

# 함량이 다른 복합성분의약품의 생물학적동등성시험 지침

## □ 개요

- 의약품동등성 확보 필요대상 의약품 지정고시의 일부 개정을 통하여 생물학적동등성시험 대상이 단일성분의약품에서 복합성분의약품으로 확대됨에 따라

- ◆ 의약품동등성 확보 필요대상 의약품지정 (식약청고시 제2010-21호, 2010.4.27) 제2조 (의약품동등성 확보가 필요한 의약품 지정)
  - 4. 별표1, 별표2, 별표 3의 성분과 그 염류 및 그 이성체를 함유하는 **복합성분의약품**
- ◆ (신규품목) 관련규정 개정 후, 일정 유예기간(6개월)을 두고 시행 「의약품동등성확보필요대상의약품지정」 507개 함유 복합성분의약품
- ◆ (기존품목) '12년부터 단계적으로 생동성 재평가 실시

- 동일 제조업자가 제형 및 주성분의 종류가 동일한 여러 함량의 제품을 개발하는 경우 생동성시험의 제외대상을 명확히 하고자 합니다.

※ 관련규정 : 『생물학적동등성시험기준』

### 제3조(생동성시험의 제외대상)

- ② 동일 제조업자가 이미 생동성을 인정받은 품목과 제형 및 주성분의 종류는 동일하나 주성분의 함량이 다른 경구용 고형제제는 별표 3의 기준에 따라 비교용출시험자료로 갈음할 수 있다. 다만, 이미 생동성을 인정받은 품목보다 고함량 제제인 경우는 이미 허가된 치료 용량 범위내에서 유효성분의 선형 소실 약물동태(linear elimination kinetics)가 입증되고 주성분의 특성을 고려할 때 제제의 안전성이 인정되는 경우에 한한다.

## □ 적용 방법

- 복합성분의약품도 단일성분의약품과와 동일하게 적용합니다.  
따라서 동일제조업자가 함량만 다른 의약품을 개발하고자 할 때 다음의 사항에 모두 해당하는 경우 비교용출시험자료로 생물학적동등성시험을 갈음할 수 있습니다.
  - 1) 자사 생물학적동등성인증품목과 시험약의 첨가제가 비율적으로 유사
  - 2) 비교용출시험자료로 동등성 입증
  - 3) 치료용량범위내에서 선형소실약물동태 입증(저→고함량 개발시)
- 『생물학적동등성시험기준』 [별표 3] 「함량이 다른 경구용 고형제제의 원료약품 및 분량 변경수준에 따른 비교용출시험 실시 기준」에 따라 비교용출시험을 실시하는 것을 원칙으로 합니다.
  - 1) 복합성분의약품의 주성분
    - 각각의 주성분은 첨가제로 간주합니다.
    - 주성분간에 물리화학적 및 약물동태학적 상호작용이 없어야 합니다.
    - 주성분 함유율의 차는 변경한 첨가제 함유율의 총합에 포함하여 계산합니다.
  - 2) 변경수준 산출방법
    - 단위제제(1정 또는 1캡슐)의 총 질량에 대한 각 성분의 함유율 차를 계산합니다.
    - 배합목적별 첨가제의 함유율 변경수준 및 모든 첨가제의 함유율 변경의 합에 따른 변경수준 중 최고의 변경수준으로 합니다.  
(별첨. 변경수준 계산 예시 참조)

## □ 시험 방법

- 용출시험방법은 『의약품동등성시험관리규정』에 따라 실시합니다.  
단, 원료약품 및 분량 변경 A수준인 경우 대조약의 기준 및 시험방법에 용출시험이 설정되어 있는 경우는 해당 시험조건에 따라 실시할 수 있습니다.

## □ 동등성 판정 방법

○ 복합성분의약품의 경우에는 각 주성분별로 동등성 판정을 실시합니다.

○ 동등성 판정 기준

- 가. 동일 제조업자의 이미 생동성을 인정받은 품목과의 동등성을 판정하는 경우에는 『의약품동등성시험관리규정』 제10조 제3항에 따르며,
- 나. 생물학적동등성시험 대조약과의 동등성을 판정하는 경우에는 『의약품동등성시험관리규정』 제10조 제1항 및 제2항에 따라 판정합니다.

