

## 식품의약품안전처 공고 제2020-591호

「의약품동등성시험기준」(식품의약품안전처고시 제2020-91호, 2020.9.22.)을 개정함에 있어, 그 개정이유와 주요내용을 미리 국민에게 알려 이에 대한 의견을 듣고자 「행정절차법」 제46조에 따라 다음과 같이 공고합니다.

2020년 12월 29일

식품의약품안전처장

### 의약품동등성시험기준 일부개정고시안 행정예고

#### 1. 개정이유

장용성제제의 제제특성을 반영한 생물학적동등성시험 평가 기준을 마련하고, 비교용출시험결과의 동등성 판정 기준을 국제 규제조화 하는 등 제네릭의약품에 대한 품질신뢰성을 확보하는 한편, 상위법령 개정 사항을 반영하여 규정을 개선·보완하고자 하는 것임

#### 2. 주요내용

가. 장용성제제의 생물학적동등성평가 기준 강화(안 제14조, 제15조)

장용성제제의 제제특성 반영을 위해 동등성평가 시 식후 생동성 시험을 제출요건에 추가함

나. 비교용출양상 동등성 판정기준의 규제조화(안 제21조, 별표 6)

비교용출시험의 동등성 판정방법을 평균용출률 차이 또는 유사성

인자 중 선택하여 판정할 수 있었으나, 유사성인자로만 동등성을 판정하도록 기준을 강화함

다. 상위법령 개정에 따른 의약품동등성시험 적용범위 확대(안 제3조 및 별표2, 별표3, 별표4)

「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령 제1650호, 2020.10.14.) 개정에 따라 모든 전문의약품이 생물학적동등성시험대상으로 확대된 사항을 반영함

라. 제조방법 및 제조소 변경 시 변경수준 및 제출자료 규정(안 별표2, 별표3, 별표4)

「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 일부개정고시안 행정예고(공고 제2020-590호, 2020.12.29.)의 제3조의2 관련, 제조방법 변경수준 및 제출 자료를 정함

마. 생물약제학적 분류체계에 따른 생물학적동등성시험 면제 기준 국제 조화(안 제7조, 별표 5)

ICH M9 가이드라인 제정 사항을 반영하여 생물학적동등성시험 면제 대상을 확대함

바. 이화학적동등성시험 평가서 양식 추가(안 별지 6)

### 3. 의견 제출

이 개정안에 대하여 의견이 있는 단체 또는 개인은 다음 사항을 기재한 의견서를 2021년 3월 2일까지 식품의약품안전처장(참조 : 의약품정책과)에

게 제출하여 주시기 바랍니다.

가. 행정예고 사항에 대한 항목별 의견(찬·반 의견과 그 이유)

개 정(안)	수 정(안)	수 정 사 유

나. 성명(단체인 경우에는 단체명과 대표자 성명), 주소 및 전화번호

다. 의견제출 방법 : 전자우편, 우편 또는 팩스

1) 주소 : 28159, 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187 오

송보건의료행정타운 식품의약품안전처 의약품정책과

2) 팩스 : 043-719-2606

3) 전자우편 : yuriz82@korea.kr

라. 기타 자세한 사항은 식품의약품안전처 의약품정책과(전화 : 043-719

-2607)에 문의하여 주시기 바라며, 행정예고와 관련된 개정안은 식품의

약품안전처 홈페이지(<http://www.mfds.go.kr> → 법령·자료 → 입법/행

정예고)에 게재하였으니 참고하시기 바랍니다.

## 의약품동등성시험기준 일부개정고시안

의약품동등성시험기준 일부를 다음과 같이 개정한다.

제3조제1항제1호를 다음과 같이 하고, 같은 항 제3호를 삭제하며, 같은 항 제4호 각 목 외의 부분 중 “제1호 내지 제3호”를 “제1호 및 제2호”로 한다.

### 1. 전문의약품

제7조제3항 본문 중 “고형제제”를 “고형제 또는 현탁제”로 하고, 같은 항 단서 중 “구강정”을 “박칼정”으로, “제제는”을 “제제 및 물과 함께 복용하지 않는 구강붕해정은”으로 한다.

제14조제3항 전단 중 “서방성”을 “장용성 및 서방성”으로 한다.

제15조제2항제2호가목(2) 중 “서방성”을 “장용성 및 서방성”으로 한다.

제20조제3호나목 단서를 삭제한다.

제21조제1항 각 호 외의 부분 중 “경구용제제(서방성제제”를 “일반제제(장용성 및 서방성제제”로, “1-a, 1-b”를 “1”로 하고, 같은 항 제1호 중 “별표 6의2”를 “별표 6 유사성 인자와”로, “판정기준 제1호에”를 “판정기준에”로 하며, 같은 항 제3호 중 “(f2)로 판정하고자 하는 경우의”를 “(f2)와”로 하고, 같은 조 제2항 각 호 외의 부분 중 “서방성”을 “장용성 및 서방성”으로 하며, 같은 항 제1호 중 “별표 6의2”를 “별표 6 유사성 인자

와”로, “판정기준 제2호”를 “판정기준”으로 하고, 같은 항 제2호를 삭제하며, 같은 항 제3호 중 “(f2)로 판정하고자 하는 경우의”를 “(f2)와”로 하고, 같은 조 제3항 및 제4항을 각각 삭제한다.

제25조제3호가목 중 “별지 제6호”를 “별지 제5호”로 한다.

제29조제3호에 라목을 다음과 같이 신설한다.

라. 이화학적동등성시험 평가서(별지 제6호 서식)

별표 2 I 중 표 1 및 표 2 이외의 부분을 다음과 같이 한다.

#### I. 원료약품 및 분량 변경수준 및 제출자료 범위

1. 제형별 원료약품 및 분량 변경 수준 및 제출자료 범위는 다음과 같다.

가. 정제, 캡슐제, 좌제, 산제, 과립제: 다음과 같이 변경 수준을 정하고 이에 따른 각 란에서 정한 동등성 입증자료

- 1) 표 1 또는 표 2의 기준에 따라 첨가제별로 각각 변경의 수준을 구한다.
- 2) 원료약품 및 분량 변경 수준에 따라 실시하여야 하는 의약품동등성시험의 종류는 표 3과 같다. B이하인 경우는 B수준, B보다 크고 C이하인 경우는 C수준, C보다 크고 D이하인 경우는 D수준, D보다 큰 경우는 E수준으로 한다.
- 3) 착색제 및 착향제의 변경은 A수준으로 한다.
- 4) 제제의 원료약품 및 분량 변경의 수준은 첨가제별 변경수준 중에서 가장 큰 것으로 한다.

나. 주사제, 점안제, 점이제: 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제27조제3항제2호에 따른 자료

다. 폐에 적용하는 흡입제 및 액제를 제외한 외용제제: 완제의 품질에 영향을 미치는 경우에는 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제27조제3항제4호 및 제27조제5항에 따른 자료

라. 그 밖의 제제: 이 고시 또는 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」에 따라 과학적으로 동등성 입증이 가능하다고 판단되는 자료(예: 경구용 유제·현탁제 및 경피흡수제의 비교방출시험자료 등)

별표 2 II 표 3 중 의약품동등성시험의 종류<sup>3)</sup>에 6)을 다음과 같이 신설

한다.

6) 용출시험결과가 생물학적동등성시험결과와 상관성이 있다는 사실이 입증된 경우(예, 생체외-생체내 상관성(IVIVC)) 등 용출시험으로 생물학적동등성을 입증할 수 있음이 인정되는 경우 생물학적동등성시험자료를 비교용출시험으로 갈음할 수 있다.

별표 3부터 별표 6까지를 각각 별지와 같이 한다.

별표 6의2를 삭제한다.

별지 제1호서식 및 별지 제2호서식을 각각 별지와 같이 한다.

별지 제3호서식의 제목 “용출시험결과 그래프작성양식[경구용제제]”을 “용출시험결과 그래프작성양식”으로 한다.

별지 제3호서식 제1호 중 “로트의 평균용출률의 용출거동”을 “로트의 평균용출률의 용출양상”으로 하고, 같은 서식에 제5호를 다음과 같이 신설한다.

5. 타당성이 인정되는 경우 제제의 용출양상을 반영할 수 있는 용출률 측정시간을 변경할 수 있다.

별지 제4호서식 부터 별지 제6호서식까지를 각각 별지와 같이 한다.

[별표 3]

제조방법의 변경수준 및 제출자료의 범위

(제3조제1항제4호나목 관련)

1. 제조방법 변경 시 표 1의 구분에 따른 범위는 다음의 예시에 따라 정하고 이에 따른 제출자료는 각 란에서 정한 것으로 한다. 생산규모는 허가(신고) 시 의약품동등성시험에 사용한 시험약 또는 주요 임상시험용 배치 생산규모와 비교한 생산규모 변경수준으로 한다. 단, 제출자료는 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제3조의2를 따른다.

