행정간행물등록번호
11-1471057-000006-01

MINISTRY OF FOOD AND DRUG SAFETY
www.mfds.go.kr

의약품동등성시험

이백문이백답

자주묻는 질의응답집

2013. 7

식품의약품안전처
MINISTRY OF FOOD AND DRUG SAFETY

본 질의응답집은 2009년부터 2013년 7월까지
제약업체 및 생물학적동등성시험 실시기관 관련자들이
우리처 종합민원센터, 맞춤형대화방, 국민신문고 등에
자주 문의하신 의약품동등성시험 심사 관련 질의사항을
최신의 법령, 가이드라인(해설서) 및 심사방향에 따라
새롭고 명확하게 답변하여 정리한 것입니다.

본 질의응답집은 법적 구속력을 가지지 않으며,
관련 법령 및 가이드라인 개정 등에 따라 추후 변경될 수
있음을 알려드립니다.

※ 본 질의응답집에 대하여 궁금하신 사항이나, 의견이 있을 경우 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 의약품심사부 약효동등성과로 문의하시기 바랍니다.

- 전화 : 043-719-3154~3178
- 팩스 : 043-719-3150

CONTENTS

용어 및 약어

의약품동등성시험 FAQ

Ⅰ. 의약품동등성시험 대상 1

Q1. 의약품동등성시험 실시 대상 품목 3
Q2. 의약품동등성시험 실시 면제 품목 3
Q3. 일반의약품 복합제(서방성제제) 의동시험 대상여부 4
Q4. 유제 및 현탁제의 의동시험 시 제출자료 4
Q5. 장용성제제의 특수제형 해당 여부 5
Q6. 트로키제 의동시험 대상 여부 5
Q7. 리포좀화 주사제의 의동시험 시 제출자료 5

Ⅱ. 생물학적동등성시험의 적용 및 면제 7

Q8. 전신순환혈에 흡수되지 않는 성분의 생동성시험 실시 여부 9
Q9. 약동대상품목의 생동성시험 가능 여부 9
Q10. 생동성시험자료를 외국자료로 제출 가능 여부 9
Q11. 생동성시험 면제(BCS) 기준 적용 10
Q12. 복합제 중 한 성분만 BCS 적용 가능 여부 10
Q13. 치료영역이 좁은 성분의 동등성 평가항목 및 기준 11
Q14. 치료영역이 좁은 약물이며 고변동성 약물의 생동성시험 기준 11
Q15. 복합제의 각 성분 생동성시험 대상 여부 11
Q16. 비타민, 무기질의 생동성시험 적용 여부 12
Q17. 복합제의 함량고저 적용 가능 여부 12
Q18. 선형소실자료의 요건 12
Q19. 생동수준의 허가/신고변경 시 함량고저 가능 여부 13
Q20. 함량고저의 비교용출시험 방법 13
Q21. 동일제조업자의 함량이 다른 경구용 고형제제의 비교용출시험 14
Q22. 함량고저 비교용출시험 시 생동성시험보고서와 동시 제출 가능 여부 14
Q23. 패취제의 함량고저 적용 가능 여부 15
Q24. 함량비율이 상이한 복합제의 함량고저 적용 가능 여부 15

Q25. 함량고저 비교용출 허가 품목의 위탁 시 제출자료 면제 가능 여부 15

Ⅲ. 의약품동등성시험의 대조약 17

Q26. 대조약이 시판되지 않는 경우 19
Q27. 허가 취하된 품목의 제네릭의약품 개발 19
Q28. 공고대조약 생산중단 시 제네릭의약품 개발 19
Q29. 약동 미입증 품목의 주성분 제조원 추가 시 대조약 20
Q30. 주성분 제조원 변경 전 대조약이 없는 경우 20
Q31. 대조약의 제조번호 20
Q32. 생동성 대상 품목의 허가변경 시 대조약 21

Ⅳ. 생물학적동등성시험 계획 승인·변경 23

Q33. 생동성시험계획 승인신청 시 제출자료 25
Q34. 생동성시험계획서의 자료 공유 허여서 제출 25
Q35. 식약처장 승인대상 변경사항 26
Q36. 식약처장 승인대상 이외의 변경사항 26
Q37. 생동성시험 책임자 변경 승인 여부 26
Q38. 생동성시험계획 승인 후 시험약의 변경 27
Q39. 생동성시험계획서 변경 시 기관장 서명(날인) 범위 27
Q40. 생동성시험의 예비시험계획 승인 필요 여부 27
Q41. 공동생동 변경 28
Q42. 서방성제제의 생동성시험계획서 28
Q43. 생동성시험계획 중 비교용출시험방법 변경 28
Q44. 자료제출 의약품의 생동계획서 승인 29
Q45. 추가시험의 변경승인 대상 여부 29
Q46. 3자 계약 시 기관별 작성 가능 여부 29

Ⅴ. 생물학적동등성시험 실시 등 31

Q47. 생동성시험 평가변수 33

CONTENTS

Q48. 생동성시험의 교차시험 이외의 디자인 적용가능 여부 33
Q49. 생동성시험의 예비시험 종료보고 여부 34
Q50. 속방성 · 서방성 복합제의 식전·식후 생동성시험 34
Q51. 의약품동등성시험기준 제17조제2항에 따른 서방성제제의 동등성 판정 34
Q52. 서방성 경피흡수제 생동성시험 시 식전 · 식후 진행 여부 35
Q53. 식후 생동성시험에서 식사시간의 조절 가능 여부 35
Q54. 세포독성 항암제 생동성시험 시 시험대상자 35
Q55. 이매티닙제제 생동성시험 시 시험대상자 36
Q56. 항암제 생동성시험의 시험대상자 관리 36
Q57. 생동성시험 시험대상자의 나이 기준 시점 36
Q58. 예비시험대상자의 시험 참여 시점 36
Q59. 동의 철회한 시험대상자의 데이터 수집 37
Q60. 생동성 시험대상자의 시험참여 여부 조회 37
Q61. 시험약과 대조약의 유효기간 차이가 클 경우 38
Q62. 생동성시험 대조약의 생산 규모 38
Q63. 생동성시험 시험약의 보관 및 폐기 39
Q64. 생동성 시험약 보관 39
Q65. 생동성시험 완료 후 포장의무 39
Q66. 포장되지 않은 상태의 시험약 사용가능 여부 40
Q67. 생동성시험 수입의약품의 품질관리시험 40
Q68. 생동성시험 의약품의 수입 조건 40
Q69. 생동성시험 공동 진행 참여사의 참여 시기 41
Q70. 시험의뢰자의 역할 41
Q71. 생동성시험 운영책임자, 시험책임자 겸임 가능 여부 42
Q72. 생동성시험 시 실시하는 비교용출시험의 방법 42
Q73. 생동성시험 시 실시하는 비교용출시험결과의 해석 42
Q74. 생동성시험 시 비교용출시험 실시 시기 42
Q75. 특정 pH에서 주성분이 분해되는 경우 의동기준 제17조제2항 적용 가능 여부 43
Q76. 주성분 제조원이 2개인 품목의 생동성시험 43
Q77. 생체시료 분석법 밸리데이션 회수율 기준 43

Q78. 생체시료 분석 시 희석 밸리데이션 44
Q79. 시험기초자료 제출여부 44
Q80. 생동시험 대조약의 품질관리시험성적서 44
Q81. 생동성시험 대사체 분석 가능 여부 45
Q82. 복합제 생동시험 시료의 재분석 시 결과 채택 45
Q83. 복합제 생동시험 시료의 재분석 시 QC시료 45
Q84. 재생동성시험 실시 가능 여부 46
Q85. 복합제 중 한 성분만 채혈 완료 시 통계 반영 여부 46
Q86. 생동성시험 시 의약품 투여 46
Q87. 생동성시험 시 다른 병원 공간 사용 47
Q88. 생동성시험의약품의 온도관리 47
Q89. 의료기관의 신뢰성보증 점검범위 47
Q90. 생동성시험과 임상시험의 표준작업지침 관리 48
Q91. 고변동성 약물의 생동성시험 계획 변경 48
Q92. 고변동성 약물의 생동성시험 판정기준 적용 48
Q93. 고변동성 약물의 생동성시험 시 평행(parallel)디자인 가능 여부 49
Q94. 고변동성 약물 입증 방법 및 일반 생동성시험 판정기준 적용 가능 여부 49
Q95. 고변동성 성분 목록 공개 49
Q96. 여러 품목을 연속으로 분석하는 경우의 ISR 면제 가능 여부 50
Q97. 복합제의 ISR 수행 여부 50
Q98. ISR 분석시점 50
Q99. ISR 검체 선정 51
Q100. ISR 검체 선정 시 무작위 추출 및 중도탈락한 시험대상자 포함 여부 51
Q101. ISR 시 보관검체의 선택 기준 52
Q102. ISR 검체선정 시 풀링(Pooled) 가능 여부 52
Q103. ISR 시 희석배수 변경 가능 여부 52
Q104. ISR 판정기준 근거 53
Q105. ISR 기준이탈 시 재시작 가능 여부 53
Q106. ISR 결과 적합할 경우 부적합 검체에 대한 처리 54
Q107. ISR 결과 Cmax 부근 부적합 검체의 분석결과 인정 여부 54

CONTENTS

Q108. ISR 재분석 가능 여부 및 재분석 검체의 ISR 결과처리 55
Q109. 반복분석의 평균값 채택 검체의 ISR 결과처리 55
Q110. 정량한계 이하 검체의 ISR 결과처리 56
Q111. ISR 결과를 동등성판정에 사용 가능 여부 56
Q112. 참고문헌과 PK가 상이한 경우 ISR 적합 후 결과 인정 가능 여부 56
Q113. 콜린알포세레이트 생동성시험 여부 57
Q114. 내인성물질의 생동성시험 57
Q115. 내인성물질 분석 시 대체생체시료 58
Q116. 내인성물질 분석 시 밸리데이션 58
Q117. 생동재평가 품목 예시 후 진행한 생동성시험 인정 여부 58
Q118. 함량이 다른 두 복합제의 생동재평가 59
Q119. 위탁제조품목의 생동재평가 59
Q120. 공동생동 품목의 생동재평가 59
Q121. 생동재평가 실시 이전에 제조소 변경 가능 여부 60

Ⅵ. 비교용출시험 / 비교붕해시험 61

Q122. 기존의 비교용출시험자료 사용가능 여부 63
Q123. 비교용출시험자료 공유가능 여부 63
Q124. 비교용출시험 실시시점과 시험약, 대조약의 생산기간 63
Q125. 대조약과 시험약의 시험 실시 장소가 상이할 경우 64
Q126. 비교용출결과보고서 품질관리시험 횟수 64
Q127. 시험약에 대한 실생산규모 확인자료 64
Q128. 이중정 복합제의 비교용출시험 65
Q129. 복합제 한 성분의 주성분제조원 추가 시 나머지 성분의 비교용출 실시여부 65
Q130. 장용성제제의 비교용출시험 65
Q131. 비교용출시험 조건 66
Q132. 비교용출시험법 밸리데이션 면제 66
Q133. 기준및시험방법에 용출시험이 설정되지 않은 경우 비교용출시험방법 66
Q134. 주성분의 함량이 낮은 경우 비교용출시험조건 67

Q135. 비교용출시험조건 변경가능 여부 67
Q136. 비교용출시험의 종료시점 68
Q137. 비교용출시험의 용출결과값 계산 및 동등성판정 68
Q138. 비교용출시험 시 lag time 계산 및 동등성 판정 기준 69
Q139. 주성분이 분해되는 경우 용출률 계산 69
Q140. 비교용출시험 시 시험액에서 분해되는 경우 70
Q141. 난용성제제 비교용출 시 밸리데이션 70
Q142. 난용성 약물의 표준액 조제 시 가용화제 최대 첨가 비율 71
Q143. 비교용출시험 시 시험액에 유기용매 첨가 가능 여부 71
Q144. 난용성 제제인 경우 가용화제를 넣어 85% 이상 용출 후 판정해야 되는지 여부 71
Q145. 극난용성 제제의 비교용출시험 밸리데이션 72
Q146. 극난용성 제제의 비교용출 또는 비교붕해시험 여부 72
Q147. 비교용출시험 제어시스템(Audit trail) 설치 불가 검출기 73
Q148. 비교용출시험 실시기관의 범위 73
Q149. 좌제의 주성분 제조원 추가 73
Q150. 연질캡슐제 비교용출시험 또는 비교붕해시험 여부 74
Q151. 비교붕해시험 시 보조판 사용 가능 여부 74

Ⅶ. 이화학적동등성시험 75

Q152. 이화학적동등성시험 대상 77
Q153. 폐에 적용하는 흡입제의 in vitro 비교자료 78
Q154. 주사제 등의 주성분 제조원 변경 78
Q155. 주사제 제네릭의약품 개발 시 포장단위별 이동시험 실시여부 79
Q156. 앰플제형 주사제의 바이알로의 변경 시 제출 자료 79
Q157. 액제의 허가사항 변경 시 제출자료 79
Q158. 이화학적동등성시험 시 대조약 선정 80

Ⅷ. 허가/신고 변경수준에 따른 자료제출 범위 81

1. 원료약품 및 분량의 변경 83

CONTENTS

Q159. 코팅제 변경에 따른 의약품동등성시험 수준 83
Q160. 원료약품 및 분량 변경 시 판정기준 83
Q161. 감미제 변경 시 해당하는 변경 수준의 배합목적 84
Q162. 캡슐제의 원료약품분량 변경수준 계산 시 캡슐기제 중량 포함여부 84
Q163. 경질캡슐제 및 연질캡슐제의 공캡슐 성분 변경 84
Q164. 첨가제의 등급만 변경할 경우 85
Q165. 첨가제의 배합목적에 따른 변경수준 계산 85
Q166. 원료약품 및 분량 중 착색제 변경 시 계산방법 86
Q167. 생동성대상품목이 아닌 경우 변경 시 제출자료 86
Q168. 복합제의 변경수준 계산 86

2. 제조방법의 변경 87

Q169. 제조방법 변경에 따른 제출자료 수준 87
Q170. 첨가제의 투입순서 변경 87
Q171. 제피 시 용제로 사용하는 정제수 변경 시 제출자료 88
Q172. 연합액 양 또는 종류 변경 시 88
Q173. 공정조건 변경에 따른 비교용출시험 수준 88
Q174. 공정조건 범위 내의 제조방법 변경 89
Q175. 제조방법 가이드라인 중 주요공정의 의미 89
Q176. 제조방법 복수 기재 시 제출자료 89
Q177. 성상 변경에 따른 의약품동등성시험 자료 90

3. 제조소의 변경 91

Q178. 제조소 이전에 따른 '기술이전 입증자료' 91
Q179. 일부 위탁제조 중인 캡슐제의 완제제조소를 자사로 변경 시, 생동성시험 실시 여부 92
Q180. 완제제조소 추가 92
Q181. 제조소 이전에 따른 비교용출시험(기술이전 입증자료 제출) 시 대조약 93
Q182. 약동대상품목의 자사제조에서 위탁제조로 변경 시 제출자료 93
Q183. 생동성입증 품목의 제조소 변경 93
Q184. 원료약품 및 분량과 제조방법의 변경이 없는 제조소 이전 94
Q185. 함량별 비교용출시험 실시 여부 94
Q186. 생동성입증 품목을 보유한 제조소로의 위탁제조 변경 시 제출자료 94

Q187. 양도양수에 따라 자사제조소로 이전하는 경우의 제출자료 95
Q188. 생동성입증 품목의 양도양수 시 제출자료 수준 95
Q189. 위탁제조 허가변경신청 95

4. 주성분 제조원의 변경/추가 96

Q190. 의약품 동등성 대상 복합제의 주성분 A, B의 제조원 변경/추가 시 시험약 범위 96
Q191. 이중정 복합제의 핵층의 주성분 제조원 변경 96
Q192. 주성분 제조원 변경 96
Q193. 의약품 동등성 대상 품목의 주성분 제조방법 변경 97

5. 다중변경 97

Q194. 생동성시험 대상 품목의 완제제조소 이전 시 장비 변경 97
Q195. 주성분 제조원 추가 및 제조방법 변경 시 허가증 기재방법 98
Q196. 원료약품 및 분량과 주성분 제조원의 동시 변경 98

6. 기타변경 99

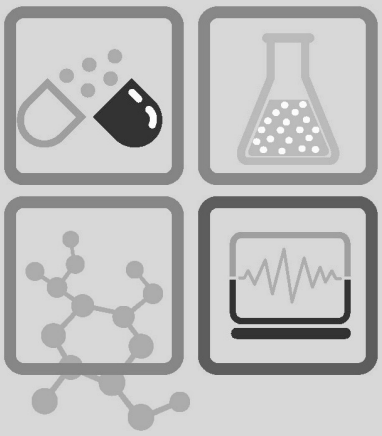
Q197. 성상변경 99
Q198. 당의정에서 필름코팅정으로 변경 99
Q199. 장용성제제의 제형변경(당의정 → 필름코팅정) 100
Q200. 생동완료품목의 배치 사이즈(생산규모) 변경 100

용어 및 약어

고변동성약물	생동성시험에서 3주기 또는 4주기 반복교차 시험결과 Cmax의 피험자 개체 내 변동계수가 30% 이상인 약물 • 개체 내 변동계수(%) $= 100\sqrt{\exp[(\text{로그변환한 대조약 } Cmax\text{의 개체내 표준편차})^2]-1}$	
생동성시험	생물학적동등성시험	
생동대상품목	생물학적동등성시험 대상품목 • 허가시 생물학적동등성시험 또는 비교임상시험이 요구되는 품목	
생동미입증품목	생물학적동등성 미입증 품목 • 국내 허가되어 있으나 생동성입증품목 공고에 등재되어 있지 않은 품목	
생동입증품목	생물학적동등성 입증 품목 • 대조약과 생물학적동등성 등 생체내 시험을 실시하여 생물학적동등성 입증품목 공고에 등재된 품목	
생동재평가	생물학적동등성 재평가	
식약처	식품의약품안전처	
약동대상품목	약효동등성시험 대상품목 • 비교용출 또는 비교붕해시험으로 신고가 가능한 품목	
위탁제조	위탁제조판매업	
의동시험	의약품동등성시험	
AUC	Area Under the Plasma Concentration Versus Time Curve	혈중농도-시간곡선하면적
BCS	Biopharmaceutics Classification System	생물약제학적 분류체계
Cmax	Maximum Plasma Concentration	최고혈중농도
ED_{50}	50% Effective Dose	중간유효용량
ER	Extended Release	서방성
GMP	Good Manufacturing Practice	의약품 제조 및 품질관리기준
IR	Immediate Release	속방성
IRB	Institutional Review Board	심사위원회
ISR	Incurred Sample Reanalysis	검체검증 분석
LD_{50}	50% Lethal Dose	중간치사용량 (반수치사량)
MEC	Minimum Effective Concentration	최소유효혈중농도
MTC	Minimum Toxic Concentration	최소독성혈중농도
PK	Pharmacokinetics	약물동태학
SOP	Standard Operating Procedure	표준작업지침서

I

의약품동등성시험 대상



Ⅰ 의약품동등성시험 대상

Q1. 의약품동등성시험 실시 대상 품목

의약품동등성시험 실시 대상 품목은 무엇인지요?

- 의약품동등성시험 실시 대상 품목은 다음과 같습니다.
  1. 전문의약품으로서 정제·캡슐제·좌제
  2. 일반의약품 단일제 중 정제·캡슐제·좌제
  3. 제1호 및 제2호에 해당하는 의약품의 허가(신고)사항 중 원료약품 및 분량, 제조방법, 제조소 중 한 가지 이상을 변경하고자 하는 경우

관련규정 : 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제3조제1항

Q2. 의약품동등성시험 실시 면제 품목

의약품동등성시험 실시가 면제되는 품목은 무엇인지요?

- 의약품동등성시험 실시대상에서 제외되는 품목은 수출용의약품 및 의사·치과의사의 직접조제의약품입니다.
- 다만, 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」(식약처고시)에 의한 안전성·유효성 심사대상인 경우에는 안전성·유효성 심사자료로서 생물학적동등성시험자료 등을 제출하여야 합니다.

관련규정 : 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제3조제3항

의사·치과의사의 직접조제의약품(약사법시행규칙 제15조) : 감염병예방접종약, 진단용의약품, 질병·건강상태 등에 관한 검사를 위하여 필요하거나 수술 및 처치에 사용되는 의약품, 의료기관 조제실제제, 임상시험용의약품, 마약, 방사성의약품, 신장투석액·이식정 등 투약을 위하여 기계·장치를 이용하거나 시술이 필요한 의약품, 6세 이하의 소아에게 투약하는 항암제, 희귀의약품 등

Q3. 일반의약품 복합제(서방성제제) 의동시험 대상여부

일반의약품 복합제로 서방성제제인 기신고품목과 동일한 품목을 신규로 개발하고자 합니다. 이 복합제 성분들은 신약성분도 아니고 의약품동등성확보 필요대상 의약품지정 목록에도 없는 성분인데 동등성자료가 필요한지요?

- 필요합니다.
- 일반의약품 복합제는 의약품동등성시험 대상품목은 아니나 서방성제제 등 제형의 특수성이 인정되는 제제를 개발하고자 하는 경우에는 안전성·유효성 심사대상이며, 생물학적동등성시험자료 또는 비교임상시험 성적에 관한 자료와 안정성에 관한 자료를 품목허가 신청 시 제출해야 합니다.

