 이상 채혈하여, 혈중 농도-시간 곡선의 첫 점이 최고혈중농도가 되지 않도록 채혈 일정을 계획한다. 또한, 소실속도정수를 신뢰할 수 있게 예측하기 위하여 소실상 (log-linear) 부분에서 최소 3-4회 채혈한다.

○ 내인성물질의 경우, 채취시간은 각 기간의 각 시험대상자에 대한 내인성 기저수준 프로파일의 특성에 따른다. 종종 기저수준은 약물 투여하기 전 2~3개 시점에 채취하여 결정한다. 일일 생물학적 주기 리듬으로 인한 내인성 물질 기저수준의 변동을 설명하기 위해 투여하기 전 1~2일 동안 정기적으로 채취가 필요할 수 있다. ('5-5) 내인성물질' 항 참조)

5) 공복 또는 식후시험

○ 일반적으로 생물학적동등성시험은 제제 간의 잠재적인 차이를 감지하는데 가장 민감한 조건으로 간주되기 때문에 공복상태에서 수행한다. 대조약의 허가사항이 공복 시 또는 음식 섭취와 관계없다고 명시되어 있는 경우, 생물학적동등성시험은 공복상태에서 수행하는 것이 바람직하다. 다만, 대조약의 용법이 식후에 복용하도록 되어 있는 경우 등 과학적인 근거나 특별한 목적이 있는 경우에는 식사 후에 의약품을 투약할 수 있다.

○ 약물 방출속도가 동일한 서방성 경피흡수제의 경우, 공복 및 식후시험 모두 실시할 필요는 없다.

○ 특정한 제형의 특성을 갖는 의약품 (예: 마이크로에멀전, 고체 분산액)은 의약품이 공복 또는 식후에만 복용하는 경우가 아니라면 공복 및 식후 생물학적동등성 시험이 필요하다.

○ 공복 및 식후시험을 모두 수행하는 경우, 각각 시험이 필요하다.

○ 식후시험 시 식사의 구성은 대조약의 허가사항을 따른다. 대조약의 허가사항에 특정한 권장사항이 없는 경우 고지방식이는 '의약품동등성시험기준' 제14조를 따른다.

6) 추가시험

○ '의약품동등성시험기준' 제16조에 따른다.

○ 시험대상자가 불필요하게 시험약에 많이 노출되는 것을 피하기 위하여 추가시험을 실시할 수 있다.

○ 추가시험을 하고자 하는 경우 약물의 특성을 고려하여 추가시험의 필요여부를 계획하도록 하며, 추가시험의 실시 여부는 식약처 승인을 위한 최초 임상시험계획서에 명기한다.

○ 추가시험은 본시험과 동일한 제조번호의 시험약과 대조약으로 한다.

○ 추가시험을 실시한 경우, 먼저 본시험과의 일관성이 입증되어야 하며, 시험결과의 동등성여부는 본시험과 추가시험의 결과를 합하여 판정하고, 추가시험의 결과만을 가지고 동등성 여부를 판정할 수 없다.

5. 분석대상

1) 일반적인 권장사항

○ 분석대상은 미변화체(parent compound, 모체)인 유효성분을 원칙으로 한다. 이는 미변화체의 C_{max}가 대사체의 C_{max}보다 흡수속도에 있어 제제간의 차이를 더 잘 감지할 수 있기 때문이다.

2) 모체 또는 활성대사체

○ 활성 모체에 대한 대리변수(surrogate)로 대사체의 사용은 권장되지 않는다.

○ 다만, 유효성분의 분석이 불가능한 경우 근거자료를 제시하면 유효성분과 비례관계가 인정된 활성대사체로 설정할 수 있다.

- 혈액, 혈장 또는 혈청 중 모체의 농도가 너무 낮아서 적당한 시간동안 신뢰할 수 있는 분석결과를 나타내지 못한다면, 활성대사체의 결과로 생동성 입증을 위한 동등성 판정에 이용할 수 있다.

○ 다음의 경우를 모두 충족하는 경우에는 모체와 함께 활성대사체를 측정하여야 한다.

(1) 전신 순환계에 도달하기 전 대사과정(초회통과, 소화관벽 또는 소화관강 대사)을 통해 높은 농도의 활성대사체가 생성되며,

(2) 활성대사체가 의약품의 안전성 및 유효성에 유의적으로 기여하는 경우

3) 뇨중 배설량의 사용

○ 약물의 혈중농도-시간 양상을 신뢰성 있게 측정하기 어려운 경우에 혈중농도에 대한 대체로서 뇨중 배설량 결과로 약물의 흡수량을 결정하는 방법이 가능하다. 그러나 최고 흡수량을 예측하는데 뇨중 결과를 사용하는 경우 그 타당성이 제출되어야 한다. 만일 최대뇨중배설속도를 통해서 신뢰할 수 있는 최고 혈중 약물 흡수량을 결정할 수 있다면 뇨중 배설량 결과를 생동성 평가에 이용할 수 있다.

- 뇨중 결과를 사용하는 경우에는 뇨중 배설량이 혈중 약물 흡수량을 반영한다는 보충자료를 제출하여야 한다.

4) 라세믹 화합물 및 광학이성질체

○ 생동성시험은 라세믹 화합물을 측정하는 비광학분석(achiral assay)을 사용하도록 권장한다. 다만, 다음의 경우에는 각각의 광학이성질체를 측정할 것을 권장한다.

(1) 각 광학이성질체가 서로 다른 약력학적 특성을 보이는 경우

(2) 각 광학 이성질체가 서로 다른 약동학적 특성을 보이는 경우

(3) 더 적은 양의 광학 이성질체가 주된 효능 및 안전성을 나타내는 경우

(4) 최소 한 가지 이상의 광학 이성질체에서 비선형적인 흡수 양상이 나타내는 경우 (약물 투여속도의 변화에 따른 광학 이성질체 농도비의 변화)

○ 하나의 광학이성질체가 약리활성이 있고, 다른 광학이성질체는 활성이 없거나 적은 경우 활성이 있는 광학이성질체에 대한 생물학적동등성을 입증하는 것으로 충분하다.

5) 내인성물질

○ 내인성물질이란 체내에서 생성되거나 정상 식단 중에 포함되어 있어 이미 체내에 존재하는 물질을 말한다.

○ 내인성물질이 투여 약물과 동일한 경우, 각 시험대상자에게 투여된 의약품으로부터 방출되어 흡수된 양을 결정하기 어렵기 때문에, 혈액(혈장)에서 내인성물질의 기저수준을 측정하고, 투약 후 각 시험대상에서 측정된 총 농도에서 기저수준을 제외하여 실제 흡수된 양을 계산할 수 있다.

○ 내인성물질이 체내에서 생산되는지 또는 식이에서 얻어지는지에 따라 생물학적 동등성시험에 대한 접근법이 다음과 같이 다르다.

- 내인성물질이 체내에서 합성되는 경우, 시험약을 투여하기 전 여러 시점에서 기저농도를 측정하고, 약물의 약동학적 특성을 고려하여 적절한 방법으로 기저값을 제외한다.
- 내인성물질이 식이로부터 얻어지는 경우, 표준화된 식단을 통해 시험 전, 시험도중에 이러한 물질의 섭취량을 엄격히 조절한다.

