

## 의약품동등성시험기준

식품의약품안전청 고시 제2000- 26호(2000. 6.27, 제정)  
식품의약품안전청 고시 제2001- 13호(2001. 3. 9, 개정)  
식품의약품안전청 고시 제2001- 19호(2001. 3.29, 개정)  
식품의약품안전청 고시 제2001- 49호(2001. 8.16, 개정)  
식품의약품안전청 고시 제2001- 71호(2001.11.23, 개정)  
식품의약품안전청 고시 제2002- 19호(2002. 4. 9, 개정)  
식품의약품안전청 고시 제2002- 40호(2002. 7.27, 개정)  
식품의약품안전청 고시 제2002- 61호(2002.11.22, 개정)  
식품의약품안전청 고시 제2005- 64호(2005.11. 8, 개정)  
식품의약품안전청 고시 제2007- 23호(2007. 4.27, 개정)  
식품의약품안전청 고시 제2009-111호(2009. 8.24, 개정)  
식품의약품안전청 고시 제2009-206호(2009.12.22, 개정)  
식품의약품안전청 고시 제2010- 44호(2010. 6.14, 개정)  
식품의약품안전청 고시 제2010- 88호(2010.12. 3, 개정)  
식품의약품안전청 고시 제2011- 57호(2011. 9.29, 개정)  
식품의약품안전청 고시 제2012-103호(2012. 9.26, 개정)  
식품의약품안전청 고시 제2012-129호(2012.12.27, 개정)  
식품의약품안전청 고시 제2013-115호(2013. 4. 5, 개정)

### 제1장 총 칙

제1조(목적) 이 고시는 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항, 제5조제2항 및 「마약류관리에 관한 법률」 제57조에 따라 의약품동등성 시험 대상품목(항정신성의약품을 포함한다)의 범위, 시험방법, 판정기준 등에 관한 세부사항을 정함으로써 의약품 관리에 적정을 기함을 목적으로 한다.

제2조 ① 이 고시에서 사용되는 용어의 뜻은 다음과 같다.

1. “의약품동등성시험”이란 그 주성분 · 함량 및 제형이 동일한 두 제제에 대한 의약품동등성을 입증하기 위해 실시하는 생물학적동등성시험, 비교용출시험, 비교붕해등 기타시험의 생체내 · 외 시험을 말한다.
2. “시험약”이란 제1호에 의한 시험대상이 되는 의약품으로서 대조약과 그 주성분 · 함량 및 제형이 동일한 의약품을 말한다.
3. “대조약”이란 시험약의 비교대상이 되는 의약품으로서, 이미 제조(수입)품목 허가되어 안전성 · 유효성이 확립되었거나 식품의약품안전처장이 대조약으로 타당성을 인정한 품목을 말한다.
4. 삭제 <2012.9.26>
5. “생체이용률”이란 주성분 또는 그 활성대사체가 제제로부터 전신순환혈로 흡수되는 속도와 양의 비율을 말한다.
6. “제제”란 유효성분을 함유한 정제, 캡슐제, 좌제 등 실제로 투여되는 최종제품을 말한다.
7. “시험대상”이란 시험약 및 대조약의 투약대상이 되는 사람(이하 “시험대상자”라 한다) 또는 동물을 말한다.
8. “시험계획서”란 시험의 목적, 시험대상 및 시험방법 등을 정한 계획서를 말한다.
9. “생동성시험결과보고서”란 생동성시험에서 얻어진 결과를 통합 기술한 것을 말한다.
10. “치료영역이 좁은 성분”이란 별표 1에 해당되거나 이에 준하는 성분

을 말한다.

11. “비교용출시험”이란 의약품동등성시험으로서 제3장에 의한 시험을 말한다.
12. “비교붕해시험”이란 의약품동등성시험으로서 제4장에 의한 시험을 말한다.

제3조(적용범위) ① 이 고시에 의한 의약품동등성시험 실시대상 품목은 다음과 같다.

1. 전문의약품으로서 정제, 캡슐제, 좌제
2. 일반의약품 단일제 중 정제·캡슐제·좌제
3. 제1호 및 제2호에 해당하는 의약품의 허가(신고)사항 중 다음 각 목의 사항을 변경하고자 하는 경우

가. 원료약품 및 분량(별표 2-1의 기준에 의한다)

나. 제조방법(별표 3의 기준에 의한다).

다. 제조소(별표 4의 기준에 의한다).

라. 가목 내지 다목 중 2개 이상의 사항을 변경하는 경우에는 해당하는 기준 중 가장 엄격한 기준을 적용한다.

② 제1항에 해당하는 품목 중 생물학적동등성시험을 실시하여야 하는 의약품은 다음 각 호와 같다.

1. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항제3호에 따른 생물학적 동등성 자료를 제출해야 하는 품목

2. 제3조제1항제3호에 의거 생물학적동등성시험을 실시하여야 하는 경우

③ 제1항에도 불구하고 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 경우 의약품동등성시험을 실시하지 아니한다.

1. 수출용의약품으로만 허가(신고)되었거나 허가신청(신고)하고자 하는 품목

2. 「약사법」 제23조제4항제6호 및 같은 법 시행규칙 제15조에 따른 의사·치과의사의 직접 조제 의약품

제3조의2(대조약 선정기준 등) ① 대조약은 주성분의 종류 및 그 함량과 제형·투여경로가 동일하게 허가(신고)된 품목 중 다음 각 호의 순서로 선정한다.

1. 제조(수입)품목의 허가를 받은 전문의약품으로 약사법 제2조에서 정하고 있는 신약

2. 국내 최초 허가된 원개발사의 품목(R&D Focus, Pharma Project 등 공신력있는 자료를 통해 이를 입증한 경우에 한한다)

3. 제1호 또는 제2호에 해당하는 품목을 대조약으로 하여 생물학적동등성시험을 실시한 품목(여러 품목인 경우 이들 품목 중 제4호에 따라 정한다.)

4. 국민건강보험법 제43조 규정에 의한 요양기관이 전년도 1월 1일부터 12월 31일중 건강보험심사평가원에 제출한 요양급여심사 청구수량이 가장 큰 품목(대조약 선정시를 기준으로 요양급여심사청구수량으로 순

위를 정하고 취하, 취소, 제조·수입중단에 대하여 관련협회가 확인한 경우에는 순차적으로 대조약으로 정한다)

5. 국내 최초허가 품목

6. 서방성제제의 경우 비교용출시험결과로 제제학적 차이(예 : 방출시스템)를 입증하는 경우

7. 의약품동등성시험자료를 작성하고자 하는 자가 함량과 제형이 같은 품목이 생산·수입중단등의 사유로 구할 수 없음을 입증하고 생체이용률 자료를 검토하여 적합한 품목

8. 용법·용량의 타당성이 인정(예:1회 100mg~200mg)되고 정수배로 의약품동등성시험을 실시[예: 대조약 200mg (1캡슐)과 시험약 100mg(2캡슐)]하여 적합한 품목

② 이미 허가(신고)된 품목 중 주성분의 종류 및 그 함량과 제형·투여경로가 동일한 품목이 없는 경우는 허가(신고수리)와 동시에 당해 품목이 대조약으로 선정된 것으로 본다.

③ 제1항 규정에도 불구하고 제3조제1항제3호 각목에 의거 이미 허가(신고)된 의약품의 허가사항을 변경하고자 하는 경우에는 변경 이전 허가사항에 따라 제조(수입)된 의약품을 대조약으로 한다. 다만, 변경 이전 허가사항에 따라 제조(수입)된 품목이 없거나 유효기간이 경과한 때에는 제1항에 따른 의약품을 대조약으로 할 수 있다.

