



# 2012년 제네릭의약품 심사 보고서

2013. 4

# 목 차

1. 2012년 제네릭의약품 심사 .....	1
2. 품질에 관한 자료 심사 .....	4
1.1. 개요 .....	4
1.2. 주요 보완사항 .....	4
1.3. 자료작성 시 고려사항 .....	7
3. 생물학적동등성시험에 관한 자료 심사 .....	10
2.1. 개요 .....	10
2.2. 주요 보완사항 .....	10
2.3. 자료작성 시 고려사항 .....	12
[붙임 1] 제네릭의약품 품질자료 보완현황 .....	16
[붙임 2] 제네릭의약품 생동성시험자료 보완현황 .....	19



## □ 심사현황 요약

### ○ 심사 결과(2012년 1월~12월)

	접 수*	적합/시정적합	보 완	취하
기준 및 시험방법 품목수 (%)	517	396 (76.6 %)	120 (23.4 %)	0
생물학적동등성 시험자료 품목수 (%)	952	635 (66.7 %)	208 (21.8 %)	11 (1.2 %)

\* 제조판매(수입)품목허가(변경)신청 및 단독심사 포함.

다만, 이화학적동등성자료를 제출하는 품목의 허가(변경) 심사와 재평가를 위한 생물학적동등성시험자료 심사는 각각 제외함.

- 기준 및 시험방법과 생물학적동등성시험자료의 심사현황을 분석한 결과 보완요구 없이 직접 처리된 품목은 각각 76.6 % 및 66.7 % 로, 전반적으로 제출자료가 충실하였다.

## □ 주요 보완사항 및 공개 취지

- (기준 및 시험방법) 보완 요구되는 비율은 약 23.4 % 였고, 제출자료 별 가장 미흡한 항목은 '기준 및 시험방법에 관한 근거자료'였다.
  - 원료의약품(주성분)의 '기준 및 시험방법에 관한 근거자료' 미흡은 약 4.4 %로, 주로 미흡한 항목은 ▲ 유연물질 (1.5 %) ▲ 잔류용매 (1.4 %) 등의 순이었고,
  - 완제의약품의 '기준 및 시험방법에 관한 근거자료' 미흡은 약 4.7 %로 주로 미흡한 항목은 ▲ 유연물질 (2.0 %) ▲ 함량 (1.0 %) ▲ 용출 (0.6 %) 등의 순이었다.
- (생물학적동등성시험자료) 보완요구되는 비율은 약 21.8 %이며, 제출자료별 가장 미흡한 항목은 '검체분석 및 시험결과' 부분이었다.

- 세부항목별로는 ▲ 검체분석 및 시험결과 미흡(5.0 %) ▲ 시험성적서 및 제조공정에 관한 자료 미흡(5.1 %) ▲ 비교용출시험 자료 미흡(1.0 %) 등의 순이었다.
- (공개 취지) 제출자료별로 주로 미흡하다고 지적되는 항목 및 내용을 공개하고 해당 자료 작성시 고려사항을 제공함으로써 제약업계에서 사전 점검할 수 있도록 하고자 하며,
  - 제출자료의 완성도를 높여 심사의 질적 향상 및 심사기간 단축 등 효율성과 만족도를 향상시킬 것으로 기대한다.

## 1 기준 및 시험방법 심사 개요

□ 접수 및 심사(2012년 1월~12월)

	접수*	적합/시정적합	보완	재보완	반려/취하
품목수	517	396	120	0	0
비율(%)	-	76.6 %	23.4 %	0 %	0 %

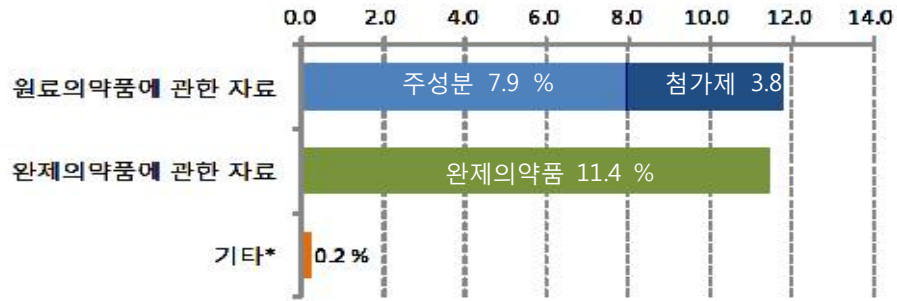
\* 제조판매(수입)품목허가(변경) 및 단독심사 포함. 다만, 이화학적동등성자료를 제출하는 품목(주사제, 점안제 등)의 허가(변경) 심사 제외됨