○ 원칙적으로 각 시험대상자에 대하여 투약 전 내인성물질의 평균 농도값 또는 기저 AUC 값으로 보정할 수 있다. 다만, 약물투여 후 혈중농도가 기저농도보다 크게 증가하는 경우에는 기저값 보정을 생략할 수 있으며, 생체리듬 유무를 고려하여 보정방법을 설정해야 하고(예시 참조), 기저치 보정 방법을 계획서에 정확하게 명시한다. 기저값 보정 후 혈장농도 값이 음수로 나올 경우, 이 값을 0으로 입력한다. 내인성물질에 대해서는 캐리오버 효과를 직접적으로 확인할 수 없으므로, 충분한 휴약기를 설정한다. 보정 데이터와 미보정 데이터 모두에 대하여 약동학적 분석과 통계적 분석을 한다. 생물학적동등성 판단은 기저값을 보정한 데이터에 근거한다.

○ <예시> 일일 생물학적 주기 리듬 유무에 따른 기저값 보정방법

- 내인성물질의 농도가 주기리듬과 무관한 경우에는 투약 전 3시점 이상의 평균 기저값으로 보정한다.
- 내인성물질의 농도가 24시간 주기로 변동하는 경우에는 투약 전 24시간 동안 측정한 평균 기저값으로 보정한다. (투약 후 채혈한 동일한 조건, 동일한 시점에 측정)
- 내인성물질의 농도가 24시간 이외의 주기로 변동하는 경우에는 별도의 기저값 보정 방법을 설정한다. (예: 시험대상자별 기저 AUC를 빼주어 보정)

○ 내인성물질 검토사례는 다음과 같다.

- 생체리듬(Circadian rhythm) 고려 : 멜라토닌, 콜린알포세레이트, 폴라프레징크, 시티콜린 등
- 생체리듬(Circadian rhythm) 무관 : 콜레칼시페롤, 칼시트리올, 결합형 에스트로겐, 에스트라디올, S-아데노실-L-메치오닌설페이트-P-톨루엔설폰네이트, 우르소데옥시콜산, 피리독신, 사프롭테린, 레보티록신, 프로게스테론, L-이소류신/L-류신/L-발린 등
- 기저치가 매우 낮아(C_{max} 5% 이하) 미보정 : 이소트레티노인, 탄산리튬 등

6) 복합제 고려사항

○ 모든 주성분이 아닌, 치료 주작용 성분에 대한 생체이용률 평가가 가능하다.

- 복합제에 들어있는 활성성분의 약물동태 및 상호작용이 잘 알려져 있고, 그 복합제의 치료작용이 일반적으로 오직 하나의 주성분에 기인한다고 인정되는 경우 (예 : 에스오메프라졸/탄산수소나트륨 복합제)

7) 분석방법

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

○ 생동성시험 결과보고서 제출 시, 실시된 모든 분석결과(최초분석, 재분석 등 포함)를 제출한다.

○ 분석방법은 “생체시료 분석법 밸리데이션 및 시험검체 분석 가이드라인”을 참고한다.

◈ 식품의약품안전처(http://mfds.go.kr)〉 법령/자료〉 공무원지침서/민원인안내서〉 생체시료 분석법 밸리데이션 및 시험검체 분석 가이드라인(민원인 안내서)

6. 생물학적동등성 평가

○ 생물학적동등성시험의 평가는 '의약품동등성시험기준' 제17조(평가)를 따른다.

○ 생동성시험은 식약처장의 승인을 받은 시험계획서에 따라 시험 및 평가한다.

○ 생물학적동등성시험 결과에는 다음의 약동학적 정보를 제출하는 것이 권장된다.

- 혈중 약물농도 및 채취 시간
- 시험대상자, 순서군, 시기(기간), 투여군
- 개체 내, 개체 간, 및/또는 총 변동계수 (필요한 경우)
- 단회투여시험 : AUC_t, AUC_∞ 및 C_{max}, 보조적인 정보로서 T_{max}, K_{el} 및 $t_{1/2}$
- 정상상태 생동성시험 : AUC_τ, $C_{ss,max}$, 추가 정보로서 $C_{ss,min}$, $C_{ss,av}$, 항정상태 변동정도 $[(C_{max}-C_{min})/C_{ss,av}]$, swing $[(C_{max,ss}-C_{minss})/C_{min,ss}]$ 및 T_{max}

○ 흡수속도 (Peak Exposure)

- 1회 투약 및 반복투약 시, 내삽법(interpolation)으로 최고혈중농도(C_{max})를 평가한다. 최고혈중농도 도달시간(T_{max})도 흡수속도에 대한 중요한 정보를 제공한다.

○ 흡수량 (Total Exposure)

- AUC_t : 투약시간부터 최종 혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
- AUC_∞ : 투약시간부터 무한시간까지의 혈중농도-시간곡선하면적

○ 부분 노출 (Partial Exposure)

- 특정한 조건에서의 초기 노출량으로서 부분 AUC(partial AUC)의 사용을 권장한다. 부분 AUC 산출 시점은 임상적 관련성 있는 약력학과 관련되어야 한다. 부분 AUC를 적절히 추정하도록 충분히 정량 가능한 검체를 채취할 것을 권장한다.
- 특수한 흡수특성을 가진 제제에 대하여 생물학적동등성시험의 평가변수로서 부분 AUC 등 추가 평가변수 설정을 고려할 수 있다. (예 : 류프로렐린, 메틸페니데이트)
- 더 많은 정보는 성분별 권고사항 등을 참조할 수 있다.

◈ 의약품안전나라(http://nedrug.mfds.go.kr)〉 의약품등 정보〉 제네릭의약품〉 성분별 생동시험 권고사항〉 성분별 생동시험 권고사항

○ 비교평가항목 중 AUC를 산출할 때 linear trapezoidal 또는 linear-log trapezoidal 방법 등 다양한 방법으로 산출할 수 있기 때문에 산출방법에 대해 시험계획서에 기재하도록 한다.

○ AUC_t, C_{max} 평가항목에 대한 다음의 통계학적 정보를 제출하는 것이 권장된다.

- 기하평균
- 산술평균
- 기하평균 비율(T/R ratio)
- 기하평균비율의 90% 신뢰구간
- BE 평가에 사용된 로그변환값

○ 생물학적 동등성 판정은 대조약과 시험약의 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리 하였을 때, 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 80.00 ~ 125.00% 범위 안에 있어야 하며, 소수점 이하 셋째 자리에서 반올림하여 소수점 이하 둘째자리까지 기재한다. (예: 91.53~101.12%)

- T_{max}에 대한 통계분석은 필요하지 않다. 그러나 임상적으로 초기 빠른 약물방출과 약효 작용시간이 중요하거나 이상반응과 관련이 있는 경우, 대조약과 시험약의 T_{max} 중앙값의 차이를 비교하여 차이가 없어야 한다.

○ 변동성이 큰 약물의 판정기준은 '의약품동등성시험기준' 제17조제4항을 따른다.