④ 식품의약품안전처장은 제1항 및 제2항 규정에 의해 선정된 대조약을 인터넷 홈페이지를 통하여 공고한다. 다만, 생산중단 등의 사유로 의약

품동등성시험을 실시하고자 하는 자가 대조약을 구할 수 없음이 입증되는 경우는 당해 품목을 대조약 공고에서 삭제하고 새로운 대조약으로 변경공고한다.

제4조(시험약의 선정) 시험약은 최종 완제품으로 다음 각호에 적합하여야 한다.

1. 해당약품이 제조·수입허가(신고)되어 시판될 때와 동일한 원료, 동일한 처방 및 동일한 조건으로 제조한 것으로서 품질 및 함량 등이 자사시험기준에 적합하여야 한다.
2. 시험약의 생산규모는 최소 100,000단위 이상이며, 만약 최종완제품의 생산규모가 100,000단위보다 적을 경우에는 최종 완제품의 생산배치로 한다.
3. 자사시험기준에 따라 시험한 시험약의 함량 또는 역가는 대조약 표시량(100%)과의 차이가 5% 이내이거나 시험약과 대조약의 함량 또는 역가 차이가 5% 이내인 것을 사용한다(다만, 비교봉해시험약은 제외한다).
4. 「약사법」 제31조에 따라 허가를 받은 것 또는 「의약품 임상시험관리기준」 제36조에 적합한 것이어야 하고, 자사시험기준 결과 및 시험방법 자료를 첨부하여야 한다.

제5조(의약품동등성시험의 실시 등) ① 이 고시 및 「생물학적동등성시험관리기준」(식품의약품안전처 고시)에 따라 시험약과 대조약에 대하여 의약품동등성시험을 실시하고, 제18조, 제20조 및 제25조에 따른 결과보

고서를 작성하여 식품의약품안전처장에게 제출하여야 한다.

② 제3조의2 규정에 의하여 대조약으로 선정되었거나 선정되고자 하는 품목의 경우에는 이 고시에 따라 용출시험 또는 봉해시험을 실시하고 제20조 및 제25조에 따른 결과보고서를 식품의약품안전처장에게 제출하여야 한다. 다만, 시험조건은 기준 및 시험방법에 설정되어 있는 용출조건으로 시험할 수 있다.

③ 제2항에도 불구하고 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」(식품의약품안전처 고시) 제4조제5항에 따라 품목허가·신청·신고시 이미 의약품동등성시험자료를 제출한 경우는 결과보고서 제출을 생략할 수 있다.

④ 의약품동등성시험은 의약품 제조(수입)업소 또는 이 시험에 필요한 시설·장비 등을 갖춘 곳에서 실시하여야 한다.

제6조(평가) ① 식품의약품안전처장은 제5조제1항 규정에 의하여 실시한 의약품동등성시험결과에 대하여 제2장부터 제4장까지의 생물학적동등성 시험의 동등성 평가기준, 비교용출시험의 동등성 판정기준 및 비교봉해 시험의 동등성판정기준에 의하여 평가한다.

② 식품의약품안전처장은 의약품동등성시험결과를 평가함에 있어 중앙약사심의위원회의 자문을 받을 수 있다.

## 제2장 생물학적동등성시험

제7조(생동성시험의 제외대상) ① 다음 각 호에 해당하는 의약품은 생동성 시험에서 제외하는 것을 원칙으로 한다.

1. 시럽제, 엘릭서제, 틴크제 등 경구용 액제(유제 및 현탁제 등은 제외) 및 외용액제로서 주성분의 종류 및 농도가 이미 허가(신고)된 사항과 동일하고 첨가제가 주성분의 흡수에 영향을 미치지 않는 제제
2. 주사제, 점안제, 점이제로서 원료약품의 종류 및 농도가 이미 허가(신고)된 사항과 동일한 제제. 다만 다음의 첨가제는 이미 허가(신고)된 사항과 다를 수 있으나 유효성분의 작용에 영향을 미치지 않음을 입증하여야 한다.

가. 주사제의 경우 보존제, 완충제, 항산화제

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

3. 전신작용을 기대하지 않고 국소요법만을 목적으로 하는 외용 제제
4. 유효성분을 기체나 증기 등의 흡입제로 투여하는 제제
5. 수액제, 혈액증량제 및 인공관류액 제제
6. 소화효소 제제
7. 혈액 제제
8. 생약(한약) 제제
9. 백신 제제
10. 유산균 제제

② 동일 제조업자가 이미 생동성을 인정받은 품목과 제형 및 주성분의 종류는 동일하나 주성분의 함량이 다른 경구용 고형제제는 별표 2-2의



기준에 따라 비교용출시험자료로 갈음할 수 있다. 다만, 이미 생동성을 인정받은 품목보다 고함량 제제인 경우는 이미 허가된 치료 용량 범위 내에서 유효성분의 선형 소실 약물동태(linear elimination kinetics)가 입증되고 주성분의 특성을 고려할 때 제제의 안전성이 인정되는 경우에만 한다.

③ 경구용 정제 또는 캡슐제가 별표 5의 기준에 적합함을 입증하는 경우 생동성시험을 면제한다. 다만, 치료영역이 좁은 성분, 서방성제제 등 제형의 특수성이 인정되는 제제 및 설하정, 구강정 등과 같이 구강에서 흡수되는 제제는 제외한다.

④ 식품의약품안전처장은 별표 5 기준에 의한 검토결과 용해도 또는 투과도가 높다고 인정되는 성분을 공고할 수 있다.

#### 제8조 삭제 <2012.9.26>

제9조(시험대상의 선정) ① 시험대상은 건강한 성인지원자를 원칙으로 한다. 다만, 다음 각 호의 어느 하나에 해당하여 식품의약품안전처장이 인정한 경우에는 환자로 시험대상을 적절히 바꿀 수 있다. 이 경우 시험대상을 변경한 사유 및 이를 뒷받침하는 객관적이고 과학적인 근거자료를 제출하여야 한다.

1. 적절한 환자를 대상으로 시험하는 것이 더욱 타당하다고 인정된 경우
2. 항악성 종양제 등 시험대상자의 윤리적 문제 또는 안전에 문제가 있

는 경우

제10조(시험대상자의 선정) 생동성시험의 공고를 통하여 모집된 시험대상자 중, 다음 각 호에 해당하는 건강한 성인을 원칙으로 하되, 시험의 목적에 따라 연령 및 건강상태 등을 고려하여 동 시험에 적합하다고 담당 의사가 확인한 자를 시험대상자로 선정할 수 있으며, 이 경우 담당의사의 건강소견을 증례기록서에 포함시켜야 한다.

1. 건강진단시 연령이 만19세~55세인 자
2. 선천성 또는 만성질환이 없고 내과적인 진찰결과(필요한 경우 뇌파, 심전도, 흉부 및 위 내시경 또는 위장 방사선 검사) 병적증상 또는 소견이 없는 자
3. 담당 의사가 의약품의 특성에 따라 설정·실시한 혈액병리검사, 혈액 화학검사, 뇨검사 등 임상병리검사 결과 시험대상자로 적합하다고 판정된 자
4. 여성시험대상자의 경우 건강진단시 비임신 사실이 확인된 자

제11조(시험대상자의 제외기준) 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 자는 시험대상자에서 제외한다.