## 2 주요 보완사항

□ 제출자료별 보완현황

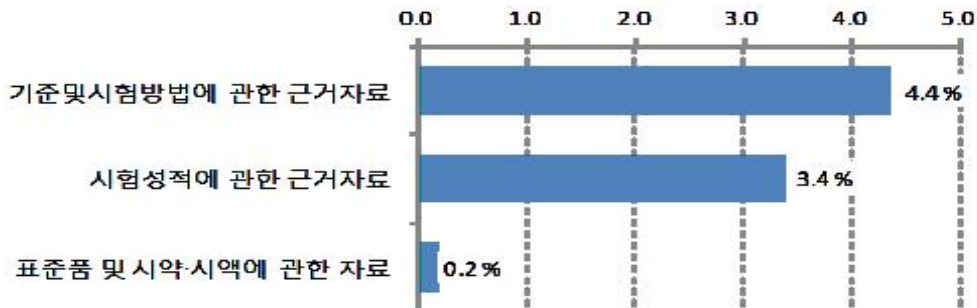
- 제네릭의약품 품질심사를 위해 제출해야하는 자료는 '의약품의 품목 허가·신고·심사규정 [별표 14]'를 따르며,
- 제출자료별 보완요구되는 비율은 '원료의약품에 관한 자료' 11.7 % (주성분 7.9 %, 첨가제 3.8 %) 및 '완제의약품에 관한 자료' 11.4 % 였고, 주로 미흡한 자료는 '기준 및 시험방법에 관한 근거자료' 였다.
  - 원료의약품(주성분)의 '기준 및 시험방법에 관한 근거자료' 미흡은 약 4.4 %로, 주로 미흡한 항목은 ▲ 유연물질 (1.5 %) ▲ 잔류용매 (1.4 %) 등의 순이었고,
  - 완제의약품의 '기준 및 시험방법에 관한 근거자료' 미흡은 약 4.7 %로, 주로 미흡한 항목은 ▲ 유연물질 (2.0 %) ▲ 함량 (1.0 %) ▲ 용출 (0.6 %) 등의 순이었다 (세부 보완현황은 [붙임 1] 참조).

<제네릭의약품 제출자료 별 보완율>

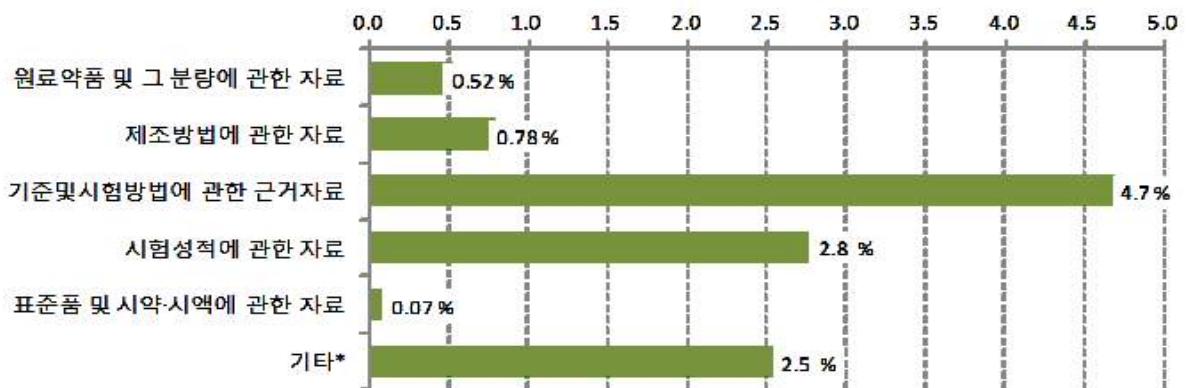


\* 기타 : 양식에 따른 재작성 등

<주성분 원료의약품 제출자료별 보완율>



<완제의약품 제출자료별 보완율>



\* 기타 : 원료약품 및 그 분량에서 비교란 기재사항, 양식에 따른 재작성 등

※ 각 보완율은 총 접수대비 항목별 보완율이며, 각 보완요구 항목은 중복될 수 있음

※ 의약품의 품목허가·신고·심사 규정 [별표 14]

기허가의약품과 주성분의 규격 및 분량, 제형이 동일한 의약품의 품질심사를 위한 제출자료 종류 및 범위		제출여부*
1. 국내외에서의 사용현황에 관한 자료		○
	① 기준및시험방법에 관한 근거자료	△
2. 원료의약품에 관한 자료	② 시험성적에 관한 자료	○
	③ 표준품 및 시약·시액에 관한 자료	△
	① 원료약품 및 그 분량에 관한 자료	△
	② 제조방법에 관한 자료	△
3. 완제의약품에 관한 자료	③ 기준및시험방법에 관한 근거자료	△
	④ 시험성적에 관한 자료	○
	⑤ 표준품 및 시약·시액에 관한 자료	△

\* ○ 자료제출, △ 개개 의약품에 따라 판단하여 제출 또는 면제

## □ 고려사항

- 전반적으로 원료의약품 및 완제의약품의 ‘기준및시험방법에 관한 근거자료’가 제출되지 않거나 미비한 경우가 많았으므로,
  - 항목별 충분한 근거자료를 준비하고, 기준 및 시험방법 작성 시 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 [별표 11], [별표 12] 작성 예에 따라 적합한 용어 및 양식으로 작성이 필요하다.
- 유연물질(이성체 포함) 기준 및 시험방법은 원료의약품 제조사별 제조과정이 다른 경우 혼재 가능한 유연물질이 상이할 수 있음을 고려하고 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조, 제33조, 제34조를 따르되,
  - 실측통계치, 안정성시험 결과(가혹시험, 장기보존시험), 안전성을 고려하여 기준을 설정하고 타당한 근거자료를 제출하고,
  - 일일 최대투여량 및 설정 기준에 따라 유연물질에 대한 자료 또는 화학구조에 대한 자료 등이 누락되지 않도록 한다.
  - 광학이성체 원료의약품은 목적하지 아니한 이성체의 기준 및 시험 방법을 설정하되, 완제의약품은 제조공정 및 보관 중 유의적 변화가 일어나지 않음을 입증한 경우 설정하지 않을 수 있다.
- 원료의약품 중 ‘잔류용매’ 기준 및 시험방법은 「의약품 잔류용매 기준 가이드라인(식약처, 2012)」을 참조하되,
  - 기준설정 근거자료로서 제조공정 중에 사용된 유기용매 및 잔류용매 시험 자료 등을 제출하고,