관련규정 :「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제3조제1항제2호,「의약품의 품목허가·신고·심사규정」(식약처고시) 제25조제2항제5호, 제27조제5항

Q4. 유제 및 현탁제의 의동시험 시 제출자료

시럽제, 엘릭서제, 틴크제 등 경구용 액제(유제 및 현탁제 등은 제외) 및 외용제제로서 주성분의 종류 및 농도가 이미 허가(신고)된 사항과 동일하고 첨가제가 주성분의 흡수에 영향을 미치지 않는 제제는 생동성시험에서 제외하는 것을 원칙으로 합니다. 그렇다면 경구용 액제 중 유제 및 현탁제는 품목 허가 신청 시 어떤 자료를 제출해야 하는지요?

- 경구용 액제 중 유제 및 현탁제의 경우는 생동성시험자료 또는 비교임상시험자료를 제출하셔야 합니다.
- 참고로, 시럽제, 엘릭서제, 틴크제 등 경구용 액제의 경우 유효성분의 종류 및 농도가 기허가·신고사항과 동일하고 첨가제가 유효성분의 흡수에 영향을 미치지 않는 제제일 경우 이화학적동등성시험자료로 갈음할 수 있습니다.

관련규정 :「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제7조제1항제1호,「의약품의 품목허가·신고·심사규정」(식약처고시) 제25조제2항제3호, 제27조제3항제1호

Q5. 장용성제제의 특수제형 해당 여부

아스피린장용정100mg 제네릭의약품 허가를 진행하고자 합니다. 서방성제제는 제형의 특수성이 인정되어 생동성시험 대상인 것으로 알고 있는데 장용성제제도 특성상 서방성제제로서 생동성시험을 해야 하는지요?

장용성제제는 서방화 기술에 따라 그 방출기전이 달라지는 서방성제제와 달리 제형의 특수성이 인정되지 않는 제제입니다. 따라서 아스피린장용정100mg의 제네릭의약품을 허가받고자 하는 경우는 대조약과 비교용출시험을 실시하시면 됩니다.

Q6. 트로키제 의동시험 대상 여부

트로키제의 경우 의약품동등성실시대상에 해당하나요?

트로키제는 의약품동등성시험 실시 대상이 아닙니다.

관련규정 : 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제3조제1항

Q7. 리포좀화 주사제의 의동시험 시 제출자료

기 허가된 주사제(리포좀화 제제)의 제네릭의약품을 개발하고자 합니다. 이 때 제출해야 하는 동등성자료는 무엇인지요?

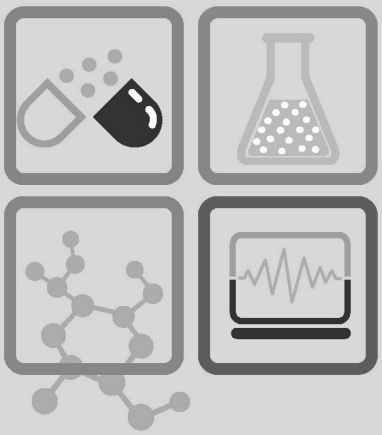
리포좀화 주사제는 주성분이 리포좀에서 서서히 방출되어 작용하므로 제형의 특수성이 인정되는 제제로 판단됩니다.

따라서, 리포좀화 제제의 제네릭의약품 개발 시, 생물학적동등성시험자료 또는 임상시험성적에 관한 자료 및 리포좀의 물리화학적 특성에 관한 자료가 요구됩니다.

관련규정 : 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」(식약처고시) 제25조제2항제5호

Ⅱ

생물학적동등성시험의 적용 및 면제



Ⅱ 생물학적동등성시험의 적용 및 면제

Q8. 전신순환혈에 흡수되지 않는 성분의 생동성시험 실시 여부

신약의 제네릭의약품을 개발하고자 하는 품목의 성분이 전신순환혈에 흡수되지 않고 위장관 내에서 약효가 작용됩니다. 이 경우 생동성시험으로 동등성을 입증하는 것이 불가능할 것으로 사료됩니다. 비교용출시험이나 기타의 시험자료로 갈음이 가능한지요?

- 전신순환혈에 흡수되지 않고, 위장관 내에서 약효가 작용되는 약물의 경우, 효능·효과 및 작용기전에 따라 안전성·유효성을 고려하여 품목별 검토가 이루어져야 하므로 관련부서와 사전에 협의하시기 바랍니다.

관련규정 : 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 (총리령) 제4조제1항제3호

Q9. 약동대상품목의 생동성시험 가능 여부

약동대상 의약품을 생동성시험으로 허가 진행해도 가능한지요?

- 생동성시험 실시가 가능합니다.

Q10. 생동성시험자료를 외국자료로 제출 가능 여부

89년 이후 허가된 전문의약품 및 의약품동등성확보 대상의약품으로서 생동성 시험자료를 제출할 때, 생동성시험자료는 국내에서 진행한 자료이어야만 하는지요? 예를 들어 수입품인 생동대조약을 대상으로 생동성시험을 외국에서 실시한 제네릭의약품을 국내에 수입하고자 할 경우 동 외국생동자료를 허가자료로서 인정가능한지요?

- 외국에서 실시한 생동성시험자료는 허가자료로서 인정되지 않습니다.
- 외국에서 개발된 제네릭의약품의 경우에도 식약처에서 지정한 생동시험기관에서 새로이 생동성시험을 실시해야 합니다.

Q11. 생동성시험 면제(BCS) 기준 적용

미국 FDA의 성분별 생동성시험 지침에서 BCS 분류에 따른 생동성시험 면제가 가능한 성분인 경우 이를 근거로 생동성시험을 면제받아 비교용출시험으로 허가가 가능한지요?

- 생물약제학적 분류체계에 따라 분류하였을 때, 용해도 및 투과도가 높은 주성분을 함유한 경구용 정제 또는 캅셀제로서, 용해도 및 투과도가 높음을 인정받아 생동성시험을 면제받고자 하는 경우 다음의 자료를 제출하시면 됩니다.
  ① 제출자료 전반에 대한 요약자료
  ② 주성분의 치료영역이 좁지 않음을 입증하는 자료(문헌자료 가능)
  ③ 주성분의 용해도에 대한 자료(문헌자료 가능)
  ④ 주성분의 투과도에 대한 자료(문헌자료 가능)
  ⑤ 제제의 용출에 관한 자료 제출
  ⑥ 첨가제가 주성분의 흡수(생체이용률)에 영향을 미치지 않음을 입증하는 자료
- 메만틴염산염, 레비티라세탐과 같이 우리처에서 BCS에 따른 생동성시험 면제 가능성분을 공개한 경우, ② 및 ④의 자료는 제출이 면제됩니다.
- 문헌자료는 SCI급 문헌 및 외국규제당국(FDA, EMA 등)의 심사보고서 등을 인정하며, 이 때, 국내 규정(별표 5)의 시험방법(또는 동등이상)으로 수행된 결과치가 도출된 문헌만 인정합니다.

관련규정 : 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) [별표 5]

Q12. 복합제 중 한 성분만 BCS 적용 가능 여부

A, B 두 성분을 함유하고 있는 복합제 개발 시, A 성분이 BCS 계열 1인 경우 생동성 입증 방법은 무엇인가요?

- 복합제 중 한 성분이 BCS 계열 1인 경우, Q11.의 입증자료를 제출하여 생동성시험을 면제받을 수 있으며, 다른 성분은 생동성시험을 실시하시기 바랍니다.

관련규정 : 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제7조제3항, 제4항 및 [별표 5]

Q13. 치료영역이 좁은 성분의 동등성 평가항목 및 기준

'치료영역이 좁은 성분'에 해당할 경우 의동 및 생동의 평가항목과 기준은 보통성분과 다릅니까?

- 치료영역이 좁은 성분의 의동 및 생동성시험 수행 시 동등 평가항목 및 기준은 일반적인(치료영역이 넓은)성분과 동일합니다.
- 참고로, 치료영역이 좁은 성분이란, 50% 치사량(LD50)이 50% 유효량(ED50)의 2배 미만 또는 최소독성혈중농도(MTC)가 최소유효혈중농도(MEC)의 2배 미만으로서 용량 또는 농도의 작은 차이가 다른 약물과 비교하여 상대적으로 심각한 치료실패 및 부작용을 나타내게 되는 성분입니다.

관련규정 : 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제2조제1항제10호

Q14. 치료영역이 좁은 약물이며 고변동성 약물의 생동성시험 기준

치료영역이 좁은 약물이면서 고변동성 약물인 경우에도 고변동성 약물의 생동성시험 기준을 적용할 수 있나요?

- 불가능합니다. 치료영역이 좁은 약물은 안전성을 고려하여 생동성시험 평가기준을 확대 적용할 수 없습니다.

Q15. 복합제의 각 성분 생동성시험 대상 여부

A, B 두가지 주성분을 함유하고 있는 복합제 개발 시, A 성분만 생동성시험 대상인 경우, A성분만 생동성시험을 실시해도 되나요?

- 복합제의 경우, 원칙적으로 유효성분 전부에 대하여 생동성시험을 실시하여야 합니다.

관련규정 : 「의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 지정」(식약처고시) 제2조제4호, 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제15조제2항제5호가목

Q16. 비타민, 무기질의 생동성시험 적용 여부

복합제 주성분으로 비타민, 무기질을 함유한 경우 생동성시험을 해야 하나요?

- 복합제의 모든 주성분에 대하여 생동성시험을 실시하여야 합니다.
- 다만, 비타민, 무기질 성분 중 생동성시험이 불필요하거나 불가능한 경우 생동성시험을 비교용출시험으로서 갈음할 수 있습니다.

Q17. 복합제의 함량고저 적용 가능 여부

복합제의 경우에도 동일 제조업자가 이미 생동성을 인정받은 품목과 제형 및 주성분의 종류는 동일하나 주성분의 함량이 다른 경구용 고형제제를 비교용출시험으로 갈음이 가능한지요?

- 가능합니다.
- 다만, 규정에 따른 변경 수준이 비교용출시험 수준일 경우에 한하여 적용 가능합니다.

관련규정 : 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제7조제2항, [별표 2-2]
관련지침 : 함량이 다른 복합성분의약품의 생물학적동등성시험 지침 (2010.5.12)

Q18. 선형소실자료의 요건

저함량제제를 생동성시험으로 품목허가를 받고, 이를 근거로 고함량제제의 허가 신청 시 제출토록 한 선형 소실 약물동태의 요건은 무엇인가요?

- 이미 생동성을 인정받은 품목보다 고함량제제인 경우, 이미 허가된 치료용량 범위 내에서 유효성분의 선형소실 약물동태를 입증할 수 있는 자료로서, 문헌(SCI수재 논문 등) 또는 자사시험자료를 제출하실 수 있습니다.
- 선형소실 약물동태 입증자료는 혈중농도-시간곡선하면적(AUC)을 해당용량으로 나눈 값의 편차가 ± 25 % 이내인 경우에 타당성을 인정합니다.

관련규정 : 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제7조제2항, 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처고시) [별표 1]의 주4

Q19. 생동수준의 허가/신고변경 시 함량고저 가능 여부

동일 제조업자의 기허가 품목(고함량 A품목, 저함량 B품목)을 생동수준으로 변경할 경우, 고함량 A품목은 생물학적동등성시험을 진행하고 저함량 B품목에 대해서는 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제7조제2항의 적용 가능한가요?

- 가능합니다.
- 변경하고자 하는 저함량 B품목은 자사의 생동성을 인정받은 "변경 후 고함량 A품목"을 대상으로 의동기준 제7조제2항을 적용할 수 있습니다. 이 때, 두 품목은 제형 및 주성분이 동일하고 첨가제의 조성비가 유사하여 변경수준이 비교용출시험 수준이어야 합니다.

관련규정 : 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제7조2항 및 [별표 2-2]

Q20. 함량고저의 비교용출시험 방법

생동성을 입증한 고함량제제(100mg)를 근거로 동일성분 25mg 제제를 비교용출시험자료로서 허가를 받고자 합니다. 이 경우 기준및시험방법의 용출액으로 시험해도 되는지요? 그리고 100mg을 대조약으로 25mg 제제의 비교용출시험을 할 때 100mg 1정과 25mg 4정으로 실험을 하여야 하는지요?

- 원료약품 및 그 분량의 변경수준이 A 수준일 경우에는 대조약의 기준 및 시험방법에서 설정한 용출시험에 따라 시험하시면 됩니다. 만약, 대조약의 기준 및 시험방법에 용출시험이 설정되어 있지 않으면 의약품동등성시험기준 제19조에 따라 시험하시기 바랍니다.
- 함량이 다른 대조약과 시험약을 사용하여 비교용출시험을 하는 경우에도 용출용기 당 각 1정을 투입하여 실시하시기 바랍니다.

관련규정 : 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제7조제2항

Q21. 동일제조업자의 함량이 다른 경구용 고형제제의 비교용출시험

동일제조업자의 함량이 다른 경구용 고형제제의 비교용출시험 시 고함량제제와 저함량제제의 주성분제조원이 다른 경우에도 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제7조제2항의 적용이 가능한가요?

- 위와 같은 경우, 동일한 주성분으로 제조한 고함량 및 저함량제제의 비교용출시험을 실시한 후 저함량제제의 서로 다른 주성분제조원 간 동등성을 입증하시기 바랍니다.
- 참고로, 동일제조업자가 이미 생동성을 인정받은 품목과 제형 및 주성분의 종류는 동일하나 주성분의 함량이 다른 경구용 고형제제에 대하여 비교용출시험 자료로서 갈음받기 위해서는 다음 조건을 만족해야 합니다.
  - [별표 2-1] 및 [별표 2-2]에 따라 첨가제의 변경수준이 비교용출시험에 해당하는 경우
  - 치료용량 범위 내에서 유효성분의 선형소실 약물동태를 나타낼 것(대조약보다 고함량제제에 한함)
  - 동일제조소에서 동일한 제조방법으로 만들 것
  - 함량이 다른 두 제제의 비교용출시험결과가 동등할 것

관련규정 : 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제7조제2항

Q22. 함량고저 비교용출시험 시 생동성시험보고서와 동시 제출 가능 여부

고함량제제와 저함량제제를 동시에 품목허가를 진행하고자 합니다. 저함량의 경우에는 생동성을 입증한 고함량을 대조약(원개발사 대조약 포함)으로 하여 비교용출시험으로 진행할 때 절차는 어떻게 되는지요?

- 고함량제제와 저함량제제는 동시 또는 순차적으로 허가(신고)신청이 가능합니다.

Q23. 패취제의 함량고저 적용 가능 여부

생동성을 입증한 자사의 25mcg/h 패취제를 근거로 저함량 및 고함량 패취제 개발 시 비교용출시험자료로서 허가가 가능한지요?

- 가능합니다.
- 다만, 생동성을 입증한 기허가 품목(경피흡수제)보다 고함량제제를 개발하고자 하는 경우에는 이미 허가된 치료용량 범위내에서 유효성분의 선형소실약물동태(linear elimination kinetics)가 입증되고 주성분의 특성을 고려할 때 제제의 안전성이 인정되는 경우에 한합니다.

관련규정 : 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제7조제2항

Q24. 함량비율이 상이한 복합제의 함량고저 적용 가능 여부

복합제로서 2/500, 1/250, 1/500(각각 mg 단위) 비율로 기허가 품목이 있습니다. 이 경우 2/500의 생동성 시험을 근거로 하여 1/250은 비교용출시험자료로서 동등성을 입증할 수 있습니다. 그렇다면 1/500 같은 경우도 비교용출시험자료로서 동등성을 입증할 수 있나요?

- 가능합니다.
- 함량이 다른 2/500과 1/500의 원료약품 및 그 분량의 변경 수준이 비교용출시험 수준인 경우, 1/500도 비교용출시험자료로서 동등성을 입증할 수 있습니다.

관련규정 : 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제7조제2항

Q25. 함량고저 비교용출 허가 품목의 위탁 시 제출자료 면제 가능 여부

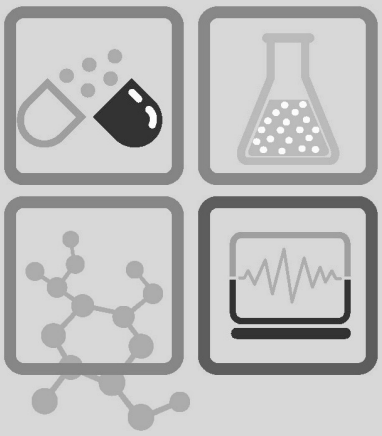
A 회사가 생동성을 입증한 고함량제제를 근거로 하여 비교용출시험을 한 저함량제제의 허가를 보유하고 있습니다. 이 때, B 회사가 A 회사의 저함량제제만을 동일한 처방 및 제조방법으로 전공정 위탁제조허가를 받고자 할 때 생동성시험 자료가 면제되는지요?

- 면제됩니다.
- 이미 생물학적동등성을 인정받은 품목을 보유하고 있는 제조업소에 해당 품목과 동일한 처방 및 동일한 제조방법으로 완제품 포장을 제외한 전공정을 위탁제조하는 의약품인 경우, 생동성시험자료를 면제할 수 있습니다. 따라서, 함량증감 비교용출로 허가를 받은 저함량제제도 생동 인정 품목에 해당하므로 해당 품목 위탁 시 생동성시험자료가 면제됩니다.

관련규정 : 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처고시) 제28조제4항제2호

제 III

의약품동등성시험의 대조약



Ⅲ 의약품동등성시험의 대조약

Q26. 대조약이 시판되지 않는 경우

국내에서 허가(신고)된 품목이 대조약으로 선정되어 있으나, 대조약 회사가 국내에 대조약을 판매하지 아니함을 확인하고 국내 회사가 이를 외국에서 구매한 경우 이 약을 대조약으로 사용할 수 있는지요?

- 동 품목이 국내에서 이미 제조(수입)품목 허가되어 안전성, 유효성이 확립된 품목(대조약)과 제조소, 표시기재 등을 통해 동일성을 입증할 수 있다면 이를 대조약으로 사용할 수 있습니다.

Q27. 허가 취하된 품목의 제네릭의약품 개발

국내에서 허가를 받아 판매되던 수입의약품이 수입중단으로 허가가 취하되어 동일 성분으로 허가받은 제품이 없는 상황입니다. 이 품목의 허가를 위해 제출할 자료는 무엇인가요?

- 의약품의 대조약이 품목허가 취하로 인하여 구할 수 없고, 동일성분, 동일제형의 다른 제품이 없는 경우, 외국에서 구입한 대조약을 사용할 수 있습니다. 이 경우 대조약의 제조원 및 허가사항이 국내 허가사항과 동일해야 합니다.

Q28. 공고대조약 생산중단 시 제네릭의약품 개발

의약품동등성시험 대조약이 생산 중단되어 구할 수 없는 경우, 동 성분 제네릭의약품 허가 신청 방법은 무엇인가요?

- 생산중단 등의 사유로 대조약을 구할 수 없음이 입증되는 경우 해당 품목을 대조약 공고에서 삭제하고, 새로운 대조약으로 변경공고 요청하시면 됩니다.

관련규정 : 「의약품동등성시험기준」 (식약처고시) 제3조의2(대조약 선정기준 등) 제4항

Q29. 약동 미입증 품목의 주성분 제조원 추가 시 대조약

전문의약품으로서 최초 허가 시 약동시험 대상이 아니어서 단순허가로 받았으나 추후 관련 법안이 개정되어 약동시험 대상이 되었습니다. 주성분 제조원을 추가하려는데 대조약은 무엇인지요?

- 기허가 주성분 제조원으로 제조한(변경 전) 품목을 대조약으로 하여 추가되는 주성분 제조원과의 비교용출시험자료를 제출하시면 됩니다. 만약 변경 전 품목을 이용할 수 없는 경우에는 공고된 대조약과 비교용출시험이 가능합니다.

Q30. 주성분 제조원 변경 전 대조약이 없는 경우

주성분 제조원을 변경하고자 합니다. 전문의약품 정제로 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) [별표 3]를 적용하여 허가사항 중 기준 및 시험방법에 설정된 시험조건에서의 비교용출시험자료를 제출하려고 하는데, 대조약으로는 변경 이전의 자사 제품을 사용하는 것이 원칙이나, 사용기한이 지나 식약처에서 공고된 대조약(오리지널 제품)으로 시험을 진행할 수 있는지요?

- 가능합니다.
- 주성분 제조원 변경 시, 사용기간 경과 등으로 변경 전 자사제품을 이용할 수 없는 경우 공고된 대조약과의 비교용출시험이 가능하며, 이때의 비교용출시험은 허가(신고)사항 중 기준 및 시험방법 또는 공정서에 설정된 시험조건에서 실시하시면 됩니다. 다만, 기허가 제품의 생산실적이 없음을 증명하는 등 타당한 자료를 함께 제출하시기 바랍니다.

Q31. 대조약의 제조번호

생동성을 입증한 고함량제제를 근거로 저함량제제의 비교용출시험 시 고함량제제는 생동성 시험을 실시한 제조번호와 동일해야 하는지요?

- 아닙니다.
- 생동성을 입증한 고함량제제를 근거로 저함량제제의 비교용출시험시 고함량 제제(대조약)는 생동성시험을 실시한 제조번호와 동일하지 않아도 됩니다. 다만, 저함량 제제의 원료약품 및 그 분량, 제조방법 등은 생동성을 입증한 품목인 고함량 제제와 동일해야 합니다.

Q32. 생동성 대상 품목의 허가변경 시 대조약

생동 대상 품목의 허가변경 시 대조약 선정 기준은 무엇인가요?

생동 대상 품목의 허가·신고사항 변경에 따른 대조약 선정기준은 다음과 같습니다.