별첨. 변경수준 계산 예시\*

□ 비교용출시험이 가능한 경우

○ 주성분 (가)/주성분 (나) : 80/12.5(A) Vs. 40/12.5(B)

○ 원료약품 및 분량 변경수준 : B							
배합목적	성분명	80/12.5(A)		40/12.5(B)		첨가제 함유율차 (A-B) or (B-A)	
		1정 함유율		1정 함유율			
주성분	주성분 (가)	80.0mg	16.00	40.0mg	16.00	0.00	
주성분	주성분 (나)	12.5mg	2.50	12.5mg	5.00	2.50	
결합제	미결정셀룰로오스	60.0mg	12.00	30.0mg	12.00	0.00	A
부형제	유당	32.5mg	6.50	10.0mg	4.00	2.50	B (2.5)
부형제	옥수수전분	5.0mg	1.00	2.5mg	1.00	0.00	
부형제	소르비톨	300.0mg	60.00	150.0mg	60.00	0.00	
붕해제	글리콘산전분나트륨	5.0mg	1.00	2.5mg	1.00	0.00	A
활택제	스테아린산마그네슘	5.0mg	1.00	2.5mg	1.00	0.00	A
	<b>총량</b>	<b>500.0mg</b>	<b>100.00</b>	<b>250.0mg</b>	<b>100.00</b>	<b>5.00</b>	<b>B</b>

○ 주성분 (가)/주성분 (나) : 80/25(A) Vs. 80/12.5(B)

○ 원료약품 및 분량 변경수준 : B							
배합목적	성분명	80/25(A)		80/12.5(B)		첨가제 함유율차 (A-B) or (B-A)	
		1정 함유율		1정 함유율			
주성분	주성분 (가)	80.0mg	16.00	80.0mg	16.00	0.00	
주성분	주성분 (나)	25.0mg	5.00	12.5mg	2.50	2.50	
결합제	미결정셀룰로오스	60.0mg	12.00	60.0mg	12.00	0.00	A
부형제	유당	20.0mg	4.00	32.5mg	6.50	2.50	B (2.5)
부형제	옥수수전분	5.0mg	1.00	5.0mg	1.00	0.00	
부형제	소르비톨	300.0mg	60.00	300.0mg	60.00	0.00	
붕해제	글리콘산전분나트륨	5.0mg	1.00	5.0mg	1.00	0.00	A
활택제	스테아린산마그네슘	5.0mg	1.00	5.0mg	1.00	0.00	A
	<b>총량</b>	<b>500.0mg</b>	<b>100.00</b>	<b>500.0mg</b>	<b>100.00</b>	<b>5.00</b>	<b>B</b>

\* 예시의 원료약품분량은 임의로 작성된 수치임.

□ 생물학적동등성시험이 필요한 경우

○ 주성분 (가)/주성분 (나) : 80/12.5(A) Vs. 40/25(B)

○ 원료약품 및 분량 변경수준 : E							
배합목적	성분명	80/12.5(A)		40/25(B)		첨가제 함유율차 (A-B) or (B-A)	
		1정 함유율		1정 함유율			
주성분	주성분 (가)	80.0mg	16.00	40.0mg	8.00	8.00	
주성분	주성분 (나)	12.5mg	2.50	25.0mg	5.00	2.50	
결합제	미결정셀룰로오스	60.0mg	12.00	60.0mg	12.00	0.00	A
부형제	유당	32.5mg	6.50	<b>60.0mg</b>	<b>12.00</b>	5.50	C (5.5)
부형제	옥수수전분	5.0mg	1.00	5.0mg	1.00	0.00	
부형제	소르비톨	300.0mg	60.00	300.0mg	60.00	0.00	
붕해제	글리콘산전분나트륨	5.0mg	1.00	5.0mg	1.00	0.00	A
활택제	스테아린산마그네슘	5.0mg	1.00	5.0mg	1.00	0.00	A
	<b>총량</b>	<b>500.0mg</b>	<b>100.00</b>	<b>500.0mg</b>	<b>100.00</b>	16.00	E

## □ 주요 질의 · 응답

### [생물학적동등성시험 적용대상]

**Q1.** 유효성분 A, B를 함유하는 복합성분의약품을 개발하고자 할 때, 성분 A만 생물학적동등성시험 대상인 경우에는 성분 A에 대한 생물학적동등성만 입증하면 복합성분의약품의 생물학적동등성을 입증할 수 있습니까?