가. 품질에 영향이 없는 변경

- 1) 작동원리 및 디자인이 동일한 제조장비 변경
- 2) 허가(신고)된 공정 조건 범위 내 변경
- 3) 허가(신고)된 공정 중 검사 기준 범위 내 변경
- 4) 10배 미만의 생산규모 변경
- 5) 그밖에 의약품동등성에 영향을 미치지 않는다고 인정되는 경우 (예, 휘발성 코팅용매 변경, 색상, 공캡슐 크기 및 조성, 원료칭량 공정 또는 완제품 포장공정 변경 등)

나. 경미한 변경

- 1) 일반제제에서 허가(신고)된 공정조건의 범위 외 변경
- 2) 일반제제에서 10배 이상의 생산규모 변경
- 3) 주성분 제조원, 제조방법 변경에 따른 주성분의 입도, 결정형 등 물리화학적 특성이 변경되지 않거나, 생물약제학적 분류체계에 따른 용해도가 높은 경우 (고시의 시험조건에서 30분 이내에 모두 85% 이상 용출되어 품질에 미치는 영향이 경미한 경우)

다. 중요한 변경

- 1) 작동원리가 상이한 제조장비 변경
- 2) 제형의 특수성이 인정되는 제제 및 반고형제제에서 허가(신고)된 제조방법 중 공정조건의 범위 외 변경
- 3) 허가(신고)된 공정 중 검사기준 범위 외 변경 (예, 마손도, 경도, 입도, 밀도, 수분 등)

- 4) 제형의 특수성이 인정되는 제제 및 반고형제제에서 10배 이상의 생산규모 변경
- 5) 주성분제조원, 제조방법 변경 등에 따른 주성분의 입도, 결정형 등 물리화학적 특성이 변경되어 완제의약품의 품질에 영향을 미치는 경우
- 6) 그밖에 의약품동등성에 중요한 영향을 미치는 경우 (예, 연합액 종류, 조립(粗粒)방법 변경 등)
- 7) 제조원리가 변경되는 경우(예, 직타법, 건식법 또는 습식법)

표. 제조방법의 품질영향에 따른 의약품동등성 시험의 종류

구분 <sup>1)</sup>	의약품동등성시험의 종류 <sup>3)</sup>
품질에 영향이 없는 변경	의약품동등성시험 실시대상이 아님
경미한 변경 <sup>2)</sup>	비교용출시험 <sup>4)</sup> 또는 비교붕해시험
중요한 변경	비교용출시험 <sup>5)</sup> 또는 이화학적동등성시험 또는 비교붕해시험
	생물학적동등성시험 <sup>6)</sup>

- 1) 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제3조의2제2항 및 제6항에 따른 구분
- 2) 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제6조제1항에 따라 국제공통기술문서로 작성하여 허가를 받거나 신고한 의약품의 경우에 한한다.
- 3) 비교용출시험, 비교붕해시험 또는 이화학적동등성시험 결과 동등함을 입증하지 못한 경우는 생물학적동등성시험 또는 비교임상시험을 실시한다.
- 4) 허가(신고)사항 중 기준 및 시험방법 또는 공정서에 설정된 시험조건에서의 비교용출시험자료
- 5) 이 고시의 시험조건 또는 이와 동등 이상의 시험조건에 의한 비교용출시험자료
- 6) 다. 7)의 경우에 한한다. 다만, 치료역이 넓고 의약품동등성시험기준의 모든 조건에서 30분 이내에 85% 이상 용출하고 용출의 동등성이 확인되는 경우 또는 용출시험결과가 생물학적동등성시험결과와 상관성이 있다는 사실이 입증된 경우(예, 생체외-생체내 상관성(IVIVC)) 등 용출시험으로 생물학적동등성을 입증할 수 있음이 인정되는 경우 생물학적동등성시험자료를 비교용출시험으로 갈음할 수 있다.



[별표 4]

제조소의 변경수준 및 제출자료 범위

(제3조제1항제4호다목 관련)

1. 제조소 변경 시 표 1의 구분에 따른 범위는 다음의 예시에 따라 정하고 이에 따른 동등성 입증자료는 각 란에서 정한 것으로 한다.

가. 구분 A:

- 1) 원료칭량 공정 및 완제품 포장공정 제조소를 변경하는 경우
- 2) 그밖에 의약품동등성에 영향을 미치지 않는다고 인정되는 경우

나. 구분 B: 원료약품 및 그 분량과 제조방법(작동원리 및 공정조건 포함)의 변경이 없는 제조소 변경

다. 구분 C: 원료약품 및 그 분량 또는 제조방법(작동원리 및 공정조건 포함)의 변경이 있는 제조소 변경

표. 제조소의 품질영향에 따른 의약품동등성 시험의 종류

구분	의약품동등성시험의 종류 <sup>1)</sup>	
A	의약품동등성시험 실시대상이 아님	
B	일반제제	비교용출시험 <sup>2)</sup> 또는 비교붕해시험
	장용성제제 / 서방성제제	비교용출시험 <sup>3)</sup> 또는 비교붕해시험
C	일반제제	생물학적동등성시험 <sup>4)</sup>
	장용성제제 / 서방성제제	생물학적동등성시험 <sup>5)</sup>

- 1) 비교용출시험 또는 비교붕해시험 결과 동등함을 입증하지 못한 경우는 생물학적동등성시험을 실시한다.
- 2) 허가(신고)사항 중 기준 및 시험방법 또는 공정서에 설정된 시험조건에서의 비교용출시험자료
- 3) 이 고시의 시험조건 또는 이와 동등 이상의 시험조건에 의한 비교용출시험자료
- 4) 다음의 경우에 생물학적동등성시험자료를 이 고시의 시험조건 또는 이와 동등 이상의 시험조건에 의한 비교용출시험자료로 갈음할 수 있다.

- 가) 치료역이 넓고 의약품동등성시험기준의 모든 조건에서 30분 이내에 85% 이상 용출하고 용출의 동등성이 확인되는 경우(단, 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제3조의2제7항의 경우에는 제외한다.)
  - 나) 비교용출시험결과가 생물학적동등성시험결과와 상관성이 있다는 사실이 입증된 경우(예, 생체외-생체내 상관성(IVIVC))
  - 다) 원료약품 및 그 분량 또는 제조방법(작동원리 및 공정조건 포함)의 변경이 품질에 영향을 미치지 않음을 입증하는 경우
- 5) 용출시험결과가 생물학적동등성시험결과와 상관성이 있다는 사실이 입증된 경우(예, 생체외-생체내 상관성(IVIVC)) 등 용출시험으로 생물학적동등성을 입증할 수 있음이 인정되는 경우 생물학적동등성시험자료를 비교용출시험으로 갈음할 수 있다.

[별표 5]

생물약제학적 분류체계에 따른 생물학적동등성시험 면제기준  
(제7조제3항 관련)

1. 용어의 정의

이 기준에서 사용하는 용어의 정의는 다음과 같다.

가. “생물약제학적 분류체계(Biopharmaceutics Classification System, BC S)”라 함은 수용액에서의 용해도 및 장관 투과도에 근거하여 약물 성분을 분류하는 과학적 분류체계를 말한다.

나. “용해도시험”이라 함은 생물약제학적 분류체계에 따라 약물 성분의 용해도 분류를 위해 실시하는 별첨 1에 의한 시험을 말한다.

다. “투과도시험”이라 함은 생물약제학적 분류체계에 따라 약물 성분의 투과도 분류를 위해 약물 성분이 사람의 장관막을 투과하는 속도 또는 흡수량을 사람 또는 배양 세포를 이용하여 직·간접적으로 측정하는 시험으로 별첨 2에 의한 시험을 말한다.

라. “용출시험”이라 함은 경구고형제제로부터 주성분의 용출률을 측정하는 시험으로서 별첨 3에 의한 시험을 말한다.

2. 생물약제학적 분류체계

약물 성분은 용해도 및 투과도 정도에 따라 다음 각 호와 같이 분류되며, 이러한 생물약제학적 분류체계에 근거하여 생물학적동등성시험의 면제를 요구할 수 있다.

가. 계열 1 : 높은 용해도 - 높은 투과도

나. 계열 2 : 낮은 용해도 - 높은 투과도

다. 계열 3 : 높은 용해도 - 낮은 투과도

라. 계열 4 : 낮은 용해도 - 낮은 투과도

3. 면제기준

가. 총괄

생물약제학적 분류체계에 따라 분류하였을 때 계열 1 및 3에 해당하는 주성분을 함유한 경구용 고형제 또는 현탁제로서 시험약과 대조약이 모두 신속히 용출되어야 하며 첨가제가 주성분의 흡수에 영향을 미치지 않아야 한다.

나. 주성분의 용해도 기준

pH 1.2~6.8 범위에서 동일 주성분을 함유하는 일반 경구 고형제제중 1회 최대 복용량을 용해시키기에 충분한 수용액의 부피가 250mL 이하임을 별첨 1의 용해도 시험을 통하여 입증하여야 한다.

다. 주성분의 투과도 기준

사람 또는 사람에서의 흡수량을 예측할 수 있는 시험계에서의 흡수량이 투여량의 85% 이상임을 별첨 2의 투과도 시험을 통하여 입증하여야 한다. 단, 위장관에서 약물이 불안정하다는 증거가 없어야 한다.

라. 제제의 용출 기준

별첨 3의 용출시험 결과가 다음에 해당되어야 한다.