		생동 미입증품목	생동 입증품목
완제제조소 변경[주1] (자사 ↔ 위수탁)		변경 후와 공고된 대조약과 생동	변경 후와 공고된 대조약과 생동[주3]
처방/제법 변경[주2]	약동 수준의 변경	전후비교 약동 (공고된 대조약과 약동 가능)	전후비교 약동 (공고된 대조약과 약동 가능)
	생동 수준의 변경	변경 후와 공고된 대조약과 생동	전후비교 생동 (공고된 대조약과 생동 가능)

주1) 완제제조소 변경은 위 · 수탁 등에 따라 동일품목의 다른 업소로의 완제제조소 변경에 적용함. 동일업소의 제조소 이전은 의약품동등성시험기준 [별표 4] 적용

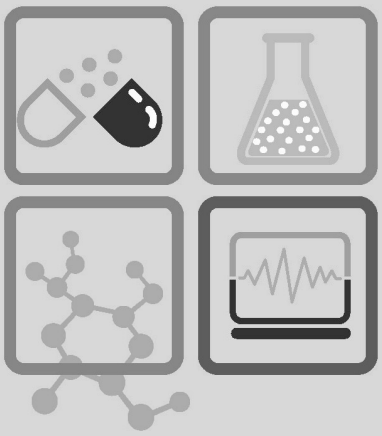
주2) 처방/제법 변경은 변경 전 품목(생동/임상을 입증한 품목)을 대조약으로 선정하며, 변경 전 품목을 이용할 수 없는 경우에는 공고된 대조약 또는 최종 변경된 품목을 대조약으로 함

주3) 기술이전으로 변경 전 품목과 동질성이 입증되는 경우, 전후 비교 약동 가능

이 때 생동 입증품목은 생동을 입증한 제제를 기준으로 변경수준을 계산하고, 생동 미입증품목은 최초 허가받은 제제와 변경수준을 계산하시기 바랍니다.

Ⅳ

생물학적동등성시험 계획 승인·변경



Ⅳ 생물학적동등성시험 계획 승인·변경

Q33. 생동성시험계획 승인신청 시 제출자료

생동성시험 계획 승인신청 시 제출해야하는 자료의 범위는 무엇인가요?

- (승인 신청) 생동성시험 계획 승인신청서 및 계획서를 제출합니다.
- (변경승인 신청) 생동성계획 변경 승인신청서, 변경계획서, 이전 승인서, 변경대비표 및 사유서(근거자료 포함)를 제출하셔야 합니다.
  - 기존의 안전성·유효성 심사결과 통지서는 생동성시험계획 승인서와 동일한 것으로 간주됩니다.
- (변경보고) 변경보고 공문, 변경계획서, 변경대비표 및 사유서 (근거자료 포함)를 포함하여 보고합니다.

관련규정 : 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 (총리령) 제 25조(생물학적 동등성시험계획의 승인 등)

Q34. 생동성시험계획서의 자료 공유 허여서 제출

동일한 생동성시험계획서에 대한 심사기간 단축요건으로서 시험의뢰사와 시험기관의 자료 공유 허여서를 받아야하는데, 시험의뢰사 또는 시험기관의 시험계획서 공유 허여서로 가능한 것인지요?

- 동일한 생동성시험계획서로서 심사 면제 대상으로 제출하고자 하는 경우에는 반드시 이미 승인된 생동성시험계획서의 시험의뢰사로부터 받은 자료 공유 허여서를 첨부하여야 합니다.

Q35. 식약처장 승인대상 변경사항

생동계획서 변경 시 식약처장 승인대상의 변경사항은 무엇인가요?

생동성시험계획 승인 후 변경사항 중 식약처장 승인대상은 다음과 같으며 구비서류를 첨부한 생동성시험계획 변경승인 신청서를 식약처장에게 제출해야 합니다.

- 시험대상자 선정기준, 제외기준
- 투여 용량 증가 또는 투여방법의 변경
- 기타 시험대상자의 안전과 직접적인 관련이 있는 사항

관련규정 : 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제25조제1항 및 「생물학적동등성시험 관리기준」(식약처고시) 제3조의2제1항

Q36. 식약처장 승인대상 이외의 변경사항

식약처장 승인대상 이외의 변경 시 절차 및 제출자료는 무엇인가요?

식약처장 승인대상 이외의 변경사항은 의료기관은 해당 시험기관의 심사위원회 변경심의를 받아 생동성시험계획을 변경할 수 있으며, 분석기관은 표준작업지침서(SOP)에서 정한 절차에 따라 변경할 수 있습니다. 추후 생동성시험 결과보고서 제출 시 변경내용이 모두 포함되어야 합니다.

관련규정 : 「생물학적동등성시험 관리기준」(식약처고시) 제3조의2제2항

Q37. 생동성시험 책임자 변경 승인 여부

생동성시험 진행시 시험기관(분석기관 또는 의료기관)의 시험책임자가 시험대상자 채혈 완료 후 분석 진행 전 부득이한 사정으로 인해 시험책임자 역할을 수행하지 못할 경우 시험계획서의 시험책임자를 변경하여 분석을 진행하여도 가능한지요?

가능합니다.

생동성시험 시험기관(시험의 일부를 위탁하는 시험기관의 변경 제외) 또는 시험책임자의 변경은 변경내용을 기재한 문서(생동성시험 변경계획서, 변경대비표 및 사유서 등)를 식약처장에게 제출(생동성시험 변경보고)하여야 하며, 이 경우 약사법 제34조제1항에 따라 변경승인을 받은 것으로 볼 수 있습니다.

관련규정 : 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제25조제4항 및 「생물학적동등성시험 관리기준」(식약처고시) 제3조의2제1항

Q38. 생동성시험계획 승인 후 시험약의 변경

생동시험계획 심사를 완료하고 시험실시 이전에, 생동성시험용 의약품의 처방, 제조방법, 주성분 제조원 등이 변경되는 경우 품목허가신청 시(생동결과보고서 심사)에 변경사항을 제출하는 것이 가능한지요?

- 가능합니다.
- 다만, 국내 사용예가 없는 첨가제를 사용하도록 변경할 경우는 생동시험계획 변경승인 심사를 별도로 받은 후에 생동성시험을 수행해야 합니다.

관련규정 : 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처고시) 제25조제2항제1호

Q39. 생동성시험계획서 변경 시 기관장 서명(날인) 범위

계획서 변경 시 기관장 서명 또는 날인이 필요합니다. 계획서 변경 내용에 해당하는 기관만 계획서를 확인해도 되나요?

- 계획서 변경내용에 대해서는 해당하는 기관만 확인하시면 됩니다.
- 다만, 최초승인계획서 및 최종계획서에는 모든 참여기관의 날인이 필요하며 변경이력관리가 철저히 이루어져야 합니다.

Q40. 생동성시험의 예비시험계획 승인 필요 여부

생동성시험의 예비시험을 실시하고자 하는 경우 예비시험이 포함된 시험계획서 승인을 받아야 하나요?

- 생동성시험 전에 예비시험이 필요한 경우 예비시험 계획을 포함한 생동성시험 계획서를 제출하여 식약처장의 승인을 받아야 합니다.
- 따라서, 먼저 예비시험의 계획이 포함된 생동성시험계획 승인을 받고, 예비시험 결과에 근거하여 계획서 변경이 필요한 경우 예비시험의 결과를 포함하여 생동성시험계획 변경승인을 받으시기 바랍니다.

관련규정 : 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제25조

Q41. 공동생동 변경

생동계획서 승인 후 아직 투약을 시작하지 않은 단계에서 시험의뢰자를 변경(공동생동에서 단독생동 또는 반대의 경우)하려고 합니다. 시험의뢰자변경 외에 다른 부분은 동일한 경우 식약처에 생동 계획서 변경 심사를 받아야 하는 것인지요?

- 시험의뢰자 변경 시 생동계획서 변경 심사를 받아야 합니다.
- 다만, 공동생동에서 단독생동으로 변경(또는 반대의 경우 등)시 생동성시험 주관사의 변경이 없는 경우에는 변경 심사를 받지 않으셔도 됩니다.

Q42. 서방성제제의 생동성시험계획서

서방성 제제의 식전시험과 식후시험에 대하여 각각 별도로 생동성시험계획서 승인이 가능한가요?

- 불가능합니다.
- 서방성 제제의 식전, 식후 생동성시험은 개별적으로 생동성시험계획서 승인을 받는 것이 아니라, 하나의 계획서로 승인을 받으셔야 합니다.

Q43. 생동성시험계획 중 비교용출시험방법 변경

생동성시험계획 중 비교용출시험방법 변경은 시험기관 IRB의 승인을 통해 이루어졌으나 관련 규정 개정에 따라 시험기관이 IRB를 운영하지 않고 있습니다. 비교용출시험방법에 변경이 있는 경우 어떻게 진행하나요?

- 비교용출시험방법은 자율적 변경이 가능합니다.
- 참고로, 생동성시험계획서 중 의약품동등성시험기준(식약처고시) 제17조제2항(평가) 단서규정을 적용하고자 하는 경우 비교용출시험방법은 다음과 같이 기재하는 것을 권고합니다.

〈 예시 〉

시험약 (주)OO제약 "△△△△ 100mg" 과 대조약 (주)ㅁㅁ제약 "☆☆☆☆100mg"의 비교용출시험을 생물학적동등성시험 대상 제조번호를 가지고 "의약품동등성시험기준" 또는 "자사 기준 및 시험방법"에 따라 시험하고, "의약품동등성시험기준"에 따라 비교판정한다.

Q44. 자료제출 의약품의 생동계획서 승인

자료제출 의약품 중 생동성시험계획서 승인은 어떻게 신청해야하며, 심사부서는 어디입니까?

- 생동성시험계획서는 임상제도과에 신청하시고 심사는 약효동등성과에서 수행하며, 최종승인은 임상제도과를 통해 이루어집니다.
- 자료제출의약품의 경우 약효동등성과에서 생동성시험방법의 적절성을 검토하고 분류번호에 따라 해당과에서 생동성시험 실시를 위한 추가자료 필요 여부(비임상시험, 안정성시험, 구강붕해정의 경우 구강내 흡수 여부 등), 대조약 선정 타당성, 투여용량 및 투여횟수 타당성을 검토하게 됩니다.

Q45. 추가시험의 변경승인 대상 여부

「의약품동등성시험기준」 제16조(추가시험) 제4호에 따르면 추가시험 실시 여부를 시험계획서에 명기하도록 되어 있습니다. 시험계획서의 최초 승인 당시에는 추가시험 실시 여부를 명기하지 않았으나, 추후 IRB 심사를 통해 추가시험 실시를 계획서에 추가할 수 있는지, 아니면 식약처의 변경승인 대상인지요?

- 추가시험의 실시여부는 반드시 생동성시험 계획서에 명기하여야 합니다. 추가시험을 계획서에 추가하고자 하는 경우는 식약처의 생동성시험계획서 변경승인 대상입니다.

관련규정 : 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 (총리령) 제25조제2항제22호

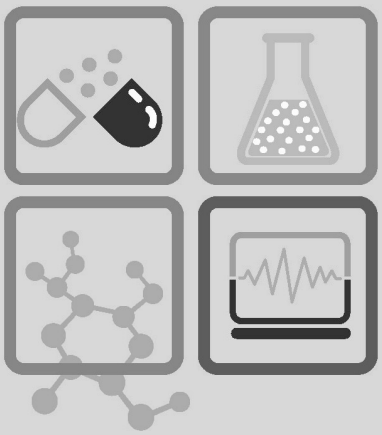
Q46. 3자 계약 시 기관별 작성 가능 여부

시험의뢰자와 분석기관 및 의료기관이 3자 계약을 체결할 때에, 각 기관에서 생동성시험계획서 및 생동성시험결과보고서를 별도로 작성하는 것이 가능한가요?

- 기관별 자료를 별도로 작성하는 것이 가능합니다. 다만, 시험의뢰자가 최종시험계획서 및 결과보고서를 작성 및 확인하셔야 합니다.

제 V

생물학적동등성시험 실시 등



Ⅴ 생물학적동등성시험 실시 등

Q47. 생동성시험 평가변수

임상 1상으로 속방정 1일 3회 투여와 서방정 1일 1회 투여가 생물학적으로 동등함을 입증하는 자료를 제출하고자 합니다. 이 경우 동등성 평가항목으로 Cmax와 AUC 둘 다 설정하여야 하는지요?

- 속방성제제와 서방성제제간 생물학적동등성으로 입증하고자 하는 경우 「의약품동등성시험기준」 제17조(평가)를 준용하여 Cmax와 AUC를 모두 평가합니다.

Q48. 생동성시험의 교차시험 이외의 디자인 적용가능 여부

반감기가 20일 이상인 성분과 같이 2×2 교차시험이 어려울 경우 다른 시험디자인의 생동성시험을 적용하고자 합니다. 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제14조에 따르면 2×2 교차시험 외 다른 시험디자인의 경우, 시험의 타당성 있는 근거를 제시하여야 한다고 되어 있는데 어떤 근거를 제시하면 교차시험 뿐 아니라 평행시험도 가능한가요?

- 생동성시험 디자인은 무작위 배열한 후 2×2 교차시험으로 공복상태에서 시험약과 대조약을 동일 투약함이 원칙이나, 72시간 이상의 장기간 채혈이 필요한 경우 시험대상자의 윤리적 측면을 고려하여 평행시험도 가능합니다.
- 다만, 교차시험이 아닌 시험디자인(예; 평행설계 디자인)으로 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 합니다.

관련규정 : 「의약품동등성시험기준」 (식약처고시) 제14조

Q49. 생동성시험의 예비시험 종료보고 여부

생동성시험의 예비시험을 실시하고자 하는 경우에도 생동성시험 종료보고를 해야 하나요?

예비시험의 경우도 시험을 종료한 날부터 20일 이내에 생동성시험 종료보고를 실시하셔야 합니다.

관련규정 : 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 (총리령) 별지 제34호 서식

Q50. 속방성 · 서방성 복합제의 식전·식후 생동성시험

유효성분 A, B를 함유하는 복합제가 성분 A는 속방성이고, 성분 B는 서방성으로 개발된 경우, 두 가지 성분 A, B 모두 식전·식후 생동성시험을 실시해야 하나요?

두 성분 중 한 성분은 속방성으로, 다른 한 성분은 서방성으로 개발된 제형인 경우 속방성인 A성분은 식전시험을 실시하고, 서방성인 B성분은 식전 및 식후 시험을 실시하여야 합니다. 다만, A성분 단일제의 생동성시험이 식후시험 대상 성분인 경우 식후시험을 실시하시면 됩니다.

Q51. 의약품동등성시험기준 제17조제2항에 따른 서방성제제의 동등성 판정

서방성 제제 함유 복합제(IR+ER) 생동성시험 결과를 의약품동등성시험기준 제17조2항에 따라 비교용출시험결과로 판정 시, IR(Immediate release, 속방성) 성분은 일반제제의 동등성판정을 하고, ER(Extended release, 서방성) 성분만 서방성제제의 판정기준을 적용하는 것인가요? IR, ER 성분 모두 서방성제제의 동등성판정기준을 적용하는 것인가요?

비교용출시험 결과로 나타난 용출 양상에 따라 속방성 성분은 속방성 제제의 판정기준을, 서방성 성분은 서방성 제제의 판정기준을 적용합니다.

Q52. 서방성 경피흡수제 생동성시험 시 식전·식후 진행 여부

서방성 경피흡수제 개발 시에도 생동성시험 진행 시 식전 및 식후로 모두 진행하여야 되는지요?

- 서방성 경피흡수제는 식전 및 식후 생동 모두를 할 필요는 없습니다.
- 제제의 특성을 고려하여 식전 또는 식후 생동성시험을 진행하시면 됩니다.

Q53. 식후 생동성시험에서 식사시간의 조절 가능 여부

서방성제제의 식후 시험에서 “최소 10시간 이상 공복상태에서 동일한 고지방 식사 20분 이내 섭취, 식사 시작 후 30분 이내 투약”이 원칙임을 알고 있는데, 이를 임의로 조정하여 적용해도 되는지요?

- 필요한 경우 조정이 가능하나, 그 타당성에 대한 자료를 생동계획서에 포함시켜 제출하시기 바랍니다.

관련규정 : 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제14조, 제15조
관련지침 : 생체이용률에 미치는 음식물 영향 및 식후 생물학적동등성시험 가이드라인(2005)

Q54. 세포독성 항암제 생동성시험 시 시험대상자

세포독성을 가진 항암제를 신규로 제네릭의약품 개발하고자 합니다. 해당성분은 현재 의동확보 고시목록에 있는 성분이므로 국내 기 허가품목과 동일하게 개발하는 경우 생동성시험자료가 요구되는데, 이 경우 건강한 사람을 대상으로 해도 되나요?

- 세포독성 함암제의 생동성시험의 경우 건강한 사람을 대상으로 하는 시험을 권장하지 않습니다.
- 항악성 종양제 등 시험대상자의 윤리적 문제 또는 안전에 문제가 있는 경우는 환자로 시험대상을 선정합니다.

관련규정 : 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제9조

Q55. 이매티닙제제 생동성시험 시 시험대상자

이매티닙의 생동성시험은 건강한 시험대상자를 모집해서 실시해야 하는지요?

- 그렇습니다.
- 참고로, "온라인의약도서관(http://drug.mfds.go.kr) 제네릭의약품 정보"에서 「성분별 생동성시험을 위한 권고사항」을 참고하시기 바랍니다.

Q56. 항암제 생동성시험의 시험대상자 관리

일반적으로 생동성시험은 모든 시험대상자를 동시에 투약 · 관리하는데 항암제의 경우에는 어떻게 해야 합니까?

- 항암제 중 시험대상을 환자로 하는 생동성시험의 경우에는 시험대상자 안전과 윤리적인 측면을 고려하여 개별적인 투약 · 관리로 교차시험을 실시하는 것이 가능합니다. 다만, 시험의 일관성이 이루어질 수 있도록 세심한 관리가 필요합니다.
- 그러나 항암제 중 시험대상을 건강한 성인 지원자로 하는 생동시험에서는 시험대상자를 동시 투약 · 관리로 교차시험을 실시하는 것을 원칙으로 합니다.

Q57. 생동성시험 시험대상자의 나이 기준 시점

생동성시험 기준에 따르면 만 19세~55세의 시험대상자를 선정하도록 되어 있는데, 만 19 세의 기준 시점은 언제입니까?

- 지원신청 당시의 만 나이를 기준으로 합니다.

Q58. 예비시험대상자의 시험 참여 시점

예비시험대상자는 숙박 이후 시점에도 시험에 참여할 수 있나요?

- 참여할 수 있습니다.
- 예비시험대상자는 최소한 시험대상자의 무작위 배정 완료 직전까지는 대기할 수 있어야 합니다. 다만, 기관의 표준작업지침서(SOP)에 따라 이에 대한 내용을 포함시켜 관리하시기 바랍니다.

Q59. 동의 철회한 시험대상자의 데이터 수집

중도탈락하더라도 검체를 모두 분석할 것을 권고하는 이유가 무엇인지요?
만약 저희 기관에서 식약처의 권고에도 불구하고 국외 규제기관(MHRA) 가이드라인에 따라 동의 철회한 시험대상자에 대해 더이상 데이터를 수집하지 않는다는 SOP를 마련한다면, 중도탈락자의 검체분석을 하지 않을 수 있나요?

- 중도탈락 시험대상자의 검체 분석은 이상반응에 따른 중도탈락일 경우, 검체 분석 결과와 이상반응과의 상관관계 등을 평가하여 시험대상자 안전관리에 참고토록 권고한 것입니다.
- 중도탈락자가 동의를 철회한 경우, 시험대상자 동의서 또는 시험대상자 설명서에 “동의를 철회한 경우 검체 분석은 하지 않는다”는 내용이 명시되어 있으면 검체 분석을 수행하지 않으셔도 됩니다. 이 때, 동의 철회 과정에 대한 SOP를 마련하시기 바랍니다.

Q60. 생동성 시험대상자의 시험참여 여부 조회

생동성시험에 참여하는 시험대상자들이 이전 시험참여 여부에 대해 정확하지 않은 정보를 제공하는 경우가 있습니다. 이에 지원자의 시험참여 여부 조회 프로그램을 제공하는 것에 대해 어떻게 생각하십니까?

- 현재 약효동등성과에서는 시험기관이 시험실시 최소 2주일 전까지 시험대상자의 투약, 채혈 및 검체 분석과 관련된 세부 일정을 제출하면 해당 지원자가 당해 시험 실시 전 3개월 이내에 생동성시험 또는 기타 임상시험에 참여한 경험 여부를 확인해드리는 서비스를 제공하고 있습니다.
- 그러나, 해당정보는 개인정보보호법에 의해 다른 곳에 공개하지 않고 있으며, 또한 조회프로그램 등의 제공 계획도 없습니다.

Q61. 시험약과 대조약의 유효기간 차이가 클 경우

시험약과 대조약의 유효기간이 서로 차이가 많이 날 경우에도 생동성시험용 의약품으로 사용 가능한가요?

- 가능합니다.
- 투약 당시의 시점에서 시험약과 대조약이 유효기간을 초과하지 않은 의약품이라면 생동성시험용의약품으로 선정하여 사용가능합니다.

Q62. 생동성시험 대조약의 생산 규모

고함량제제의 생동입증품목을 보유하고 있으며, 저함량제제의 품목허가를 신청하고자 합니다. 그런데 대조약(자사 고함량)이 생산중단일 경우, 최소한으로 제품을 생산하여 시험약과 동등성시험을 진행하는 것이 가능한지요? 또한 고함량제제에 대한 공정 밸리데이션을 진행해야 하는지요?