- 「의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 지정」(식약청고시 제2010-21호, 2010.4.27) 제2조 제4호에 따르면 의약품동등성 확보가 필요한 의약품을 “별표 1, 별표 2, 또는 별표 3의 성분과 그 염류 및 그 이성체를 함유하는 복합성분의약품”으로 명시하고 있습니다. 또한 「생물학적동등성시험기준」(식약청고시 제2009-184호, 2009.12.22) 제18조 제2항 제5조에 따르면 복합제의 경우 원칙적으로 유효성분 전부에 대하여 분석을 실시하도록 되어 있습니다.

따라서, 복합성분의약품의 유효성분 중 한 가지 이상의 성분이 동 고시에 포함되는 경우에는 모든 성분에 대하여 생물학적동등성을 입증하여야 합니다.

**Q2.** 유효성분 A, B를 함유하는 복합성분의약품에 대한 생물학적동등성시험을 실시하고자 할 때, 성분 A는 생물학적동등성시험이 가능하나 성분 B는 생물학적동등성시험이 불가능할 경우 이 제제에 대한 생물학적동등성을 입증하는 방법은 무엇입니까?

- 「의약품등의 품목허가·신고·심사규정」(식약청고시 제2009-222호, 2009.12.31) 제27조제3항에 따르면, 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품의 경우 생물학적동등성시험자료 또는 비교임상시험자료를 제출하도록 되어 있습니다.

따라서, 성분 및 제제의 특성에 따른 타당성에 근거하여 성분 A에 대하여는 생물학적동등성시험을 실시하고 성분 B에 대하여는 비교임상시험을 실시하거나, 성분 A, B 모두에 대하여 비교임상시험을 실시할 수 있습니다.

**Q3.** 유효성분 A, B를 함유하는 복합성분의약품에 대한 생물학적동등성시험을 실시하고자 할 때, 성분 A는 생물약제학적 분류체계 계열 1, 성분 B는 생물약제학적 분류체계 계열 2일 경우 생물학적동등성 입증 방법은 무엇입니까?

- BCS 1인 성분 A에 대해서는 「생물학적동등성시험기준」 별표 4 생물약제학적 분류체계 계열 1임을 입증할 수 있는 자료를 제출하여 생물학적동등성시험을 면제 받으시거나 생물학적동등성시험자료를 제출하고, 생물약제학적 분류체계 계열 2인 성분 B에 대해서는 생물학적동등성시험자료를 제출하여야 합니다.

**Q4. 원료약품 및 그 분량에 희석된 원료의약품을 주성분으로 하고자 할 때 그 변경수준 계산은 어떻게 합니까?**

- 주성분으로서 희석된 원료의약품을 사용하는 경우 그 주성분은 실제로 함유된 원료의약품의 변경수준에 따라 결정되며, 주성분에 함유된 첨가제는 배합목적에 따라 변경수준이 결정됩니다. 따라서 주성분의 변경수준은 1) 주성분에 실제로 함유된 원료의약품의 양의 변경수준과 2) 주성분에 함유된 첨가제의 양과 그 배합목적에 대한 변경수준으로서 계산합니다.

### [생물학적동등성시험방법]

**Q5. 유효성분 A, B를 함유하는 복합성분의약품에 대하여 생물학적동등성시험을 실시한 결과, 성분 A에 대하여는 생물학적동등성을 입증하였으나, 성분 B에 대하여는 생물학적동등성을 입증하지 못한 경우, 성분 B에 대하여만 추가시험을 실시할 수 있습니까?**

- 성분 A, B에 대하여 생물학적동등성시험을 실시한 결과, 성분 A에 대하여는 생물학적동등성을 입증하였으나 성분 B에 대하여는 생물학적동등성을 입증하지 못한 경우, 성분 B가 「생물학적동등성시험기준」 제13조에 따라 시험한 시험예수로 생물학적동등성 입증이 안 되는 경우에 한하여 성분 B에 대한 추가시험을 실시할 수 있습니다. 이 경우, 「생물학적동등성시험기준」 제18조의2 각호를 모두 만족하여야 합니다.