(1) 계열 1 약물

(가) 대조약 및 시험약 모두 표시량의 85% 이상이 15분 이내에 용출 또는

(나) 대조약 및 시험약 모두 표시량의 85% 이상이 30분 이내에 용출되며 두 제제의 용출 양상이 유사

(2) 계열 3 약물은 대조약 및 시험약 모두 표시량의 85% 이상이 15분 이내에 용출

(3) 복합제는 각 성분의 기준 적용(예: 계열 1 약물과 계열 3 약물 복합제는 계열 1 약물은 위 (1)항의 기준, 계열 3 약물은 위 (2)항의 기준을 각각 적용)

마. 첨가제

다음의 기준을 원칙으로 하고, 이를 벗어나거나 기허가된 경구용제제에 사용되지 아니한 새로운 첨가제를 사용한 품목은 약물의 생체이용률에 영향을 주지 않음을 입증하는 자료를 제출하는 경우 그 내용을 검토하여

인정할 수 있다.

(1) 계열 1 약물은 흡수에 영향을 미치는 첨가제(예: 라우릴황산나트륨 등의 계면활성제, 만니톨, 소르비톨 등의 감미제)는 대조약과 종류는 동일하고, 분량은 대조약의 첨가제 양의  $\pm 10\%$  이내이며, 각 첨가제 양의 차이의 합이  $\pm 10\%$  이내이어야 한다.

(2) 계열 3 약물은 대조약과 첨가제의 종류는 동일하고, 분량의 차이는 [별표2]의 C수준 이내(필름코팅층 또는 캡슐기제 제외)로 하며, 흡수에 영향을 미치는 첨가제의 분량은 대조약의 첨가제 양의  $\pm 10\%$  이내이며, 각 첨가제 양의 차이의 합이  $\pm 10\%$  이내이어야 한다.

(3) 복합제는 모든 성분이 계열 1 약물로 구성된 경우에는 위 (1)항의 기준, 그 외의 경우에는 위 (2)항의 기준을 따른다.

#### 4. 면제기준에 적합함을 입증하기 위한 제출자료의 범위 및 요건

##### 가. 기원 및 개발경위에 관한 자료

당해 의약품에 대한 생물학적동등성시험 면제여부의 판단에 도움을 줄 수 있는 제출자료 전반에 대한 요약, 의약품의 특성 및 개발경위 등이 기재된 자료

##### 나. 구조결정·물리화학적 성질에 관한 자료

(1) 주성분의 화학구조, 분자량, 물질 특성(산성, 염기성, 양성 또는 중성) 및 해리상수(pKa)에 관한 자료

(2) 의약품의 조성 및 원료의약품의 분량

(3) 최종 원료의 규격 및 의약품 제조방법 등에 관한 자료(기준 및 시험방법 포함)

##### 다. 용해도에 관한 자료

주성분의 용해도가 높음을 입증하는 자료로서 다음 사항이 포함되어야 한다.

(1) 분석방법 및 완충액 조성 등을 포함한 시험방법에 관한 자료

(2) 용액의 pH에 따른 약물의 용해도(예, mg/mL) 및 최고 함량을 용해시키는 데 필요한 용매의 용량에 대한 시험결과(평균치, 표준편차, 변이

계수) 요약표

(3) pH - 평균 용해도 관계를 나타내는 그래프

(4) 모든 시험액에서의 안정성시험자료

다만, 용해도에 대한 식품의약품안전처의 검토 결과 이미 용해도가 높음이 인정된 바 있는 주성분을 사용하고자 하는 경우는 동 자료의 제출을 면제할 수 있다.

라. 투과도에 관한 자료

사람 또는 사람 결장 선암 세포주에서 유래한 단층 상피세포(Caco-2 세포)를 이용하여 주성분의 투과도가 높음을 사람 또는 동물, 세포주를 이용하여 입증한 자료로서 다음 중 1에 해당되어야 한다.

(1) 사람에서의 약동학 시험

(가) 시험 디자인 및 방법에 대한 자료

(나) 약동학 자료

(2) 장관투과도 시험

(가) 시험방법에 대한 자료

1) 시험방법에 관한 기술

2) 공여액에서의 약물 농도 및 분석법

3) 투과도 계산법

4) 양방향 수송 자료와 같은 약물 방출 가능성에 대한 자료

(나) 모델 약물에 관한 자료

1) 시험방법의 적합성을 입증하기 위하여 사용된 모델 약물 목록과 모델 약물의 사람에서의 흡수량에 대한 자료(평균, 표준편차, 변동계수)

2) 각 모델약물의 투과도(평균, 표준편차, 변동계수) 및 투과도 분류

3) 투과도에 따른 흡수량(평균±표준편차 또는 95%신뢰구간)

4) 선정된 내부 표준물질과 투과도 분류(저/고)의 확인 자료

(다) 시험결과에 관한 자료

1) 내부표준물질 및 시험약물 성분에 대한 투과도(평균, 표준편차, 변동계수)

2) 수동적 수송기전을 입증하는 자료

3) 약물의 높은 투과도를 입증하는 데 사용된 시험방법

다만, 투과도에 대한 식품의약품안전처의 검토 결과 이미 투과도가 높음이 인정된 바 있는 주성분을 사용하고자 하는 경우는 동 자료의 제출을 면제할 수 있다.

마. 용출에 관한 자료

시험약 및 대조약 모두 신속히 용출됨을 입증하는 자료로서 다음 사항이 포함되어야 한다.

(1) 용출 시험에 사용된 시험약에 대한 간략한 기술(배치 또는 로트 번호, 유효기간, 함량, 무게, 크기 등)

(2) 용출 자료

(가) 함량별 각 특정 시각에서 표기량에 대한 용출량의 백분율

(나) 평균 용출률, 용출 범위(최고 및 최저) 및 변동계수(상대 표준편차)표

(다) 각 용출액에서의 시험약 및 대조약의 평균 용출 양상에 관한 그래프

(3) 각 용출액에서의  $f_2$  값을 이용하여 시험약과 대조약의 용출 양상의 유사성을 입증한 자료

바. 첨가제에 관한 자료

대조약과의 첨가제 종류 및 분량(대조약은 추정 분량으로 기재)에 대한 비교자료

사. 물질 자체는 생리활성을 나타내지 않으나 체내에서 효소적 또는 비효소적 반응에 의해 생리활성이 있는 약물로 변환되는 전구약물(이하 “전구약물”이라 한다)의 경우 전구약물로 흡수(생리활성이 있는 약물로의 변환이 주로 장관막 투과 후에 일어날 때)됨을 확인할 수 있는 자료(전구약물로 흡수되는 경우에만 면제기준 적용 가능).

아. 위장관에서의 안정성시험 자료(약물의 절대생체이용률이 85% 이상인 경우 및 뇨에서 미변화체로 85% 이상 배설되는 경우 제외)과 생리활성이 있는 약물 모두에 대하여 제출하는 것이 바람직하다.

[별첨 1]

## 용해도 시험

### I. 시험 성분의 선정

시험 성분은 생물학적동등성시험을 면제받고자 하는 의약품의 주성분과 동일한 물질을 사용함을 원칙으로 한다.

### II. 시험방법

약물 성분의 평형 용해도 및 pH-용해도 양상은 산·염기적정법 또는 검증된 적절한 방법을 이용하여 생리학적 pH(pH 1 ~ 6.8) 조건의 수용액에서 측정함을 원칙으로 하며 분해산물과 약물 성분을 구분할 수 있는 방법이어야 한다. 용해 평형에 도달하는 적절한 시점에 용해도가 측정되어야 한다. 시험약물 추가 후 용해 평형 종료시점에 시험액의 pH를 측정하여 목표 pH 하에서 용해도가 측정되었음을 확인하며, 필요시 pH를 조정해야 한다.

약물의 안정성이 추가로 입증되어야 하며, 약물이 10%를 초과하여 분해된다면 적절한 용해도를 결정할 수 없으므로 면제기준을 적용할 수 없다.

#### 1. 시험조건

가. 시험약물의 양 : 기허가된 바 있는 일반 경구용 고형제 또는 현탁제의  
1회 최대 복용량

나. 시험액 : 원칙적으로 대한민국약전에 수재된 표준완충액. 다만, 물리·화학적 이유로 이 완충액이 적절하지 않은 경우는 다른 완충액을 사용할 수 있다.

다. 시험액의 온도 :  $37 \pm 1^\circ\text{C}$

라. 시험액의 pH : pH 1.2 ~ 6.8 범위 내에서 실시된 시험에 따라 시험약물의 용해도를 확립하고, 위 pH 범위 내에서 pH 1.2, 4.5, 6.8의 완충액을 포함하여 최소 세 개의 pH에서 평가를 하여야 한다. 그리고 시험약물이 가장 낮은 용해도를 나타내는 pH가 1.2 ~ 6.8 범위 내에 있을 때에는 그 용해도를 평가하여야 한다.



마. 시험횟수 : 최소 3회 이상 반복하며 시험에 따라 추가 시험이 필요할 수 있다.

[별첨 2]

## 투과도 시험

### I. 시험 성분의 선정

시험 성분은 생물학적동등성시험을 면제받고자 하는 의약품의 주성분과 동일한 물질을 사용함을 원칙으로 한다.

### II. 시험방법

약물 성분의 투과도는 사람에서의 절대생체이용률 시험, 질량 평형(mass balance) 시험 또는 Caco-2 세포를 이용한 생체 외 시험을 통해 측정될 수 있다. 절대생체이용률이 85% 이상이거나 투여된 약물의 85% 이상이 뇨에서 미변화체로 배설되는 경우 또는 미변화체, 제 1상 산화 대사체 및 제 2상 포합 대사체 총량의 85% 이상이 뇨에서 배설되는 경우에는 높은 투과도로 결정될 수 있다. 분변 내 대사체는 제 1상 산화 및 제 2상 포합 대사체만 고려될 수 있다. Caco-2 세포를 이용한 생체 외 시험의 경우 약물 성분의 높은 투과도 결과가 능동 수송에 의한 것이 아님을 증명해야 한다.