- 고변동성 약물의 동등성 판정기준을 적용하고자 하는 경우, 대조약의 고변동성 여부 및 개체 내 변동계수 등을 파악하여 타당한 시험대상자 수 산정 및 시험 디자인을 설정하도록 한다. 고변동성은 동일 시험대상자 군에 대조약을 반복 투여하여 개체 내 변동계수로서 입증되어야하기 때문에 2×2 교차시험이나 평행시험으로는 본 판정기준을 적용할 수 없다.
- 동일한 대조약을 사용할지라도 개별 생동성시험마다 개체 내 변동계수를 구해야 하며, 판정기준은 이 때 산출된 변동계수에 따라 정하도록 한다.
- 3기 또는 4기 반복교차시험 결과, 대조약의 C_{max}의 시험대상자 개체 내 변동계수 [주1]가 30% 이상인 경우, 다음을 모두 만족해야 동등으로 판정한다.
  · AUC_t는 로그변환하여 통계처리하였을 때, 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 80.00 ~ 125.00% 이내이어야 한다.
  · C_{max}는 로그변환하여 통계처리하였을 때, 대조약과 시험약의 기하평균비율이 80.00 ~ 125.00% 이내이어야 하고, 기하평균비율의 90% 신뢰구간은 변동계수에 따라 계산되는 범위를 만족해야 한다.

<변동계수가 30% 이상일 때 C_{max}의 기하평균비율에 대한 90% 신뢰구간 범위>

[상한치, 하한치] = exp[±0.760×(로그변환된 대조약 C_{max}값의 개체내 표준편차)]

예 :

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

주 1. 개체 내 변동계수(%) = $100\sqrt{\exp(\text{로그변환한대조약 } Cmax \text{의개체내표준편차})^2-1}$

- 치료영역이 좁은 약물은 안전성을 고려하여 평가 기준을 확대 적용하지 않는다.

○ '의약품동등성시험기준' 제2조제1항제10호에 따른 치료영역이 좁은 성분 중 [별표 1] 각주 3)에 해당하는 성분인 경우에는 동 규정 '제17조제5항'을 따라 다음을 만족하는 경우에 동등으로 판정한다.

- AUC_t는 로그변환하여 통계처리하였을 때, 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 90.00 ~ 111.11% 이내
- C_{max}는 로그변환하여 통계처리하였을 때, 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 80.00 ~ 125.00% 이내

○ 제외 기준 (Reasons for exclusion)

- 무작위배정 시험에서 공정한 평가는 모든 시험대상자를 동일한 원칙에 따라 관찰하고 치료한다. 이러한 원칙은 치료군 또는 결과와는 독립적이다. 따라서 통계분석에서 시험대상자를 제외하는 결정은 생체시료 분석 전에 이루어져야 한다.
- 교차시험의 경우, 계획된 일정에 따라 시험약과 대조약을 투약하고, 채혈을 모두 완료한 시험대상자만 통계분석에 포함한다. 중도 탈락한 시험대상자는 통계분석에서 제외한다.
- 허용되는 제외사유가 시험계획서에 명기되어 있고, 제외결정이 생체시료 분석 전에 이루어진다면, 시험대상자를 통계분석에서 제외하는 것은 원칙적으로 유효하다. 다만, 시험의 통계학적 검정력이 감소하므로 특정한 사유가 없는 한, 시험대상자를 평가에서 제외하는 것은 피한다.

- 시험대상자를 중도 탈락시켜 평가에서 제외하는 예로서 혈중 농도-시간 양상의 신뢰성을 훼손하는 구토, 설사와 같은 것이 있다. 또한 예외적으로, 다른 의약품의 병용투여는 제외 사유가 될 수 있다. 이러한 사건 중 하나가 발생하면 시험이 수행되는 동안 증례기록서(CRF)에 기록되어야 하고, 이러한 사전에 지정된 기준에 근거한 시험대상자의 제외는 결과보고서에 명확하게 설명되고 나열되어야 한다.
- 약동학에 영향을 미치는 제형 효과와 다른 효과를 구분하는 것이 불가능하기 때문에 통계분석이나 약동학적 이유만으로는 데이터 제외를 허용할 수 없다. 이에 대한 예외는 다음과 같다.
  (1) 대조약을 투약한 경우에 한하여, 측정 가능한 농도가 없거나 또는 매우 낮은 혈중농도를 보이는 시험대상자의 경우, 그 결과를 제외할 수 있다. 이 때 매우 낮은 혈중농도란 대조약 투여군의 AUC 기하 평균값의 5% 이하 AUC를 보이는 경우이다.
  (2) 기저농도가 0이 아닌, 최고 혈중농도 (Cmax) 5% 이상인 시험대상자의 자료는 생동성 평가에서 제외한다. 투약 전 약물농도가 최고혈중농도 값의 5% 이하인 경우, 해당 시험대상자의 결과는 약동학적 평가에 포함될 수 있지만, 5%를 초과하는 시험대상자의 자료는 평가에서 제외한다.
- 위와 같은 결과는 시험대상자의 복약 순응이 이루어지지 않았거나 충분하지 않은 휴약기간에 의해 초래될 수 있으며, 이를 방지하기 위해서는 의약품 복용 후에 제대로 삼켰는지를 확인하거나, 충분한 휴약기간을 갖도록 시험계획을 설계한다. 또한 통계 분석에서 제외한 시험대상자의 시료인 경우에도 분석하여 그 결과를 기술한다.
- 4. 3)에 설명된 대로 AUC_t는 AUC_∞의 최소 80%를 포함한다. AUC_t가 AUC_∞의 80%미만을 포함하는 경우 시험대상자를 통계분석에서 제외해서는 안되지만, 관찰 값의 20% 이상에서 백분율이 80% 미만이면 시험의 타당성을 검토한다. 채취시간이 72시간 이상이고, AUC_t 대신 AUC_{0-72}를 사용하는 경우에는 적용되지 않는다.

○ 분산투여 시 고려사항

- 분산투여의 영향을 고려한 통계분석방법과 절차에 대해 시험계획서 또는 통계분석계획서(Statistical Analysis Plan) 등에 제시한다.
- 6주 이내* 동일 기관에서 동일한 계획서 수행방법과 절차에 따른 시험 실시 시 분산투여 영향을 고려하지 않는 통계분석 가능

  * 규정적 근거는 없으나 생리학적 상태가 변화하지 않는다고 인정 가능한 기간임

- 분산투여의 영향을 고려한 통계분석 시 다음 사항을 포함
  · 분산투여하는 그룹 간의 시험자수 차이는 크지 않도록 설정하고 계획서에 기재
  · 분산투여(group)와 치료군의 교호작용(group*treatment)을 고정효과(fixed effect)로 설정하여 통계적 유의성 우선 검정
  · 분산투여(group)와 치료군의 교호작용(group*treatment)의 유의성 여부에 따른 동등성 판정 방법 기재

> <예시> 투여시기(period), 투여 순서(sequence), 치료군(treatment), 분산투여(group) 및 분산투여와 치료군의 교호작용(group*treatment)을 고정 효과(fixed effect)로, 순서 내 개인간 차이(subject nested within sequence)를 랜덤효과(random effect)로 설정한 모형을 이용함. 이 때 교호작용이 통계적으로 유의하지 않은 경우에는(유의수준 5%를 벗어나는 경우) 교호작용을 배제한 모형을 이용함. 분산투여와 제제효과 간 교호작용이 통계적으로 유의한 경우, 분산투여와 제제효과의 교호작용을 고정효과로 추가하여 생물학적 동등성을 평가하고, 교호작용의 발생원인 및 교호작용이 생물학적동등성 평가에 미친 영향을 면밀히 고찰하여야 함.

○ 제17조제6항과 관련하여 분산분석 결과 Group 또는 Sequence 항목에서 유의적인 차이가 나타나는 경우 결과보고서에서 그 원인을 고찰하고 캐리오버 효과의 가능성에 대하여 과학적으로 설명하여야 한다.