**Q6. 유효성분 A, B를 함유하는 복합성분의약품에 대하여 생물학적동등성시험을 실시한 결과, 성분 A에 대하여는 생물학적동등성을 입증하였으나, 성분 B에 대하여는 생물학적동등성을 입증하지 못한 경우, 성분 B에 대하여만 재시험을 실시할 수 있습니까?**

- 두 성분 A, B에 대하여 생물학적동등성시험을 실시한 결과, 성분 A에 대하여는 생물학적동등성을 입증하였으나 성분 B에 대하여 생물학적동등성을 입증하지 못한 경우라고 하더라도, 재시험을 실시하는 경우에는 성분 A, B 모두에 대하여 생물학적동등성을 입증하는 것이 바람직합니다.

**Q7. 유효성분 A, B를 함유하는 복합성분의약품이 성분 A는 속방성이고, 성분 B는 서방성으로 개발된 경우, 성분 A, B 모두에 대하여 식전·식후 생물학적동등성시험을 실시해야 합니까?**

- 두 성분 중 한 성분은 속방성으로, 다른 한 성분은 서방성으로 개발된 제형인 경우라고 하더라도, 제형 자체는 서방성제제이므로 성분 A, B 모두에 대하여 식전, 식후 시험을 실시하는 것이 바람직합니다.

Q8. 서방성제제로서 유효성분 A, B를 함유하는 복합성분의약품에 대하여 생물학적동등성시험을 실시 한 결과, 식전시험은 동등하고, 식후시험은 비동등한 경우, 식후시험만 재시험이 가능합니까?

- 서방성제제에 대하여 식전시험과 식후시험을 실시하는 경우, 식전시험과 식후시험의 프로토콜은 각각 관리할 수 있습니다. 따라서 비동등한 경우인 식후시험만을 재시험하고자 하는 경우 그 타당성을 입증하고 재시험을 하는 것이 바람직합니다. 아울러 식전시험과 식후시험의 로트는 동일하여야 합니다.

Q9. 유효성분 A, B를 함유하는 복합성분의약품이 성분 A는 속방성이고, 성분 B는 서방성으로 개발된 품목일 경우, 「생물학적동등성시험기준」 제19조 제2항을 적용하고자 할 때, 각각의 성분 A, B에 대하여 서로 다른 판정기준을 적용시킬 수 있습니까?

- 유효성분 A, B를 함유하는 복합성분의약품의 성분 A는 속방성으로, 성분 B는 서방성으로 개발된 품목에 대하여 「생물학적동등성시험기준」 제19조 제2항을 적용하는 경우에는 비교용출시험 결과로 나타난 용출 양상에 따라 속방성 성분은 속방성 제제의 판정기준을, 서방성 성분은 서방성 제제의 판정기준을 적용하시면 됩니다.

## [분석방법]

Q10. 유효성분 A, B를 함유하는 복합성분의약품에 대하여 동시 분석을 진행한 결과, 성분 A에 대한 QC는 적합하나 성분 B에 대한 QC가 부적합한 경우, 성분 A에 대한 분석결과는 채택하고 성분 B만 재분석하는 것이 가능합니까?

- 성분 A, B에 대한 동시분석의 QC 결과가 상기와 같이 상이하게 나온 경우, QC가 적합한 성분 A에 대한 혈중농도값은 각 표준작업지침서에 따라 초회분석값 또는 재분석값을 채택할 수 있습니다. 다만, 초회분석값과 재분석값을 검토한 결과 밸리데이션에 문제가 있다고 판단될 경우 추가 보완자료를 요청할 수 있습니다.

Q11. 유효성분 A, B를 함유하는 복합성분의약품에 대하여 동시 분석을 진행한 결과, 성분 A는 정량범위 내에 포함되나 성분 B는 정량 범위에서 벗어나 검체를 희석하여 재분석을 하는 경우, 성분 A에 대한 분석결과는 채택하고 성분 B만 재분석하는 것이 가능합니까?

- 성분 A, B에 대한 동시분석 결과가 정량범위 내 포함 여부가 상기와 같이 상이한 경우, 성분 A에 대하여 반드시 재분석을 실시할 필요는 없으며 따라서, 성분 A에 대한 희석 밸리데이션을 실시할 필요는 없습니다.

다만, 이미 성분 A, B 모두에 대하여 회석 밸리데이션이 확립된 경우에는 성분 A에 대한 혈중농도값은 표준작업지침서에 따라 초회분석값 또는 재분석값을 채택할 수 있습니다. 다만, 초회분석값과 재분석값을 검토한 결과 밸리데이션에 문제가 있다고 판단될 경우 추가 보완자료를 요청할 수 있습니다.