1. 시험개시전 1개월 이내 바르비탈류 약물 등의 약물대사효소 유도 및 억제약물의 복용이나 과도한 음주를 한 자
2. 시험개시전 10일 이내 시험에 지장을 줄 우려가 있는 약물복용자

3. 담당의사가 생동성시험에 적합하지 않다고 판단한 자

4. 당해 시험 실시전 3개월 이내에 생동성시험 또는 기타 임상시험에 참여한 경험이 있는 자

제12조(시험대상자의 관리) ① 시험대상자의 음식물과 음료의 섭취는 주의 깊게 조절되어야 하며, 투약전 10시간동안 절식하여야 한다.

② 투약 전후 1시간 동안은 시험대상자의 물 섭취를 제한한다.

③ 시험대상자는 투약후 적어도 2시간까지는 누워있어서는 안되며 위장관계 혈류 및 운동성에 미치는 영향을 최소화하기 위하여 자세와 행동을 유사하게 유지시켜야 한다.

제13조(시험예수) 시험예수는 적절한 통계 처리가 가능한 예수로서 주성분의 특성에 따라 적절히 가감하며, 최소 군당 12명 이상을 원칙으로 한다.

제14조(생물학적동등성시험방법) ① 원칙적으로 주성분 또는 활성대사체의 혈중농도를 측정하여 생체이용률을 산출하는 생체 내 시험으로 실시한다. 시험대상을 무작위 배열한 후, 2×2 교차시험으로 공복상태에서 시험약과 대조약을 동일 투약일에 1회 투약함을 원칙으로 하고, 제15조제2항제4호에 따른 휴약기간을 둔다. 다만, 요중 배설량 측정시험 또는 다른 시험디자인의 경우 시험의 타당성 있는 근거를 제시하여야 한다.

② 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 비교용출시험은 생동성시험대상 생산 로트와 동일한 시험약과 대조약에 대하여 실시하며, 의약품에 따라 적절한 방법을 선정한다. 다만, 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제25조제2항제9호의 단서 규정에 해당되는 경우는 비교용출시험을 실시하지 아니할 수 있다.

② 생동성시험

### 1. 투약량

가. 임상상용량을 1회 투약하는 것을 원칙으로 한다. 다만, 시험가능한 분석방법이 검출한계가 높아 1회 투약량으로 분석 상 문제가 있는 경우, 원칙적으로 1일 최대허용량 범위 내에서 투약할 수 있다.

나. 다음 경우에는 약제를 반복투약하여 정상상태(steady state) 농도에 도달시켜 시험할 수 있다.

(1) 흡수량의 차이는 없으나 흡수속도에 차이가 있는 경우

(2) 개인에 따라 생체이용률의 차이가 큰 경우

(3) 서방성 제제인 경우

### 2. 투약방법

### 가. 1회 투약

- (1) 투약은 원칙적으로 투약 전 최소 10시간 이상, 투약 후 최소 4시간 이상 공복상태에서 실시하여야 하며, 과학적인 근거나 특별한 목적이 있는 경우에는, 식사 후에 의약품을 투약할 수 있다. 이 경우 모든 시험대상자의 투약직전 식사는 가능한 한 동일하여야 하고 의약품은 식후 30분에 투약한다.
- (2) 서방성 제제의 식후 시험에서는 최소 10시간 이상 공복상태에서 동일한 고지방 식사를 20분 이내에 섭취하고, 식사 시작 30분 후에 투약한다.
- (3) 의약품의 복용은 240 ml의 물로 한다.

나. 반복투약의 경우 첫 번째 투약은 원칙적으로 공복상태에서 실시하며, 이후 투약은 동일간격으로 식간에 투약하여 충분히 정상상태에 도달할 수 있도록 한다.

3. 혈액 또는 뇨중의 의약품 주성분 또는 그 활성대사체 분석을 위한 검체의 채취는 생체이용률의 평가에 필요한 파라메타를 모두 산출할 수 있도록 충분한 빈도로 적절한 시점에서 하여야 한다. 또한, 시험약과 대조약의 검체채취 빈도 및 시간은 동일해야 하며, 신속한 약효 발현이 요구되는 제제 및 서방성제제 등 특수한 흡수특성을 가진 제제의 검체채취 빈도 및 시간은 대조약의 약물동태학자료 등 확실한 과학적 근거에 의하여 설정되어야 한다.

### 가. 혈액채취

- (1) 채혈은 소실반감기의 3배 이상 또는 일정시간까지의 혈중농도-시간 곡선하면적( $AUC_t$ )이 무한시간까지의 혈중농도-시간곡선하면적( $AUC_{\infty}$ )의 최소 80%이상에 해당되는 충분한 시간동안 실시하여야 한다. 다만, 반감기가 길고 분포와 청소율의 시험대상자 내 변동이 적은 약물의 경우 72시간까지 채혈할 수 있다.
- (2) 채혈횟수는 원칙적으로 12회 이상으로 하며, 최고혈중농도 도달 전에 적어도 2회 이상 채혈하되, 채혈기간 및 최고혈중농도 도달시간 등에 따라 채혈횟수를 조절할 수 있다.
- (3) 제제를 반복투약하여 정상상태의 혈중농도-시간곡선에 의하여 시험약과 대조약을 비교할 때에는 최고혈중농도( $C_{ss,max}$ )와 최저혈중농도( $C_{ss,min}$ )를 확인할 수 있는 충분한 빈도로 채혈해야 한다.

#### 나. 뇨채취

- (1) 채뇨는 채혈의 경우에 준한다.
  - (2) 채뇨 시 시험대상자에게 요를 방광에서 완전히 배설하도록 주지시켜야 하며, 채혈과 채뇨를 동시에 실시할 경우에는 각 채혈시점이 채뇨간격의 중간에 올 수 있도록 한다.
  - (3) 제제를 반복투약하여 정상상태에서의 뇨중 누적배설량-시간곡선에 의해 시험약과 대조약을 비교할 때에는 뇨중 배설량과 속도를 추정할 수 있도록 충분한 빈도로 채뇨해야 한다.
4. 휴약기간은 전회에 투여된 주성분이 모두 체외로 배설될 수 있는 충분한 기간으로 투약 후부터 유효성분 반감기의 최소한 5배 이상 기간

으로 설정하여야 한다.

## 5. 분석대상 및 방법

가. 분석대상은 혈액 또는 요중의 유효성분 또는 이들과 비례관계가 인정된 활성대사체로 하고, 복합제의 경우 원칙적으로 유효성분 전체에 대하여 실시한다.

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

## 6. 기기, 재료, 시약

가. 시험에 이용되는 기기는 모든 작업기록을 유지·보존할 수 있는 제어 시스템을 갖추어야 한다.

나. 화학물질, 시약 및 용액은 식별이 용이하도록 관리하여야 한다.

## 7. 분석검체의 관리

가. 분석검체의 수령날짜, 수령한 수량과 시험에 이용된 수량은 기록하고 그 기록은 보관하여야 한다.

나. 분석검체의 취급, 보관 절차가 확립되어 있어야 한다.

다. 보관용기에는 식별에 필요한 정보가 기재되어 있어야 한다.

제16조(추가시험) 제13조의 시험예수로 생동성 입증이 안되는 경우에는 1회에 한하여 추가시험을 실시할 수 있으며, 그 결과는 선행된 결과와 총괄해서 최종 분석되어야 한다. 다만, 제17조의 평가에 이용되기 위해서

는 다음 각 호의 사항 모두를 만족하여야 한다.