#### 1. 사람에서의 약동학시험

##### 가. 절대생체이용률시험

정맥 투여를 대조로 하여 경구 생체이용률을 측정하는 방법을 말한다. 시험의 가변성으로 인해 신뢰성 있는 평가를 하기 위해서는 충분한 수의 시험대상자가 시험에 참여하여야 하며 약물의 절대생체이용률이 85%이상일 경우, 위장관액에서의 약물 안정성에 대한 추가자료는 필요하지 않다.

##### 나. 질량평형시험

비표지 안정 동위원소 또는 방사성 표지 약물 성분을 이용하여 약물의 흡수량을 측정하는 방법을 말한다. 시험의 가변성으로 인해 신뢰성 있는 평가를 하기 위해서는 충분한 수의 시험대상자가 시험에 참여하여야 하며, 이 방법은 많은 약물에 대하여 측정된 흡수량에 상당한 차이가 날 수 있으므로 절대생체이용률시험이 더 선호된다.

## 2. 배양된 단층 상피세포(Caco-2 세포)를 이용한 시험관내 투과도 시험

생물약제학적 분류체계 적용을 위한 투과도 시험의 적합성을 입증하기 위해서는 투과도 시험치와 사람에서의 약물 흡수량 간에 순위 관계(rank-order relationship)가 있음이 충분한 수의 모델 약물을 사용하여 확립되어야 한다.

시험법의 적합성 입증을 위해서는 흡수정도가 저(<50%), 중(50~84%), 고( $\geq 85\%$ ) 범위의 모델약물과 0 투과도 지표물질이 제시되어야 하며, 표 1에 제시된 물질을 선정하거나 흡수기전 및 인체에서의 흡수량에 대한 신뢰성 있는 평가에 관한 유용한 정보가 있는 다른 약물을 선정할 수 있다. 신뢰할 수 있는 투과도 추정을 위해 충분한 반복시험(최소 3회)을 실시하여야 한다.

Caco-2 세포 단층 무결성은 실험 전과 후에 적합한 지표로 확인할 수 있어야 하며 투과도 0인 모델 약물로 입증하여야 한다.

보고서에 시험법 적합성 수립을 위해 사용된 인체 흡수량(평균, 표준편차, 변동계수), 각 모델 의약품 투과도 값(평균, 표준편차, 변동계수), 각 모델 의약품 투과도 등급, 높은 투과도 등급 경계가 확인된 투과도 기능으로써 흡수도 구획(평균 $\pm$ 표준편차 또는 95% 신뢰구간), 시험용 주성분을 분류하는데 사용한 선정된 높은 투과도 모델 약물에 대한 자료와 함께 선정된 모델 의약품 목록이 포함되어야 한다. 그리고 시험법 기술, 공여액의 약물 농도, 분석법 기술, 투과도 계산에 사용된 식이 제공되어야 한다. 추가로 알려진 기질에 대한 방출 가능성 정보(예. 양방향 수송 데이터)가 제공되어야 한다.

### 나. 시험법 고려사항

시험 약물의 수동 수송은 측정된 시험관 내 투과도가 초기 약물 농도(250mL의 용액에 최고함량의 0.01, 0.1 및 1배가 용해되는 농도) 또는 수송 방향(방출 비율 즉, 선정된 의약품 농도에 대해 basolateral에서 apical와 apical

에서 basolateral 방향 간 투과도(apparent permeability, Paap) 비율<2)에 의존하지 않음을 입증하는 등 알려진 방출 수송체를 발현하는 적절한 시험법 시스템을 사용하여 입증가능하다.

방출 비율: PaapBL→AP/PaapAP→BL

방출 수송체의 기능적 발현은 포화되지 않은 농도에서 선정된 방출 수송체 기질의 비대칭 투과도를 증명하는 양방향 수송 시험을 사용해 입증할 수 있다.

투과도 시험에 사용된 시험용 주성분 농도의 타당성을 입증해야 한다. 약물 투과도 확립에 사용된 검증된 Caco-2 방법은 밸리데이션 중 확립된 조건을 사용해야 하며 시험약과 더불어 공여액에 포함된 중간 및 높은 투과도 모델 약물을 시험법의 일관성을 증명하는 내부 표준물질로 포함해야 한다. 시험약이 높은 투과도로 선정된 내부 표준물질의 투과도와 동일하거나 더 높은 경우 투과도가 높은 것으로 간주된다. 시험약의 높은 투과도를 뒷받침하기 위한 정보(평균, 표준편차, 변동계수)에 시험약의 투과도 데이터, 내부 표준물질, 생체 외 위장관 안정성 정보, 수동적 수송 기전 뒷받침 자료가 포함되어야 한다.

표 . 투과도 시험법 밸리데이션을 위한 모델약물

분류	약물
고	안티피린(Antipyrine)
	카페인(Caffeine)
	케토프로펜(Ketoprofen)
	나프록센(Naproxen)
	테오필린(Theophylline)
	메토프로롤(Metoprolol)
	프로프라놀롤(Propranolol)
	카르바마제핀(Carbamazepine)
	페니토닌(Phenytoin)
	디소피라미드(Disopyramide)

	미녹시딜(Minoxidil)
중	클로르페니라민(Chlorpheniramine) 크레아틴(Creatinine) 터부탈린(Terbutaline) 히드로클로로티아지드(Hydrochlorothiazide) 에날라프릴(Enalapril) 푸로세미드(Furosemide) 메트포민(Metformin) 아밀로라이드(Amloride) 아테놀올(Atenolol) 라니티딘(Ranitidine)
저	파모티딘(Famotidine) 나도롤(Nadolol) 설피라이드(Sulpiride) 리시노프릴(Lisinopril) 아시클로비드(Acyclovir) 포스카르넷(Foscarnet) 만니톨(Mannitol) 클로로티아지드(Chlorothiazide) 폴리에틸렌 글리콜 400(Polyethylene glycol 400) 에나랄프릴라트(Enalaprilat)
0	FITC-덱스트란(FITC-Dextran) 폴리에틸렌 글리콜 4000(Polyethylene glycol 4000) 루시퍼 옐로우(Lucifer yellow) 이눌린(Inulin) 락툴로오즈(Lactulose)
방출펌프 기질	디곡신(Digoxin) 파클리탁셀(Paclitaxel) 퀴니딘(Quinidine) 빈블라스틴(Vinblastine)

### Ⅲ. 위장관에서의 안정성

질량평형시험이 적용되는 경우 뇨에서 미변화체로 투여량의 85% 이상 배설되지 않거나, 생체 외 Caco-2 세포 시험을 실시하는 경우에는 위장관 안정성 입증이 필요하다.

위장관에서의 안정성은 대한민국약전 및 식품의약품안전처장이 인정하는 공정서에 수재되어 있는 완충액 조성을 사용하여 시험한다. 약물 용액을 37℃에서 생체내 접촉하는 기간만큼 (예를 들면, 위액에서 1시간, 장액에서 3시간) 배양한 후, 표준화된 안정성-지표 분석법을 이용하여 약물농도를 측정하여야 한다. 상당량의 약물 분해(>10%)는 불안정의 가능성을 제시할 수 있다.

## 용출시험

### I. 시험약의 선정

자사시험기준에 따라 시험한 시험약의 함량 또는 역가는 대조약 표시량(10%)과의 차이가 5% 이내이거나 시험약과 대조약의 함량 또는 역가 차이가 5% 이내인 것을 사용하여야 한다.

### II. 시험방법

정해진 각 용출시험 조건에서 대조약, 시험약 모두 12개 이상의 검체에 대해서 시험하며 검증된 적절한 분석법으로 측정한다. 다만, 제제의 특성상 각 시험액에 대한 시험이 필요 없다고 판단되는 경우에는 타당한 과학적 근거를 제출하여야 한다.

1. 장치 : 제제의 특성에 따라 대한민국약전 용출시험 제1법(100rpm) 또는 제2법(50rpm)으로 시험한다.

시험약과 대조약 모두 제2법(50rpm)에서 높은 변동성 또는 용출구 바닥에 침전물이 형성되어 용출에 영향을 미치는 경우 제1법(100rpm)이 권장되며, 과학적으로 타당성이 입증된 경우 다른 방법(예: 싱커 사용 등)이 고려될 수 있다.

2. 시험액의 양 : 원칙적으로 900 mL

3. 시험액의 온도 :  $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$

4. 시험액

가. pH 1.2, pH 4.5, pH 6.8 용액 : 시험액은 대한민국약전 및 식품의약품안전처장이 인정하는 공정서에 수재되어 있는 완충액 조성을 사용할 수 있다.

나. 젤라틴이 코팅된 캡슐제, 정제, 산제 또는 과립제는 타당성이 입증된 경우에 효소가 첨가된 인공위액 및 인공장액(대한민국약전 또는 식품

의약품안전처장이 정한 공정서 및 의약품집 수재 규격이어야 함)을 사용할 수 있다.