- 제조에 사용되었으나 기준을 설정하지 않은 경우, 해당 용매의 제조 공정 중 사용단계, 불검출을 확인할 수 있는 시험법 밸리데이션 자료, 실생산 3배치 시험성적서 등을 제출한다.
- **첨가제**의 기준 및 시험방법은 적합한 용어 및 양식으로 작성하고, 여러 첨가제가 혼합된 경우 각 규격 기제가 누락되지 않도록 하며,
  - 규격 및 기재사항에 따라 치환도유형, 부피밀도, 타르색소명 등을 '원료약품 및 그 분량' 비교란에 기재한다.
- 공정서에 미수재된 분석법인 경우 「의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인(식약처, 2012년)」에 적합한 자료를 제출하되,
  - 「의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인 해설서(식약처, 2012년)」를 참조하고 검액 및 표준액의 농도, 계산식 작성 등에 유의한다.

## □ 전년도 대비 검토 및 향후 추진사항

- 품질심사 주요 보완사항 및 특히 고려할 사항을 등을 홍보함으로써 제출되는 심사자료 수준의 점진적 상승효과 기대
  - ※ 보완율 감소(28 % → 23 %) 및 재보완율 없어짐 (4 % → 0 %)
- 원료의약품 및 완제 의약품에서 주요 보완요구되는 자료는 전년도와 동일하게 '기준 및 시험방법에 대한 근거자료'였으나 보완율 감소
  - ※ 기준 및 시험방법에 대한 근거자료 보완율  
원료의약품(주성분) (9.9 % → 4.4 %), 완제의약품 8.2 % → 4.7 %
  - 다만, 보완요구 자료 및 항목이 유사하므로 해당자료 작성 및 지침에 대한 지속적 교육, 홍보 필요

○ 심사현황의 지속적 분석을 위해 지방청과의 협력 추진

- 지방청 심사자료 협조 요청을 통해 심사현황의 지속적 모니터링
  - ※ 제네릭의약품 심사가 의약품규격과에서 지방청으로 이관('13.3)
- 주요 보완사항에 근거한 맞춤형 교육 및 홍보
- 가이드라인 개발 및 제도개선 사항 발굴 추진

<'11년/'12년 심사현황 및 주요 보완사항 비교>

		2011년	2012년
심사현황	접 수	461 건	517 건
	적합/시정적합	332 건 (72.0 %)	396 건 (77 %)
	보 완	129 건 (28.0 %)	120 건 (23.4 %)
	재보완	19 건 (4.1 %)	0 건 (0 %)
	반려/취하	0 건 (0 %)	0 건 (0 %)
원료의약품 (주성분)에서 보완을 높은 자료/항목	자료별	기준 및 시험방법 근거자료 (9.9 %)	기준 및 시험방법 근거자료 (4.4 %)
	항목별	1. 유연물질 (2.3 %) 2. 잔류용매 (2.0 %)	1. 유연물질 (1.5 %) 2. 잔류용매 (1.4 %)
완제의약품 에서 보완을 높은 자료/항목	자료별	기준 및 시험방법 근거자료 (8.2 %)	기준 및 시험방법 근거자료 (4.7 %)
	항목별	1. 유연물질 (2.7 %) 2. 용출 (2.1 %) 3. 함량 (1.2 %)	1. 유연물질 (2.0 %) 2. 함량 (0.95 %) 3. 용출 (0.64 %)

※ 각 보완율은 총 접수대비 항목별 보완율이며, 각 보완요구 항목은 중복될 수 있음

## 1 생동성시험 심사 개요

### □ 접수 및 심사

- 2012년 제네릭의약품 허가신청을 위한 생물학적동등성시험자료는 총 952 품목이 접수되어 보완 없이 처리된 품목은 635건(66.7 %), 보완된 품목은 208건(21.8 %), 2013년 이월된 품목은 98건(10.3 %)을 차지하였으며, 부적합 품목은 없었다.

	접수*	적합	보완	이월	취하
품목수	952	635	208	98	11
비율(%)	-	66.7 %	21.8 %	10.3 %	1.2 %

\* 제조판매(수입)품목허가(변경)신청 및 안전성및유효성 단독심사(위수탁) 포함. 다만, 재평가를 위한 생물학적동등성시험자료 제외함.

## 2 주요 보완사항

### □ 일반사항

- 제네릭의약품 허가신청을 위한 생물학적동등성시험 결과보고서를 검토한 결과, 대부분의 품목은 제출자료가 충실하여 적합처리되었고, 결정적으로 미흡하여 부적합으로 처리한 품목은 없었으며, 다만, 일부 자료가 미흡하여 보완한 사례가 있었다(보완율 21.8 %).