1. 본 시험과 동일한 시험계획서에 따라 시험
2. 군당 최소 12명 이상
3. 본시험과의 일관성(Consistency)을 통계적으로 입증(유의수준 0.05이하) 하기 위하여 다음 각 항의 1을 만족하여야 한다. 단, 통계적으로 타당성 있는 다른 방법으로 일관성을 검정할 수도 있다.
  - 가. 본 시험과 추가시험의 잔차평균제곱의 비(두 개 중 작은 값을 분모로 취함)의 값이 대응되는 자유도를 갖는 F-분포의 상위 5%값보다 작아야 한다.
  - 나. 본 시험과 추가시험 간의 제제효과의 교호작용(interaction)이 유의수준 0.05에서 존재하지 않아야 한다.
4. 추가시험 실시 여부를 시험계획서에 명기

제17조(평가) ① 비교평가항목은 검체가 혈액인 경우, 1회 투약 시  $AUC_t$ ,  $C_{max}$ , 반복투약 시  $AUC_\tau$ ,  $C_{ss,max}$ 로 한다. 최고혈중농도 도달시간( $T_{max}$ ) 및 비교용출시험에 의한 용출양상은 참고평가항목으로 한다. 다만, 니트로글리세린 설하정과 같이 신속한 약효를 나타내는 제제 등은  $T_{max}$ 를 비교평가항목으로 추가한다. 이 경우,  $C_{max}$ 와  $T_{max}$ 는 실측치이며, AUC는 사다리꼴 공식으로 산출한 수치로 한다. 요를 채취한 경우에는,  $AUC_t$ ,  $AUC_\tau$ ,  $C_{max}$  대신  $A_{et}$ ,  $A_{e\tau}$ ,  $U_{max}$ 를 이용한다.

주) AUC : 혈중농도-시간곡선하면적



$AUC_t$  : 투약시간부터 최종 혈중농도 정량 시간  $t$ 까지의 혈중농도-시간곡선하면적

$AUC_\infty$  : 투약시간부터 무한시간까지의 혈중농도-시간곡선하면적 ( $AUC_\infty = AUC_t + C_t/\lambda Z$ )

$C_t$  : 최종정량농도

$\lambda Z$  : 말단 소실 속도 정수

$AUC_t/AUC_\infty$  :  $AUC_t$ 의  $AUC_\infty$ 에 대한 비

$t_{1/2\beta}$  : 말단 소실 반감기

$AUC_\tau$  : 정상상태의 투여간격 $\tau$ 중의 혈중농도-시간곡선하면적

$C_{max}$  : 최고혈중농도

$C_{ss,max}$  : 정상상태의 최고혈중농도

$C_{ss,min}$  : 정상상태의 최저혈중농도

$T_{max}$  : 최고혈중농도 도달시간

$U_{max}$  : 최대노중배설속도

$A_{et}$  : 최종 채뇨시간  $t$ 까지의 노중누적배설량

$A_{e\tau}$  : 정상상태의 투여간격  $\tau$ 중의 노중누적배설량

②  $T_{max}$ 를 제외한 대조약과 시험약의 비교평가항목치를 로그변환하여 통계처리 하였을 때, 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이  $\log 0.8$ 에서  $\log 1.25$  이내이어야 한다. 다만, 다음을 모두 만족하는 경우에는 동등으로 판정한다.

1. 대조약과 시험약의 비교평가항목치의 로그변환한 평균치의 차가  $\log$

0.9에서 log 1.11이내인 경우

2. 이 고시에 따라 비교용출시험을 실시할 때 규정된 모든 조건하에서 동등한 경우. 다만, 난용성제제 및 난용성의 장용성제제는 해당되지 아니하며 서방성제제는 대조약의 평균용출율이 30%, 50%, 80% 부근인 적당한 시점에서의 시험약의 평균용출율이 대조약 평균 용출율의  $\pm 10\%$ 이내인 경우에 해당된다.
3. 총 시험대상자 수가 24명(1군당 12명)이상
- ③ 분산분석에 의한 검정은 원칙적으로  $\alpha$ (유의수준)=0.05에서 실시한다.

제18조(생동성시험결과보고서) 시험책임자는 다음 각 호의 사항을 포함한 시험결과보고서를 작성하여 시험의뢰자에게 제출하고, 시험의뢰자는 이를 식품의약품안전처장에게 제출하여야 한다.

1. 시험제목, 시험목적 및 시험결과의 요약
2. 대조약 및 시험약의 성분명 및 명칭, 제형, 제조일자, 제조번호, 품질관리시험성적서
3. 시험약 제조에 사용한 주성분의 제조자·제조소(소분의 경우 벌크 제조소 및 소분포장작업소를 병기한다), 제조번호, 원료시험성적서
4. 시험약의 제조공정에 관한 상세자료(제조일자, 원료약품의 투입량, 기준량 등)
5. 시험의뢰자의 명칭, 소재지 및 대표자 성명
6. 시험기관의 명칭, 소재지 및 시험기관장 성명

7. 시험책임자 및 담당자의 성명, 소속 및 직책
8. 시험기간
9. 비교용출시험의 결과(「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제25조제2항 제9호 단서 규정에 해당하는 경우는 제출하지 아니한다)
10. 예비시험 결과(사람을 대상으로 한 경우 시험대상자의 관리내역 포함)
11. 시험대상자 선정기준 및 방법 : 시험대상자 선정 및 제외기준, 지원자 모집공고문, 생동성시험 설명서
12. 중도탈락자와 그 사유
13. 증례기록서(건강소견, 채혈시간표 포함)
14. 시험대상자 관리내역
15. 시험방법 : 투약량, 투약경로, 투약방법, 투약일, 검체채취방법, 채취량, 채취횟수 및 시간, 검체보관방법, 휴약기간, 식후생동성시험의 식단 및 총칼로리, 영양소비율 등 영양세부표(서방성 제제에 한함)
16. 채혈인 경우 감염방지 대책
17. 검체처리 및 분석방법 (validation자료 : 특이성, 직선성, 정확성, 정밀성, 감도 등)
18. 시험결과 : 시험대상자별 각 채혈시간의 혈중약물농도수치 등 분석실측치(디스켓 등 자료 저장매체 제출) 및 로그변환치,  $AUC_t(AUC_\tau)$ ,  $C_{max}(C_{ss,max})$ ,  $T_{max}$ ,  $AUC_\infty$ ,  $AUC_t/AUC_\infty$ ,  $t_{1/2\beta}$  등 약물동력학 변수자료, 분석방법 밸리데이션(validation) 자료를 포함한 분석결과(분석기

기에 저장된 raw data 및 적분 method file이 들어 있는, 컴퓨터로 읽어서 이해 가능한 저장매체 포함) 및 통계처리과정 (raw data) 포함

19. 평가기준 및 시험결과에 대한 시험책임자의 종합의견
20. 심사위원회 기록서
21. 생동성시험용 의약품 수불현황
22. 시험책임자, 시험기관장, 시험의뢰자 및 주임시험자의 서명 또는 날인
23. 심사위원회에서 최종 승인한 생동성시험 계획서
24. 신뢰성보증확인서

### 제3장 비교용출시험

제19조(용출시험방법) 발리데이션(validation)이 되어 있는 분석법으로 이 고시 또는 이와 동등이상의 용출시험 조건에서 각 대조약 및 시험약은 12개 이상의 검체에 대해 시험한다. 다만, 성분제제의 특성상 각 시험액에 대한 시험이 필요없다고 판단되는 경우에는 과학적 근거(예 : 물성관련 문헌·서적 등) 또는 예비시험결과(검체수 6개 이상)를 시험결과보고서에 첨부하여 제출하여야 한다.