- 자사 고함량제제를 생동성시험용 대조약으로 사용하고자 할 경우 실생산 규모로 제조하여실시하시기 바랍니다. 만약, 고함량제제의 실생산 규모의 생산이 불가능할 경우 저함량제제는 공고대조약과 생동성시험을 실시하여야 합니다.
- 대조약을 기 생산하던 품목과 관련된 작업실, 기계설비(설비 설치위치 포함), 원·자재(포장용기 포함). 제조공정(공정변수 포함)의 변경이 없으며, 의약품 품질에 영향을 미칠 수 있는 제조환경의 변경(공기조화장치, 제조용수장치 등 중요 변경)이 없는 경우라면, 공정 재밸리데이션을 실시 없이 생산을 재개하셔도 됩니다.
- 참고로, 이미 밸리데이션이 완료된 제조공정에 대하여 공정이 계속적으로 유효한지에 대해서는 제품별 특성에 따라 정기적으로 밸리데이션을 실시하여야 합니다.

관련규정 : 「의약품 등 밸리데이션 실시에 관한 규정」 제4조제2항제4호나목

Q63. 생동성시험 시험약의 보관 및 폐기

생동성시험에 사용한 대조약 및 시험약의 보관 시 생동성시험 재현분량을 시험의뢰자 및 시험기관 양측에서 모두 보관해야 하는지요? 보관기간인 3년이 지나지 않았더라도 유효기간이 경과한 의약품의 경우 폐기가 가능한가요?

- 시험의뢰자 및 시험기관 모두 생동성시험을 재현할 수 있는 분량을 품목허가(신고)일(품목허가증상 기재일)로부터 3년까지 보관해야 하며, 유효기간이 경과하였어도 보관하셔야 합니다.
- 관련규정 : 「생물학적동등성시험 관리기준」(식약처고시) 제16조, 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제31조제10호

Q64. 생동성 시험약 보관

생동성시험에 사용한 시험약은 어디에서 보관하여야 합니까?

- 생동성시험에 사용한 제제와 동일 제조번호의 시험약과 대조약은 시험의뢰자와 의료기관에서 각각 보관하여야 합니다.
- 관련규정 : 「생물학적동등성시험 관리기준」(식약처고시) 제16조제1항 및 「의약품등 안전에 관한 규칙」(총리령) 제31조제10호

Q65. 생동성시험 완료 후 포장의무

생동성시험을 진행할 시험약을 생산 시 전 제조단위를 1차 포장까지 반드시 하여 보관하여야 하는지, 아니면 일부 시험에 사용할 양만 포장하고 나머지는 생동성시험 종료 후 폐기 예정이기 때문에 벌크 상태로 보관해도 되는지요?

- 생물학적동등성시험용 의약품은 전 제조단위를 1차 포장까지 하여 보관하셔야 합니다. 다만, 폐기품목인 경우 생동성시험을 재현할 수 있는 분량에 한하여 1차 포장까지 하여 보관하셔야 합니다.
- 참고로, 생물학적동등성시험용 의약품은 최종완제품으로 제조·허가되어 시판될 때와 동일한 조건으로 제조하셔야 하며, 「의약품제조 및 품질관리 기준」에 적합하여야 합니다.
- 관련규정 : 「생물학적동등성시험 관리기준」(식약처고시) 제16조, 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) [별표 1]

Q66. 포장되지 않은 상태의 시험약 사용가능 여부

생동성시험으로 허가 받은 고함량제제를 근거로 저함량제제는 비교용출시험으로 동등성을 입증하여 품목허가를 받고자 합니다. 이 때, 시험약(저함량제제)을 1차 포장 바로 전 단계인 코팅공정 완료 후 이 포장되지 않은 상태의 검체로 비교용출시험을 진행하여도 되는지요?

- 비교용출시험이 가능합니다.
- 시험약이 의약품동등성시험기준에 적합하고 제조공정 중 포장공정만을 제외한 반제품에 대해서는 동 규정에서 정한 적합한 완제품과 동일하게 간주할 수 있기 때문입니다.

Q67. 생동성시험 수입의약품의 품질관리시험

생동성시험에 사용되는 시험약이 완제 수입품인 경우에도 품질관리시험을 한국에서 실시하여야 합니까?

- 시험약이 완제 수입품이라도 국내에서 품질관리시험을 수행하고 그 시험성적서를 제출하셔야 합니다.

Q68. 생동성시험 의약품의 수입 조건

생동성시험을 위해 의약품을 수입할 경우에도 수입의약품 제조 및 판매증명서를 제출해야 하는지요?

- 생동성시험용 의약품을 수입할 경우, 수입의약품 제조 및 판매증명서를 제출하지 않으셔도 됩니다.
- 생동성시험용 의약품은 연구시험용 의약품에 해당하므로 생동성시험계획 승인서를 근거로 수입요건확인 면제대상에 해당되기 때문입니다.

관련규정 : 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제57조제2호, 「수입요건확인 면제대상 물품 중 의약품등의 추천요령」(식약처고시) 제2조제4호

Q69. 생동성시험 공동 진행 참여사의 참여 시기

생동성시험 계획서 제출에는 참여업체로 포함되어 있지 않았으나 최종 결과보고서를 식약처에 제출하기 이전에 후발 공동 참여 업체로서 참여하여 공동으로 결과보고서 제출 및 품목허가가 가능한지요?

가능합니다. 또한 수탁사 품목의 생동인정 및 허가 이후에는 위·수탁 관계를 통한 위탁사의 품목 허가도 가능합니다.

Q70. 시험의뢰자의 역할

생동성시험에서 시험의뢰자의 역할은 무엇입니까?

생물학적동등성시험에서 시험의뢰자의 역할은 다음과 같습니다.

- 분석기관, 의료기관의 장과 각각 문서로 계약을 체결하고, 생동성시험 (변경) 계획서의 변경이력관리를 철저히 수행하여야 하며, 생동성시험 진행과정이 생동성시험 (변경)계획서, 표준작업지침서 및 관련규정에 따라 이루어졌는지 점검하고, 그 결과를 문서화하여야 합니다.
- 적합한 시험약과 대조약을 시험기관에 적시에 공급하여야 하며, 시험기관으로의 공급, 시험기관의 인수, 시험기관으로부터의 반납 및 폐기에 관한 기록을 유지하여야 합니다.
- 생동성시험 실시 중에 중대한 약물유해반응이 발생한 경우, 기간 내에 식약처장에게 신속히 보고해야 합니다.
- 시험대상자에 대한 생동성시험을 마친 날부터 20일 이내에 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 별지 제34호서식의 생물학적 동등성시험 종료 보고서(전자문서로 된 보고서를 포함한다)를 작성하여 식약처장에게 제출하여야 합니다.

관련규정 : 「의약품동등성시험기준」 (식약처고시) 제2조제3호 및 제4조, 「생물학적동등성시험 관리기준」 (식약처고시) 제3조제5항

Q71. 생동성시험 운영책임자, 시험책임자 겸임 가능 여부

생물학적동등성시험 운영책임자가 시험책임자를 겸임할 수 있나요?

생물학적동등성시험 운영책임자는 신뢰성보증 업무를 수행하므로 시험책임자를 겸할 수 없습니다.

Q72. 생동성시험 시 실시하는 비교용출시험의 방법

생동성시험 시 제출하는 비교용출시험에 있어서 기준및시험방법에 용출시험조건이 있을 경우 「의약품동등성시험기준」(식약처고시)의 4가지 조건대로 비교용출을 하지 않아도 되나요?

가능합니다. 다만, 「의약품동등성시험기준」 제17조제2항에 따른 판정기준을 적용하고자 하는 경우에는 동 기준에 따른 4가지 조건의 비교용출시험을 실시하셔야 합니다.

Q73. 생동성시험 시 실시하는 비교용출시험결과의 해석

비교용출시험 결과가 부적합으로 나왔을지라도 생동성시험을 실시하여 결과가 동등으로 나온다면 생물학적으로 동등한 것으로 판정되는지요?

그렇습니다. 다만, 비교용출시험 결과가 동등하지 않음에도 불구하고 생동성시험을 진행하는 경우에는 시험의뢰자 및 생동성시험기관에서 그 타당성을 충분히 검토하시기 바랍니다.

Q74. 생동성시험 시 비교용출시험 실시 시기

「의약품동등성시험기준」 제17조제2항에 해당하는 품목인 경우 비교용출시험은 생동성시험을 실시하기 전에 수행되어야 합니까?

비교용출시험의 실시 시기는 별도로 정하고 있지는 않습니다. 다만, 비교용출시험은 생동성 시험결과를 사전에 예측하기 위한 예비시험의 일환으로 비교용출시험을 실시하므로 생동성시험 이전에 완료되는 것이 바람직합니다.

Q75. 특정 pH에서 주성분이 분해되는 경우 의동기준 제17조제2항 적용 가능 여부

「의약품동등성시험기준」 제17조제2항의 경우 '의약품동등성시험기준에 따라 비교용출시험을 실시할 때 규정된 모든 조건하에서 동등한 경우'라고 되어 있습니다. 분석하고자 하는 성분이 특정 pH에서 분해가 되어 정량이 불가능합니다. 이 경우에 근거자료(논문 확보)와 그 외의 시험결과를 제출하면 상기 기준을 적용할 수 있는지요?

- 일부 시험액 조건에서 분해로 인해 결과 분석이 불가능한 경우에는 「의약품동등성시험기준」 제17조제2항을 적용할 수 없습니다.
- 이는 「의약품동등성시험기준」 제17조제2항에 따른 동등성 판정을 적용받기 위해서는 「의약품동등성시험기준」 (식약처고시)의 모든 조건에서 용출시험이 가능하여야 하며, 그에 대한 동등성 입증이 필요합니다.

Q76. 주성분 제조원이 2개인 품목의 생동성시험

품목 허가(신고)를 위한 생동성시험 진행시 주성분 제조원을 2개 이상으로 하고자 합니다. 이 경우 제조원 간의 비교용출시험자료를 생물학적동등성시험 계획서 검토단계에서 제출해야 하는지요? 아니면 품목 허가(신고) 신청 시 제출해야 하는지요?

- 생물학적동등성시험 대상품목의 주성분 제조원이 2개인 경우, 제조원간 비교용출시험자료(시험 기초자료 포함)는 품목 허가(신고) 신청시 생물학적동등성 시험결과보고서와 함께 제출하시면 됩니다.

Q77. 생체시료 분석법 밸리데이션 회수율 기준

생체시료 분석법 검증 시 회수율의 기준이 있는지요?

- 회수율의 허용한계는 없습니다. 회수율이 100%가 될 필요는 없지만, 일정하고 정밀하고 재현성이 있어야 합니다. 다만, RSD(상대표준편차)의 기준은 15% 이하가 바람직합니다.

관련지침 : 생체시료분석법 밸리데이션 해설서 (2010)

Q78. 생체시료 분석 시 희석 밸리데이션

분석결과 값이 검량선 최고농도 이상의 값을 나타낼 때 희석밸리데이션 실시 후 시료를 희석하여 농도를 구하고 있습니다. 이때 초기 외삽값과 희석하여 구한 농도 값의 차이가 있을 경우, 보완인 사례가 있는데 사유는 무엇입니까?

- 검량선을 외삽하여 산출한 값과 희석하여 분석한 값의 차이를 이유로 보완을 요구하지는 않습니다.
- 다만, 초기에 외삽 시에는 최고 정량한계를 크게 상회하였던 농도값이 희석 후에는 최고 정량한계 미만으로 농도값의 차이를 보이는 경우 등 전반적으로 분석의 정확성이 확보되지 않았다고 판단될 때 보완을 요청하고 있습니다.

관련지침 : 생체시료분석법 밸리데이션 해설서 (2010)

Q79. 시험기초자료 제출여부

생물학적동등성시험 결과보고서 제출 시 모든 시험기초자료(raw data)를 첨부하여야 하는지요?

- 생동성시험 결과보고서 제출 시 반드시 첨부하여야 하는 시험기초자료(raw data)는 분석방법 밸리데이션 자료, 시험대상자별 각 채혈시간의 혈중약물농도 수치 등 분석실측치 및 로그변환치와 관련된 자료입니다.

관련규정 : 「의약품동등성시험기준」 (식약처고시) 제18조

Q80. 생동시험 대조약의 품질관리시험성적서

생동성시험결과보고서 제출 시 대조약의 품질관리시험성적서를 제출해야 하나요?

- 생동성시험결과보고서 제출 시 시험약은 전항목의 품질관리시험성적서를 제출하고, 대조약의 경우 함량시험자료만 제출하시면 됩니다.

Q81. 생동성시험 대사체 분석 가능 여부

A라는 성분에 대한 생동성시험을 실시하고자 하는데, A는 prodrug으로 혈중에서 검출하기 어려우며 A로 분석한 문헌 또한 없고 모두 A의 활성대사체로 분석한 문헌만 있습니다. 생동성시험 시 반드시 모체(parent drug)를 측정해야 하는지 아니면 활성대사체를 측정할 수 있는지요?

생동성시험 분석대상은 유효성분 또는 이들과 비례관계가 인정된 활성대사체이므로 유효성분 분석이 불가능하거나 의미가 없다고 판단되는 경우 근거자료(문헌, 기초시험자료 등)를 첨부하여 활성대사체를 대상으로 분석할 수 있습니다.

관련규정 : 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제15조제2항제5호

Q82. 복합제 생동시험 시료의 재분석 시 결과 채택

A, B 두 성분을 함유하고 있는 복합제의 생동성 시험 시, 두 가지 성분을 동시분석한 결과, A성분은 정량범위 내에 포함되지만 B성분은 정량범위에서 벗어나 검체를 희석하여 재분석을 하는 경우에 A성분은 1차 분석 결과의 채택이 가능한가요? 아니면 모두 재분석결과를 채택해야 하는가요?

성분 A의 결과값은 재분석 사유에 해당하지 않는 적합한 결과값이므로, 초회분석값을 채택하시기 바랍니다.

Q83. 복합제 생동시험 시료의 재분석 시 QC시료

A, B 두 성분을 함유하고 있는 복합제의 생동성 시험 시, 두 가지 성분을 동시 분석한 결과, A성분은 QC 시료가 적합하고 B성분은 QC 시료가 부적합한 경우에 A 성분의 결과는 사용이 가능한가요? 두 성분 모두 시험결과 적용이 불가능한가요?

성분 A의 결과값은 재분석 사유에 해당하지 않는 적합한 결과값이므로, 초회분석값을 채택하시기 바랍니다.

Q84. 재생동성시험 실시 가능 여부

생동성시험 결과 동등성을 입증하지 못했을 경우, 재생동성시험을 실시하는 것이 가능한지요?

- 생동성시험결과 동등성을 입증하지 못하였을 경우, 원칙적으로 단순 반복적으로 생동성시험을 실시하는 것은 인정하고 있지 않습니다. 다만, 타당한 사유가 있는 경우, 재생동성시험을 실시할 수 있습니다. 타당한 사유는 다음과 같습니다.
  1. 시험디자인 변경 : 시험대상자수, 채혈포인트, 대조약, 이상치(Outlier) 발생으로 인한 디자인 변경 등
  2. 제제개선 : 처방변경 등

Q85. 복합제 중 한 성분만 채혈 완료 시 통계 반영 여부

복합제 중 한 성분은 채혈을 완료하고 나머지 성분은 채혈 중 탈락한 경우 통계분석에 해당 시험대상자를 포함해야 하는지요?

- 채혈을 완료한 성분에 대해서는 중도탈락으로 보기 어려우므로 통계처리에 포함시켜야 합니다.
- 채혈이 완료되지 않은 성분에 대해서는 중도탈락 처리하고 통계에 반영하지 않습니다.

Q86. 생동성시험 시 의약품 투여

생동성시험 시 의약품 투여(주사제를 포함한 의약품 투여)를 반드시 관리약사가 해야 하는지요?

- 의약품 투여(주사제 포함)를 반드시 관리약사가 할 필요는 없습니다.
- 생동성시험에서 관리약사는 생동시험 의약품의 인수, 재고관리, 시험대상자별 투약 및 반납 등의 업무를 수행합니다. 또한 의약품의 투여일자, 수량, 제조번호 또는 일련번호, 사용기간 등이 기재된 관련 기록을 유지 및 관리해야 합니다.

관련규정 : 「생물학적동등성시험 관리기준」(식약처고시) 제11조제4항

Q87. 생동성시험 시 다른 병원 공간 사용

생동성시험 수행 시 시험대상자 관리 공간 부족으로 센터 이외의 다른 병원 공간이 이용가능한지요?

- 타기관의 공간 사용은 다기관 생동성시험에 해당되므로 식약처 승인 후 가능합니다.
- 공간 부족으로 동일병원 내 다른 공간을 사용할 경우, 지정기관으로 승인받은 장소 내에서만 시험이 가능합니다.

Q88. 생동성시험의약품의 온도관리

의약품을 투약하는 중에도 온도관리를 해야 하나요?

- 투약하는 동안 온도관리를 할 필요는 없습니다.
- 다만, 안정성에 영향을 미치지 않도록 투약 중에도 주의하여 관리하시기 바랍니다.

Q89. 의료기관의 신뢰성보증 점검범위

의료기관의 신뢰성보증 점검 범위에, 통계 등 전문적 지식에 관한 사항이 포함되나요?

- 통계 등 전문적 지식에 관한 사항은 신뢰성보증업무에 포함되지 않습니다.
- 신뢰성보증업무에는 관련 고시 준수를 위해 필요한 사항이 시험계획서, 표준작업지침서 등에 포함되어 있는지, 시험담당자들이 시험계획서와 표준작업지침서를 준수하고 있는지, 방법, 절차, 관찰 결과가 정확하고 완전하게 서술되고 있는지, 결과가 시험기초 자료를 정확하고 완전하게 반영하는지를 확인하는 업무가 포함됩니다.

관련규정 : 「생물학적동등성시험 관리기준」(식약처고시) 제9조

Q90. 생동성시험과 임상시험의 표준작업지침 관리

생동시험 및 임상시험 표준작업지침(SOP)을 별도로 작성해야 하나요? 생동시험과 임상시험 규정의 차이가 있는데 적절한 관리법은 무엇인가요?

생물학적동등성시험 및 임상시험은 해당 규정에 따라 기관에서 자율적으로 관리하실 수 있습니다. 다만, 각각 별도로 작성하는 대신, 하나의 표준작업지침서(SOP)로 관리할 경우, 해당 SOP는 관련규정(생동성시험관리기준, 임상시험관리기준)을 모두 포함하고 있어야 합니다.

Q91. 고변동성 약물의 생동성시험 계획 변경

복교차시험 결과 대조약 Cmax의 시험대상자 개체 내 변동계수가 30% 이상인 의약품(이하 고변동성 약물)에 대한 2x2교차시험을 2x3 교차시험으로 생동성시험계획서를 변경하고자 할 때 식약처 승인 없이 IRB 심사만으로 변경이 가능합니까?

불가능합니다. 반드시 식약처의 변경승인을 받으셔야 합니다.

Q92. 고변동성 약물의 생동성시험 판정기준 적용

고변동성 약물에 대한 동등성 판정기준 확대적용 방안이 의약품동등성시험기준에 반영될 예정인데,

1. 생물학적동등성시험 및 비교임상시험(생동디자인) 모두 동 기준 적용이 가능합니까?
2. 2개 성분(A, B)의 복합제의 생동성시험을 실시하고자 할 때, A성분만 고변동성 약물이고 B성분은 일반 약물인 경우에 생동성시험 판정기준은 어떻게 적용해야 합니까?

생물학적동등성시험 및 비교임상시험(생동디자인) 모두 적용 가능합니다.

A성분에만 고변동성 약물의 판정기준(안)이 적용 가능하고, B성분은 일반 약물의 판정기준이 적용됩니다.

※ 참고 : 고변동성 약물의 판정기준(안)

개체내 변동계수(%)	90% 신뢰구간(%)
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

Q93. 고변동성 약물의 생동성시험 시 평행(parallel)디자인 가능 여부

감기가 매우 긴 고변동성 약물이라고 추정되는 경우 생동성시험을 평행(parallel) 디자인으로 고변동성 약물임을 입증할 수 있습니까?

- 교차디자인이 아닌 평행(parallel)디자인으로는 고변동성을 입증할 수 없습니다.

Q94. 고변동성 약물 입증 방법 및 일반 생동성시험 판정기준 적용 가능 여부

1. Cmax의 판정기준(90% 신뢰구간) 범위를 확대 적용하기 위한 고변동성 약물 입증 방법으로 2×2 방법이 가능합니까?
2. 고변동성 약물임이 입증된 약물임에도 불구하고, 2X2 시험디자인으로 일반 생동성시험 기준(80~125%)을 적용할 수 있습니까?

- 2x2 디자인으로 고변동성약물 입증은 불가능합니다. 그 이유는, 고변동성은 동일 시험대상자 군에 대조약을 반복투여하여 개체내 변동계수로서 입증되어야 하기 때문입니다.
- 고변동성 약물임이 입증된 경우에도 2X2 시험디자인으로 일반 생동성시험 기준(80~125%)을 적용할 수 있습니다.

Q95. 고변동성 성분 목록 공개

1. 고변동성 성분 목록을 공개하실 계획이 있습니까?
2. 동일한 대조약을 사용하더라도, 개별 생동성시험마다 개체내 변동계수를 구해야 합니까?

- 고변동성 성분 목록을 공개할 계획은 없습니다. 고변동성 성분이라 하더라도, 품목마다 검토합니다.
- 동일한 대조약 사용 시에도 개별 생동성시험마다 개체내 변동계수를 구해야 합니다. 개별 생동성시험을 통하여 개체내 변동계수를 구하고, 산출된 변동계수에 따라 생동성시험 판정기준이 정해지기 때문입니다.

Q96. 여러 품목을 연속으로 분석하는 경우의 ISR 면제 가능 여부

생체시료 분석법 밸리데이션 후 동일 성분을 함유한 여러 품목을 연속으로 분석하는 경우, 최초 분석 품목에 대한 검체검증 분석 결과가 적합하다면 이후 품목들은 검체검증 분석이 면제 가능한가요?