\* 생동성시험에 관한 자료는 24개 항목이 포함되어 있음. 공통항목(시험의뢰자·분석·의료) 9개, 시험의뢰자 관련 4개, 검체분석 관련 2개, 의료기관 관련 9개

## □ 주요 보완사항

- (주요보완사항) 보완사례(보완율 21.8 %) 중 12.8 % 는 시험의뢰자 해당자료가, 나머지 9.0 %는 분석·의료기관 해당자료가 제출되지 않거나, 제출된 자료에서 일부 내용이 불충분하여 추가로 설명이 필요했던 경우였다(붙임2).
- 분석·의료기관 해당자료가 불충분하여 보완된 사례 9.0 %의 내용을 살펴보면, 분석관련 자료를 추가로 요청한 경우가 8.0 %, 의료기관 관련 자료요구 사례가 1.0 %로 피험자 안전관리 등 의료기관에 대한 추가 자료 요청보다는 분석 관련 자료 요구가 더 큰 부분을 차지하고 있음을 알 수 있다.
- (시험의뢰자 관련 보완사항) 시험의뢰자와 관련하여 보완된 사례 12.8 %를 살펴보면, 주성분의 원료시험성적서 2.3 %, 완제의약품의 품질관리성적서 1.8 %, 제조공정에 관한 상세자료 1.0 %, 비교용출 시험 결과자료 1.0 %를 차지하였다.
- 또한 시험약의 생산 규모가 100,000 단위 미만인 경우 이에 대한 사유서를 요구하거나 주성분제조원 추가에 대한 근거자료, 위·수탁 제조품목인 경우 위·수탁계약서 및 자료허여서를 보완요구하였다.
- (분석기관 관련 보완사항) 분석과 관련해서 자료가 미흡하여 보완된 (8.0 %) 사례를 살펴보면, 검체분석 및 시험결과 항목에서 5.0%가 보완 되었으며, 그 중 분석방법의 정확성 입증 미흡한 경우가 3.8 %, 분석 방법 밸리데이션 자료가 충분하지 않은 경우가 1.2 %로 나타났다.
- 분석방법의 정확성 입증 미흡한 경우로는 약동학적 파라미터 결과값 이상 1.5%, 재분석·재적분 실시 사유 불충분 1.5%, 품질관리 시료 숫자 부족 0.7% 등이 있으며,
- 기타사항으로 자료조작방지프로그램(제어기록시스템)자료 등이 미흡하여 보완한 사례가 있었다.
- (의료기관 관련 보완사항) 의료관련 보완사항으로는(1.0 %) 승인된

생동성시험계획서 이탈에 대한 설명 요구 0.2 %, 피험자 관리 추가 설명 요구가 0.5 %를 나타냈다.

### **3** 자료작성 시 고려사항

#### □ 일반 고려사항

- 전반적으로 생물학적동등성시험에 관한 자료는 충실하게 준비하여 제출하고 있으며, 다만, 일부 품목에서 자료를 제출하지 않거나 불충분한 경우가 있었으므로,
  - 신청자는 생동성시험에 포함되는 24개 항목에 대해 자료가 누락되거나 미흡하지 않도록 꼼꼼히 점검하며,
  - 특히, 분석결과의 정확성을 입증하거나, 의료기관의 피험자 관리 등의 보완이 지속되고 있으므로 정기적인 교육 및 훈련이 필요한 것으로 보인다.

#### □ 시험의뢰자 등 고려사항

- 신청한 기준 및 시험방법에 품질관리시험성적서 및 주성분의 원료 시험성적서가 적합한지 점검, 신청한 제조번호, 원료약품 및 그 분량과 시험약의 제조공정에 관한 상세자료(제조일자, 원료약품의 투입량, 기준량 등)가 일치하는지 충분히 점검해야 하며,
- 비교용출시험 결과자료의 경우, 해당 주성분의 물리화학적 성질 및 완제의약품의 제제학적 기술을 고려한 정확한 용출시험결과인지 점검이 필요하며,
  - 특히, 의동기준 제17조(평가)제2항에 해당하는 경우, 의약품동등성 시험 결과보고서 및 밸리데이션 자료를 제출하도록 주의가 필요하다.

- 위·수탁제조품목의 경우, 위·수탁제조계약서 및 자료허여서를 반드시 제출해야 하며,
  - 원료약품 및 그 분량, 제조방법, 저장방법 및 사용기간의 경우 수탁사와 동일해야하며, 효능·효과, 용법·용량 및 사용상의 주의사항의 경우 공고한 대조약의 최신 허가·신고사항 반영 여부 (재평가, 통일조정 등의 사항 및 첨가제별 주의사항 반영 등)를 확인하여야 한다.