5. 검액 채취시간 : 10분, 15분(20분), 30분

### Ⅲ. 유사성 판정

시험약과 대조약의 용출양상은 유사성 인자( $f_2$ )를 사용하여 비교하여야 한다. 유사성 인자는 두 용출곡선간의 용출률(%)을 이용하여 측정하며 계산식은 다음과 같다.

$$f_2 = 50 \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \cdot 100 \}$$

계열 1 약물의 경우 시험약과 대조약 모두 상기 3종류 용출액에서 15분 이내에 표기량의 85%이상 용출되거나, 유사성 인자( $f_2$ ) 값이 50 이상일 때 두 제제는 동등한 것으로 판정한다. 평균용출률을 사용하기 위해서는 대조약과 시험약의 평균용출률의 변이계수가 첫 번째 비교시점에서 20% 이내이며, 그 외 비교시점에서는 10%를 초과해서는 안 된다.



[별표 5의2]

## 비교용출시험 방법

(제19조 관련)

### 1. 일반 제제(장용성 및 서방성제제를 제외한다)

#### 가. 시험시간

pH 1.2에서는 2시간, 기타 시험액에서는 6시간 동안 측정한다. 다만, 대조약 평균용출률이 85%를 넘거나 각각 시험액에서 120분 전·후 연속 세시점의 대조약 평균용출률이 더 이상 변하지 않는(5% 이내 변화) 시점에서 시험을 종료할 수 있다.

#### 나. 시험조건(표 1)

- 1) 장치 : 원칙적으로 대한민국약전 용출시험법 제2법(패들법)
- 2) 시험액의 양 : 원칙적으로 900 mL
- 3) 시험액의 온도 :  $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$
- 4) 시험액: 물, pH1.2, pH4.0(또는 pH4.5), pH6.8 다만, 타당성이 인정되는 경우 다른 완충액을 사용하여 시험할 수 있다.

#### 다. 시약·시액 등

- 1) 시험액은 대한민국약전 또는 식품의약품안전처장이 인정하는 공정서에 수재되어 있는 완충액 조성을 사용할 수 있다.
- 2) 제제 중 주성분의 양이 적은 경우 등 정량분석이 불가능한 경우 시험액의 양을 줄이거나 검체 2개 이상을 넣어 시험할 수 있다.
- 3) 용출구 바닥에 침전물이 형성되어 용출에 영향을 미치는 경우 등 타당성이 인정되는 경우 장치 및 회전수를 변경하여 시험할 수 있다.

표 1. 일반 제제(장용성 및 서방성제제 제외)에 대한 용출시험조건

#### 1) 수용성 제제

회전수(rpm)	pH
50	(1) 1.2
	(2) 4.0 또는 4.5
	(3) 6.8

2) 난용성 제제

난용성 제제란 상기 1)중 (1)부터 (3)까지의 모든 시험조건에서 용출시험을 할 때, 규정된 시험시간 내에 대조약의 평균용출률이 85 % 미만인 제제를 말한다.

회전수(rpm)	pH
50	(1) 1.2
	(2) 4.0 또는 4.5
	(3) 6.8
	(4) (1)부터 (3)까지의 시험액 중 어느 하나의 시험액 + 가용화제 첨가 <sup>주)</sup>

주) (1)부터 (3)까지의 시험액 중 대조약의 평균용출률이 가장 높은 시험액에서 회전수를 변경하여 시험하거나, polysorbate 80, 라우릴황산나트륨, 용매 등 가용화제를 적절한 농도로 첨가한 시험액 또는 기준 및 시험방법에 설정된 시험조건으로 실시한다.

2. 장용성 및 서방성 제제

가. 시험시간

시험시간은 통상 pH 1.2액에서는 2시간, 기타 시험액에서는 장용성제제의 경우 6시간, 서방성제제의 경우 적어도 24시간 시험한다. 다만, 대조약 평균용출률이 80%를 넘는 시점에서 시험을 종료할 수 있다.

나. 시험조건(표 2)

- 1) 장치 : 원칙적으로 대한민국약전 용출시험법 제1법(회전검체통법) 및 제2법(패들법)
- 2) 시험액의 양, 시험액의 온도 및 시험액은 별표5의2 제1호나목에 따른다.
- 3) 기타시험: 필요시 상기 용출시험 외에 시험약의 특성에 따라 적당한 방출시험 또는 이를 대신할 수 있는 물리화학적 시험을 수행하고 그 결과를 비교함으로써 대조약과의 의약품동등성을 입증할 수 있다.

표 2. 장용성 및 서방성 제제에 대한 용출시험 조건

1) 장용성 제제

회전수(rpm) <sup>주)</sup>	pH
50	(1) 1.2
	(2) 6.0
	(3) 6.8

주) (2)의 시험조건에서 용출시험을 할 때, 규정된 시간 내에 대조약의 평균용출률이 80%미만인 경우에는 (2)의 시험액에서 회전수를 변경하여 추가시험을 실시하여야 한다.

## 2) 난용성의 장용성 제제

난용성의 장용성제제란 상기 1) 중 (2) 및 (3)의 모든 시험조건에서 용출시험을 할 때, 규정된 시험시간 내에 대조약의 평균용출률이 85% 미만인 제제를 말한다.

회전수(rpm)	pH
50	(1) 1.2
	(2) 6.0
	(3) 6.8
	(4) (2) 또는 (3)의 시험액 + 가용화제 첨가 <sup>주)</sup>

주) (2) 또는 (3)의 시험액 중 대조약의 평균용출율이 가장 높은 시험액에서 polysorbate 80, 라우릴황산나트륨, 용매 등 가용화제를 적절한 농도로 첨가한 시험액 또는 기준 및 시험방법에 설정된 시험조건으로 실시한다.

## 3) 서방성 제제

장치	회전수(rpm)	pH
패들법	50	(1) 1.2
		(2) 4.0 또는 4.5
		(3) 6.8
		(4) 물
		(5) (1) 부터 (4) 중 어느 하나의 시험액 + 가용화제 첨가 <sup>주1)</sup>
회전검체통법	100	(1)부터 (4) 중 어느 하나의 시험액 <sup>주2)</sup>

주1) (1)부터 (4)까지의 모든 시험액에서 규정된 시간에 대조약의 평균용출률

이 80% 미만인 경우는 (1)부터 (4)까지의 시험액 중 대조약의 평균용출률이 가장 높은 시험액에 polysorbate 80, 라우릴황산나트륨, 용매 등 가용화제를 적절한 농도로 첨가한 시험액 또는 기준 및 시험방법에 설정된 시험조건으로 추가시험을 실시하여야 한다.

주2) (1)부터 (4)까지의 시험액 중 대조약의 평균용출률이 가장 높은 시험액에서 회전검체통법(100rpm)으로 시험한다.

[별표 6]

## 유사성 인자와 용출양상의 동등성 판정 기준

(제21조 관련)

1. 시험약과 대조약의 용출양상 유사성판정은 유사성 인자( $f_2$ )를 사용하여 비교한다. 유사성 인자는 두 용출곡선간의 용출률(%)을 이용하여 측정하며 계산식은 다음과 같다.

$$f_2 = 50 \cdot \log\{[1+(1/n)\sum_{t=1}^n(R_t - T_t)^2]^{-0.5} \cdot 100\}$$

이 식에서  $n$ 은 비교시점의 수이며,  $R_t$ 는 대조약의 평균용출률이며  $T_t$ 는 시험약의 평균용출률이다. 용출률 비교시점은 0시간을 제외하고 최소 3시점을 포함한다. 평균용출률을 사용하기 위해서는 대조약과 시험약의 평균용출률의 변이계수가 첫 번째 비교시점에서 20% 이내이며, 그 외 비교시점에서는 10%를 초과해서는 안된다.

2. 용출률비교시점

- 가. 대조약 또는 시험약이 30분 이내에 평균용출률이 85%(장용성 및 서방성 제제의 경우 80%) 이상인 경우 : 10분, 15분(또는 20분), 30분을 비교시점으로 한다.

- 나. 대조약 또는 시험약이 30분 이후 규정된 시험시간 이내에 평균용출률이 85%(장용성 및 서방성 제제의 경우 80%) 이상인 경우 : 원칙적으로 모든 용출률 측정시간을 비교시점으로 한다. 다만, 대조약 또는 시험약의 평균용출률이 85%(장용성 및 서방성 제제의 경우 80%) 이상인 최초 시점까지만 포함한다.

- 다. 대조약 또는 시험약이 규정된 시험시간 이내에 평균용출률이 85% (장용성 및 서방성제제의 경우 80%) 미만인 경우 : 원칙적으로 모든 용출률 측정시간을 비교시점으로 한다. 다만, 대조약 또는 시험약에서 연속 세시점의 평균용출률이 더 이상 변하지 않는(5% 이내 변화) 시점(plateau) 중 최초시점만 포함한다.

3. 판정기준

- 가. 시험약과 대조약 모두 모든 조건의 시험액에서 15분 이내에 표시량의 85% 이

상 용출되는 경우에는 동등한 것으로 판정한다.