7. 시험결과보고

○ '의약품의 품목허가・신고・심사 규정' 제6조에 따라 제25조제2항제3호에 해당하는 생물학적동등성시험 대상 품목의 허가(신고) 및 변경허가(신고) 시, 국제공통기술문서(CTD) 양식으로 작성한다.

- 제2부는 개요 및 요약자료를 제출하도록 하고, 제5부는 생물학적동등성시험 결과보고서를 ICH E3 양식에 따라 작성해야 한다.
- 자세한 사항은 '제네릭의약품 국제공통기술문서 작성 해설서'를 참고한다.

◈ 식품의약품안전처(http://mfds.go.kr)〉 법령/자료〉 공무원지침서/민원인안내서〉 제네릭의약품 국제공통기술문서 작성 해설서(민원인 안내서)

○ 시험결과의 경우 크로마토그램도 함께 제출하며, 필요시 해당 분석기기에서 제출한다. 재분석 등 추가분석이 실시된 경우 해당시험의 기초자료를 모두 제출한다.

○ 시험책임자가 소속된 시험기관장이 서명 또는 날인을 하고 기타 시험담당자는 서명 또는 날인을 하지 않아도 된다.

4 비교용출(붕해)시험

1. 비교용출 시험방법

1) 일반적 고려사항

○ '의약품동등성시험기준' 제19조에 따라 시험한다.

○ 제제 중 주성분의 양이 적거나 분석법의 정량한계로 인하여 용출률 분석이 어려울 경우에는 시험액의 양을 줄이거나 검체 2개 이상을 넣어 시험할 수 있다. 변경의 정도는 다음 사항을 고려하여 최소 범위에서 변경하고 설정에 대한 근거 자료를 제출한다.

- 싱크조건(sink condition)의 유지
- 제제의 용출양상 및 동등성 판정이 가능한 범위의 농도 확보
- 용출시험에 대한 영향(회전, 시험액 양 등)

예) OOO 정 1 mg의 비교용출시험 시 분석조건의 정량한계가 높아 pH 6.8에서의 용출양상과 동등성 판정시점을 확보할 수 없다면 일차적으로 시험액의 양을 줄이고 추가로 검체수를 증가시켜 시험하는 것이 가능하다.

○ 시험액 : pH1.2, pH4.0(또는 pH4.5), pH6.8

○ 용출시험 결과 용출률이 85% 미만인 경우 등 추가시험을 실시해야 하는 경우가 있으며 이 때 다음의 사항을 고려해야 한다.

- 일반적으로 추가시험을 실시하는 대상은 다음과 같다.

  - 난용성제제 : pH1.2, pH4.0 (또는 4.5), pH6.8 시험액에서 규정된 시간 내 대조약의 평균용출률이 85% 미만인 제제
  - 난용성의 장용성제제 : 장용성제제 시험조건 중 pH6.0 및 pH6.8의 모든 시험조건에서 용출시험을 할 때, 6시간 내 대조약의 평균용출률이 80% 미만인 제제
  - 서방성제제 : pH1.2, pH4.0 (또는 4.5), pH6.8, 물 시험액에서 24시간 내 대조약 평균용출률이 80% 미만인 제제

- 난용성 약물을 함유하는 제제는 용출률이 낮은 단계에서 포화용해도에 도달하여 제제간의 용출률 비교가 어려우므로 가용화제를 첨가하여 약물의 용해도를 높이고 제제간의 용출률의 비교가 이루어질 수 있도록 하기 위해 추가시험을 실시한다.

- 추가시험은 다음의 사항에 따라 가용화제를 넣은 시험액 또는 기시법에 설정된 시험조건에서 실시한다.

  · 난용성제제 : pH1.2, pH4.0 (또는 4.5), pH6.8 시험액 중 대조약의 평균용출률이 가장 높은 시험액

  · 난용성의 장용성제제 : pH6.0 또는 pH6.8 시험액 중 대조약의 평균용출률이 가장 높은 시험액

  · 서방성제제 : pH1.2, pH4.0 (또는 4.5), pH6.8, 물 시험액 중 대조약의 평균용출률이 가장 높은 시험액. 다만, 타당한 근거가 있는 경우 다른 시험액 가능

- 가용화제는 폴리소르베이트80, 라우릴황산나트륨, 용매 등을 사용할 수 있으며, 용출시험결과의 변별력을 나타내는 적절한 농도를 선택하여 비교용출시험을 실시할 수 있다.

○ 제제의 특성상 각 시험액에 대한 시험이 필요 없다고 판단되는 경우에는 구체적인 근거자료(문헌, 예비시험결과 등)를 제출하여야 하며, 제출된 자료를 통해 용출시험 및 동등성 판정의 면제 가능 여부를 판단하도록 한다.

- 주성분이 분해되는 경우 분해 원인과 농도 및 시간에 따른 분해양상을 파악하고 다음과 같이 비교용출시험을 실시할 수 있다.

  · 주성분의 안정성을 확보할 수 있는 시험조건(분석 중 시료 보관 온도조절, 안정화를 위한 용출액 희석용매 설정 등)을 확립하여 밸리데이션 및 비교용출시험을 실시하거나,

  · 안정성시험 등을 통해 주성분 유래 분해산물을 확인하고 분해산물의 상대유지시간(RRT) 및 상대반응계수(RRF)를 고려하여 주성분 및 분해산물의 측정값의 합이 주어진 총량에 도달하는 일정한 값을 가지는지 확인하도록 한다. 이를 반영하여 주성분뿐만 아니라 상대반응계수를 고려한 분해산물의 측정값을 합산하는 방법으로 밸리데이션 및 비교용출시험을 실시한다.

○ 한약(생약)제제의 경우 대부분 각 지표성분에 대해 함량기준이 넓은 범위 또는 기준치 이상으로 설정되어 있으나 시험약과 대조약 각각의 함량시험 결과값 대비 용출률을 산출하여 비교하는 것이 가능하다. 이때 함량시험에 설정된 모든 지표성분에 대해 시험하는 것을 원칙으로 한다.

- 예를 들어, 지표성분의 함량기준이 4.0-10.0mg인 한약(생약)제제의 경우 대조약의 함량이 5.5mg이고 시험약의 함량이 7.0mg일 때, 대조약과 시험약은 다음과 같이 용출률을 계산하도록 한다.

· 대조약 용출률(%) = {[(측정값-Y절편)/기울기] × 각 시점에 해당하는 용출액 부피} /(1정당 지표성분 함량(5.5 mg) × 1000(㎍)) ×100(%) ×희석배수

· 시험약 용출률(%) = {[(측정값-Y절편)/기울기] × 각 시점에 해당하는 용출액 부피} /(1정당 지표성분 함량(7.0 mg) × 1000(㎍)) ×100(%) ×희석배수

- 또한, 함량기준으로 배당체(예: 은행엽건조엑스 제제 등)가 설정되어 있는 경우, 용출액 중 배당체의 당을 제거하는 방법(예: 정량법의 전처리 중 산처리 등)을 추가하여 시험하도록 한다.

2) 기준 및 시험방법 시험조건에서의 비교용출시험 시 고려사항

○ '의약품동등성시험기준' 제3조제1항제4호에 따른 변경 시 허가사항 중 기준 및 시험방법(이하, 기시법)에서의 비교용출시험자료 제출 대상인 경우, 기시법 용출항목의 시험조건에서 비교용출시험을 실시할 수 있다. 이는 제제의 품질변별력을 확인할 수 있는 용출시험이 설정되어 있는 경우, 작은 수준의 변경에 대하여는 동 조건에서 용출양상의 동등성이 확인된다면 품질의 동등성을 확보할 수 있다고 보기 때문이다.