검체검증 분석은 성분과 상관없이 모든 품목마다 수행해야 하는 밸리데이션 항목이므로 원칙적으로는 품목마다 그 결과를 제출하여야 합니다. 다만, 동일 성분을 함유한 여러 품목에 대해 동일한 전처리와 분석법으로 연속 분석한 경우, 최초 분석 품목에 대한 검체검증 분석 결과가 적합하다면 이후 품목들은 면제 가능합니다.

관련지침 : 검체검증 분석 가이드라인(Guideline for the Incurred Sample Reanalysis) (2013.3.)

Q97. 복합제의 ISR 수행 여부

복합제의 유효성분들을 동시 분석한 경우, 성분마다 '검체검증 분석'을 수행해야 하나요?

복합제의 유효성분들을 동시 분석하더라도 각 성분마다 검체검증 분석을 수행해야 합니다. 그 이유는 각 성분마다 혈중 약물 농도의 변화 양상이 다르고 성분마다 생동성 여부를 판정해야 하기 때문입니다.

관련지침 : 검체검증 분석 가이드라인(Guideline for the Incurred Sample Reanalysis) (2013.3.)

Q98. ISR 분석시점

'검체검증 분석'은 검체 분석 도중 실시 가능합니까? 아니면 검체 분석이 모두 종료된 후 실시해야 합니까?

'검체검증 분석'은 검체 분석이 모두 종료된 후 실시되어야 하며 검체의 안정성이 확보된 기간 내에 최초 분석과 서로 다른 날, 서로 다른 배치에서 분석해야 합니다.

관련지침 : 검체검증 분석 가이드라인(Guideline for the Incurred Sample Reanalysis) (2013.3.)

Q99. ISR 검체 선정

검체 선정 시 모든 시험대상자의 최고혈중농도(Cmax) 및 소실기 부근을 모두 포함해야 합니까? 아니면 Cmax 또는 소실기 중 어느 한 쪽에 치우쳐 선정해도 무관합니까?
Cmax 및 소실기를 모두 포함해야 한다면, 전체 검체 수가 1,000개 이하인 시험의 경우, Cmax에서도 10%, 소실기에서도 10%에 해당하는 수를 선정하여 검체검증 분석을 실시하여야 합니까?

- 검체검증 분석 대상 검체는 각 시험대상자의 최고혈중농도(Cmax) 및 소실기 부근에서 무작위 추출법에 의해 선정해야 합니다. 또한, Cmax 또는 소실기 중 어느 한 시점에 치우쳐 선정할 수 없으며 되도록 많은 시험대상자의 검체가 포함되도록 선정하시기 바랍니다.
- 분석 대상 검체 수 결정 시 Cmax 및 소실기 검체 각각에 대해 기준을 적용하는 것이 아닙니다. 해당 시험의 전체 검체 수에 따라 검체검증 분석 대상 검체 수를 결정하고 그 숫자만큼 Cmax 및 소실기 부근을 모두 포함하여 무작위로 검체를 추출하는 것입니다.

관련지침 : 검체검증 분석 가이드라인(Guideline for the Incurred Sample Reanalysis) (2013.3.)

Q100. ISR 검체 선정 시 무작위 추출 및 중도탈락한 시험대상자 포함 여부

1. '검체검증 분석' 대상 검체 선정 시, 시험기관의 표준작업지침서에 검체 선정 기준(예: Cmax 및 검량선의 최저정량한계 3배 이상인 검체 3개)을 마련하고 그에 따라 시험한다면 무작위 추출하지 않아도 되나요?
2. '검체검증 분석' 대상 검체 선정 시, 중도탈락한 시험대상자의 검체도 포함해야 하나요?

- '검체검증 분석' 대상 검체는 무작위 추출 방법으로 선정되어야 합니다. 시험기관의 표준작업지침서에 무작위 추출 대상 선정 기준을 마련할 수는 있으나 최종 대상 검체는 무작위 추출 방법으로 선정해야 합니다.
- 중도탈락한 시험대상자의 검체를 분석하였다면 '검체검증 분석' 대상 검체 선정 시 포함해야 합니다.

관련지침 : 검체검증 분석 가이드라인(Guideline for the Incurred Sample Reanalysis) (2013.3.)

Q101. ISR 시 보관검체의 선택 기준

한 검체가 두 개의 vial로 분주된 경우 검체검증 분석 수행 시 최초 분석에 사용한 vial을 사용해야 하나요? 아니면 새 vial(한 번도 녹이지 않은 vial)을 사용해야 하나요? 만약 최초 분석에 사용한 vial을 사용했을 경우, 검증된 냉·해동 안정성의 횟수 및 장기안정성 기간을 초과하게 된다면 추후 안정성을 재확인해야 하나요?

검체검증 분석 시, vial 선택 기준은 없으나 선택한 vial에 대해 최초 분석(재분석이 있는 경우 이를 포함), 검체검증 분석 등 모든 시험 과정을 포함하여 검증된 냉·해동 안정성의 횟수 및 장기안정성 기간 이내로 사용하시기 바랍니다.

관련지침 : 검체검증 분석 가이드라인(Guideline for the Incurred Sample Reanalysis) (2013.3.)

Q102. ISR 검체선정 시 풀링(Pooled) 가능 여부

한 검체가 여러 개의 vial로 분주된 경우 '검체검증 분석' 수행 시 풀링(Pooled)해도 되나요?

'검체검증 분석' 시 개별 분주 검체를 사용해야 하며 분주된 검체는 다시 혼합하지 않아야 합니다.

관련지침 : 검체검증 분석 가이드라인(Guideline for the Incurred Sample Reanalysis) (2013.3.)

Q103. ISR 시 희석배수 변경 가능 여부

희석 분석한 검체에 대해 '검체검증 분석'을 수행하는 경우, 희석 배수는 달라져도 되나요?

희석 분석한 검체의 경우, 동일한 희석 배수로 '검체검증 분석'을 수행해야 합니다.

관련지침 : 검체검증 분석 가이드라인(Guideline for the Incurred Sample Reanalysis) (2013.3.)

Q104. ISR 판정기준 근거

모든 검체검증 분석 판정 시 '최소 67%(2/3)는 두 값의 차이가 평균의 20% 이내'인 경우 적합인데 20%의 설정 근거는 무엇입니까?

- 유럽의 'EMA, Guideline on bioanalytical method validation(2011)'에 따르면 검체검증 분석 적합 판정 기준을 '두 값의 차이가 평균의 20% 이내'로 마련하여 적용하고 있습니다.
- 미국과 캐나다에서도 적합 판정 기준을 20% 이내로 설정하여 적용하고 있습니다.

※ 참고문헌

미국 : 2008 AAPS Workshop Report, AAPS Journal, 11(2), 238-41 (2009)

캐나다 : 2008 The 2nd Calibration and Validation group Workshop report, Bioanalysis, 1(1), 19-30 (2009)

Q105. ISR 기준이탈 시 재시작 가능 여부

'검체검증 분석'을 수행한 결과가 판정 기준을 벗어나 부적합한 경우, 밸리데이션부터 검체 분석, 검체검증 분석까지 다시 시작해도 되나요?

- '검체검증 분석' 결과가 적합 판정 기준을 벗어난 원인을 파악하고 이를 반영(예: 전처리 및 분석법 변경 등)하여 전체 밸리데이션부터 검체 분석, 검체검증 분석까지 재실시할 수 있습니다.
- 검체검증 분석 시험 결과가 적합 기준을 이탈한 경우는 2 가지로 나눌 수 있습니다.
  - 기준 이탈 결과의 원인이 검체검증 분석 시 단순한 실수에 의한 것이라면 검체검증 분석을 재실시하여야 합니다.
  - 분석법 자체의 문제(전처리 과정 중 사용되는 시약의 영향, 분석대상 성분의 불안정성 등)에 의한 것이라면 그 원인을 파악하고 분석법을 변경하여 전체 밸리데이션부터 검체 분석, 검체검증 분석까지 재실시하여야 합니다.

관련지침 : 검체검증 분석 가이드라인(Guideline for the Incurred Sample Reanalysis) (2013.3.)

Q106. ISR 결과 적합할 경우 부적합 검체에 대한 처리

검체검증 분석 결과가 적합하더라도 편차(%) 값이 20%를 벗어난 나머지 1/3의 검체에 대하여 그 원인을 규명하여야 합니까?

- 적합 기준을 벗어난 나머지 1/3의 모든 검체에 대해 각각의 원인을 파악할 필요는 없습니다.
- 다만, 최초 분석값 자체를 신뢰하기 어려울 만큼 편차가 크게 발생한 개별 검체가 있다면, 그 결과에 대해서는 원인을 파악해야 합니다. 예를 들어 검체검증 분석 결과는 적합하더라도 Cmax에서 선정한 검체의 편차가 크게 발생한 경우, 그 검체의 실제 혈중 농도값이 어느 것인지 알 수 없으므로 그 원인을 고찰하여야 합니다.

관련지침 : 검체검증 분석 가이드라인(Guideline for the Incurred Sample Reanalysis) (2013.3.)

Q107. ISR 결과 Cmax 부근 부적합 검체의 분석결과 인정 여부

검체검증 분석 결과가 적합하였으나 Cmax 부근에서 선정한 검체들의 편차가 20%를 벗어난 경우, 검체검증 분석 결과를 인정받을 수 있습니까?

- 검체검증 분석 결과는 적합한 것으로 인정 가능합니다. 다만, Cmax 부근의 혈중 농도 값은 생동성 판정에 영향을 미치므로 편차가 20%를 벗어난 원인에 대하여 고찰하시기 바랍니다.

관련지침 : 검체검증 분석 가이드라인(Guideline for the Incurred Sample Reanalysis) (2013.3.)

Q108. ISR 재분석 가능 여부 및 재분석 검체의 ISR 결과처리

1. '검체검증 분석'에서 재분석 사유(예: 전처리 실수, 내부표준물질 반응의 편차 등)가 발생한 경우 재분석이 가능한가요?
2. 한 검체에 대해 최초 분석 결과값과 재분석 값이 모두 존재하는 경우, '검체검증 분석' 결과는 어느 값과 비교해야 하나요?

분석기관의 표준작업지침서(SOP)에 '검체검증 분석'의 재분석 사유, 재분석 방법, 최종 값 채택 기준 등이 마련된 경우, SOP에 따라 '검체검증 분석'에 대한 재분석이 가능합니다.

최초 분석 결과값과 재분석 값 중 통계 처리 시 사용한 값과 비교합니다. 그 이유는 동등성 판정을 위한 통계 처리 시 채택하는 값이 그 검체의 실제 혈중 농도 값이기 때문입니다.

관련지침 : 검체검증 분석 가이드라인(Guideline for the Incurred Sample Reanalysis) (2013.3.)

Q109. 반복분석의 평균값 채택 검체의 ISR 결과처리

한 검체를 2회 반복 분석하여 그 값의 평균으로부터 최종 농도를 구한 경우, 동일 검체에 대한 '검체검증 분석'은 1회만 실시해도 되나요?

아닙니다. '검체검증 분석'도 검체 분석과 동일하게 수행해야 하므로 이 경우 2회 반복 분석해야 합니다.

※ 참고문헌 : 2008 AAPS Workshop Report, AAPS Journal, 11(2), 238-41 (2009)

Q110. 정량한계 이하 검체의 ISR 결과처리

최초 분석 결과가 BQL(below quantification limit)인 검체를 검체검증 분석하여 적합 여부를 판정하는 경우, BQL로 비교해야 하나요, 아니면 산출된 농도 값으로 편차를 구한 후 판정 기준에 따라 평가해야 하나요?

- 최초 분석 결과가 검량선의 정량한계 미만인 검체는 직선성이 확인된 검량선 범위를 벗어나 외삽으로 구해진 값이며 생동성 판정을 위한 통계 처리 시 blank 처리되므로 검체검증 분석 대상 검체로는 적절하지 않습니다.
- 관련지침 : 검체검증 분석 가이드라인(Guideline for the Incurred Sample Reanalysis) (2013.3.)

Q111. ISR 결과를 동등성판정에 사용 가능 여부

검체검증 분석 결과를 생동성 판정 통계 처리 시 사용할 수 있습니까?

- '검체검증 분석'은 밸리데이션 항목 중 하나로써 분석법의 정확성, 정밀성을 평가하기 위해 실시하는 것입니다. 따라서 그 결과를 생동성 판정 통계 처리 시 사용할 수 없습니다.
- 관련지침 : 검체검증 분석 가이드라인(Guideline for the Incurred Sample Reanalysis) (2013.3.)

Q112. 참고문헌과 PK가 상이한 경우 ISR 적합 후 결과 인정 가능 여부

PK 결과가 참고문헌 값과 편차가 커서 검체검증 분석을 실시하였습니다. 검체검증 분석 결과, 판정 기준에 적합하였으나 최초 분석과 PK 결과가 동일한 경우 최초 분석 결과는 인정받을 수 있습니까?

- PK 파라미터 결과가 참고문헌 값과 편차가 크게 발생하는 데에는 다양한 원인(전처리 오류, 표준품 이상 등)이 있습니다. 따라서 전처리를 포함한 분석법 자체가 해당 성분의 물리·화학적 성질을 고려하였는지, 회수율, 추출효율 및 안정성 등이 유의한 수준 이상으로 확보되었는지 등을 검토할 필요가 있습니다.
- 분석법 자체에는 문제가 없는 것으로 판단되어 검체검증 분석을 실시한 경우, 그 결과가 판정 기준에 적합하다면 최초 분석 결과는 인정 가능합니다.

Q113. 콜린알포세레이트 생동성시험 여부

내인성 물질 콜린알포세레이트의 생물학적동등성시험 여부는 어떻게 되나요?

- 콜린알포세레이트는 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품으로서, 생물학적동등성시험을 실시하셔야 합니다.
- 내인성 물질인 콜린알포세레이트의 경우, 기저치 보정을 위해 채혈방법을 투약 전일에 투약일과 동일한 조건, 동일한 시간에서 채혈하고, 투약 전 AUC값으로 투약 후 AUC값을 차감하는 방법을 설정하실 수 있습니다.
- 만약, 기저치 보정 후 음수가 되는 값은 "0"으로 입력하여 계산하시면 됩니다.
- 참고로 [온라인 의약도서관 홈페이지(http://drug.mfds.go.kr) 〉 생물학적동등성정보 〉 자료실 〉 지침, 해설 등]에 "내인성물질의 생동성시험을 위한 일반적 고려사항"을 참고하시기 바랍니다.

※ 내인성물질 : 생체 조직이나 기관으로부터 생성되는 물질

관련지침 : 내인성물질의 생동성시험을 위한 일반적 고려사항 (2013.2.20.)

Q114. 내인성물질의 생동성시험

비타민 D와 같은 내인성물질도 생동성시험이 가능한가요?

- 내인성물질의 체내 농도에 영향을 미치는 인자(예: 비타민D의 경우 일조량 등) 확인 및 관리, 내인성물질의 기저농도 측정 및 보정방법, 적절한 시험대상자 선정 및 관리 등을 고려하면 내인성물질도 생동성시험이 가능합니다.

관련지침 : 내인성물질의 생동성시험을 위한 일반적 고려사항 (2013.2.20.)

Q115. 내인성물질 분석 시 대체생체시료

내인성물질 분석 시, 대체생체시료(surrogate matrix)란 무엇을 의미하나요?

- 대체생체시료는 내인성 물질이 제거된 생체시료로서 검량선용 표준시료 및 품질관리시료의 조제를 위해 사용합니다.
- 대체생체시료의 종류로는 내인성 물질이 제거된 처리시료(예; stripping with activated carbon)와 생체시료와 조성이 유사한 조제시료(예; phosphate buffered saline (PBS), bovine/human serum albumin (BSA/HAS)) 등이 있습니다.

※ 참고문헌 : Trends in Analytical Chemistry, 27(10), 924–933, 2008

Q116. 내인성물질 분석 시 밸리데이션

내인성물질 분석 시 대체생체시료를 가지고 밸리데이션을 실시할 때 추가로 확인해야 될 사항이 있나요?

- 대체생체시료는 내인성물질이 포함된 생체시료와 회수율을 비교하여 동등하게 나오는지 확인해야 합니다.
- 또한 정확성, 정밀성, 생체시료효과, 실온안정성, 냉해동안정성, 냉동안정성시험 등은 대체생체시료의 밸리데이션뿐만 아니라 내인성물질을 포함하고 있는 생체시료에서도 실시하는 것이 바람직합니다.

Q117. 생동재평가 품목 예시 후 진행한 생동성시험 인정 여부

생동재평가의 품목 예시를 확인하였습니다. 생동재평가대상 품목 공고 이전에도 생동계획서 및 생동성시험을 진행하여 생동성시험이 완료 후 바로 생동재평가 심사를 받을 수 있는지요?

- 가능합니다.
- 생동재평가대상품목 공고 이전에도 생동성인정을 위한 생동성시험계획서를 식약처에서 심사받을 수 있으며, 이에 따라 생동성시험을 실시하고 그 결과에 따라 생동성인정공고가 된 품목의 경우 생동재평가 대상에서 자동적으로 제외됩니다. 이 경우, 재평가 신청서와 사유서를 함께 제출하시면 됩니다.

Q118. 함량이 다른 두 복합제의 생동재평가

생동재평가 대상으로 고함량과 저함량의 복합제 품목이 예시되어 있는 경우, 두 함량에 대해 각각 생동성시험을 진행을 해야 하는지요?

- 아닙니다.
- 복합제의 경우, 「의약품동등성시험기준」 제7조제2항에 의거하여 동일 제조업자가 이미 생동성을 인정받은 품목과 제형 및 주성분의 종류는 동일하나 주성분의 함량이 다른 경구용 고형제제의 경우, 비교용출시험자료로서 갈음이 가능합니다.

Q119. 위탁제조품목의 생동재평가

생동재평가 대상 품목을 현재 여러 회사에 위탁생산을 해주고 있습니다. 자사에서 실시한 생동성시험을 토대로 위탁생산 품목에 대한 생동재평가 자료를 갈음할 수 있는지요?

- 수탁제조사 품목에 대한 생동성시험자료로서 위탁사의 생동재평가를 갈음할 수 있습니다.

Q120. 공동생동 품목의 생동재평가

공동으로 허가를 받은 재평가 대상 품목(동일 제조업소, 동일 처방, 동일 제조방법)의 경우, 수탁사만 재평가를 위한 생동성시험을 진행하고 나머지 위탁사는 생동성시험을 실시하지 않아도 되는지요?

- 가능합니다.
- 공동생동으로 허가받은 품목으로서 주관사 품목과 동일한 처방 및 제조방법으로 주관사에 위탁제조하는 품목의 경우 생동성 재평가 시 별도의 생동성시험을 실시하지 않고 주관사(수탁제조사) 품목에 대해서만 생동성시험을 실시하시면 됩니다.

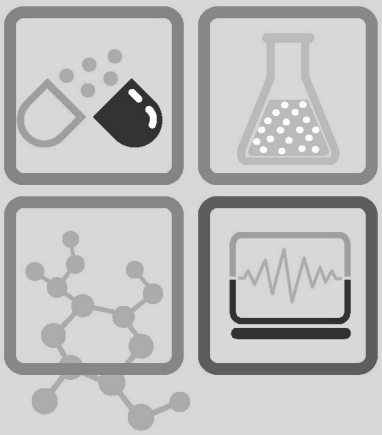
Q121. 생동재평가 실시 이전에 제조소 변경 가능 여부

생동재평가 대상이며, 허가 후 미생산 품목으로 자사제조에서 위탁제조로 제조소를 변경하고자 합니다. 생동재평가 실시 이전에 생동성시험을 실시하여 제조소 변경을 신청하는 것이 가능한지요?

- 가능합니다.
- 생동재평가 대상품목의 제조를 자사제조에서 위탁제조로 변경하고자 하는 경우 변경된 제조소에서 생산된 제제와 공고된 대조약과의 생동성시험자료로 완제제조소 변경이 가능하며, 이 자료를 생동재평가 자료로 갈음할 수 있습니다.

VI

비교용출시험 / 비교붕해시험



Ⅵ 비교용출시험/비교붕해시험

Q122. 기존의 비교용출시험자료 사용가능 여부

주성분 제조원을 A에서 B로 변경한 후, 다시 주성분 제조원 A를 추가하고자 합니다. 이 때, 기존의 비교용출시험자료를 사용할 수 있나요?

가능합니다.

Q123. 비교용출시험자료 공유가능 여부

생동성을 입증 받은 20mg 제제를 근거로 10mg, 40mg의 비교용출시험을 실시하고자 합니다. 이때 20mg의 용출시험을 한번만 실시하고 이 자료를 10mg와 40mg 보고서에 모두 활용할 수 있나요?

생동성을 입증 받은 20mg제제의 용출시험 결과는 10mg 및 40mg의 허가 신청 자료로서 활용할 수 있습니다.

Q124. 비교용출시험 실시시점과 시험약, 대조약의 생산기간

시험약과 대조약의 생산일로부터 어느 정도 기간을 두고 비교용출시험을 해야 하는지요?

비교용출시험 실시시점에 대해서는 별도의 규정이 없습니다. 일반적으로 시험약과 대조약 모두 제조일로부터 유효기간 내에 시험을 실시하시면 됩니다.

Q125. 대조약과 시험약의 시험 실시 장소가 상이할 경우

제조소 이전에 따라 대조약과 시험약의 비교용출시험 장소를 달리하여야 하는데 가능합니까?

가능합니다.

용출시험에 영향을 미칠 수 있는 조건(장소, 기기, 시험자 등)에 대한 실험실간 밸리데이션 자료를 통하여 시험에 영향이 없음을 증명해야 합니다.