나. 일반제제(장용성 및 서방성 제제 제외)

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

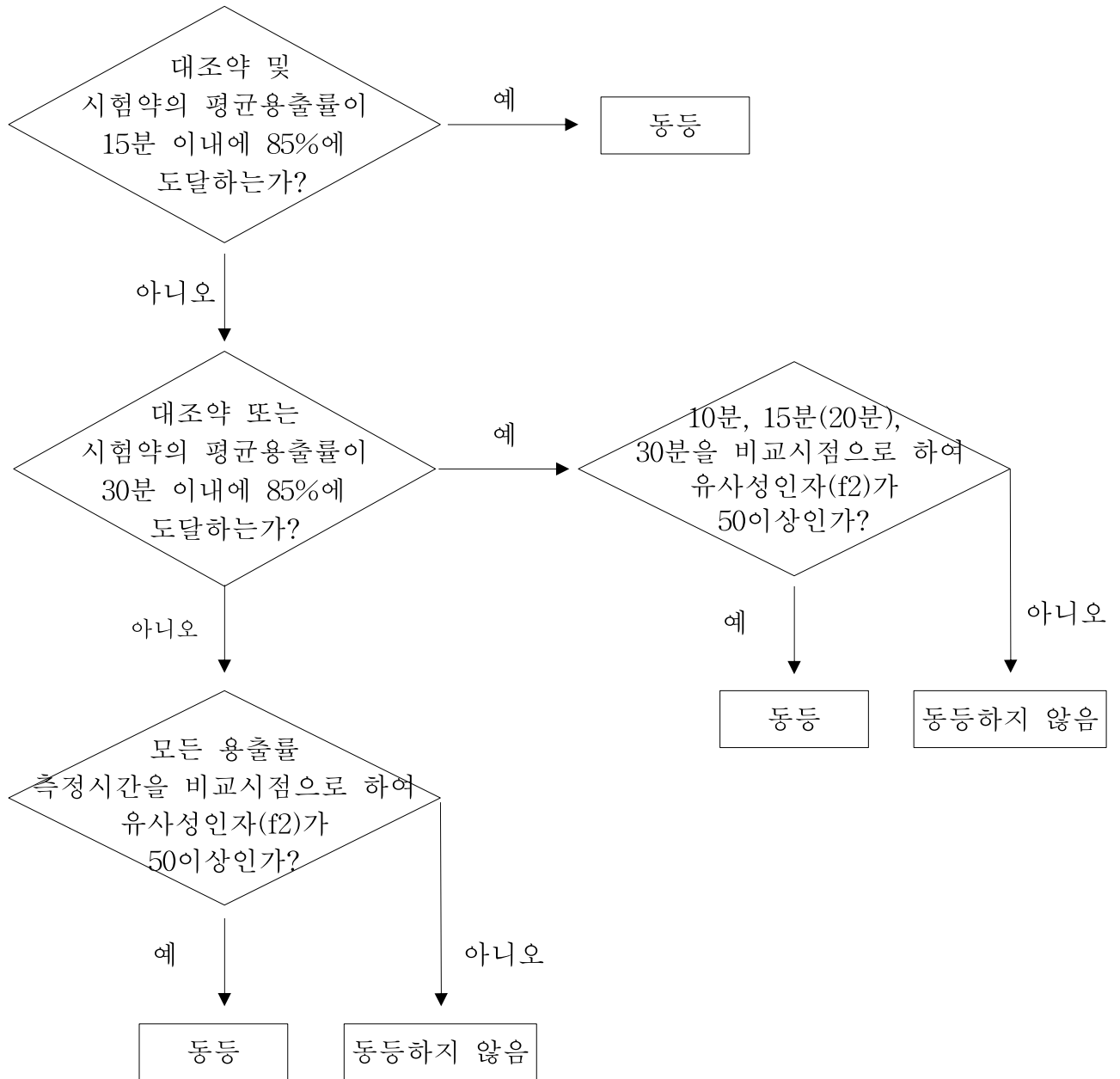
다. 장용성 및 서방성제제

유사성 인자( $f_2$ )의 값이 50 이상이고, 모든 비교시점에서 두 제제간의 평균용출률 차이를 비교할 때 시험약의 평균용출이 대조약 평균용출률의  $\pm 15\%$  이내인 경우 동등한 것으로 판정한다.

4. 1호내지 2호에도 불구하고, 유사성 인자( $f_2$ )의 적용이 어려운 경우, 통계적으로 타당성 있는 다른 방법을 사용하여 동등성 판정을 할 수 있으나, 선택한 방법과 판정기준의 타당성이 입증되어야 한다.

[별지 그림 1]

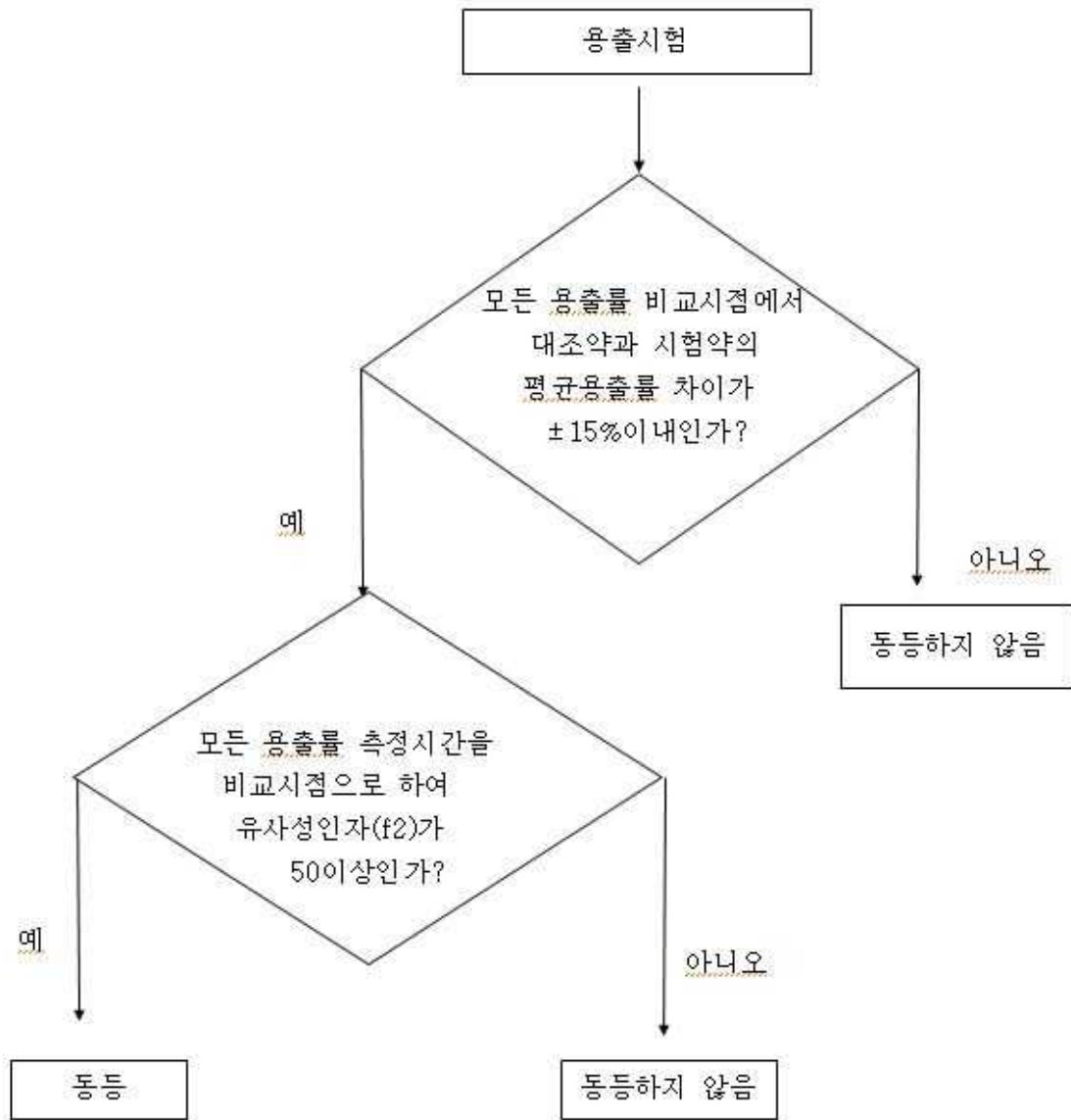
### 일반제제(장용성 및 서방성제제 제외) 용출양상의 동등성 판정



\* 다만, 대조약 또는 시험약의 평균용출률이 85% 이상인 최초 시점 또는 연속 세시점의 평균용출률이 더 이상 변하지 않는(5% 이내 변화) 시점(plateau) 중 최초시점만 포함한다.

[별지 그림 2]

### 장용성 및 서방성제제 용출양상의 동등성 판정



\* 다만, 대조약 또는 시험약의 평균용출률이 80% 이상인 최초 시점 또는 연속 세시점의 평균용출률이 더 이상 변하지 않는(5% 이내 변화) 시점(plateau) 중 최초시점만 포함한다.