## □ 분석기관 고려사항

- 검체처리 및 분석방법 밸리데이션은 「생체시료분석법 밸리데이션 해설서(식약처, 2010)」을 참고하도록 한다.
- (전체 밸리데이션) 5일 연속 시험자료를 제출하여야 하며, 여러 개의 배치를 분석한 후 적합한 배치를 임의선택하는 비연속적인 일간 밸리데이션 자료는, 인정되지 않으므로 주의하며,
  - (부분 밸리데이션) 시험자 또는 회귀모델, 검출기, 검체전처리 과정 등 분석조건이 변경되는 경우, 표준작업지침서(SOP)나 해설서를 참고하여 부분밸리데이션을 실시하여 타당성을 입증하고,
  - (검량선) 검량선의 외삽은 허용되지 않으므로, 농도계산식은 희석 배수를 반영하여 작성한다.
  - (희석밸리데이션) 검량선의 최고정량한계를 초과하는 검체는 동일 생체시료로 희석하여 분석 후 희석배수를 곱하여 산출하며, 희석 밸리데이션 또는 희석한 품질관리시료를 분석하여 정확성과 정밀성을 확인해야 한다.
- (분석배치의 구성) 시스템적합성 시료, 검량선용 표준시료, 품질관리시료, 피험자 시료 등으로 구성되므로 주의해야 한다.
  - (품질관리시료) 하나의 분석배치에서 측정하여야 하는 품질관리 시료의 순 최소 6개 이상이거나, 미지 농도 시료의 5 %이상 중 많은 수여야 한다.

- (재분석 또는 재적분) 최초 분석 또는 적분 이후 다시 동일 검체를 분석하거나 적분하는 경우, 실시(선별)기준, 실시시기, 결과값 채택은 기관별 표준작업지침서에 명확히 반영하고, 결과보고서에 그 사유와 판정기준에 대하여 상세한 설명이 필요하다.
- (시험결과) 제출된 약동학적 파라미터 시험결과가 참고문헌 등과 편차가 큰 경우 분석방법 재검토가 필요하며, 약동학적 불일치가 발생한 경우 이에 대한 자세한 설명이 필요하다.

## □ 의료기관 고려사항

- 의료기관 시험책임자는 피험자 선정기준 및 방법과 관련하여 적절한 피험자를 포함시키도록 한다.
  - 시험책임자 또는 시험담당자는 피험자에게 이상반응이 발생한 경우, 적절한 조치 및 추적관찰 검사를 실시하여야 한다.
  - 시험담당자는 피험자 3개월 중복 확인 및 중도탈락자의 사유 등 관련기록을 명확하게 기재하며,
  - 시험담당자는 이미 허가받은 대조약으로 예비시험을 실시한 결과 보고서를 제출할 경우, 예비시험의 피험자 관리내역도 포함되도록 한다.

## □ 기타

- (생동입증품목과 함량이 다른 경구용 고형제) 이미 생동성을 인정받은 품목보다 고함량 제제인 경우, 이미 허가된 치료 용량 범위 내에서 유효성분의 선형 소실 약물동태의 입증자료를 제출해야 하며,
- 참고로, 생동면제기준인 함량고저 및 생물약제학적분류체계 (Biopharmaceutics Classification System, 이하 BCS) 계열 1 성분 품목의 경우 「의약품동등성시험기준」 제7조제2항 및 제3항을 참조하되,
  - BCS 품목의 경우 동 기준 [별표5]에 해당하는 자료를 제출해야 한다.

### <BCS 자료제출 범위>

- 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

#### [별표 5] 4. 면제기준에 적합함을 입증하기 위한 제출 자료의 범위 및 요건 중,

- 용해도 및 투과도에 대한 식약처의 검토결과 이미 용해도 및 투과도가 높음이 인정된 바 있는 주성분을 사용하고자 하는 경우는 동 자료를 면제가능
- ②, ③ 및 ④의 문헌자료는 SCI 문헌 및 외국규제당국(FDA 또는 EMA 등) 심사보고서 등을 인정하며, 동기준(별표 5)의 시험방법(또는 동등이상)으로 수행된 결과치가 도출된 문헌만 인정
- ⑥의 자료는 이미 사용되는 첨가제로서 허가된 양 이하인 경우 인정

본 자료와 관련한 문의사항은 아래로 연락하시기 바랍니다.

- 기준 및 시험방법 : 의약품규격과 (김은경, 043-719-2954)
- 생물학적동등성시험자료 : 약효동등성과 (홍정희, 043-719-3153)

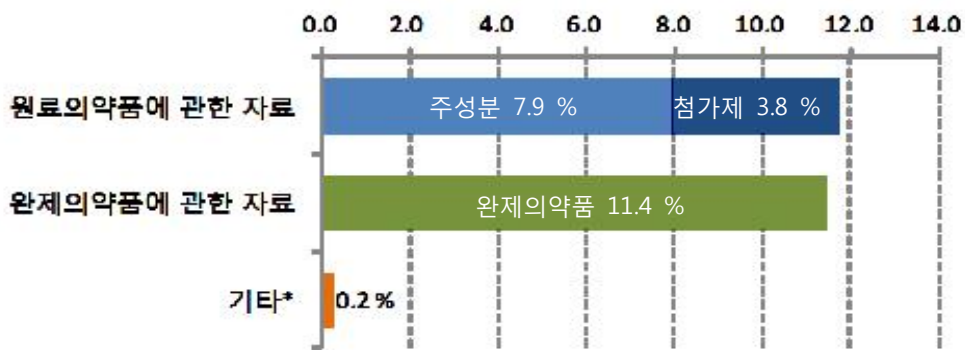
식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 의약품심사부

[붙임1]