1. 경구용제제(서방성제제 제외) 및 장용성제제

가. 시험시간

pH 1.2에서는 2시간, 기타 시험액에서는 6시간 동안 측정한다. 다만,

대조약 평균용출률이 85%를 넘거나 장용성제제를 제외한 기타 경구 용제제의 각각 시험액에서 120분 전·후(부근을 전후로 수정) 연속 세 시점의 대조약 평균용출률이 더 이상 변하지 않는(5% 이내 변화) 시점에서 시험을 종료하여도 좋다.

#### 나. 시험조건(표 1)

장치 : 원칙적으로 대한민국약전 용출시험법 제2법(패들법)

시험액의 양 : 원칙적으로 900mL

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

시험액 : pH 1.2로는 대한민국약전 봉해시험법의 제1액을, pH 6.8로는 봉해시험법의 제2액을, pH 4.0으로는 초산염완충액, pH 6.0으로는 대한민국약전 시약·시액항의 인산수소이나트륨·구연산완충액, pH 6.0을 사용한다. pH 4.0 및 6.0 시험액 중에서 6시간 동안의 대조약 평균용출률이 85% 미만인 경우에는 다른 적당한 완충액을 사용하여 시험하여도 좋다.

- pH 4.0 초산염완충액 : 0.05 mol/L 초산액·0.05 mol/L 초산나트륨액혼합액(41 : 9)을 만들어 pH 4.0으로 조절한다.
- 제제중 주성분의 양이 적은 경우 등 정량분석이 불가능한 경우 시험액의 양을 줄이거나 검체 2개 이상을 넣어 시험하여도 좋다.

표 1. 경구용제제(서방성제제 제외) 및 장용성제제에 대한 용출시험조건

1) 수용성 제제

회전수(rpm)	pH
50	(1) 1.2 (2) 4.0 (3) 6.8 (4) 물
(1)부터 (3)까지의 모든 시험조건에서 용출시험을 할 때 규정된 시간 내에 대조약의 평균용출률이 85%미만인 경우에는 (1)부터 (3)까지의 시험액 중 대조약의 평균용출률이 가장 높은 시험액에서 분당 100회전(100rpm)으로 추가시험을 실시하여야 한다.	

2) 난용성제제

난용성제제란 상기 1)중 (1)부터 (4)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 (3) 6.8 (4) 물
(5) (1)부터 (4)까지의 모든 시험액 + 가용화제 첨가 <sup>주)</sup>	

(1)부터 (4)까지의 모든 시험액에 각각 polysorbate 80, 라우릴황산나트륨, 용매 등 가용화제를 1.0 w/v% 또는 1.0 vol% 농도로 첨가한 시험액 또는 기준 및 시험방법에 설정된 시험조건으로 실시한다.

### 3) 장용성제제

회전수(rpm)	pH
50	(1) 1.2
	(2) 6.0
	(3) 6.8

(2)의 시험조건에서 용출시험을 할 때, 규정된 시간 내에 대조약의 평균용출률이 85%미만인 경우에는 (2)의 시험액에서 분당 100회전(100rpm)으로 추가시험을 실시하여야 한다.

### 4) 난용성의 장용성제제

난용성의 장용성제제란 상기 3) 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) 및 (3)의 시험액 + 가용화제 첨가 <sup>주)</sup>

<sup>주)</sup>(2) 및 (3)의 시험액에 각각 polysorbate 80, 라우릴황산나트륨, 용매

등 가용화제를 1.0 w/v% 또는 1.0 vol% 농도로 첨가한 시험액 또는 기준 및 시험방법에 설정된 시험조건으로 실시한다.

## 2. 서방성제제

### 가. 시험시간

시험시간은 통상 pH 1.2액에서는 2시간, 기타 시험액에서는 적어도 24시간 시험한다. 다만, 대조약 평균용출률이 85%를 넘는 시점에서 시험을 종료하여도 좋다.

### 나. 시험조건(표 2)

장치 : 원칙적으로 대한민국약전 용출시험법 제1법(회전검체통법) 및 제2법(패들법)

시험액의 양, 시험액의 온도 및 시험액은 제19조제1호에 따른다.

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. 서방성 제제에 대한 용출시험 조건



장치	회전수(rpm)	pH	기타
패들법	50	(1) 1.2 (2) 4.0 (3) 6.8 (4) 물 (5)(3)+polysorbate80 등을 1.0 w/v% 첨가 <sup>1)</sup>	
회전검체통법	100	(1) 6.8	

<sup>1)</sup> (3)의 시험액에서 규정된 시험시간내에 대조약의 평균용출률이 85%에 도달하지 않은 경우는 (3)의 시험액에 polysorbate 80, 라우릴 황산나트륨, 용매 등 가용화제를 1.0w/v% 또는 1.0vol% 농도로 첨가한 시험액 또는 기준 및 시험방법에 설정된 시험조건으로 추가시험을 실시하여야 한다.

제20조(용출시험결과보고서 작성) 시험결과보고서에는 다음 각 호의 사항을 기술하여야 한다.

1. 시험제목, 시험목적, 시험기간 및 시험결과의 요약
2. 품질관리시험성적서(함량 또는 역가는 3회 이상)
3. 시험약 제조에 사용한 주성분의 제조자·제조소(소분의 경우 벌크 제조소 및 소분포장작업소를 병기한다), 제조번호, 원료시험성적서
4. 시험약의 제조공정에 관한 상세자료(제조일자, 원료약품의 투입량, 기준량 등)
5. 시험기관의 명칭, 소재지, 시험에 사용된 분석기기 및 주요설비 등

시설에 관한 사항

6. 제조(수입)관리자의 성명(위탁시험의 경우에는 이 시험에 참여한 자의 성명, 직책, 시험경력을 추가로 첨부한다)

7. 시험방법

가. 시험조건의 일람표 : 장치, 교반속도, 시험액의 종류와 양을 기재한다.

다만, 동 시험방법에 예시된 조건과 다른 특정 pH, rpm, 장치, 시험액의 조성, 시험액의 양, 가용화제의 조성 및 선정사유, 검체의 채취 및 희석방법 등을 정한 이유를 기재한다.

나. 용출시험의 validation 자료 : 분석방법에 대한 특이성, 직선성, 정확성(난용성약물 제외), 정밀성, 정량한계 등 validation 자료, 용출시험 조건 설정의 타당성, 함량 및 용출시험방법과 분석조건을 별도로 작성(다만, 공정서 수재방법과 기준 및 시험방법 설정방법은 면제한다).

다. 대조약과 시험약의 용출양상의 비교

1) 용출시험결과(각 용출시험조건에서 대조약과 시험약의 시간에 따른 용출률 측정치) 및 용출률종합표(별지 제1호 서식, 별지 제2호 서식)

2) 대조약과 시험약의 용출양상의 그래프

시험액마다 대조약과 시험약의 용출곡선(평균용출률  $\pm$  표준편차와 시간)을 1개의 그래프에 동시 작성(별지 제3호 서식)

8. 시험약 및 대조약의 제조업자 또는 수입자, 제품명, 제조번호, 생산규

모, 주성분의 함량(역가), 실측치(또는 역가) 및 동등성 판정 결과를 기재한 별지 제4호 서식. 다만, 이 고시 제3조제1항제3호가목에 의한 비교용출시험자료는 별지 제5호 서식 작성

9. 평가기준 및 시험결과에 대한 제조관리자 또는 수입관리자의 종합의견

10. 기타 : 시험실시 년·월·일·시간이 기재되고 각 시험결과에 제조(수입)관리자가 서명 또는 날인한 원본 1부

제21조(용출양상의 동등성 판정기준) ① 경구용제제(서방성제제 제외)(별지 그림 1-a, 1-b)는 시험약 및 대조약의 평균용출률을 비교한다. 모든 용출시험 조건에 대하여 다음 각호 중 하나에 적합할 경우, 두 제제의 용출은 동등한 것으로 판정한다. 유사성 인자( $f_2$ )로 판정하고자 하는 경우의 용출률 비교시점은 별표 6에 의한다.