[별지 제1호서식]

용출시험조건에서 대조약과 시험약의 시간에 따른 용출시험결과												
제제종류		유효성분명		제품명		제형		함량				
용출액		회전수		계면활성제		분석법		분석법근거				
시험장치		시험액량		온도		비교						
로트번호 (제조년월일)	시험조	용 출 률(%)										
		10분	15분 (또는 20분)	30분	45분	60분	90분	120분	180분	240분	300분	360분
<시험약> 로트번호 (제조년월일)	1											
	2											
	3											
	4											
	5											
	6											
	7											
	8											
	9											
	10											
	11											
	12											
		평균±표준편차										
<대조약> 로트번호 (제조년월일)	1											
	2											
	3											
	4											
	5											
	6											
	7											
	8											
	9											
	10											
	11											
	12											
		평균±표준편차										
시험실시일				시험실시자				회사명				

210mm×297mm[일반용지 60g/m<sup>2</sup>(재활용품)]

<기재상의 주의>

1. 제제종류란 : [별표 5의2] <표 1> 또는 <표 2>에 따라 기재한다.
2. 제형란 : 구체적으로 「나정」, 「당의정」, 「필름코팅정」 등으로 기재한다.
3. 로트번호(제조년월일)란 : 시험약 및 대조약의 로트번호 및 괄호로 제조년월일을 기재한다.
4. 용출률자료 : 표시량에 대한 용출률을 사사오입하여 소수점 이하 1자리까지 기재한다. 또한 규정시간 내에 용출률이 85%(장용성 및 서방성제제의 경우 80%)이상에 도달한 경우에 대하여는 대조약의 평균용출률이 85%(장용성 및 서방성제제의 경우 80%)를 넘거나 일반제제의 각각 시험액에서 120분 전후 연

속 세 시점의 대조약 평균용출률이 더 이상 변하지 않는(5%이내 변화) 시점에서 시험을 종료하여도 좋다.

5. 용출률 측정시간 : 서방성 제제의 경우, 15분, 30분, 60분, 90분, 2시간, 3시간, 5시간, 6시간, 8시간, 10시간, 12시간, 24시간으로 한다.

6. 타당성이 인정되는 경우 제제의 용출양상을 반영할 수 있는 용출률 측정시간으로 변경할 수 있다.

[별지 제2호서식]

용출률종합표												
제제종류		유효성분명		제품명		제형		합량				
용출액		회전수		계면활성제		분석법		분석법근거				
시험장치		시험액량		온도		비고						
시험액	시험군	평균 용출률(%) (평균 ± 표준편차)										
		10분	15분 (또는 20 분)	30분	45분	60분	90분	120분	180분	240분	300분	360분
	시험약											
	대조약											
	시험약											
	대조약											
	시험약											
	대조약											
	시험약											
	대조약											
	시험약											
	대조약											
	시험약											
	대조약											
	시험약											
	대조약											
시험실시일		시험실시자			회사명			결과				

210mm×297mm[일반용지 60g/m<sup>2</sup>(재활용품)]

<기재상의 주의>

1. 제제종류란 : [별표 5의2] <표 1> 또는 <표 2>에 따라 기재한다.
2. 제형란 : 구체적으로 「나정」, 「당의정」, 「필름코팅정」 등으로 기재한다.
3. 로트번호(제조년월일)란 : 시험약 및 대조약의 로트번호 및 괄호로 제조년월일을 기재한다.

4. 용출률자료 : 표시량에 대한 용출률을 사사오입하여 소수점 이하 1자리까지 기재한다. 또한 규정시간 내에 용출률이 85%(장용성 및 서방성제제의 경우 80%)이상에 도달한 경우에 대하여는 대조약의 평균용출률이 85 %(장용성 및 서방성제제의 경우 80%)를 넘거나 일반제제의 각각 시험액에서 120분 전후 연속 세 시점의 대조약 평균용출률이 더 이상 변하지 않는(5%이내 변화) 시점에서 시험을 종료하여도 좋다.
5. 시험액 : [별표 5의 2] <표 1> 또는 <표 2>에 따른 시험액 종류를 기재한다.
6. 서방성 제제의 경우 <삭 제> 용출률 측정시간은 15분, 30분, 60분, 90분, 2시간, 3시간, 5시간, 6시간, 8시간, 10시간, 12시간, 24시간으로 한다.
7. 타당성이 인정되는 경우 제제의 용출양상을 반영할 수 있는 용출률 측정시간으로 변경할 수 있다.

비교용출시험보고서 평가서															
		제조회사	제품명(성분명)	제조번호	제조일자	생산규모		합량(%)							
대조약															
시험약															
주성분명		주성분 표시량													
시험기관		시험책임자													
시험방법		시험장치	회전수	검체수	양 (mL)		온도 (℃)		기타						
		제2법(패들법) ( )	50 rpm	12	900		37.0± 0.5								
분석법		함량시험	(1)				근거								
		용출시험	(1)				근거								
분석법 검증		(2)													
용출률 계산		(3)			첨가제중 방해인자										
제제종류		(4)	제형특성		(5)			동등성판정방법							
시험결과		비교시점에서의 평균용출률(%) 과 변이계수 (7)													
용출액 (6)	평균용출률 85% 도달 시간(분)	일반	10분	15분	30분	45분	60분	90분	120분	180분	240분	300분	360분		f2값
	장용 서방	15분	30분	60분	90분	2시간	3시간	5시간	6시간	8시간	10시간	12시간	24시간		판정
pH 1.2	대조약(R)														
	CV														
	시험약(T)														
	CV														
	/R-T/	(8)													
pH 4.0	대조약(R)														
	CV														
	시험약(T)														
	CV														
	/R-T/														
pH 6.8	대조약(R)														
	CV														
	시험약(T)														
	CV														
	/R-T/														
종합의견															
※ 참고사항															

210mm×297mm[인쇄용지60g/m<sup>2</sup>(재활용품)]

- (1) : 시험조건, 검출기, 과장 등 기재
- (2) : 각 pH별 특이성/직선성/정확성/정밀성/정량한계 등 기재
- (3) : 검량선사용 또는 표준액과 비교 등 용출률 계산방법 기재
- (4) : [별표 5의2] <표 1> 또는 <표 2>에 따라 기재한다.
- (5) : 필름코팅정, 나정 등 기재
- (6) : 비교용출시험에 사용한 용출액의 종류 기재

- (7) : 유사성인자 산출에 적용한 비교시점에서의 평균용출률 기재(유사성인자 산출에 적용한 모든 비교시점 기재)
- (8) : 장용성 및 서방성제제에 한하여 대조약과 시험약의 평균용출률의 차이를 기재

비교붕해시험보고서 평가서						
	제조회사	제품명(성분명)	제조번호	제조일자	생산규모	함량(%)
대조약						
시험약						
주성분명			주성분 표시량			
시험기관			시험책임자			
시험방법	시험장치	회전수	검체수	양 (mL)	온도 (℃)	보조판 사용
	붕해시험법		12		37.0± 0.5	
분석법	함량시험법	(1)			제형특성	
	붕해시험법					
비교용출시험 불가능 사유						
대조약의 기준 및 시험방법 (2)						
시험액	판정기준	시험결과				판정
		대조약		시험약		
	대조약과 시험약의 최종 붕해시간이 5분 이내일 것	분	개수	분	개수	
대한민국약전 붕해시험법 기준						
제형	시험액	보조판 사용	시험시간 (분)	판정		
종합의견						
※ 참고사항						

210mm×297mm[인쇄용지60g/m<sup>2</sup>(재활용품)]

(1) : 시험조건, 검출기, 파장 등 기재

(2) : 시험조건, 시험액, 판정 등 기재

이화학적동등성시험 평가서											
	제조회사	제품명(성분명)	제조번호	생산규모	제조일자(사용기간)	함량(%)					
대조약											
시험약											
원료약품 및 그 분량	대조약			시험약							
	배합목적	원료명	규격	분량	배합목적	원료명	규격	분량			
시험기관				시험책임자							
시험약의 기준 및 시험방법	주성분										
	완제										
이화학적동등성시험 결과											
평가항목 선정											
평가 항목	시험 방법 및 근거					분석법 검증					
(1)	(2)					(3)					
검토의견											
평가결과											
평가항목	시험결과						시험결과 (mean±SD)	평가기준	판정		
	대조약(4)			시험약							
	시험1	시험2*	시험3	시험1	시험2	시험3					
(1)						(5)	(6)				
시험기간					최종 판정일						
종합의견											
※참고사항											

210mm×297mm[인쇄용지60g/m<sup>2</sup>(재활용품)]

(1) : 성상, pH, 비중, 삼투압, 완충력, 점도, 방출시험 등 평가항목 기재

(2) : 평가항목의 시험방법 기재(예. 점도측정법 중 회전점도계법)하고, KP/USP/자사 밸리테이션 등 근



거를 함께 기재

(3) : 장치의 적합성 등 분석법 검증 항목 기재

(4) : 선정된 대조약 배치는 “\*”로 표시

(5) : 시험약 3회(이상) 시험결과의 mean±SD

(6) : 평가범위 및 기준을 함께 표시 “예. pH 4.5~5.5 (±10%)”

## 부 칙

제1조(시행일) 이 고시는 고시한 날부터 1년이 경과한 날부터 시행한다. 다만, 제7조 및 별표 5의 개정규정은 고시한 날부터 시행하고, 제3조제1항의 개정규정은 다음 각 호의 구분에 따른 날부터 시행한다.

1. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항제3호다목에 해당하는 의약품 중 경구용제제: 2022년 4월 15일
2. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항제3호다목에 해당하는 의약품 중 무균제제: 2022년 10월 15일
3. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항제3호다목에 해당하는 의약품 중 1호 및 2호 외의 전문의약품: 2023년 10월 15일

제2조(품목 허가·신고 및 임상시험계획서 승인에 관한 적용례) 이 고시는 고시 시행 후 최초로 제조 또는 수입품목 허가·신고를 신청(변경을 포함한다)하거나 임상시험계획서 승인(변경을 포함한다)을 신청한 것부터 적용한다.