## 제네릭의약품 품질자료 보완현황

### □ 기준 및 시험방법 심사 제출자료별 보완율

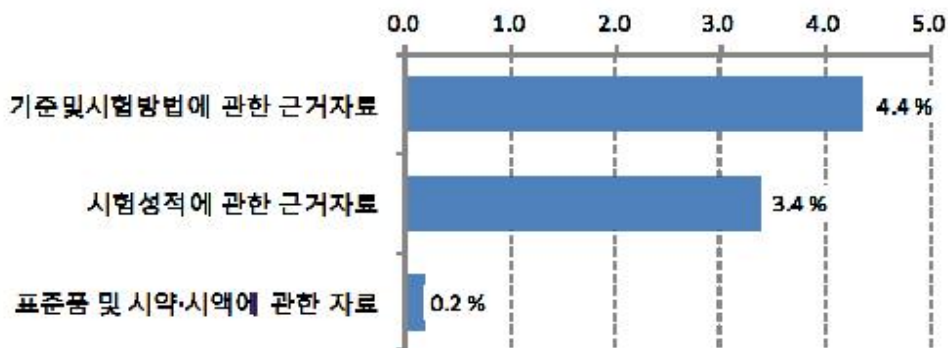
<제네릭의약품 제출자료별 보완율>



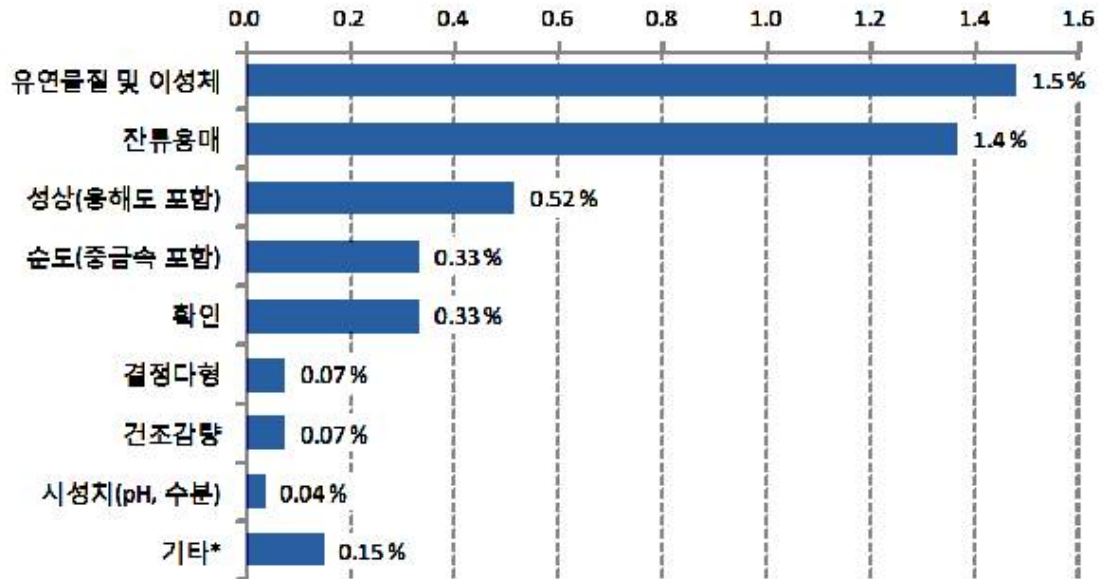
\* 기타 : 양식에 따른 재작성 등

### □ 원료의약품에 관한 자료 중 항목별 보완현황

<주성분 원료의약품 제출자료별 보완율>

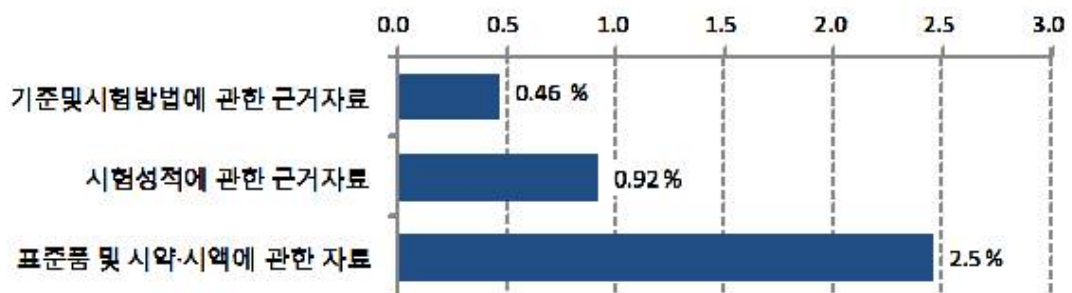


<주성분 기준 및 시험방법에 관한 근거자료 중 항목별 보완율>



\* 기타 : 입자도 등

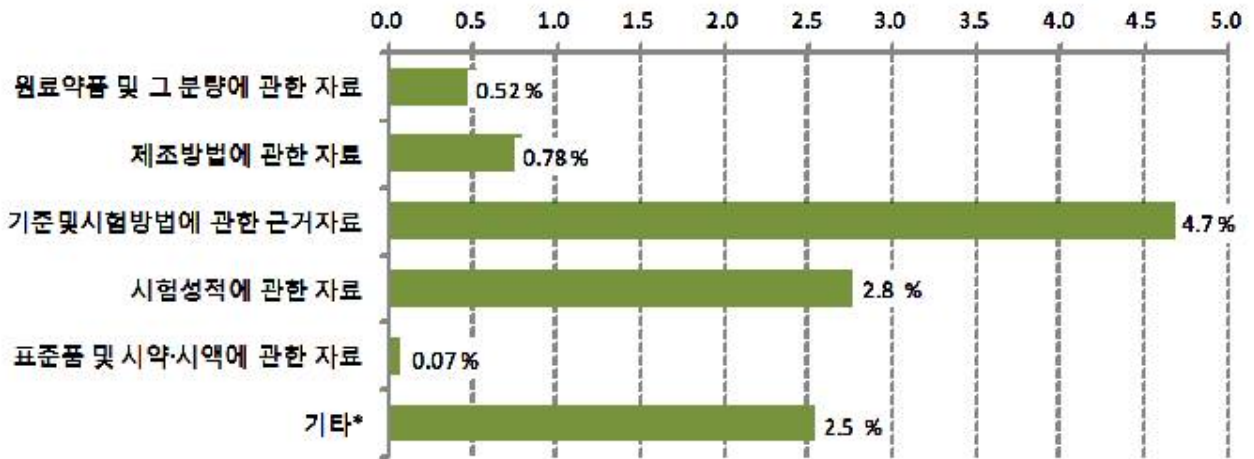