○ 하지만 해당 제제가 허가받은 기시법에 용출항목이 설정되어 있지 않고 공정서에 용출이 설정되어 있는 경우, 공정서 상의 용출시험 조건에서 비교용출시험을 실시하는 것은 타당하지 않다.

예) XXX정이 KP(용출항목 미설정)와 USP(용출항목 설정)에 동시에 수재되어 있다면 KP로 허가받은 품목의 경미한 변경 발생시 비교용출시험은 USP의 용출시험조건에서 시험할 수 없고 의동기준 조건에서 실시한다.

2. 비교용출 동등성 판정기준

○ 용출양상의 동등성은 '의약품동등성시험기준' [별표 6]에 따라 판정한다.

3. 비교용출 결과보고서 작성

○ 식품의약품안전처에서는 효율적인 비교용출시험과 결과정리, 동등성판정, 자료준비 및 작성을 위하여 비교용출시험 결과보고서 작성 해설서(밸리데이션 작성파일 및 비교용출 작성파일 포함)를 배포하였으니 참고하여 작성한다.

◈ 식품의약품안전처(http://mfds.go.kr)〉 법령/자료〉 공무원지침서/민원인안내서〉 민원인안내서〉 비교용출시험 가이드라인(민원인 안내서)

◈ 의약품안전나라(http://nedrug.mfds.go.kr)〉 의약품등 정보〉 제네릭의약품〉 제네릭 및 생동성이란〉 자료실〉 밸리데이션 및 비교용출시험 엑셀양식

○ 비교용출결과보고서 평가서는 '의약품동등성시험기준' 별지 제4호 서식을 사용하여 작성한다.

4. 비교붕해시험

○ (비교붕해 시험방법) '의약품동등성시험기준' 제4장 비교붕해시험을 따른다.

○ (비교붕해 동등성 판정기준) '의약품동등성시험기준' 제23조에 따라 시험하고, 제24조에 따라 동등성을 판정한다.

○ (비교붕해 결과보고서 작성) 붕해시험결과보고서는 '의약품동등성시험기준' 제25조에 따라 작성하고, 비교붕해시험보고서 평가서는 별지 제5호 서식을 사용하여 작성한다.

5 이화학적동등성시험

○ ‘의약품동등성시험기준’ 제5장 이화학적동등성시험을 따른다.

- 자세한 사항은 ‘이화학적동등성시험 가이드라인(민원인 안내서)’(식약처)을 참고하도록 한다.

◈ 식품의약품안전처(http://mfds.go.kr)〉 법령/자료〉 공무원지침서/민원인안내서〉 민원인안내서〉 이화학적동등성시험 가이드라인(민원인 안내서)

- ‘의약품의 품목허가·신고·심사 규정’ 제27조제3항제1호에 해당하는 외용액제 중 ‘비강에 국소적으로 작용하는 액상제제(현탁 포함)인 제네릭의약품(예. 나잘스프레이, 나잘에어로졸)’의 동등성 입증 방법은 ‘비강에 국소적으로 작용하는 제제의 동등성 평가 가이드라인(민원인 안내서)’(식약처)을 참고하도록 한다.

◈ 식품의약품안전처(http://mfds.go.kr)〉 법령/자료〉 공무원지침서/민원인안내서〉 민원인안내서〉 비강에 국소적으로 작용하는 제제의 동등성 평가 가이드라인(민원인 안내서)

- ‘의약품의 품목허가·신고·심사 규정’ 제27조제3항제4호에 해당하는 ‘피부에 국소적으로 작용하는 액제를 제외한 국소적용 외용제제’의 동등성 입증 방법은 ‘국소 외용제제 동등성 평가 가이드라인(민원인 안내서)’(식약처)을 참고하도록 한다.

◈ 식품의약품안전처(http://mfds.go.kr)〉 법령/자료〉 공무원지침서/민원인안내서〉 민원인안내서〉 국소 외용제제 동등성 평가 가이드라인(민원인 안내서)

- ‘의약품의 품목허가·신고·심사 규정’ 제25조제2항제5호 및 제27조제5항제1호에 해당하는 제형의 특수성이 인정되는 제제 중 ‘폐에 적용하는 흡입제’의 동등성 입증 방법은 ‘폐흡입제 동등성 입증 가이드라인(민원인 안내서)’(식약처)을 참고하도록 한다.

◈ 식품의약품안전처(http://mfds.go.kr)〉 법령/자료〉 공무원지침서/민원인안내서〉 민원인안내서〉 폐흡입제 동등성 입증 가이드라인(민원인 안내서)

1. 시험방법

○ ‘의약품동등성시험기준’ 제27조에 따라 시험한다.

2. 동등성 판정기준

○ ‘의약품동등성시험기준’ 제28조에 따라 판정한다.

3. 결과보고서 작성

○ ‘의약품의 품목허가·신고·심사규정’ 제25조제2항제3호에 해당하는 품목의 경우, 허가(신고) 및 변경허가(신고) 시 이화학적동등성시험 결과보고서는 국제공통기술문서(CTD) 양식으로 작성하여야 하며, 이외 품목의 허가(신고) 및 변경허가(신고)인 경우 ‘의약품동등성시험기준’ 제29조에 따른 양식으로 제출 가능하다.

- CTD 제출 대상 품목의 경우, 제2부는 개요 및 요약자료를 제출하도록 하고, 이화학적동등성시험 결과보고서를 ‘의약품동등성시험기준’ 제29조에 따른 양식으로 작성한다.
- 이화학적동등성시험 평가서는 ‘의약품동등성시험기준’ 별지 제6호 서식을 사용하여 작성한다.

6 생물학적동등성시험 갈음 자료 제출 시 고려사항

○ 생물학적동등성시험을 갈음 받기 위한 자료를 준비하는 경우, 다음의 사항을 고려해야 하며, '비교용출시험자료'에 대한 시험방법은 가이드라인의 '4. 비교용출시험'을 참고한다.

1. 함량이 다른 경구용 고형제제

○ '의약품동등성시험기준' 제7조제2항에 따라 경구용 고형제제의 생동성시험을 면제하고자 하는 경우는 다음과 같은 사항을 고려한다.

- 생동성을 입증받은 품목이란 생동성시험 결과보고서를 제출하여 식약처의 심사결과 적합 판정을 받은 품목으로서, 사전 검토 결과 통지서 또는 의약품제조(판매)허가증이 발급된 품목을 의미한다. 다만, 생동성시험 결과보고서의 심사가 진행 중인 품목에 대하여 다른 함량제제의 비교용출시험결과를 첨부한 사전검토 혹은 품목허가(신고) 심사의뢰는 가능하나, 이 경우 생동성 결과보고서의 심사가 완료된 후에 비교용출시험 결과가 처리될 수 있다.
- 생동성시험을 실시하는 함량은 시험의 민감도를 고려하여 선정하도록 하며, 함량이 다른 경구용 고형제제는 자사 생동성 입증 품목과 제형과 주성분의 종류가 동일하고 주성분 및 첨가제가 비율적으로 유사하나 주성분의 함량이 다른 경우에 해당한다. 또한 자사 생동성 입증 품목과 제조방법이 동일해야 하며, 비교용출의 동등성을 입증해야 한다.
- 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. 유효성분의 선형소실약물동태자료는 문헌(SCI수재 논문 등) 또는 시험자료 등을 제출하여 용량에 따라 혈중농도-시간곡선하면적(AUC)이 비례적으로 증가함을 입증해야 한다.
  - 선형소실약물동태 자료에서 개발하고자 하는 품목(고함량)의 용량이 문헌에서 확인되지 않는 경우, 개발 예정용량을 포함하는 충분한 범위에서 AUC를 해당 용량으로 나눈 값(dose-adjusted AUC)의 차이가 25% 이내로 입증되었다면 내삽하여 검토 가능하다(예. 신청용량 10mg→12.5mg, 선형성 확인용량 2.5, 10, 25, 100mg)