제3조(품목 허가·신고 및 임상시험계획서 승인에 관한 경과조치) 이 고시 시행 전 종전의 규정에 따라 제조 또는 수입품목 허가·신고(변경을 포함한다)를 신청하거나 임상시험계획서 승인(변경을 포함한다)을 신청한 것은 종전 규정에 따른다.

## 신 · 구조문대비표

현 행	개 정 안
<p>제3조(적용범위) ① 이 고시에 의 한 의약품동등성시험 적용범위 는 다음과 같다.</p> <p>1. <u>전문의약품으로서 정제, 캡슐 제, 좌제</u></p> <p>2. (생 략)</p> <p>3. 「<u>의약품 등의 안전에 관한 규칙</u>」 제4조제1항제3호에 해 당하는 산제, 과립제, 점안제, <u>점이제, 폐에 적용하는 흡입 제, 외용제제</u></p> <p>4. <u>제1호 내지 제3호</u>에 해당하 는 의약품의 허가(신고)사항 중 다음 각 목의 사항을 변경 하고자 하는 경우 가. ~ 라. (생 략)</p> <p>② 삭 제</p> <p>③ (생 략)</p> <p>제7조(생물학적동등성시험의 제 외대상) ①·② (생 략)</p> <p>③ 경구용 <u>고형제제</u>가 별표 5의 기준에 적합함을 입증하는 경우 생물학적동등성시험을 면제한 다. 다만, 치료영역이 좁은 성</p>	<p>제3조(적용범위) ① ----- ----- -----.</p> <p>1. <u>전문의약품</u></p> <p>2. (현행과 같음)</p> <p>3. &lt;삭 제&gt;</p> <p>4. <u>제1호 및 제2호</u>----- ----- ----- -----</p> <p>가. ~ 라. (현행과 같음)</p> <p>③ (현행과 같음)</p> <p>제7조(생물학적동등성시험의 제 외대상) ①·② (현행과 같음)</p> <p>③ ----- <u>고형제 또는 현탁제</u>----- ----- ----- -----</p>

분, 서방성제제 등 제형의 특수성이 인정되는 제제 및 설하정, 구강정 등과 같이 구강에서 흡수되는 제제는 제외한다.

④ (생 략)

제14조(생물학적동등성시험방법)

①·② (생 략)

③ 서방성 제제는 제1항에 의한 공복 시험 외에 식후 시험을 추가로 실시하여야 한다. 식후 시험은 시험대상을 무작위 배열한 후, 2×2 교차시험으로 고지방 식사(900Kcal 이상, 지방 35% 이상)를 섭취하고 시험약과 대조약을 1회 투약함을 원칙으로 한다.

제15조 (생물학적동등성시험실시)

① (생 략)

② 생물학적동등성시험

1. (생 략)

2. 투약방법

가. 1회 투약

(1) (생 략)

(2) 서방성 제제의 식

-----

-----

박칼정 -----

---- 제제 및 물과 함께 복용하

지 않는 구강붕해정은 -----

--.

④ (현행과 같음)

제14조(생물학적동등성시험방법)

①·② (현행과 같음)

③ 장용성 및 서방성 -----

-----

-----.

-----

-----

-----

-----

-----

---

제15조 (생물학적동등성시험실시)

① (현행과 같음)

② -----

1. (현행과 같음)

2. -----

가. -----

(1) (현행과 같음)

(2) 장용성 및 서방성

후 시험에서는 최소  
10시간 이상 공복상  
태에서 동일한 고지  
방 식사를 20분 이  
내에 섭취하고, 식  
사 시작 30분 후에  
투약한다.

(3) (생 략)

나. (생 략)

3. ~ 7. (생 략)

제20조(용출시험결과보고서 작성)  
용출시험결과보고서에는 다음  
각 호에 따라 그 내용을 작성하  
여야 한다.

1.·2. (생 략)

3. 시험결과

가. (생 략)

나. 시험약 및 대조약의 제조  
업자 또는 수입자, 제품명,  
제조번호, 생산규모, 주성  
분의 함량(역가), 실측치  
(또는 역가) 및 동등성 판  
정 결과를 기재한 별지 제  
4호 서식. 다만, 이 고시 제  
3조제1항제4호가목에 의한  
비교용출시험자료는 별지

-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----.

(3) (현행과 같음)

나. (현행과 같음)

3. ~ 7. (현행과 같음)

제20조(용출시험결과보고서 작성)  
-----  
-----  
-----.

1.·2. (현행과 같음)

3. -----

가. (현행과 같음)

나. -----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----.

<단서 삭제>

제5호 서식 작성

4.·5. (생략)

제21조(용출양상의 동등성 판정기준) ① 경구용제제(서방성제제 제외)(별지 그림 1-a, 1-b)는 다음 각 호에 따라 평가할 때 적합하면 시험약과 대조약의 용출은 동등한 것으로 판정한다.

1. 모든 용출시험 조건에 대하여 별표 6의2 용출양상의 동등성 판정기준 제1호에 따라 평가한다.

2. (생략)

3. 유사성 인자( $f_2$ )로 판정하고자 하는 경우의 용출률 비교 시점은 별표 6에 따른다.

② 서방성 제제(별지 그림 2)는 다음 각 호에 따라 평가할 때 적합하면 시험약과 대조약의 용출은 동등한 것으로 판정한다.

1. 모든 용출시험 조건에 대하여 별표 6의2 용출양상의 동등성 판정기준 제2호에 따라 평가한다.

2. 대조약의 평균용출률이 규정된 시간내에 80% 미만인 경우

4.·5. (현행과 같음)

제21조(용출양상의 동등성 판정기준) ① 일반제제(장용성 및 서방성제제 ---- 1-----  
-----  
-----  
-----.

1. -----  
-- 별표 6 유사성 인자와 ---  
-----판정기준-----  
----.

2. (현행과 같음)

3. -----( $f_2$ )와 -----  
-----  
-----.

② 장용성 및 서방성 -----  
-----  
-----  
-----.

1. -----  
-- 별표 6 유사성 인자와 ---  
-- 판정기준-----  
-----.

<삭제>

에는 최종 시점에서도 비교한 다.

3. 유사성 인자(f2)로 판정하고 자 하는 경우의 용출률 비교 시점은 별표 6에 따른다.

③ 별표 2에 의한 원료약품 및 분량 변경(별지 제5호 서식)은 다음 각 호에 따라 평가할 때 적합하면 시험약과 대조약의 용출은 동등한 것으로 판정한다.

1. 별표 6의2 용출양상의 동등성 판정기준 제3호에 따른 평균용출률 및 개별용출률 기준에 따라 평가한다.

2. 경구용 제제(서방성 제제 제외) 및 장용성 제제인 경우에는 적어도 하나의 용출시험 조건하에서 별표 5의2 제1호가목의 시험시간내에 대조약의 평균 용출률이 85%에 도달하여야 한다.

3. 대조약의 용출에 래그(lag)가 보이고 대조약 및 시험약의 평균 용출 래그 시간(lag time, 용출이 지연되는 경우, 주성분의 5%가 용출할 때까지

3. -----(f2)와 -----  
-----  
-----.

<삭 제>

의 시간을 말하며 시험약 및 대조약의 평균용출률이 5% 부근인 두 시점에서 내삽법으로 구한다.) 차이가 10분 이내인 경우에는 용출 곡선을 래그 시간으로 수정보완할 수 있다.

4. 유사성 인자(f2)로 판정하고자 하는 경우의 용출률 비교 시점은 별표 6에 따른다.

④ 제3항에도 불구하고 서방성 제제가 별표 2의1에 의한 원료약품 및 분량 변경(별지 제5호 서식)인 경우에는 제3항의 평균용출률 및 개별용출률을 80%로 적용한 기준에 적합할 때 시험약과 대조약의 용출은 동등한 것으로 판정한다.

제25조(붕해시험결과보고서의 작성) 붕해시험결과보고서에는 다음 각 호에 따라 그 내용을 작성하여야 한다.

1. 2. (생략)
3. 시험결과

가. 시험약 및 대조약의 제조업자 또는 수입자, 제품명,

<삭제>

제25조(붕해시험결과보고서의 작성) -----

-----  
-----.

1. 2. (현행과 같음)
3. -----

가. -----  
-----

제조번호, 생산규모, 주성분의 함량(역가), 실측치(또는 역가) 및 동등성 판정 결과를 기재한 별지 제6호 서식

4. 5. (생략)

제29조(이화학적동등성시험결과 보고서 작성) 이화학적동등성시험 결과보고서에는 다음 각 호에 따른 사항을 기술하여야 한다.

1. 2. (생략)

3. 시험결과

가. ~ 다. (생략)

<신설>

4. 5. (생략)

-----  
-----  
-----  
----- 별지 제5호 ---

4. 5. (현행과 같음)

제29조(이화학적동등성시험결과 보고서 작성) -----  
-----  
-----  
--.

1. 2. (현행과 같음)

3. -----

가. ~ 다. (현행과 같음)

라. 이화학적동등성시험 평가서(별지 제6호 서식)

4. 5. (현행과 같음)