관련규정 : 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제20조제7호

Q126. 비교용출결과보고서 품질관리시험 횟수

「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제20조 용출시험결과보고서 중에는 '품질관리시험성적서(함량 또는 역가는 3회 이상)'를 첨부하도록 되어있습니다. 시험을 3회 이상 반복할 필요 없이 1회만 시험한 자료를 제출해도 되나요?

자사에서 밸리데이션이 되어 있는 시험법에 의할 경우 함량시험 회수(3회 미만)에 따른 시험결과의 제출이 가능합니다.

Q127. 시험약에 대한 실생산규모 확인자료

"의약품동등성시험에 사용하는 시험약의 생산을 10만 단위 이하로 생산하는 경우 실생산 규모를 확인할 수 있는 자료를 제출하여야 한다."라고 되어있는데, 실생산 규모를 확인하기 위한 구체적인 자료는 무엇인지요?

실생산 규모를 확인하기 위한 자료는 제조회사의 해당품목 생산 규모를 설명하는 자료(판매예측 설정근거 등) 입니다.

관련규정 : 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제4조제2호

Q128. 이중정 복합제의 비교용출시험

주성분 A, B가 각 층에 함유된 이중정 복합제에서, 생동성을 인정받은 고함량품목을 근거로 저함량제제의 비교용출시험을 실시하고자 합니다. 이 때 용출률의 계산은 어떻게 하는지요?

복합제의 비교용출시험 시 모든 주성분에 대하여 각각 용출률을 비교하여야 합니다. 즉, A 성분은 대조약의 A성분과, B성분은 대조약의 B성분과 용출률을 계산하여 비교하여야 하며, 이때, 용출률 계산은 전체함량이 아닌 각 성분의 함량별로 계산하시기 바랍니다.

관련규정 : 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제7조제2항

Q129. 복합제 한 성분의 주성분제조원 추가 시 나머지 성분의 비교용출 실시여부

복합제 중 1개 성분의 주성분제조원을 추가하고자 합니다. 이 때 나머지 성분에 대한 비교용출시험을 실시하여야 하는지요?

그렇습니다.

복합제는 한 가지 성분의 주성분 제조원이 변경되는 경우에 다른 성분의 의약품동등성에 영향을 미칠 가능성이 있다고 판단되기 때문에, 제제 중의 모든 성분에 대하여 비교용출시험을 실시하셔야 합니다.

Q130. 장용성제제의 비교용출시험

장용성제제의 경우 시험액 (pH 1.2, 6.0, 6.8)에서 85%미만인 경우에는 다른 시험액을 제외하고 pH6.0 시험액에서만 rpm을 변경하여 추가시험을 실시하면 되는지요? 아니면 rpm 뿐만 아니라 계면활성제 또는 기시 시험액에서 추가실험을 해야 하는지요?

장용성제제에 대해 pH1.2, 6.0, 6.8시험액 모두 대조약의 평균용출률이 85%미만이므로 난용성의 장용성제제에 해당하며, 난용성의 장용성제제의 시험조건에 따라 용출시험을 실시하여야 합니다. 따라서 100rpm에서의 추가시험은 불필요하며 pH6.0 및 pH6.8 시험액에 가용화제를 1.0w/v% 또는 1.0vol% 농도로 첨가한 시험액 또는 기준 및 시험방법에 설정된 시험조건에서 추가시험을 실시하면 됩니다.

관련규정 : 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제8조제1호 〈표1〉의 4) 장용성제제의 비교용출시험

Q131. 비교용출시험 조건

「의약품동등성시험기준」(식약처고시)에는 "원칙적으로 대한약전 용출시험법 제2법(패들법)"으로 되어 있으나, 제1법(회전검체통법)으로 시험이 가능한지요?

- 불가능합니다. 싱커를 사용하는 등의 방안을 모색하시기 바랍니다.

관련규정 : 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제19조제1항

Q132. 비교용출시험법 밸리데이션 면제

「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 4조건에서 비교용출시험을 실시하고 용출액의 분석은 제제의 기시법의 용출시험에 따라 시험할 때에도 분석법 밸리데이션을 수행하여야 합니까?

- 밸리데이션을 수행하셔야 합니다.
- 기준 및 시험방법에 용출 분석법이 설정되어 있는 경우에도 시험액의 pH 변화에 따라 첨가제 등이 분석에 영향을 미칠 수 있기 때문입니다.
- 다만, 기시법의 조건과 동일한 시험액에 대하여는 밸리데이션이 면제됩니다. 다만, 타당한 범위의 직선성은 확보하여야 합니다.

관련규정 : 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제19조 및 제20조

Q133. 기준및시험방법에 용출시험이 설정되지 않은 경우 비교용출시험방법

기시법에 용출시험이 설정되어 있지 않지만 USP에 해당 제제에 대한 용출규격이 설정되어 있는 경우 제조방법 변경 수준이 B수준에 해당하면 USP의 용출시험조건에서 비교용출시험을 실시하여도 됩니까?

- 이 경우 USP의 용출시험조건에서 실시한 비교용출시험은 인정되지 않으며, 「의약품동등성시험기준」 4조건의 비교용출시험을 실시하셔야 합니다.
- 참고로, 「기준및시험방법 또는 공정서에 설정된 시험조건에서의 비교용출시험」이란 해당 품목의 기준및시험방법에 용출시험이 설정되어 있는 경우를 의미합니다.

관련규정 : 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) [별표 3]

Q134. 주성분의 함량이 낮은 경우 비교용출시험조건

현재 주성분의 함량이 낮은 제제인 경우 용출시험액 양을 줄이고 검체를 2개이상으로 할 수 있는지요?

- 가능합니다.
- 제제 중 주성분의 양이 적거나 분석법의 정량한계로 인하여 용출률 분석이 어려울 경우에는 먼저 시험액의 양을 줄이거나, 그것도 안 될 경우에는 검체 2개 이상을 넣어 시험할 수 있습니다.
- 다만, 변경의 정도는 다음 사항을 고려하여 최소 범위에서 변경하여야 하고 설정에 대한 근거자료를 제출하여야 합니다.
  1) 싱크조건(sink condition)의 유지: 싱크조건은 약물을 완전히 용해시키는 데 필요한 시험액 양에 대하여 최소 3배 이상(일반적으로 5~10배)을 쓰는 것을 의미함
  2) 제제의 용출양상 및 동등성 판정이 가능한 범위의 농도 확보
  3) 용출시험에 대한 영향(회전, 시험액 양 등)

관련규정 : 「의약품동등성시험기준」 (식약처고시) 제19조

Q135. 비교용출시험조건 변경가능 여부

비교용출시험 시 채취시점을 생략할 수 있나요?

- 원칙적으로, 채취시점의 생략은 인정되지 않습니다.
- 다만, 규정된 시간 내에 대조약과 시험약의 평균용출률이 매우 낮아 채취시점을 생략하고자 하는 경우에는 과학적 근거 또는 예비시험 결과를 시험결과보고서에 첨부하여 제출하셔야 합니다.

관련규정 : 「의약품동등성시험기준」 (식약처고시) 제19조 및 제21조

Q136. 비교용출시험의 종료시점

「의약품동등성시험기준」 (식약처고시) 제19조제1호의 가.시험시간 중 "각각 시험액에서 120분 전·후(부근을 전·후로 수정) 연속 세 시점의 대조약 평균용출률이 더이상 변하지 않는(5%이내 변화)시점에서 시험을 종료하여도 좋다. "는 것은 어떤 경우를 의미하는지요?

"120분 전·후 연속 세 시점의 대조약 평균용출률이 더 이상 변하지 않는(5% 이내 변화)시점에서 시험을 종료하여도 좋다"라 함은, 90분, 120분, 180분에서의 평균용출률 변화가 전체적으로 5% 이내인 경우에 180분에서 시험을 종료할 수 있음을 의미합니다.

Q137. 비교용출시험의 용출결과값 계산 및 동등성판정

1. 비교용출시험 결과값 계산시 정량한계 이하이면 ND, 검량선 범위를 벗어나면 TR로 표시하는데 평균용출률을 계산할 때 ND 또는 TR 표시된 값을 제외하고 평균을 내는지, ND 또는 TR을 0으로 계산하여 평균을 내는지 궁금합니다. (예 시험약 12개 중 4개가 ND 또는 TR로 표시된다면 결과값의 합을 8로 나누는지 12로 나눠야 하는지 알려주세요.)
2. 판정시점에서 시험약이 TR 또는 ND로 표시된다면 판정이 불가한데 이럴 경우에는 어떻게 판정을 해야 하는지요?

비교용출시험 결과, 용출률이 검출한계 미만이면 불검출(Not Detected, ND)로, 검출한계 이상이고 정량한계 미만이면 TR(Trace)로 표시할 수 있습니다.

- 평균 용출률을 계산할 때 불검출 또는 검출한계 이상, 정량한계 미만 값은 "0"으로 간주합니다.
- 예를 들어 시험약 12개 중 4개가 불검출 또는 검출 한계 이상, 정량 한계 미만인 경우, 4개 모두 "0"으로 간주하고 용출률의 합을 12로 나누어 평균 용출률을 계산합니다.

비교용출시험의 동등성 판정 시점은 대조약의 평균용출률 값을 기준으로 결정합니다.

- 따라서 대조약 및 시험약 모두 평균용출률이 현저하게 낮아 불검출 또는 검출한계 이상, 정량 한계 미만인 경우, 혹은 판정 기준값 보다 낮은 용출률을 보이는 경우(예: '시험약 평균용출률이 대조약 평균용출률의 ±8% 이내인 경우'가 판정 기준이나 시험약 및 대조약의 평균용출률이 모두 8% 미만인 경우)에는 판정이 불가합니다.
- 시험약의 평균용출률은 불검출 또는 검출한계 이상이고 정량한계 미만이지만 대조약의 평균용출률이 판정 기준값 이상이라면 동등성 여부를 판정할 수 있으므로 '의약품동등성시험기준(식약처 고시)'에 준하여 판정하시면 됩니다.
- 다만, 비교용출시험시 해당품목의 모든 용출률을 포함할 수 있는 정확한 분석법으로 시험하셔야 합니다.

Q138. 비교용출시험 시 lag time 계산 및 동등성 판정 기준

당의정 비교용출시험 시 lag time이 발생합니다.

1. 10분 용출률: 0 %, 15분 용출률: 10 %, 30분 용출률: 95 % 정도인데 이 경우 내삽법에 의하여 12.5분을 약 5 % 가 용출되는 시점으로 봐야 하는 것인지 아니면 15 분을 initial 시점으로 봐야하는 것인지요?
2. 12.5분이 5 % 가 용출되는 시점으로 볼 경우, 12.5분에 15분을 더한 27.5분이 판정시점이 되는데 이 경우 15분 이후 5분 간격으로 분석 진행 후 25분과 30분 사이의 시점을 내삽법으로 구해야 하는지 아니면 30분을 판정 시점으로 봐야 하는 것인지요?
3. 최종 판정 시 lag time 부분은 제외하고 그 이후부터 판정하는 것인지 아니면 lag time도 포함하여 판정하는 것인지요?

- 의약품동등성시험기준(식약처 고시 제2013-115호, 2013.4.5) 제21조제1항에 따라 lag time은 시험약 및 대조약의 평균용출률이 5% 부근인 두 시점에서 내삽법으로 구해야 하므로 동 품목의 lag time은 12.5분입니다.
  * 제21조제1항제1호: lag time – 용출이 지연되는 경우 주성분의 5%가 용출할 때까지의 시간을 말하며, 시험약 및 대조약의 평균용출률이 5% 부근인 두 시점에서 내삽법으로 구함
- 또한, 질의하신 품목의 대조약 평균용출률이 30분에 95%에 도달하므로 lag time(12.5분) 후 15분 내지 30분 이내에 85%에 도달하는 경우에 해당하므로,
- 실제 시험한 시점으로 대조약의 평균용출률이 60%, 85% 부근인 15분 및 30분에서 동등성을 판정하시면 됩니다.

Q139. 주성분이 분해되는 경우 용출률 계산

비교용출시험 시 시험약과 대조약이 pH1.2액에서 분해됩니다. 이 경우 용출률 계산 시 주성분 피크(Peak)와 분해된 피크를 모두 합하여 계산하는 것이 가능한가요?

- 가능합니다. 비교용출 시험액에서 주성분이 분해되는 경우, 농도 및 시간에 따른 분해양상 등을 파악하고 과학적 타당성이 있는 경우 주성분 피크와 분해 피크를 합하여 계산하실 수 있습니다. 다만, 설정한 계산법으로 분석법 밸리데이션을 실시하여야 합니다.

Q140. 비교용출시험 시 시험액에서 분해되는 경우

「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제19조에 의하면 경구용 제제는 일반적으로 pH1.2, pH4.0, pH6.8, 물의 4가지 시험액에서 용출시험을 수행하도록 되어있습니다. 주성분의 특성상 산성조건에서의 안정성이 좋지 않아 예비용출시험을 수행한 결과 pH4.0과 pH1.2 시험액 조건에서 주성분이 분해되는 경우, 본 시험은 나머지 pH6.8과 물 등 2가지 용액에서 수행하는 것이 가능한지요?

- 불가능합니다.
- 주성분이 분해되는 경우, 주성분의 안정성을 확보할 수 있는 시험조건을 확립(분석 중 시료 보관 온도조절, 안정화를 위한 용출액 희석용매 설정 등)하여 비교용출시험을 실시하거나, 주성분에서 유래됨을 확인할 수 있는 분해생성물의 측정값을 합하여 용출률을 계산하고 이를 비교용출시험자료로 제출하셔야 합니다.

Q141. 난용성제제 비교용출 시 밸리데이션

「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제19조에 따라 4가지 시험액에서 규정된 시간에 따라 시험했을 경우 용출률이 5% 미만이라 1% 가용화제 또는 기시법 조건으로 추가 시험을 실시하려고 할 때 4가지 시험액에서 5% 이하의 용출률을 나타내는 시험에 대한전체 밸리데이션을 실시해야 하는지요?
아울러, 4가지 시험액에서 5% 이하의 용출률을 나타내는 경우 12개가 아닌 6개로 시험을 실시해도 되는지와 규정된 검체 채취 시점에 모두 채취하지 않고 초기, 중기, 말기로 나누어 채취해도 되는지요?

- 기준및시험방법으로 추가 시험을 실시할 경우 벨리데이션은 면제가능하지만, 타당한 범위의 직선성은 확보하여야 합니다.
- 「의약품동등성시험기준」에 따라 1% 가용화제를 추가하여 시험을 실시할 경우에는 4가지 시험액 모두 밸리데이션을 수행하여야 합니다.
- 5% 이하의 용출률을 나타내는 4가지 시험액에서는 예비시험으로 6개 이상의 검체를 이용하여 적절한 시점(초기, 중기, 말기)에 시료를 채취하여 시험을 진행하실 수 있습니다.

Q142. 난용성 약물의 표준액 조제 시 가용화제 최대 첨가 비율

난용성 약물의 표준액 조제 시 가용화제를 첨가할 경우 몇 %까지 가능한지요?

난용성 약물의 가용화제 첨가 시 기본적으로 1.0w/v% 또는 1.0vol% 농도의 가용화제(polysorbate80, 라우릴황산나트륨, 용매 등)를 첨가하나, 예비시험 등을 통해 적정함량을 확인하여 1% 이상의 가용화제를 사용할 수도 있습니다.

관련규정 : 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제19조 〈표1〉

Q143. 비교용출시험 시 시험액에 유기용매 첨가 가능 여부

난용성제제이며 기준및시험방법에 비교용출시험이 설정되어 있지 않습니다. 가용화제를 첨가한 조건에서도 용출이 거의 되지 않는 경우 시험액에 유기용매를 첨가하여 비교용출시험을 실시하는 것이 가능한지요?

비교용출시험 시 시험액에 유기용매를 첨가하는 것은 유기용매의 휘발 가능성이 있으므로 바람직하지 않습니다.

※ 관련근거 : 「대한민국약전」[별표 6] 일반정보 중 경구용의약품의 용출규격설정가이드라인

Q144. 난용성 제제인 경우 가용화제를 넣어 85% 이상 용출 후 판정해야 되는지 여부

의동 4조건으로 비교용출시험을 실시한 결과, 난용성 제제인 사유로 1% Tween80(계면활성제)를 추가하여 시험하였지만 모든 조건에서 용출률이 50%를 넘지 못하였습니다. 이런 경우 반드시 다른 종류의 계면활성제를 찾아 규정된 시간에 용출률이 85%가 넘음을 보여줘야 하는지요?

모든 조건에서 용출률이 85%를 넘을 필요는 없습니다.

다만, 원료 약품 및 분량의 변경이 있는 경우(서방성 제제 제외)에는 최소 한 가지 시험액에서 대조약의 평균 용출률이 85%에 도달하여야 합니다.

관련규정 : 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제19조 및 제21조

Q145. 극난용성 제제의 비교용출시험 밸리데이션

「대한민국약전외 의약품 기준」(식약처고시)의 탈니플루메이트정항의 함량시험법을 참고하여 아세토니트릴로 표준원액을 만들었습니다. 표준원액을 고시된 4가지 용출에 희석하여 검량선을 작성하는 과정에서 석출현상을 확인하였습니다. 이 경우 유기용매만으로 검량선을 작성하여 4가지 용출시험에 적용하여 사용하여도 되는지요?

- 탈니플루메이트정의 의동고시 조건 비교용출시험 시 예비시험에서 용출판정이 불가함을 입증하는 자료(예비시험 자료 등)와 함께 본시험으로 두 시험조건(pH 1.2 +1% SLS, pH 1.2 + 4% SLS)에서 실시한 비교용출시험자료를 제출하셔야 합니다.
- 또한 과학적이고 종합적인 심사를 위해 다른 시험액(pH 4.0, pH 6.8, 물)에 대해서도 가용화제(SLS)를 첨가한 시험의 결과를 제출하도록 권고하고 있습니다.
- 난용성제제에서 유기용매 또는 가용화제를 첨가한 희석용매로 표준액을 조제할 때 검액도 표준액의 용매와 동일한(또는 유사한) 조성이 되도록 조제하여야 합니다. 다만, 유기용매의 비율 등 조성이 상이할 경우 이에 의한 영향이 없음을 증명해야 합니다.

Q146. 극난용성 제제의 비교용출 또는 비교붕해시험 여부

4가지 시험액에서 용출률이 6시간에 10% 이하 정도 나옵니다. 계면활성제를 첨가한 경우는 약 40%정도 용출됩니다. 그런데 표준품을 유기용매에 녹이고 시험액으로 희석하여 표준액을 조제 시 침전이 발생합니다. 위와 같은 경우 PSB를 추가한 시험액에서 비교용출시험을 실시하고 10% 이하로 나오는 시험액은 비교붕해시험자료로 허가신청이 가능할지요?

- 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제19조에 따라 1% 가용화제를 추가한 시험액 중 한 가지 이상의 시험액에서 판정 가능한 용출률을 얻을 수 있는 경우는 비교붕해시험자료 제출 대상이 아닙니다.

Q147. 비교용출시험 제어시스템(Audit trail) 설치 불가 검출기

비교용출시험 분석기기의 Audit trail 설치 의무화 개선방안의 경우, UV 검출기는 Audit trail 적용이 불가능한데 그런 경우 어떻게 개선해야 합니까?

제어시스템을 설치할 수 없는 UV의 경우, 제어시스템을 설치할 수 있는 UV로 변경하거나 다른 시험법(HPLC 등)으로 변경하시기 바랍니다.

Q148. 비교용출시험 실시기관의 범위

「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제5조제4항에 따르면 "의약품동등성시험은 의약품 제조(수입)업소 또는 이 시험에 필요한 시설 장비 등을 갖춘 곳에서 실시하여야 한다."라고 되어있습니다. 시험에 필요한 시설장비를 갖춘 곳이라 함은 GMP 시설만을 의미 하는지요?

「비교용출시험 관리지침」에 적합한 기관인 경우 비교용출시험을 실시할 수 있습니다.

1. 해당품목의 의약품제조업자(연구소 포함) 또는 수입자
2. 시험의 수탁자
   - 특별시·광역시·도 및 특별자치도의 보건환경연구원
   - 약사법 제67조에 따라 조직된 사단법인인 한국의약품수출입협회
   - 의약품등의 제조업자
   - 약사법 제73조에 따라 식품의약품안전처장이 의약품등의 품질검사를 위하여 지정하는 기

관련지침 : 「비교용출시험 관리지침」(2012.4.)

Q149. 좌제의 주성분 제조원 추가

좌제의 주성분 제조원 추가에 따른 변경을 진행하고자 합니다. 이 때 비교용출시험을 실시해야 하는지 비교붕해시험을 실시해야 하는지요?

의약품동등성시험 대상 품목 중 비교용출시험 실시가 가능한 경우에는 좌제도 비교용출시험 대상입니다.

비교용출시험이 제제의 특성상 불가능한 경우(예: 생약제제, 효소제제 등)에는 비교붕해시험을 실시할 수 있습니다.

관련규정 관련규정 : 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제3조, 제22조

Q150. 연질캡슐제 비교용출시험 또는 비교붕해시험 여부

연질캡슐제의 의약품동등성시험으로 비교용출시험을 해야 하나요? 아니면 비교붕해시험을 해야 하는지요?

연질캡슐제는 의약품동등성시험 대상이므로 비교용출시험을 수행해야합니다. 다만, 예비시험결과 등의 과학적인 근거에 의해 제제의 특성상 비교용출시험이 불가능함이 입증되는 경우는 비교붕해시험을 실시할 수 있습니다.