- 함량이 다른 경구용 고형제제의 원료약품 종류 및 분량의 변경은 '의약품동등성시험기준' [별표 2의2]에 따른다.
- 경구용 고형제제 이외에 원료약품 및 그 분량과 제조방법이 동일하게 제조되어 방출기전이 동일하고 면적의 차이에 따라 함량이 상이한 경우에 한하여, 경피흡수제도 경구용 고형제제와 동일하게 적용된다.
- 자세한 사항은 '함량이 다른 경구용 고형제제의 생동성시험 가이드라인'(식약처)을 참고하도록 한다.

◈ 식품의약품안전처(http://mfds.go.kr)〉 법령/자료〉 공무원지침서/민원인안내서〉 민원인 안내서〉 함량이 다른 경구용 고형제제의 생동성시험 가이드라인(민원인 안내서)

○ 비교용출시험은 '의약품동등성시험기준' [별표 5의2]에 따라 실시하며, 용출양상의 동등성 판정은 제21조에 의한다.

2. 생물약제학적 분류체계

○ 경구용 고형제 또는 현탁제가 '의약품동등성시험기준' 제7조제3항 및 [별표 5]의 기준에 적합함을 입증하는 경우 적용할 수 있다.

- 치료영역이 좁은 성분, 서방성제제 등 제형의 특수성이 인정되는 제제 및 설하정, 박칼정 등과 같이 구강에서 흡수되는 제제 및 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.
- 시험약과 대조약의 염이 다른 경우는 모두 BCS 계열 1에 속할 때 적용할 수 있고, 복합성분의약품의 경우, 해당 복합제에 포함된 모든 주성분이 제7조제3항의 기준을 충족하는 경우에 면제대상이 된다.

○ 식품의약품안전처에서는 '의약품동등성시험기준' [별표 5] 기준에 의한 검토결과 용해도 또는 투과도가 높다고 인정되는 성분을 공개하였다.

◈ 의약품안전나라(http://nedrug.mfds.go.kr)〉 의약품등 정보〉 제네릭의약품〉 성분별 생동시험 권고사항〉 BCS근거 생동면제 가능성분

○ 효율적인 시험과 결과정리, 동등성판정, 자료준비 및 작성을 위하여 생물약제학적 분류체계(BCS)에 따른 생동성시험 면제를 위한 제출자료 작성방법 가이드라인을 배포하였으니 참고하여 작성한다.

◈ 식품의약품안전처(http://mfds.go.kr)〉 법령/자료〉 공무원지침서/민원인안내서〉 민원인안내서〉 생물약제학적분류체계(BCS)에 따른 생동성시험 면제를 위한 제출자료 작성방법 가이드라인(민원인 안내서)

○ 허가(신고) 및 변경허가(신고) 시 생물약제학적분류체계에 따른 생물학적동등성 시험 면제 결과보고서는 국제공통기술문서(CTD) 양식으로 작성하여야 한다.

- 'CTD 2.7 임상시험자료 요약' 항목에는 상기 가이드라인에서 제공하는 [부록2] 표 1~17을 포함하여 작성하고, 'CTD 5.3.1.2 비교생체이용률과 생물학적동등성시험 보고서' 항목에 시험보고서를 제출한다.

7 허가사항 변경에 따른 의약품동등성시험 변경수준 계산 시 고려사항

○ 고형제제(정제, 캡슐제, 좌제, 산제, 과립제 등)의 변경허가(신고) 시, 다음의 사항을 고려하여 의약품동등성시험을 실시한다.

1. 원료약품 및 분량의 변경

가. 원료약품 및 분량 변경수준

· 일반제제 : '의약품동등성시험기준' [별표 2] <표1>을 따른다.

◦ 단위제형 총질량에 대한 각 첨가제 함유율의 차를 구하고, 첨가제 배합목적별로 함유율의 차를 더하여 변경수준을 구한다. 착색제 및 착향제의 변경수준은 제외한다.

- 내핵층의 경우, 단위제형 총질량에 대한 각 첨가제 함유율의 차를 구하고, 첨가제의 배합목적 별로 함유율의 차를 더하여 변경수준을 구하며,

- 코팅층(필름층·당의층 포함)의 경우, 코팅층을 구성하는 첨가제별로 단위제형 총질량에 대한 함유율의 차를 구한 다음 이를 더하여 코팅층의 변경수준을 구한다. 혼합첨가제(예: 오파드라이)의 경우, 각 구성성분 함유율의 차를 계산한다.

· 서방성제제 및 장용성제제 : '의약품동등성시험기준' [별표 2] <표2>를 따른다.

◦ 변경수준 계산방법은 상기 '일반제제'와 유사하나, '용출에 영향을 미치는 첨가제(서방화제, 서방성·장용성 필름 등)'를 구분하여 해당 첨가제 총 중량에 대한 함유율의 차를 추가로 산출하여 변경수준을 구하여야 한다.

· 제제의 변경수준 : 표1 예시와 같이 첨가제별 변경수준을 구하고 가장 높은 변경수준을 제제의 변경수준으로 한다.

나. 원료약품 및 분량 변경수준 계산 시 고려할 사항

· 변경수준 계산은 '의약품동등성시험기준' 제3조의2제5항의 대조약과 의약품동등성을 입증하거나 임상시험을 실시한 제제의 원료약품 및 분량을 기준으로 한다. 다만, 적량으로 표기된 첨가제는 제조공정에 관한 상세자료(CTD 대상 품목의 경우, CTD 3부(3.2.P) 자료 제출 가능)의 기준량을 기준으로 한다.

· 필름층의 변경 시 착색제, 착향제를 제외한 모든 첨가제의 변경은 용출속도에 영향을 줄 수 있으므로 변경수준을 계산하여야 한다.

예) 가소제의 변경은 용출속도에 영향을 주지 않는다고 생각할 수 있으나, 가소제에는 수용성, 지용성 등의 다양한 성질을 보이는 것이 있으며 이들의 첨가여부 및 첨가량에 따라서 필름층의 성질을 바꿀 수 있고 용출속도에 영향을 미칠 수 있다.

· 복합성분의약품의 경우 각각의 주성분별로 변경수준을 계산하여 높은 변경수준을 최종 변경수준으로 하며, 변경수준 계산 시 주성분간 물리화학적 상호작용이 없는 경우 다른 주성분은 부형제로 간주하여 계산하도록 한다.

다. 원료약품 및 분량 변경에 따른 의약품동등성시험

· 동일 수준의 변경에 대하여 제제의 주성분의 치료영역, 제제의 수용성·난용성 여부 및 용출속도에 따라 의약품동등성시험의 종류를 달리하므로 근거자료와 예비시험을 통하여 제제의 특성과 용출양상을 파악하여 타당한 의약품동등성시험을 실시하여야 한다.