1. 대조약의 평균용출률이 규정된 시험시간 내에 85%에 도달하는 경우가. 대조약의 용출에 명확한 lag가 보이지 않는 경우

1) 대조약의 평균용출률이 15분 이내에 85%에 도달하는 경우 : 시험약의 평균용출률도 15분 이내에 85%에 도달하거나, 또는 대조약의 평균용출률이 85% 부근인 시점에서의 시험약의 평균용출률이 대조약 평균용출률의  $\pm 15\%$  이내(즉, 85% 인 경우 70~100%)이면 동등한 것으로 판정한다.

2) 대조약의 평균용출률이 15~30분 사이에 85%에 도달하는 경우 : 대

조약의 평균용출률이 60%, 85% 부근인 두 시점에서 시험약의 평균용출률이 대조약 평균용출률의  $\pm 15\%$  이내 또는 유사성 인자( $f_2$ )의 값이 50 이상이면 동등한 것으로 판정한다.

- 3) 기타의 경우 : 대조약의 평균용출률이 40%, 85% 부근인 두 시점에서 시험약의 평균용출률이 대조약 평균용출률의  $\pm 15\%$  이내 또는 유사성 인자( $f_2$ )의 값이 50 이상이면 동등한 것으로 판정한다.

나. 대조약의 용출에 lag가 보이는 경우

- 1) lag time 후 15분 이내에 대조약의 평균용출률이 85% 이상인 경우 : 평균 용출 lag time의 차이가 10분 이내이고, 용출 lag time 이후 시험약의 평균용출률도 15분 이내에 85%에 도달하거나, 또는 대조약의 평균용출률이 85% 부근인 시점에서 시험약의 평균용출률이 대조약 평균용출률의  $\pm 15\%$  이내이면 동등한 것으로 판정한다.
- 2) lag time 후 15분 내지 30분 이내에 대조약의 평균용출률이 85% 이상인 경우 : 평균 용출 lag time의 차이가 10분 이내이고, 대조약의 평균용출률이 60%, 85% 부근인 두 시점에서 시험약의 평균용출률이 대조약 평균용출률의  $\pm 15\%$  이내 또는 유사성 인자( $f_2$ )의 값이 50 이상이면 동등한 것으로 판정한다.
- 3) 기타의 경우 : 대조약의 평균용출률이 40%, 85% 부근인 적당한 두 시점에서 시험약의 평균용출률이 대조약 평균용출률의  $\pm 15\%$  이내 또는 유사성 인자( $f_2$ )의 값이 50 이상이면 동등한 것으로 판정한다.

○ lag time : 용출이 지연되는 경우, 주성분의 5%가 용출할 때까지의

시간을 말하며 시험약 및 대조약의 평균용출률이 5% 부근인 두 시점에서 내삽법으로 구한다.

2. 대조약의 평균용출률이 규정된 시험시간 내에 85% 미만인 경우

대조약의 평균용출률이 규정된 시간내에 용출률의 약 1/2 부근인 시점 및 규정된 시간에서 시험약의 평균용출률이 대조약의 평균용출률  $\pm A\%$  이내이면 동등한 것으로 판정한다(다만, 용출률을 비교하는 시점에서 대조약의 평균용출률이 50% 이상일 경우에는  $A=15$ , 50% 미만일 경우에는  $A=8$ 로 한다). 또는 유사성 인자( $f_2$ )의 값은 용출률이 50% 이상인 경우에는 50 이상, 50% 미만인 경우에는 55 이상일 때 동등한 것으로 판정한다.

② 서방성 제제(별지 그림 2)에 대한 용출시험(제19조의 표 2)의 모든 조건에서 대조약의 평균용출률이 30, 50, 80% 부근의 세 시점에서 두 제제간의 평균용출률 차이를 비교할 때, 시험약의 평균용출률이 대조약 평균용출률의  $\pm 10\%$  이내일 경우, 두 제제의 용출은 동등하다고 판정한다. 다만, 대조약의 평균용출률이 규정된 시간내에 80% 미만인 경우에는 최종 시점에서도 비교한다.

유사성 인자( $f_2$ )로 판정하고자 하는 경우의 용출률 비교시점은 별표 6에 의한다. 유사성 인자( $f_2$ )의 값은 대조약이 규정된 시간내에 평균용출률이 85% 이상인 경우에는 40 이상, 대조약이 규정된 시간내에 평균용출률이 50% 이상 85% 미만인 경우에는 50 이상, 대조약이 규정된 시간내 평균용출률이 50% 미만인 경우에는 55 이상이면 동등한 것으로 판정한다.

③ 별표 2-1에 의한 원료약품 및 분량 변경(별지 제5호 서식)은 다음의 평균용출률 및 개별용출률 기준에 적합할 경우 시험약과 대조약의 용출은 동등한 것으로 판정한다. 단, 경구용 제제(서방성 제제 제외) 및 장용성 제제에 대해서는 적어도 하나의 용출시험 조건하에서 제19조제1호가목의 시험시간내에 대조약의 평균 용출률이 85%에 도달해야 한다. 대조약의 용출에 lag가 보이는 경우에는 용출 곡선을 lag time으로 수정보완할 수 있다. 이때 대조약 및 시험약의 평균 용출 lag time 차이는 10분 이내이다. 유사성 인자( $f_2$ )로 판정하고자 하는 경우의 용출률 비교시점은 별표 6에 의한다.

#### 1. 평균용출률

가. 대조약이 15분 이내에 평균 85%이상 용출하는 경우

시험약이 15분 이내에 평균 85% 이상 용출하거나 시험약의 15분간 평균용출률이 대조약의 평균용출률의  $\pm 10\%$  이내이면 동등한 것으로 판정한다.

나. 대조약이 15~30분에 평균 85% 이상 용출하는 경우

대조약의 평균용출률이 약 60% 및 85%인 두 시점에서 시험약의 평균용출률이 대조약의 평균용출률이  $\pm 10\%$  이내이면 동등한 것으로 판정한다. 또는 유사성 인자( $f_2$ )의 값이 50 이상이면 동등한 것으로 판정한다.

다. 대조약이 30분 이내에 평균 85% 이상 용출되지 않는 경우

제19조제1호가목 및 제19조제2호가목의 시험시간에서 다음 각호중 하나

에 적합할 경우 동등한 것으로 판정한다. 이 경우, 평균용출률의 비교 시점은 동조제1항 및 제2항에 따른다.

- 1) 대조약의 평균용출률이 50% 미만일 때 시험약의 평균용출률이 대조약의 평균용출률의  $\pm 6\%$  이내이다. 또는 유사성 인자( $f_2$ )의 값이 60 이상이면 동등한 것으로 판정한다.
- 2) 대조약의 평균용출률이 50% 이상이며 85% 미만일 때 시험약의 평균용출률이 대조약의 평균용출률의  $\pm 8\%$  이내이다. 또는 유사성 인자( $f_2$ )의 값이 55 이상이면 동등한 것으로 판정한다.
- 3) 대조약의 평균용출률이 85% 이상일 때 시험약의 평균용출률이 대조약의 평균용출률의  $\pm 10\%$  이내이다. 또는 유사성 인자( $f_2$ )의 값이 50 이상이면 동등한 것으로 판정한다.