관련규정 : 「의약품동등성시험기준」 (식약처고시) 제3조 제19조 제22조

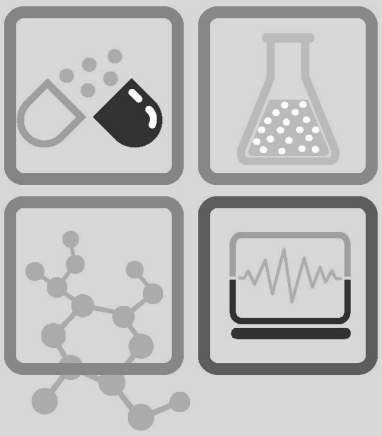
Q151. 비교붕해시험 시 보조판 사용 가능 여부

비교붕해시험 시 보조판 사용이 가능한지요?

신청품목 기준 및 시험방법의 붕해시험법에 보조판이 설정되어 있는 경우, 보조판 사용이 가능합니다.

Ⅶ

이화학적동등성시험



Ⅶ 이화학적동등성시험

Q152. 이화학적동등성시험 대상

이화학적동등성시험의 대상은 무엇인가요?

이화학적동등성시험 대상은 다음과 같습니다.

1) 1989년 1월 1일 이후 제조(수입)품목 허가된 전문의약품으로 신약에 해당하는 의약품 중, 다음에 해당하는 경우

① 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

② 주사제, 점안제, 점이제로서 원료약품의 종류가 기허가·신고사항과 동일한 제제. 다만 다음의 첨가제는 기허가·신고사항과 다를 수 있으나 이러한 경우 유효성분의 작용에 영향을 미치지 않음을 입증하여야 한다.(입증방법의 예 : 안정성 시험자료 등)

가. 주사제의 경우 보존제, 완충제, 항산화제

나. 점안제 및 점이제의 경우 보존제, 완충제, 등장화제, 점도조절제

③ 흡입 전신마취제

④ 전신작용을 기대하지 않고 국소요법만을 목적으로 하는 외용제제

⑤ 유효성분을 기체나 증기 등의 흡입제로 투여하는 것으로서 국소요법만을 목적으로 하는 제제

⑥ 수액제, 혈액증량제 및 인공관류액제제

2) 제형의 특수성이 인정되는 제제 중 폐에 적용하는 흡입제

다만, 이 경우 이화학적동등성시험자료 이외, in vitro 비교자료의 타당함을 검토함

다만, 1989년 1월 1일 이전에 제조(수입)품목 허가된 신약 또는 자료제출 의약품이 답변 1)의 ②의 단서조항에 해당될 경우(주사제·점안제·점이제로서 원료약품의 종류가 기허가·신고사항과 상이한 경우)에는 안전성·유효성 심사자료로서 이화학적동등성시험 자료 등이 필요할 수 있습니다.

관련규정 : 「의약품의품목허가·신고·심사규정」 (식약처고시) 제25조제2항제3호, 제5호 및 동규정 제27조

Q153. 폐에 적용하는 흡입제의 in vitro 비교자료

폐에 적용하는 흡입제의 경우 이화학적동등성시험자료 이외, in vitro 비교자료를 제출하여야 하는데, in vitro 비교자료의 구체적인 요건은 무엇인가요?

폐에 적용하는 흡입제는 이화학적동등성시험자료 이외, in vitro 비교자료로서 다음의 자료를 만족하여야 합니다.

1) 제품이 동일한 활성물질을 함유하는 경우(동일한 염, 에스테르, 수화물, 용매화합물 등)
2) 약제학적 투여형태가 동일한 경우(MDI, 비가압식 MDI, DPI 등)
3) 활성물질이 고체상태인 경우(분말, 현탁액); 결정구조 및/또는 다형형태의 차이가 제품의 용해특성이나 성능, 에어로솔 입자 거동 특성에 영향을 미치지 않음
4) 부형제의 질적 및/또는 양적 차이가 제품의 효능(전달되는 약물의 균일성)과 에어로솔 입자의 거동특성에 영향을 미치지 않는 경우 또는 환자의 흡입행위에 영향을 미치지 않는 경우
5) 부형제의 질적 및/또는 양적 차이가 안전성 프로파일을 변화시키지 않는 경우
6) 흡입기구를 통해 흡입되는 양이 유사한 경우(±15%이내)
7) 흡입기구의 취급방법이 시험약과 대조약 간에 유사한 경우
8) 흡입기구가 기류에 대해 동일한 저항성을 가짐(±15%이내)
9) 목표전달량이 유사함(±15%이내)

※ 근거 : 유럽(EMA)가이드라인 – Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products(OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease(COPD) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents (2009)

Q154. 주사제 등의 주성분 제조원 변경

주사제, 점안제, 외용액제의 주성분 제조원 변경 시 이화학적동등성시험자료를 제출해야 하나요?

주사제, 점안제, 외용액제의 주성분 제조원 변경은 의약품동등성 시험대상이 아니므로 별도의 동등성시험자료가 요구되지 않습니다.

Q155. 주사제 제네릭의약품 개발 시 포장단위별 이동시험 실시여부

주사제 제네릭의약품을 개발하려고 합니다. 이때 주성분, 첨가제 등의 농도는 동일하나 포장단위가 여러 개인 경우 포장단위별로 각각 3배치씩 생산해야 하며, 이화학적 동등성시험자료는 각각 제출해야 하는지요?

- 단위 제형 당 함량은 동일하나 포장단위(충전량)가 여러 가지 종류인 경우, 한 가지 포장 단위에서 이화학적동등성시험을 실시하시면 됩니다.

Q156. 앰플제형 주사제의 바이알로의 변경 시 제출 자료

기허가된 앰플제형 주사제를 바이알로 변경하고자 합니다. 이 경우 신규 품목허가를 위해 이화학적동등성시험자료가 필요한가요?

- 이화학적동등성시험자료를 제출하지 않으셔도 됩니다.
- 주사제의 단위제형이 앰플제형에서 바이알제형으로 변경되는 경우 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제3조제5항에 따라 단위제형별로 각각 허가 또는 신고하여야 합니다.
- 동일제제의 단위제형의 변경(앰플→바이알) 사항은 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제25조에 의한 안전성·유효성심사 대상이 아닙니다. 다만, 포장재질 및 용기형태의 변경에 따른 안정성자료 등 입증자료가 요구될 수 있습니다.

Q157. 액제의 허가사항 변경 시 제출자료

내용 액제류의 원료약품 및 분량을 변경하고자 합니다. 주성분은 변화가 없고 부형제 중 일부 성분을 삭제하고 새로운 부형제를 추가하여 변경할 경우 이화학적동등성시험자료 제출이 필요한가요?

- 내용 액제류는 의약품동등성시험 대상이 아니므로 의약품동등성시험 자료제출이 필요하지 않습니다.
- 다만, 해당 첨가물의 의약품 사용례가 없는 경우에는 안전성·유효성 심사를 받아야 하며, 별첨 규격과 근거자료를 제출하여 기준 및 시험방법 심사를 받아야 합니다.

관련규정 : 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」(식약처고시) 제25조제2항제1호, 제27조제2항

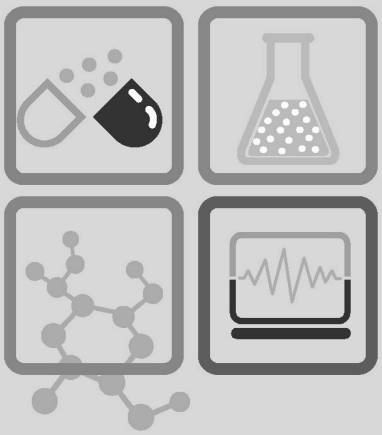
Q158. 이화학적동등성시험 시 대조약 선정

자사에 기허가 500mg 주사제가 있으며, 동일 성분 1g 주사제를 추가로 개발하고자 합니다. 동일 성분의 1g 주사제의 공고된 대조약이 있을 경우 이화학적동등성시험자료를 제출할 때 대조약을 자사의 500mg, 공고된 대조약 1g 중 어느 것으로 해야 하는지요?

동일성분, 동일용량의 공고된 대조약이 있을 경우 공고된 대조약으로 이화학적 동등성시험을 실시하시기 바랍니다.

VIII

허가/신고 변경수준에 따른 자료제출 범위



Ⅷ 허가/신고 변경수준에 따른 자료제출 범위

1 원료약품 및 분량의 변경

Q159. 코팅제 변경에 따른 의약품동등성시험 수준

코팅제 변경 수준이 생동성시험자료를 제출해야 하는 수준인 경우, 비교용출시험자료로서 갈음이 가능한가요?

- 가능합니다. 일반제제의 필름층을 구성하는 첨가제 변경의 경우 비교용출시험 결과가 동등하면, 생동성시험을 비교용출시험으로 갈음할 수 있습니다.
- 다만, 용출에 영향을 미치는 첨가제 변경의 경우에는 생동성시험자료를 제출하셔야 합니다.

관련규정 : 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) [별표 2-1] 〈표3〉 주5)

Q160. 원료약품 및 분량 변경 시 판정기준

원료약품 및 분량 변경 시, 시험약과 대조약의 용출 동등성을 제 21조제3항에 따른 평균용출률 및 개별용출률 기준 적합여부로 판정합니다. 유사성인자(f2)로 판정하고자 하는 경우에는 [별표 6]의 용출률 비교시점에 의하는데요. 이 때 개별용출률도 평가를 해야 하는지, 한다면 [별표 6]의 최종비교시점에서 실시해야 하나요?

- 원료약품 및 분량 변경시, 평균용출률 및 개별용출률 모두 평가해야 하며, 평균용출률을 유사성인자(f2)로 판정한 경우, 개별용출률은 의약품동등성시험기준 [별표 6]의 최종비교시점(Ta)에서 판정해야 합니다.

관련규정 : 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제21조제3항

Q161. 감미제 변경 시 해당하는 변경 수준의 배합목적

배합목적이 감미제인 경우 첨가제를 변경하려면 「의약품동등성시험기준」(식약처고시)의 원료약품 및 분량 변경수준의 [별표 2-1]의 배합목적 중 어디에 해당하는지요?

허가사항에 기재된 배합목적이 감미제인 경우 "기타"에 해당합니다.

Q162. 캡슐제의 원료약품분량 변경수준 계산 시 캡슐기제 중량 포함여부

경질캡슐제의 원료약품분량 변경수준을 계산할 때 총량은 캡슐기제 중량도 포함하는지요? 단일 주성분만이 충진된 캡슐제의 경우 캡슐 호수만 변경하려면 어떤 자료를 제출해야 하는지요?

경질캡슐제의 원료약품분량 변경수준을 계산할 때는 캡슐기제는 제외하고 내용물의 총량을 100%로 계산합니다. 따라서 캡슐기제의 변경시 즉 호수변경이나 색깔 변경 시에는 별도의 의약품동등성시험자료 제출이 필요하지 않습니다.

Q163. 경질캡슐제 및 연질캡슐제의 공캡슐 성분 변경

경질캡슐제 및 연질캡슐제의 공캡슐의 성분이 변경되는데 의약품동등성시험을 실시하여 식약처에 제출해야 하는지요?

경질 또는 연질캡슐제의 공캡슐 조성변경은 의약품동등성시험기준 [별표 3]의 변경수준 A로 의약품동등성시험 실시대상이 아닙니다.

관련규정 : 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) [별표 3]

Q164. 첨가제의 등급만 변경할 경우

히드록시프로필메칠셀룰로오스 2208, 2906, 2910과 같이 중합도가 다른 고분자는 서로 다른 첨가제로 취급하여 원료약품 및 분량의 변경수준 계산 시 각각의 함유율 차를 구해야 합니까?

- 첨가제의 등급만 변경되는 경우 첨가제 별로 함유율 차를 구하실 필요는 없습니다. 다만 중합도, 입자도 등이 다른 첨가제의 등급(technical grade)의 변경은 용출에 영향을 미칠 수 있으므로 "의약품동등성시험기준 [별표 3]의 변경수준 B"를 적용하시길 바랍니다.

관련지침 : 「제조방법 변경에 따른 의약품동등성시험 가이드라인」(식약청 2010.7.30.) Ⅱ 허가(신고) 후 변경에 따른 의약품동등성평가

Q165. 첨가제의 배합목적에 따른 변경수준 계산

하나의 첨가제를 두 가지의 배합목적에 사용하고 있는 경우 원료약품 및 분량 변경수준을 어떻게 정해야 하는지요? 또한, 동일한 첨가제의 규격이나 명칭이 변경될 때 의약품동등성자료를 제출하여야 합니까? 또 부형제의 성분을 유당수화물에서 무수유당으로 변경 시에도 의약품동등성시험 대상에 해당됩니까?

- 내핵의 결합제와 필름코팅기제와 같이 배합목적에 따라 첨가량을 구별할 수 있는 경우(예 : 히드록시프로필메칠셀룰로오스)는 각각의 항에 따라 계산하여야 합니다. 그러나 붕해제와 부형제와 같이 하나의 첨가제를 두 가지의 배합목적으로 사용하게 되는 경우(예 : 옥수수전분)는 어느 부분이 부형제로, 어느 부분이 붕해제로 작용하는지를 정확히 정할 수 없으므로 변경의 허용 폭이 적은 첨가제 항(예 : 붕해제)에 따라 계산합니다.
- 동일 첨가제에 대한 명칭 수정(예: 유당→ 유당수화물) 또는 규격의 변경(예: KP → EP)은 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제3조제1항제3호가목(원료약품및분량변경)에 해당되지 않으므로 의약품동등성시험 대상이 아닙니다.
- 유당수화물(KP)과 무수유당(KP)은 원료약품의 종류가 변경되는 것이므로 의약품동등성 시험대상이 됩니다.

Q166. 원료약품 및 분량 중 착색제 변경 시 계산방법

코팅제의 첨가제 변경수준을 계산할 때 필름층 총량에 착색제 함유량을 포함시켜 함유율을 계산하는지요? 그리고, 착색제만 변경이 되어 총량에 변경이 있을 경우도 의약품동등성시험자료 제출 대상인지요?

- 코팅제의 첨가제 변경 수준 계산 시 착색제의 함유량을 포함하여 필름층 총량을 계산한 후에 각 코팅기제의 함유율을 계산하여야 합니다.
- 착색제의 변경은 A수준이며, 착색제 이외의 변경이 없는 경우 의약품동등성시험 대상이 아닙니다.

Q167. 생동성대상품목이 아닌 경우 변경 시 제출자료

생동성대상품목이 아닌 전문의약품의 정제의 경우 원료약품(또는 제조방법)의 변경 시 변경수준이 생동수준인 경우 제출자료는 무엇인가요?

- 비교용출대상품목의 허가 후 변경 시 최고 제출자료 수준은 비교용출시험(의동고시 4조건)이므로 변경수준이 생물학적동등성시험 수준일지라도 비교용출자료로 변경 가능합니다.

Q168. 복합제의 변경수준 계산

한 캡슐 안에 서방성 펠렛(주성분 A)과 정제(주성분 B)가 포함되어 있는 경우, 의약품동등성시험기준 제7조제2항의 적용을 위한 원료약품 및 분량의 변경수준 계산 방법은 무엇입니까?

– 예) 고함량 : 1캡슐 [펠렛(주성분 A) + 2개 정제(주성분 B)]
저함량 : 1캡슐 [펠렛(주성분 A) + 1개 정제(주성분 B)]

- 질의하신 제형의 경우에는 서방성 펠렛과 정제가 각각 용출되므로 각 단위제형별로 원료약품 및 그 분량의 변경수준을 계산해야 합니다.
- 고함량과 저함량에 포함된 정제 및 펠렛이 동일하거나 원료약품 및 분량의 변경수준이 A일 경우, 자사 기준및시험방법의 비교용출시험자료를 제출하시면 됩니다.

관련지침 : 함량이 다른 복합성분 의약품의 생물학적동등성시험 지침 (2010.5.12.)

2 제조방법의 변경

Q169. 제조방법 변경에 따른 제출자료 수준

주성분의 투여 순서 변경(연합 전 → 연합 후)에 따른 변경수준계산 및 그에 따른 제출자료 범위는 무엇인가요?

- 변경 전의 경우 주성분이 연합과정에 투여되어 제조되었기 때문에 습식과립법으로 볼 수 있으며, 변경 후의 경우 주성분을 제외한 부형제를 가지고 습식과립을 형성 한 후 최종혼합 시에 주성분을 투여하였음으로 주성분에 대한 연합과정이 없는 직접분말압축법(직타법)으로 볼 수 있습니다.
- 따라서 "의약품동등성시험기준(식약처고시) [별표 3] 제조방법의 변경수준 및 제출자료의 범위" 중 변경 수준 D에 해당하는 변경이 되며 변경에 따른 제출자료는 생동성시험 자료가 됩니다.
- 다만, 치료영역이 넓고 의약품동등성시험기준의 모든 조건에서 30분 이내에 85% 이상 용출하고 용출의 동등성이 확인되는 경우 비교용출시험으로 생물학적동등성시험을 갈음할 수 있습니다.

Q170. 첨가제의 투입순서 변경

캡슐제의 제조방법 중 첨가제의 투입순서 변경 시 변경수준은 어떻게 되는지요?

- 첨가제 투입순서의 변경이 단순히 혼합과정을 원활하게 하기 위한 목적인 경우에는 A수준입니다.
- 그러나, 첨가제 투입순서 변경이 용출에 영향을 주는 경우 (예, 총 투입량은 동일하나 1차 과립 시 투입량과 2차 후 혼합 시 투입량의 비율이 변경되는 경우)는 B수준입니다.

관련규정 : 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) [별표 3]

Q171. 제피 시 용제로 사용하는 정제수 변경 시 제출자료

제피 시 용제로 정제수를 사용할 경우, 정제수의 양을 변경하거나, 정제수 대신 에탄올로 변경할 경우에도 A수준에 해당되나요?

- 정제수의 양을 변경할 때는 A 수준이며, 정제수(비휘발성 용매) 대신 에탄올(휘발성 용매)로 변경할 때는 공정조건 및 완제의 품질(수분 등)에 영향을 미칠 수 있어 B 수준에 해당됩니다.

Q172. 연합액 양 또는 종류 변경 시

연합액 종류 변경 시 제조방법 변경 수준이 C 수준으로 알고 있습니다. 그런데 용매의 종류는 바뀌지 않으나 양에서 변경사항이 있을 때 변경 수준이 어디에 해당하는지요?

- 연합액으로 사용하는 용매의 종류는 변함이 없지만, 용매의 양이 변경되는 경우에는 B 수준에 해당됩니다.
- 참고로, 「의약품동등성시험기준」에서 적용되는 용매의 변경관리는 크게 두 가지로 분류되는데 그 수준은 다음과 같습니다.
  1) 연합 시 사용되는 용매일 경우 : 연합액 양 변경은 변경수준 B
  2) 제피 시 사용되는 용매일 경우 : 제피용매 양 변경은 변경수준 A

Q173. 공정조건 변경에 따른 비교용출시험 수준

첫째, 생산기계의 브랜드만 변경될 때(예 A회사의 high speed mixer에서 B회사의 high speed mixer로 제조) 변경 수준 및 둘째, 제조방법이나 공정기준이 변경될 때(예 타정 속도, 예압, 본압) 변경 수준은 무엇인지요?

- 제조방법 중 제조공정조건의 변경(제조장비 및 공정조건의 변경)에 따른 변경 수준은 다음과 같습니다.

  가. 제조장비의 변경
  1) 동일한 작동원리 및 디자인의 장비로 변경하는 경우는 변경수준 A
  2) 상이한 작동원리 및 디자인의 장비로 대체하는 경우는 변경수준 C

  나. 공정조건의 변경
  1) 제조지시서에 명시된 공정조건 범위 내에서의 변경인 경우는 변경수준 A
  2) 제조지시서에 명시된 공정조건 범위 외에서의 변경인 경우는 변경수준 B입니다.
- 따라서, 생산기계의 브랜드만 변경될 때는 A수준이며, 동일한 작동원리의 기기 사용 하에 공정조건이 변경될 경우에는 B수준에 해당합니다.

Q174. 공정조건 범위 내의 제조방법 변경

품목 허가(신고)후 제조방법 중 공정조건을 변경하고자 합니다. 기존의 제조지시기록서에 공정조건 '100±10(90~110)'으로 설정되어 있을 경우, 아래 예의 두 가지 모두 A수준에 해당하는 변경인가요? 아니면 후자의 경우만 A수준에 해당하나요?

예) 95±10(85~105)으로 변경하는 경우와 95±5(90~100)으로 변경하는 경우

- 공정조건 범위를 포함하는 범위 내에서의 변경이 A수준에 해당하므로, 질의하신 두 경우 중 95±5(90~100)으로 변경하는 경우만 A수준에 해당합니다.

Q175. 제조방법 가이드라인 중 주요공정의 의미

품목 허가(신고)후 제조방법 중 제조공정을 변경하고자 하는 경우, "제조방법 변경에 따른 의약품동등성시험 가이드라인"에서 언급하고 있는 주요공정이란 무엇인가요?

- '주요공정(중요공정)'은 제품의 품질에 영향을 미치는 공정을 말합니다.
- 비무균고형제제의 경우 혼합, 과립, 타정, 충전, 코팅공정이 주요(중요)공정에 해당됩니다.

관련규정 : 의약품등 밸리데이션 실시에 관한 규정 (식약처고시)

관련지침 : 제조방법 변경에 따른 의약품동등성시험 가이드라인

관련내용 : "제조방법 변경수준을 구체적으로 파악하기 위해서는 의약품 제형 별로 주요 공정 단계를 분류하고 각 단계마다 의약품동등성에 영향을 줄 수 있는 요인을 고려해야 한다."

Q176. 제조방법 복수 기재 시 제출자료

「의약품의품목허가 · 신고 · 심사 규정」(식약처고시) 제14조제5항에 따르면 2가지 이상의 방법으로 제조할 수 있습니다. 기존 허가사항에 제조방법을 추가할 경우 두 가지 제조방법 차이에 따른 변경 수준을 계산하여 자료를 제출하면 되는지요?