라. 원료약품 및 그 분량 변경에 따른 추가 고려사항

· 치료영역이 좁은 약물을 포함하는 제제는 안전성·유효성을 확보할 수 있는 영역이 좁으므로 치료영역이 넓은 약물에 비하여 용출시험으로 변경 전·후 제제의 동등성 확보를 입증할 수 있는 원료약품 및 분량 변경범위가 작다.

  ◦ 치료영역이 좁은 성분이란 제2조제1항제10호에 해당하는 성분을 말하며, 수용성 제제이면서 용출속도에 따라 비교용출시험자료로 제출하고자 하는 경우 치료영역이 좁지 않음을 입증하는 자료 제출이 필요하다.

· 제제의 약물용출이 늦어질수록 소화관내에서 용출과 생리학적 요인과의 상호작용 정도가 커지기 때문에, 난용성 제제는 수용성제제에 비하여 용출시험으로 변경 전·후 제제의 동등성 확보를 입증할 수 있는 원료약품 및 분량 변경범위가 작다.

○ 고형제제가 아닌 제제의 경우, '의약품동등성시험기준' [별표 2]의 <표1> 또는 <표2>에 따른 원료약품 및 분량 변경수준을 정하지 않는다.

- 시럽제, 엘릭서제, 틴크제 등 경구용 액제(유제 및 현탁제 등은 제외), 외용액제, 주사제, 점안제, 점이제, 흡입 전신마취제, 액제를 제외한 국소적용 외용제제, 유효성분을 기체나 증기 등의 흡입제로 투여하는 것으로서 국소요법만을 목적으로 하는 제제, 수액제, 혈액증량제 및 인공관류액제제, 폐에 적용하는 흡입제 : '의약품의 품목허가·신고·심사 규정' 제27조제3항 단서 및 제27조제5항제1호 단서에 따라 해당하는 제제에 따른 의약품동등성시험으로 갈음할 수 있다.

- 그 밖의 제제(에어로솔, 첩부제 등) : '의약품의 품목허가·신고·심사 규정'에서 규정되지 않은 그 밖의 제제인 경우에는 '의약품동등성시험기준' 또는 '의약품의 품목허가·신고·심사 규정'에 따라 과학적으로 동등성 입증이 가능하다고 판단되는 자료로 갈음할 수 있다.

<표 1> 원료약품 및 분량 변경수준 계산 예(서방성 필름코팅제제)

용출에 영향을 미치지 않는 첨가제 변경								
구분	배합 목적	성 분 명	변경 전(A)		변경 후(B)		첨가제 함유율차(%)	
			1정 중 함유량 (mg)	(%)	1정 중 함유량 (mg)	(%)	| A-B |	변경 수준
내핵	주성분	OOO	200.0	44.61	200.0	44.61	0.00	-
	부형제	유당수화물	100.0	22.30	100.5	22.42	0.11	A (0.11)
	부형제	미결정셀룰로오스	55.0	12.27	55.0	12.27	0.00	
	붕해제	크로스포비돈	7.5	1.67	7.5	1.67	0.00	-
	결합제	코포비돈	5.0	1.115	5.0	1.115	0.000	-
	서방화제	히프로멜로오스2208	50.0	11.15	51.5	11.49	-	-
	서방화제	카르복시메틸셀룰로오스나트륨	20.0	4.46	18.0	4.01	-	-
	활택제	스테아르산마그네슘	1.0	0.223	1.0	0.223	0.000	-
코팅층	제피제	히프로멜로오스2910	7.2	1.61	7.2	1.61	0.00	-
	제피제	폴리에틸렌글리콜 6000	0.3	0.07	0.3	0.07	0.00	
	제피제	산화티탄	1.8	0.40	1.8	0.40	0.00	
	제피제	탤크	0.5	0.11	0.5	0.11	0.00	
	착색제	황색산화철	0.04	0.01	0.04	0.01	0.00	
변경한 성분 함유율의 차의 절대값을 합한 값			-	-	-	-	0.11	A
단위제형 총 중량			448.3	100.0	448.3	100.0	-	-
용출에 영향을 미치는 첨가제 변경								
배합목적		성 분 명	변경 전(A)		변경 후(B)		첨가제 함유율차(%)	
			1정 중 함유량 (mg)	(%)	1정 중 함유량 (mg)	(%)	| A-B |	변경 수준
서방화제		히프로멜로오스2208	50.0	71.43	51.5	73.57	2.14	-
서방화제		카르복시메틸셀룰로오스나트륨	20.0	28.57	18.0	25.71	2.86	
변경한 성분 함유율의 차의 절대값을 합한 값			-	-	-	-	5.00	A
용출에 영향을 미치는 첨가제 총 중량			70.0	-	69.5	-	-	-

※ 계산 시 소수점이하의 유효숫자보다 한 자릿수 더 계산하고 반올림한다.

※ 변경 전·후 용출에 영향을 미치는 첨가제의 함유율은 변경 전(A)의 용출에 영향을 미치는 첨가제 총 중량(예: 70.0mg) 대비 함유량에 대해 각각 산출한다.

※ 가장 높은 변경수준은 A수준이므로, 이 제제의 원료약품 및 분량 변경수준은 A이다.

※ 또한, 서방성제제에서 서방화제 이외의 배합목적(결합제, 붕해제 등)에 해당하나 방출 조절에 영향을 미칠 수 있는 첨가제 변경이 있는 경우에는 해당 변경이 방출 조절에 미치는 첨가제인지 여부에 대하여 타당성 고찰이 필요하다.

2. 제조방법의 변경

○ 제조방법의 변경수준은 '의약품동등성시험기준' 제3조제1항제4호나목 관련 [별표 3]을 따른다.

○ '의약품의 품목허가·신고·심사 규정' 제3조의2 및 제6조에 따라 국제공통기술문서(CTD) 제출대상 완제의약품의 허가(신고)사항 중 제조방법을 CTD 제3부 3.2 본문 중 일부로 하여 허가 후 제조방법 변경 관리를 하는 의약품의 경우, 제조방법 변경에 따른 제출자료 및 보고유형은 '의약품 허가 후 제조방법 변경 관리 가이드라인'을 참고하도록 한다.

- CTD 3.2로 제조방법을 관리하는 품목의 경우, 허가 후 변경에 따른 품질 및 의약품동등성 평가 시 필요자료를 종합적으로 검토 후, 품질에 영향을 미치지 않는 변경은 연차보고(Annual Report, AR), 경미한 변경은 시판전보고(Immediate Report, IR), 중요한 변경은 변경허가(신고) 신청(Change, C)로 구분될 수 있다.

◈ 식품의약품안전처(http://mfds.go.kr)〉 법령/자료〉 공무원지침서/민원인안내서〉 민원인안내서〉 의약품 허가 후 제조방법 변경관리 가이드라인(민원인 안내서)

○ CTD 제출 비대상 완제의약품(일반의약품, 희귀의약품 등)으로, CTD 제3부 3.2 자료로 제조방법 변경 관리를 하지 않는 경우에는 아래의 사항을 고려하여 제조방법 변경에 대한 의약품동등성시험 실시 여부를 결정한다.

- 제조방법 변경에 따른 변경수준은 '의약품동등성시험기준' [별표 3]을 따르며, 동 규정에서 확인되지 않는 변경은 아래의 예시를 참고한다.