## 2. 개별용출률

최종 비교시점에서 시험약의 개별용출률이 다음 각호중 하나에 적합할 경우 동등한 것으로 판정한다.

- 가. 대조약의 평균용출률이 50% 미만일 때 시험약의 평균용출률  $\pm 9\%$  범위를 초과하는 것이 12개 중 1개 이하로  $\pm 15\%$  범위를 넘는 것이 없다.
- 나. 대조약의 평균용출률이 50% 이상이며 85% 미만일 때 시험약의 평균용출률  $\pm 12\%$  범위를 초과하는 것이 12개 중 1개 이하로  $\pm 20\%$  범위를 넘는 것이 없다.
- 다. 대조약의 평균용출률이 85% 이상일 때 시험약의 평균용출률  $\pm 15\%$

범위를 초과하는 것이 12개 중 1개 이하로  $\pm 25\%$  범위를 넘는 것이 없다.

## 제4장 비교붕해시험

제22조(비교붕해시험 실시대상) 비교용출시험이 제제의 특성상 불가능한 경우(예 : 생약제제, 효소제제, 유산균제제)에는 비교붕해시험을 실시한다. 다만 예비시험결과 등 과학적인 근거에 의하여 불가능한 사유를 제출한다.

제23조(붕해시험방법) 대조약 및 시험약 검체 각 12개(좌제의 경우 6개)에 대하여 대한민국약전 붕해시험법 또는 대조약의 기준 및 시험방법중 붕해시험법에 따라 시험하여 5분 간격으로 붕해된 갯수를 기재하며, 대조약과 시험약이 완전히 붕해될 때까지 시험한다.

제24조(붕해의 동등성 판정기준) 대조약 검체 12개(좌제의 경우 6개)가 완전히 붕해된 시간과 시험약 검체 12개(좌제의 경우 6개)가 완전히 붕해된 시간을 비교할 때 서로 5분 이내이면 동등하다고 판정한다.

[예 : 대조약이 25분에 12개(좌제의 경우 6개)가 모두 녹았을 때 시험약이 20분이나 30분에 12개(좌제의 경우 6개)가 녹으면 동등]



제25조(불해시험결과보고서의 작성) 시험결과보고서에는 다음 각 호의 사항을 기술하여야 한다.

1. 시험제목, 시험목적, 시험기간 및 시험결과의 요약
2. 품질관리시험성적서(함량 또는 역가는 3회 이상)
3. 시험약 제조에 사용한 주성분의 제조자·제조소(소분의 경우 벌크 제조소 및 소분포장작업소를 병기한다), 제조번호, 원료시험성적서
4. 시험약의 제조공정에 관한 상세자료(제조일자, 원료약품의 투입량, 기준량 등)
5. 시험기관의 명칭, 소재지, 시험에 사용된 분석기기 및 주요설비 등 시설에 관한 사항
6. 제조(수입)관리자의 성명(위탁시험의 경우에는 이 시험에 참여한 자의 성명, 직책, 시험경력을 추가로 첨부한다)
7. 비교용출시험이 불가능한 경우 구체적인 사유와 근거자료
8. 시험방법
9. 시험약 및 대조약의 제조업자 또는 수입자, 제품명, 제조번호, 생산규모, 주성분의 함량(역가), 실측치(또는 역가) 및 동등성 판정 결과를 기재한 별지 제6호 서식
10. 평가기준 및 시험결과에 대한 제조관리자 또는 수입관리자의 종합의견
11. 기타 : 시험실시 년·월·일·시간이 기재되고 각 시험결과에 제조(수입)관리자가 서명 또는 날인한 원본 1부

## 제5장 보칙

제26조(준용규정) 의약품동등성시험 실시와 관련하여 이 고시에서 정하지 아니한 사항은 「의약품 임상시험 관리기준」 및 「생물학적동등성시험 관리기준」이 정하는 바에 따른다.

제27조(재검토기한) 「훈령·예규 등의 발령 및 관리에 관한 규정」(대통령훈령 제248호)에 따라 이 고시 발령 후의 법령이나 현실여건의 변화 등을 검토하여 이 고시의 폐지, 개정 등의 조치를 하여야 하는 기한은 2013년 12월 3일까지로 한다.

### 부칙 <제2010-88호, 2010.12.3>

제1조(시행일) 이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

제2조(경과조치) 이 고시 시행당시 종전의 의약품동등성시험관리규정에 따라 식품의약품안전청장 또는 지방식품의약품안전청장에게 제출된 의약품 제조판매·수입품목허가(변경포함)신청(신고)서 중 의약품동등성시험자료의 심사는 종전의 고시에 따른다.

제3조(다른 고시의 개정) 이 고시 시행과 함께 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식품의약품안전청 고시) 일부를 다음과 같이 개정한다.

제4조제5항, 제21조제2항, 제25조제2항제3호다목, 제27조제3항, 제60조, 별표 1 주 4. 및 주 8. 가목 중 “「의약품동등성시험관리규정」”을 각각 “「의약품동등성시험기준」”으로 한다.

제4조(다른 고시와의 관계) 이 고시 시행 당시 다른 고시 등의 규정에서 종전의 의약품동등성시험 관리규정 및 생물학적동등성시험기준 또는 그 조항을 인용하고 있는 경우, 이 고시 중 그에 해당하는 규정이 있는 때에는 종전의 규정에 같음하여 이 고시 또는 이 고시의 해당조항을 인용한 것으로 본다.

#### 부칙<제2011-57호, 2011.9.29>

제1조(시행일) 이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

제2조(적용례) 이 고시는 고시 시행이후 최초로 식품의약품안전청장 또는 지방식품의약품안전청장에게 접수된 의약품 품목허가(신고) 신청서(변경을 포함한다)부터 적용한다.

#### 부칙<제2012-103호, 2012.9.26> (생물학적 동등성시험 관리기준)

제1조(시행일) 이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

제2조부터 제3조까지 생략

제4조(다른 고시의 개정) ① 「의약품동등성시험기준」 (식품의약품안전청 고시 제2011-57호) 일부를 다음과 같이 개정한다.

제2조제1항제4호, 제5조제4항 단서 및 제8조를 삭제한다.

제15조제1항 단서 및 제18조제9호 중 “제8조제1항제8호”를 각각 “「약사법 시행규칙」 제31조의2제2항제9호”로 한다.

② 생략

부칙<제2012-129호, 2012.12.27> (대한민국약전)

제1조(시행일) ① 이 고시는 고시 후 1개월이 경과한 날부터 시행한다.

② 생략

제2조부터 제3조까지 생략

제4조(다른 고시의 개정) ①부터 ⑨까지 생략

⑩ 「의약품동등성시험기준」(식품의약품안전청 고시 제2012-103호) 중  
“대한약전”을 “대한민국약전”으로 한다.

⑪부터 ⑫까지 생략

제5조 생략

부칙<제2013-115호, 2013.4.5>

이 고시는 고시한 날부터 시행한다.