<첨가제 원료의약품 제출자료별 보완율>



\* 기타 : 혼합된 첨가제에서 각 첨가제 규격 설정, 양식에 따른 재작성 등

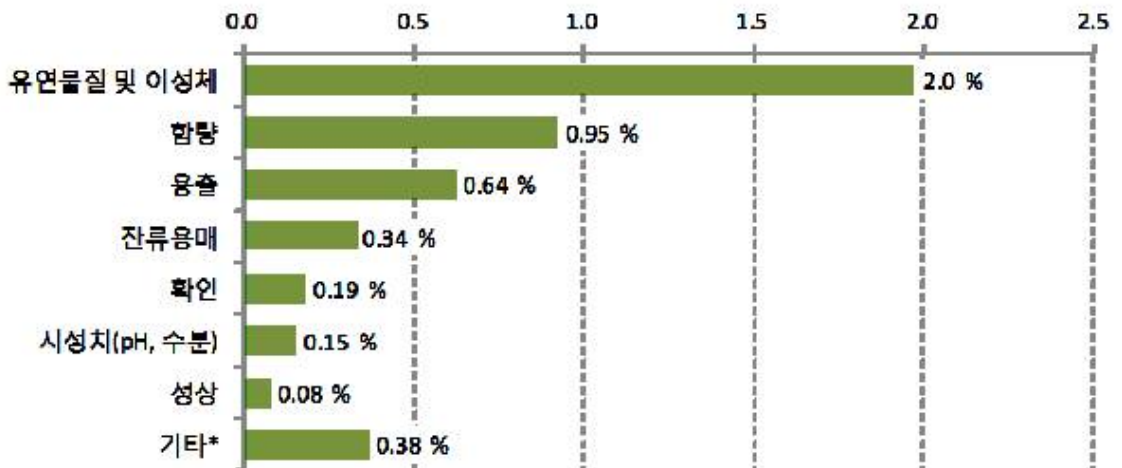
## □ 완제의약품에 관한 자료 중 항목별 보완현황

<완제의약품 제출자료별 보완율>



\* 기타 : 원료약품 및 그 분량에서 비교란 기재사항, 양식에 따른 재작성 등

<완제의약품 기준 및 시험방법에 관한 근거자료 중 항목별 보완율>



\* 기타 : 제제균일성, 미생물한도 등

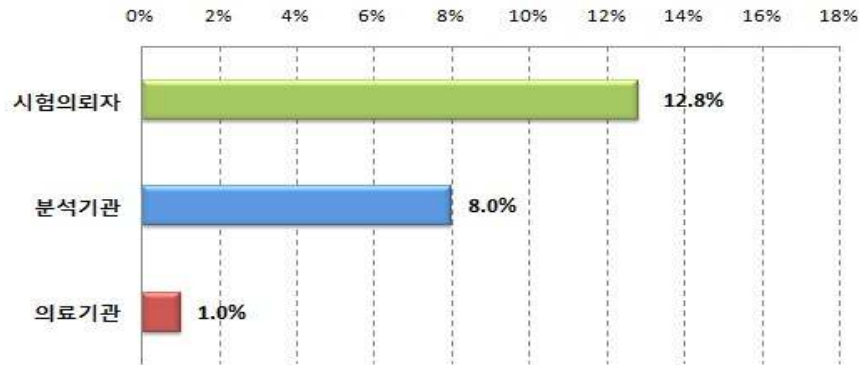
※ 각 보완율은 총 접수대비 항목별 보완율이며, 각 보완요구 항목은 중복될 수 있음

[붙임2]