  · 품질에 영향이 없는 변경 : 원료칭량 후 혼합 전 단순 사과 시 메시 사이즈 변경(용출에 영향이 없는 첨가제), 단순히 혼합을 원활하게 하기 위한 목적의 투입순서 변경

  · 경미한 변경 : 용출에 영향을 주는 첨가제 등급 변경, 결합액의 용매 양 변경, 용출에 영향을 주는 첨가제의 투입순서 변경, 총 질량 변경이 없는 펀치 변경(성상 변경 동반), 코팅 용매 변경(휘발성 용매에 비휘발성 용매 추가/삭제 또는 휘발성→비휘발성 용매 변경) 등

  · 중요한 변경 : 제형의 특수성이 인정되는 제제(예: 서방성제제 등)의 총 질량 변경이 없는 펀치 변경(성상 변경 동반) 등

○ 각 공정 단계마다 발생할 수 있는 제조공정 변경 범위에 따라 다음의 표와 같이 변경 수준을 제시할 수 있다.

<표 2> 제조공정 단계별 제조방법 변경 범위 및 수준 예

- ① 일반제제, ② 장용성/서방성제제를 의미하고, 변경수준은 A(품질에 영향이 없는 변경), B(경미한 변경), C(중요한 변경)을 의미한다.

공정명칭	변경 범위		변경 수준	
			①	②
원료칭량	원료칭량 공정 변경	원료칭량 공정만 달리하여 제조하는 경우	A	A
	원료 전처리	분쇄기(Mill)의 조작조건 및 메시(Mesh)에 따라 변경 발생		
		- 허가(신고)된 공정 조건의 범위 내 변경	A	A
		- 허가(신고)된 공정 조건의 범위 외 변경	B	C
	첨가제 변경	용출에 영향을 주는 첨가제 등급(technical grade) 변경 시 (예) Avicel PH102 → Avicel PH200 * 다만, 주성분의 용해도가 낮은 경우(예: 생물약제학적 분류체계의 계열 2 및 계열 4에 해당하는 약물)는 C 수준을 적용할 수 있다.	B*	B*
결합액의 조제	과립공정 시 연합액으로 사용되는 용매의 양 변경		B	B
	연합액으로 사용되는 용매 종류		C	C
	교반시간, 조작속도(교반속도)의 변경			
	- 허가(신고)된 공정 조건의 범위 내 변경		A	A
	- 허가(신고)된 공정 조건의 범위 외 변경		B	C
혼합 및 제립	허가(신고)된 공정 조건의 범위 내 변경 (예) - 혼합시간, 조작속도(교반속도)의 변경 - 습식과립 제조시, 용출 아지테이터(Agitator) 및 쵸파(chopper)의 조작조건 변경 - 오실레이터(oscillator) 등의 메시 사이즈 변경 - 과립 공정 시 건조온도 및 건조시간 변경 - 체의 크기(size) 변경 - 조작속도, 분사량, 급/배기 온도 등 파라미터의 변경		A	A
	허가(신고)된 공정 조건의 범위 외 변경 (예) - 혼합시간, 조작속도(교반속도)의 변경 - 습식과립 제조시, 용출 아지테이터(Agitator) 및 쵸파(chopper)의		B	C

공정명칭	변경 범위		변경 수준	
			①	②
	조작조건 변경 - 오실레이터(oscillator) 등의 메시 사이즈 변경 - 과립 공정 시 건조온도 및 건조시간 변경 - 체의 크기(size) 변경 - 조작속도, 분사량, 급/배기 온도 등 파라미터의 변경			
	첨가제 투입순서 변경	단순히 혼합을 원활하게 하기 위한 목적으로 투입순서를 변경하는 경우 (예) A, B물질 1차 혼합 → 1차 혼합물, C, D 물질 2차 혼합 ⇒ A, C물질 1차 혼합 → 1차 혼합물, B, D 물질 2차 혼합	A	A
		용출에 영향을 주는 첨가제의 투입순서를 변경하는 경우 (예) 총 투입량은 동일하나, 1차 과립 시 투입량과 2차 후혼합 시 투입량의 비율 변경 등	B	C
건조	급/배기 온도, 건조시간 등 변경	허가(신고)된 공정 조건의 범위 내	A	A
		허가(신고)된 공정 조건의 범위 외	B	C
정립	허가(신고)된 공정 조건의 범위 내		A	A
	허가(신고)된 공정 조건의 범위 외		B	C
후혼합 (활택 포함)	허가(신고)된 공정 조건의 범위 내		A	A
	허가(신고)된 공정 조건의 범위 외		B	C
타정	총질량은 변화 없고 펀치 변경으로 모양만 변경(성상 변경 동반 시)		B	C
	타정 속도 및 타정압 등 공정 조건 변경	허가(신고)된 공정 조건의 범위 내 변경	A	A
		허가(신고)된 공정 조건의 범위 외 변경	B	C
필름 코팅액의 조제	휘발성 용매의 종류 및 분량을 변경하는 경우		A	A
	유기용매에 물과 같은 비휘발성 용매가 추가되거나 또는 삭제되는 경우		B	B

공정명칭	변경 범위		변경 수준	
			①	②
	휘발성 용매를 비휘발성 용매로 변경		B	B
필름코팅	코팅 및 건조	허가(신고)된 공정 조건의 범위 내	A	A
		허가(신고)된 공정 조건의 범위 외	B	C
	단순 식별표시를 위한 인쇄 공정의 변경		A	A
포장	포장 재질(용기, PVC, PVDC, SP 등), 포장 자재의 두께, 포장 형태의 변경		A	A
기타	허가(신고)시, 의약품동등성시험에 사용한 시험약 또는 주요 임상시험용 배치 생산규모와 비교 시 완제품 생산규모의 10배 이하/초과 등의 변경 * 생산규모 변경 외 제조장비 변경(작동원리, 공정조건) 종합적 고려 필요			
	- 품질에 영향이 없는 생산규모의 변경: 10배 이하		A	A
	- 품질에 영향을 줄 가능성이 있는 생산규모의 변경: 10배 초과		B	C
	제조공정 단계별 공정 중 검사(IPC) 기준 변경 (예) 건조 중 건조감량, 타정 중 경도, 마손도, 길이, 두께, 질량, 붕해도, 코팅 중 질량, 붕해도 등			
	- 허가(신고)된 공정 중 검사 기준 범위 내 변경		A	A
	- 허가(신고)된 공정 중 검사 기준 범위 외 변경		C	C
	제조장비 변경(작동원리 : Class, 디자인 : Subclass)			
	- 작동원리 및 디자인이 동일한 제조장비 변경		A	A
	- 작동원리가 동일하나, 디자인이 상이한 제조장비 변경		B	B
	- 작동원리가 상이한 제조장비 변경 (예) 혼합공정에서 혼합기의 diffusion mixer(작동원리 : 회전혼합)를 convection mixer(작동원리 : 패들혼합)으로 변경 시 작동원리가 다르므로 C수준 변경에 해당		C	C

3. 제조소 변경

○ 제조소의 변경수준은 '의약품동등성시험기준' 제3조제1항제4호다목 관련 [별표 4]을 따른다.

“의약품동등성시험 가이드라인 (민원인 안내서)”

발 행 일 2026년 5월 14일

발 행 인 강 석 연

편 집 위 원 장 강 주 혜

편 집 위 원 의약품심사부 약효동등성과

발 행 처 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 의약품심사부

식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 의약품심사부

약효동등성과 전화: 043-719-3155, 3156, 팩스: 043-719-3150