- 제조방법을 추가하고자 하는 경우, 두 가지 방법으로 제조한 완제의약품의 변경수준에 적합한 의약품동등성자료를 제출하시기 바랍니다.

관련규정 : 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) [별표 3]

Q177. 성상 변경에 따른 의약품동등성시험 자료

원료약품 및 분량은 동일하고 모양만 다른 정제(원형→장방형)로 변경하고자 할 때 의약품동등성시험을 실시해야 합니까?

- 의약품동등성시험을 실시해야 합니다.
- 제조과정 중 타정에 사용되는 펀치(punch)가 변경되어 실제 모양이 변경되는 것은 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제3조제1항제3호나목 관련 [별표 3]의 B 수준에 해당하므로 변경 시 기시법에 설정된 용출시험조건에서 비교용출시험자료를 제출하여야 합니다. 단, 서방성제제의 경우 C수준에 해당합니다.

3 제조소의 변경

Q178. 제조소 이전에 따른 '기술이전 입증자료'

「생물학적동등성시험 대상 품목의 완제제조소를 다른 업체로 이전 시 자료제출범위(자사↔위수탁)」에 따라 위탁 생산하던 제품을 자사 생산으로 변경할 경우, 기존에 생동시험을 하던 것에서 비교용출시험으로 변경 가능하도록 하였습니다. 이 때 '기술이전 입증자료'로써 수탁제조업자로의 기술이전 확인서, 기술이전 검토 결과보고서(제조방법에 관한 자료, 수탁사의 시험결과자료 등 포함)를 요구하고 있는데, 구체적으로 어떤 자료가 필요한지요?

- 기술이전 입증 자료로는 기술이전 확인서와 기술이전 검토 결과보고서(제조 및 품질관리 사항 등이 이전되었음을 검토한 보고서)를 제출해 주셔야 합니다.
  - 기술이전 확인서는 기술을 이전해준 제조업자가 작성하는 자료로, 기술 이전이 완료되었음 확인해주는 내용이 포함되어야 합니다.
  - 기술이전 검토 결과보고서는 기술을 이전받은 제조업자가 작성하는 자료로, 다음 사항 등이 포함되어야 합니다.
    - 허가받은 제조업자 제품 생산과 관련된 기술(제품표준서 등) 이전 내역과 자료
    - 원개발사로부터의 기술이전 확인서(원개발사가 있는 경우에 한함)
    - 기술을 이전받은 제조소의 제조방법에 관한 자료
    - 변경하고자 하는 제조소에서 생산한 제품의 품질이 이미 허가된 제품과 동등함을 입증하는 자료(품질관리성적서, 시험법 밸리데이션자료, 비교시험자료 등)
    - 최종 검토의견, 기술이전 관련 책임자의 서명 등
- 동 지침과 관련하여, 우리 처 [온라인 의약도서관 홈페이지(http://drug.mfds.go.kr)〉생물학적동등성 정보 〉 자료실 〉 지침, 해설 등]에 "완제의약품 제조소 변경 시 제출자료 관련 질의·응답"을 참고하실 수 있습니다.

관련지침 : 생물학적동등성시험 대상 품목의 완제제조소를 다른 업체로 이전 시 자료제출범위(자사↔위수탁)(약효동등성과-192호, '13.1.18.)

Q179. 일부 위탁제조 중인 캡슐제의 완제제조소를 자사로 변경 시, 생동성시험 실시 여부

자사에서 포장공정만 하고 있는 제조방법을 캡슐충전부터 포장공정까지 자사에서 실시하려면 자사에서 생동시험을 실시해야 합니까?

- 문의하신 캡슐제가 생동성시험 대상 품목인 경우, 그 완제제조소를 다른 업체(자사 ↔ 수탁제조업체)로 이전하는 경우 생물학적동등성시험 자료를 제출해야 합니다.
- 다만, 이미 허가받은 제조업자로부터 제조 및 품질관리 사항의 기술이전 등이 입증되는 경우, 허가(신고) 변경 시, 비교용출시험자료로 생물학적동등성시험 자료를 갈음할 수 있습니다. (제조소 변경 이외 제조방법, 원료약품 분량 등은 동일한 경우에 한함)

관련지침 : 생물학적동등성시험 대상 품목의 완제제조소를 다른 업체로 이전 시 자료 제출범위(자사↔위수탁)(약효동등성과 – 192호, '13.1.18.)

Q180. 완제제조소 추가

A 회사에 포장을 제외한 전공정을 위탁하여 생산하는 품목을 자사생산으로 제조소를 변경하고자 할 때, 제품의 제조처를 2군데로 하여, 기존의 A 회사와 자사에서 제품을 생산하는 것이 가능한가요?

- 가능합니다.
- 또한, 이미 허가받은 제조업자로부터 제조 및 품질관리 사항의 기술이전 등이 입증되는 경우, 허가(신고) 변경 시에 비교용출시험자료로 생물학적동등성시험 자료를 갈음할 수 있습니다.
- "생동성시험 대상 품목의 완제제조소를 다른 업체로 이전"에서 "이전"이란 제조소 변경과 제조소 추가를 모두 포함하고 있습니다. 위탁제조소에서 자사제조소를 추가하여, "위탁제조"와 "자사제조"를 동시에 진행하는 것이 가능합니다.

관련지침 : 생물학적동등성시험 대상 품목의 완제제조소를 다른 업체로 이전 시 자료 제출범위(자사↔위수탁)(약효동등성과 – 192호, '13.1.18.)

Q181. 제조소 이전에 따른 비교용출시험(기술이전 입증자료 제출) 시 대조약

위탁제조품목을 수탁사로부터 기술이전 받아 자사제조로 허가변경 시 생동자료 대신 비교용출시험자료로서 허가 변경이 가능한 것으로 알고 있습니다. 비교용출시험 시 대조약은 공고대조약과 이전 수탁사에서 생산하던 제품 중 어떤 것으로 해야 하는지요?

이미 허가(신고)된 의약품의 허가사항을 변경하고자 하는 경우에는 변경 이전에 생산한 의약품(이전 수탁사에서 생산한 제품)을 대조약으로 해야 합니다. 만약 변경전 대조약을 구할 수 없는 경우에는 기술이전 입증에 의한 비교용출시험자료제출 대상이 아닙니다.

Q182. 약동대상품목의 자사제조에서 위탁제조로 변경 시 제출자료

약동대상품목을 타 회사에 전공정위탁제조로 변경하고자 하는 경우 위탁제조원의 비교용출시험자료로서 제출자료가 갈음되어 위수탁제조계약서만으로 변경이 가능한지요?

가능합니다.

약동대상품목의 제조품목신고 신청 시에 동등성입증품목 또는 대조약의 제조업소에 동일한 처방(착색제 및 착향제를 제외한 모든 원료의 규격, 제조원, 분량 동일) 및 동일한 제조방법으로 완제품 포장을 제외한 전공정 위탁제조하는 의약품에 대하여는 위수탁제조계약서를 첨부하여 비교용출시험 자료제출을 생략할 수 있습니다.

Q183. 생동성입증 품목의 제조소 변경

동일 주성분의 저함량 제제, 고함량 제제 모두 위탁사의 생동인정 품목입니다. 만약 고함량 제제는 생동성시험으로 제조소를 변경한 다음 이를 근거로 저함량 제제는 비교용출시험자료로서 제조소를 변경할 경우 저함량 제제는 생동인정공고에서 삭제되는지요?

아닙니다. 고함량제제와 저함량제제의 제조소가 동일한 경우, 저함량 제제에 대한 비교용출시험자료는 생동성시험을 갈음하여 제출하는 것이므로, 생동인정품목공고가 유지됩니다.

관련규정 : 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) 제7조제2항

Q184. 원료약품 및 분량과 제조방법의 변경이 없는 제조소 이전

제조소를 이전할 경우 제조방법 변경이 없음을 인정할 수 있는 타당한 자료 제출을 필요로 하는데 어떠한 자료를 제출해야 하는지요?

기허가 품목의 변경 전·후 원료약품 및 분량과 제조방법 변경이 없음은 대조약과 시험약의 제조지시기록서를 제출하여 입증할 수 있습니다. 제조지시기록서를 제출하지 못하는 경우에는 제조공정에 관한 상세자료(원료약품 투입량, 기준량, 변경 전·후 제조기계, 습식제조의 경우 결합제의 양 등)를 제출하여 변경이 없음을 입증할 수 있습니다.

Q185. 함량별 비교용출시험 실시 여부

수입품목으로 허가받은 제품에 대해서 제조소를 추가하려고 합니다. 해당 제품에는 총 4가지의 함량(1.5, 3, 6, 9 mg)이 있는데, 이 경우 제조소 추가를 위한 비교용출시험을 각각의 함량에 대해 모두 실시해야 하는지요?

주성분의 종류가 동일하고 함량이 서로 다른 품목들의 제조소를 추가하고자 하는 경우, 품목별로 각각 변경 전·후 품목의 동등성을 입증하셔야 합니다.

Q186. 생동성입증 품목을 보유한 제조소로의 위탁제조 변경 시 제출자료

전공정 위탁제조하고 있는 생동성 시험대상품목의 제조원을 A사에서 B사(생동입증된 동일 품목보유)로 변경하려는 경우에 제출자료는 무엇인가요?

생동성 시험대상품목의 제조원을 변경하는 경우에는 생동성시험자료를 제출해야하나, 이미 생동성을 입증받은 품목을 제조하는 회사에 생동성을 입증받은 품목과 동일한 처방 및 제조방법으로 완제품 포장을 제외한 전공정을 위탁제조하는 경우에는 생동성시험자료를 면제할 수 있습니다.

관련규정 : 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」(식약처고시) 제28조제4항

Q187. 양도양수에 따라 자사제조소로 이전하는 경우의 제출자료

생동성시험 대상 품목의 양도양수에 따라 자사제조소로 이전 시 원료약품 및 분량, 제조방법의 변경이 없을 경우 제출해야 하는 동등성자료는 무엇인가요?

- 생동성시험 대상품목을 양도양수 후 자사제조소로 이전 시 허가사항(원료약품 및 분량, 제조방법)의 변경이 없는 경우에는 비교용출시험자료를 제출하시기 바랍니다.

Q188. 생동성입증 품목의 양도양수 시 제출자료 수준

생동성시험 완료한 품목을 양도 양수를 통해 품목허가권 및 제조소가 A 회사에서 B 회사로 옮기려고 합니다. 이런 경우에도 「생물학적동등성시험 대상 품목의 완제제조소를 다른 업체로 이전 시 자료제출범위(자사↔위수탁)」 지침을 적용하여 생동성시험 대상품목의 완제제조소를 다른 업체로 이전하는 경우로 판단하여 비교용출시험자료로 허가변경이 가능할지요?

- 네, 가능합니다.
- 생동성시험 대상 성분으로서 생동성시험을 수행한 품목이 제조소 변경을 수반해서 양도·양수하는 경우, 동 지침을 적용하여 비교용출시험자료로 생물학적동등성시험자료를 갈음할 수 있습니다.

관련지침 : 생물학적동등성시험 대상 품목의 완제제조소를 다른 업체로 이전 시 자료제출범위(자사 ↔ 위수탁)(약효동등성과 - 192호, '13.1.18.)

Q189. 위탁제조 허가변경신청

자사의 품목을 타사(생동성입증 품목이 없는 회사)에 전공정 위탁하고자 하는 경우 변경허가(신고) 신청 시 제출 자료는 무엇인가요?

- 생동성입증품목이 없는 회사에 위탁 제조하는 경우 생물학적동등성시험을 실시해야 합니다.

4 주성분 제조원의 변경/추가

Q190. 의약품 동등성 대상 복합제의 주성분 A, B의 제조원 변경/추가 시 시험약 범위

의약품동등성 대상 복합제의 주성분은 A, B이며, 그 제조원은 An, Bn으로 가정할 때, 주성분 제조원 A1을 A2로 변경하고 주성분 제조원 B1에 B2를 추가할 때 대조약 A1B1과 동등성 입증이 필요한 시험약은 무엇인지요? 시험약 A2B1 및 시험약 A2B2에 대하여 각각 동등성을 입증해야 하는건지, 시험약 A2B2에 대하여만 동등성을 입증하면 되는지요?

복합제의 주성분 제조원 A1, B1에서 각각 A1을 A2로 변경하고 주성분 제조원 B1에 B2를 추가할 경우, 최대 변경의 경우에 해당하는 [A2, B2]를 시험약으로 하여 의약품동등성을 입증하시면 됩니다.

Q191. 이중정 복합제의 핵층의 주성분 제조원 변경

이중정으로 핵층(주성분 A 포함)을 타정하고 코팅을 완료한 후 핵외층(주성분 B 포함)을 별도로 과립공정하여 함께 타정하여 필름코팅한 제제의 주성분 A의 제조원 변경 시 핵층의 주성분에 대해서만 비교용출시험을 수행하여도 되나요?

복합제 중 한 성분의 주성분제조원을 변경 시 다른 성분의 의약품동등성에 영향을 미칠 수 있으므로 제제 중의 모든 성분에 대하여 비교용출시험을 실시하셔야 합니다.

Q192. 주성분 제조원 변경

주성분을 해외에서 수입해서 원료로 사용하고 있는데 기존 원료회사의 자회사 원료제조원을 바꾸었습니다. 이에 따라 공장주소와 회사이름이 바뀌어 자회사임을 증명하고, 동일한 제조방법으로 생산한다는 내용의 공증서류를 보내왔습니다. 의약품동등성시험 없이 허가변경이 가능한지요?

주성분의 제조원 공장주소 및 회사이름의 변경된 경우 새로운 주성분 제조원인 것으로 판단됩니다. 주성분의 제조원이 변경되었을 경우 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) [별표 3]의 변경수준에 따라 의약품동등성시험을 실시하여야 합니다.

Q193. 의약품 동등성 대상 품목의 주성분 제조방법 변경

기허가 제품의 주성분 원료의 제조방법을 변경하는 경우 의약품동등성시험자료 제출 대상인가요?

- 의약품동등성시험 대상 품목의 주성분 제조방법을 변경하고자 하는 경우 주성분 제조원이 변경전과 동일하면 의약품동등성시험 대상이 아닙니다.
- 만약, 주성분이 이미 가공된 반제품(제피과립, 장용과립, 서방펠렛 등)인 경우, 원료약품 및 분량, 제조방법 및 제조소 변경을 모두 고려한 변경수준을 산정하여 이에 적합한 의약품동등성시험자료를 제출하여야 합니다.

5 다중변경

Q194. 생동성시험 대상 품목의 완제제조소 이전 시 장비 변경

생동성 대상 품목의 완제 제조소를 다른 업체로 변경할 경우

1. Tumble Mixer에서 Bin Blender Mixer로 혼합기를 변경하는 경우(작동원리 동일),
2. High Speed Mixer 연합 후 Co-mill 정립과정(8mm)의 삭제하는 경우 제출자료의 수준은 무엇인가요?

- 제조방법, 원료약품 및 분량 변경이 없는 단순 혼합기변경(Tumble Mixer → Bin Blender Mixer)은 이미 허가받은 제조업자로부터 제조 및 품질관리 사항의 기술이전 등이 입증되는 경우에 한하여 비교용출시험자료 제출 대상입니다.
- 그러나, 고속혼합기(High Speed Mixer) 연합 후 정립과정(8mm, Co-mill)을 삭제하는 경우에는 제조방법이 변경되었으므로 생동성시험자료를 제출하셔야 합니다.

관련지침 : 생물학적동등성시험 대상 품목의 완제제조소를 다른 업체로 이전 시 자료제출범위(자사↔위수탁) (약효동등성과-192호, '13.1.18.)

Q195. 주성분 제조원 추가 및 제조방법 변경 시 허가증 기재방법

주성분 제조원의 추가(S1 + S2)와 제조방법의 변경(B 수준) 시 제출자료가 무엇인지요? 원래 주성분 제조원이 S1이고 추가되는 제조원이 S2라하고, 변경전의 제조방법 M1이고 변경된 방법이 M2라 하면 변경신고 시 허가증에 어떻게 기재하는지요?

- 주성분 제조원 추가(B 수준)와, 제조방법의 변경(B 수준)이 있는 경우 최대 변경 수준은 B 이므로, 변경수준에 맞는 비교용출시험자료를 제출하시면 됩니다.
- 주성분 제조원 추가(S1에S2 추가) 및 제조방법 변경(M1에서 M2로 변경)을 위한 허가사항 변경 신청 시 변경신청서에 주성분 제조원은 S1, S2, 제조방법은 M2로 기재하여 근거서류와 함께 제출하시면 됩니다.

관련규정 : 「의약품동등성시험기준」 (식약처고시) [별표 2]

Q196. 원료약품 및 분량과 주성분 제조원의 동시 변경

생동입증 품목의 원료약품 및 분량을 변경하고자 할 때, 변경수준이 생동성시험 수준이므로 생동성시험을 실시하여 변경하고자 합니다. 그런데 이 제품의 주성분 제조원을 동시에 추가하려고 할 때 두 가지 변경의 동시 진행이 가능한지요?

- 원료약품 및 분량을 변경(F1을 F2로 변경)하고 주성분 제조원을 추가(S1에 S2를추가)하고자 하는 경우, 대조약 S1F1과 시험약 S2F2에 대해서 동등성을 입증하시면 다중변경이 가능합니다.
- 이 때 변경수준은 생동을 입증한 품목을 기준으로 계산하며, 대조약 또한 생동성을 입증한 변경전 품목으로 설정하시되, 해당 대조약을 구할 수 없는 경우 공고대조약과 생동성시험을 실시하시기 바랍니다.

6 기타변경

Q197. 성상변경

경구 고형제제에 있어서 낱알식별표시의 일부분을 삭제하려고 할 경우 기준및시험방법의 성상 부분에 낱알식별표시 사항에 관한 문구를 포함하고 있어 허가변경(성상변경) 시 어떤 자료가 필요한지요?

- 일반적으로 단순 성상표기 변경의 경우 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) [별표 2]의 변경수준 A에 해당되므로 품목허가(신고) 변경 신청 시, 별도의 의약품동등성시험자료를 제출하지 않으셔도 됩니다.
- 다만, 성상표기를 변경하기 위해 펀치를 변경하여 타정 공정조건(경도, 두께, 마손도 등)이 밸리데이션 공정조건 범위 외로 변경되는 경우 변경수준 B에 해당하므로 기준 및 시험방법 또는 공정서에 설정된 시험조건에서의 비교용출시험자료를 제출하셔야 합니다.

Q198. 당의정에서 필름코팅정으로 변경

기허가 당의정을 필름코팅정으로 변경신고 하고자 합니다. 이 제제는 89년 이후 허가된 신약이 아니며, 의약품동등성 확보필요 대상의약품으로 고시된 품목도 아닙니다. 또한, 타사제품 중 동일제제가 필름코팅정으로 신고되어 국내에서 판매되고 있습니다. 이러한 경우, 변경신고를 진행 시 필요한 자료는 무엇인지요?

- 당의정에서 필름코팅정으로 변경하고자 하는 경우, 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) [별표 2-1] 및 [별표 3]에 따라 원료약품분량 및 제조방법 변경수준에 맞는 의약품동등성시험자료를 제출하여야 합니다. 대조약은 변경 전 품목이며, 약동 대상 품목이므로 변경수준에 따른 비교용출시험자료를 제출하시면 됩니다.

Q199. 장용성제제의 제형변경(당의정→필름코팅정)

장용부에 효소성분(A), 위용부에는 B성분을 함유하는 당의정을 필름코팅정으로 변경 시 의약품동등성시험으로 변경할 수 있는지요?

- 복합제 중 장용부의 효소성분(A)은 비교붕해시험자료를 제출하시고, 위용부의 B성분은 변경수준에 따른 의약품동등성시험자료를 제출하시면 됩니다.
- 일반제제의 필름층·당의층을 구성하는 첨가제 변경의 경우 비교용출시험결과가 동등하면, 생물학적동등성시험을 비교용출시험으로 갈음할 수 있으나, 용출에 영향을 미치는 첨가제 변경의 경우에는 생물학적동등성시험을 제출하셔야 합니다.

관련규정 : 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) [별표 2-1] 〈표3〉 주5)

Q200. 생동완료품목의 배치 사이즈(생산규모) 변경

「의약품동등성시험기준」(식약처고시)에 따르면 생산규모의 변경은 생동성시험 시 생산규모로부터 누적하여 10배 이하는 제출자료 없이 변경이 가능하고 10배 이상에 한하여 비교용출시험자료를 받는 것으로 알고 있습니다. 생동성시험용 시험약의 생산규모가 100,000단위 이하여도 위 규정이 동일하게 적용되는지요?

- 시험약의 생산 규모가 100,000단위 이하인 경우에도 품목 허가 후 생산규모 변경 시 「의약품동등성시험기준」(식약처고시) [별표 2]가 적용됩니다.

의약품동등성시험, 이백문이백답 - 자주묻는 질의응답집

발 행 일	2013 월 7 월
발 행 인	왕진호 식품의약품안전평가원장
편집위원장	이선희 의약품심사부장
편 집 위 원	(의약품심사부 약효동등성과) 서경원, 홍정희, 조창희, 박현주, 이윷모, 정신애, 김미애, 김지명, 엄소영, 배수영, 박윤상, 손추영, 홍윤미, 최임섭, 김미희, 이동건, 신보람, 이하나, 권윤희
도움주신 분	식품의약품안전처 의약품정책과, 의약품관리총괄과, 의약품품질과, 임상제도과 식품의약품안전평가원 의약품심사조정과, 의약품규격과, 순환계약품과, 종양약품과, 소화계약품과
발 행 처	식품의약품안전평가원 의약품심사부 약효동등성과