## 제네릭의약품 생동성시험자료 보완현황

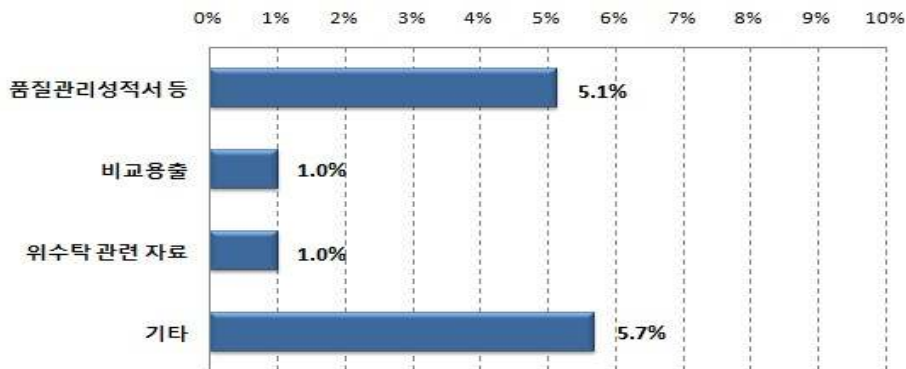
### □ 생동성시험자료 전체 보완율

<제네릭의약품 생동성시험 해당기관별 보완율>



### □ 시험의뢰자 관련자료 중 항목별 보완현황

<시험의뢰자 관련제출자료별 보완율>

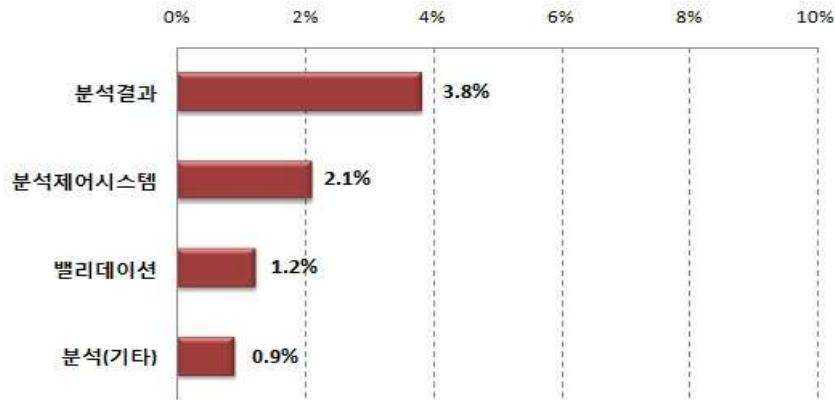


\* 품질관리성적서 등 : 품질관리성적서, 원료성적서, 제조지시기록서 등

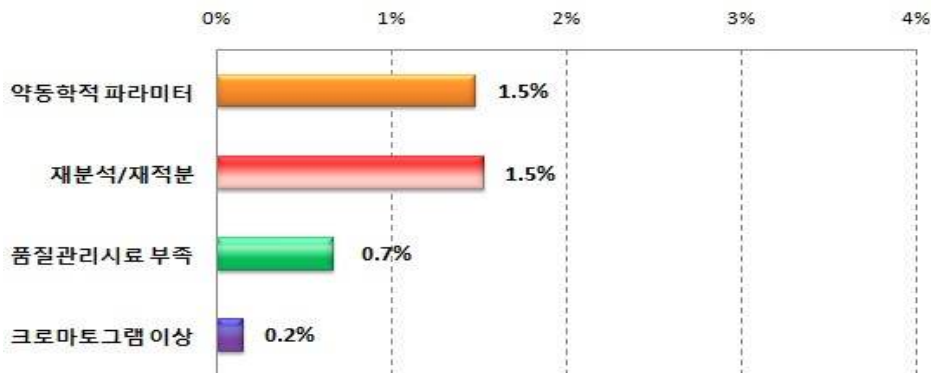
\* 기타 : 최종생산배치 근거자료, 피험자관찰종료보고서 미제출 등

## □ 분석기관 관련 자료 중 항목별 보완현황

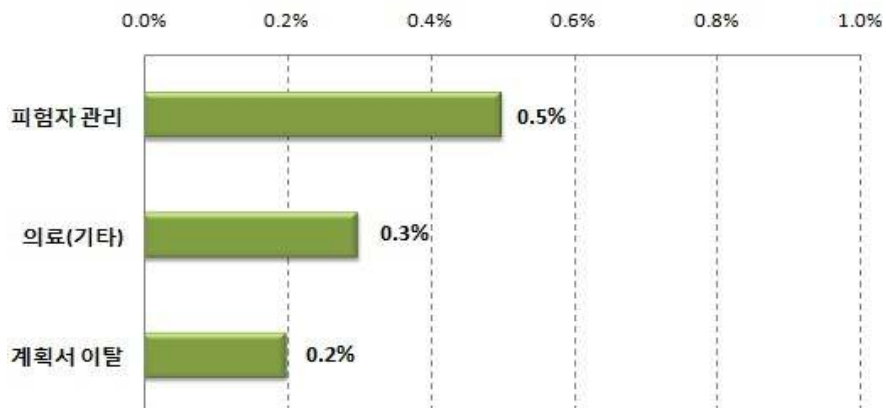
<분석기관 관련 자료 중 항목별 보완율>



<시험결과에 관한 자료 중 항목별 보완율>



## □ 의료기관 관련 자료중 항목별 보완현황



\* 기타 : 건강검진항목 추가 및 피험자 이상반응 관리미비 등

※ 각 보완율은 총 접수대비 항목별 보완율이며, 각 보완요구 항목은 중복될 수 있음