[별표 1]

## 치료영역이 좁은 성분

(제2조제1항제10호 관련)

번호	품명
1	아프린딘 (Aprindine)
2	카르바마제핀 (Carbamazepine)
3	클린다마이신 (Clindamycin)
4	클로나제팜 (Clonazepam)
5	클로니딘 (Clonidine)
6	사이클로스포린 (Cyclosporine)
7	디기톡신 (Digitoxin)
8	디곡신 (Digoxin)
9	디소피라미드 (Disopyramide)
10	에치닐에스트라디올 (Ethinyl Estradiol)
11	에토석시미드 (Ethosuximide)
12	글리부졸 (Glybuzole)
13	구아네치딘 (Guanethidine)
14	이소에타린 (Isoetharine)
15	이소프레날린 (Isoprenaline)
16	이소프로테레놀 (Isoproterenol)
17	리튬 (Lithium)
18	메타프로테레놀 (Metaproterenol)
19	메토티렉세이트 (Methotrexate)
20	미녹시딜 (Minoxidil)

번호	품명
21	페노바르비탈 (Phenobarbital)
22	페니토인 (Phenytoin)
23	프라조신 (Prazosin)
24	프리미돈 (Primidone)
25	프로카인아미드 (Procainamide)
26	퀴니딘 (Quinidine)
27	설포닐우레아 화합물 (Sulfonylurea compounds <sup>1)</sup> )
28	타크로리무스 (Tacrolimus)
29	테오필린 화합물 (Theophylline compounds <sup>2)</sup> )
30	발프로산 (Valproic acid)
31	와파린 (Warfarin)
32	조니사미드 (Zonisamide)

1) 아세토헥사미드(Acetohexamide), 글리벤클라미드(Glibenclamide),  
 글리클라짓(Gliclazide), 글리코피라미드(Glycypyramide),  
 톨라자미드(Tolazamide), 톨부타미드(Tolbutamide)

2) 아미노필린(Aminophylline), 옥스트리필린(Oxtriphylline = 콜린테오필린,  
 Choline theophylline), 디프로필린(Diprophylline = 디필린, Dyphylline),  
 프록시필린(Proxyphylline), 테오필린(Theophylline)

[별표 2-1]

원료약품 및 그 분량 변경수준 및 제출자료 범위

(제3조제1항제3호가목 관련)

I. 원료약품 및 분량 변경수준

표 1 또는 표 2의 기준에 따라 첨가제별로 각각 변경의 수준을 구한다. B이하인 경우는 B수준, B보다 크고 C이하인 경우는 C수준, C보다 크고 D이하인 경우는 D수준, D보다 큰 경우는 E수준으로 한다. 착색제 및 착향제의 변경은 A수준으로 한다. 제제의 원료약품 및 분량 변경의 수준은 첨가제별 변경수준 중에서 가장 큰 것으로 한다.

표 1. 비코팅제제의 첨가제 변경 수준

첨가제의 배합목적과 성분	단위제형 총중량중 함유율의 차(%)		
	B	C	D
붕해제			
전분	3.0	6.0	9.0
기타	1.0	2.0	3.0
결합제	0.50	1.0	1.5
활택제·광택제			
스테아린산 및 그 염류	0.25	0.50	0.75
기타	1.0	2.0	3.0
부형제	5.0	10	15
기타(착색제,착향제는 제외)	1.0	2.0	3.0
변경한 성분 함유율의 차의 절대값을 합한 값	5.0	10	15

표 2. 코팅제제의 첨가제 변경 수준

구분	첨가제의 배합목적과 성분	함유율의 차(%)		
		B	C	D
내핵	붕해제			
	전분	3.0	6.0	9.0
	기타	1.0	2.0	3.0
	결합제	0.50	1.0	1.5
	활택제·광택제			
	스테아린산 및 그 염류	0.25	0.50	0.75
	기타	1.0	2.0	3.0
부형제	5.0	10	15	
	기타(착색제,착향제는 제외)	1.0	2.0	3.0
	내핵에서 변경한 성분 함유율의 차의 절대값을 합한 값	5.0	10	15
필름층 <sup>1)</sup>	필름층에서 변경한 성분 함유율의 차의 절대값을 합한 값	5.0	10	15
당의층	당의층에서 변경한 성분 함유율의 차의 절대값을 합한 값	5.0	10	15

1) 방수피막, 내피막, 장용성 피막, 방출제어피막 등 당의층 이외의 모든 피막

II. 원료약품 및 분량 변경수준에 따라 실시하여야 하는 의약품동등성시험의 종류  
원료약품 및 분량 변경수준에 따라 실시하여야 하는 의약품동등성시험의 종류는 표 3과 같다.



표 3. 원료약품 및 분량 변경수준에 따라 실시하여야 하는 의약품동등성시험의 종류

수준	일반제제 <sup>5)</sup> / 장용성제제/ 서방성제제	주성분의 치료영역 <sup>1)</sup>	제제의 수용성/난용성 여부	제제의 용출속도 <sup>2)</sup>	의약품동등성시험의 종류 <sup>3)</sup>
A					의약품동등성시험 실시대상이 아님
B					비교용출시험 <sup>4)</sup> 또는 비교붕해시험
C	일반제제 장용성제제	넓음	수용성		비교용출시험 <sup>4)</sup> 또는 비교붕해시험
			난용성		생물학적동등성시험
		좁음	수용성	≥85%/30분	비교용출시험 <sup>4)</sup> 또는 비교붕해시험
			난용성	< 85%/30분	생물학적동등성시험
	서방성제제	넓음			비교용출시험 <sup>4)</sup> 또는 비교붕해시험
		좁음			생물학적동등성시험
D	일반제제	넓음	수용성	≥85%/30분	비교용출시험 <sup>4)</sup> 또는 비교붕해시험
			난용성	< 85%/30분	생물학적동등성시험
		좁음			생물학적동등성시험
	장용성제제 서방성제제				생물학적동등성시험
					생물학적동등성시험
E				생물학적동등성시험	

- 1) 이 고시 별표 1에 해당되거나 이에 준하는 성분은 치료영역이 좁음. 그 외의 경우는 넓음
- 2) 이 고시 제3장 비교용출시험에 따라 시험할 때 모든 조건하에서 대조약과 시험약의 30분간 평균용출률이 85% 이상인 경우는 “≥85%/30분”, 그 외의 경우는 “< 85%/30분”
- 3) 비교용출시험 또는 비교붕해시험 결과 동등함을 입증하지 못한 경우는 생물학적 동등성시험을 실시한다.
- 4) 이 고시의 시험조건 또는 이와 동등 이상의 시험조건에 의한 비교용출시험자료

5) 일반제제의 필름층, 당의층을 구성하는 첨가제 변경의 경우 비교용출시험 결과가 동등하면 생물학적 동등성 시험(의약품동등성 시험의 종류가 생물학적 동등성 시험인 경우에 한한다)을 비교용출시험으로 갈음한다. 다만, 용출에 영향을 미치는 첨가제 변경의 경우에는 그러하지 아니하다.

[별표 2-2]

**함량이 다른 경구용 고형제제의 원료약품 및 분량  
변경 수준에 따른 비교용출시험 실시기준  
(제7조제2항 관련)**

1. 원료약품 및 분량 변경 수준

동일 제조업자가 이미 생물학적동등성을 인정받은 품목으로서 시험약과 제형 및 주성분의 종류는 동일하나 주성분의 함량이 다른 품목과 시험약의 주성분 및 모든 첨가제의 조성비가 동일할 때 시험약의 원료약품및분량 변경 수준은 A수준으로 한다. 동일하지 않을 때에는 표 1 또는 표 2의 기준에 따라 첨가제별로 각각 변경의 수준을 구한다. B이하인 경우는 B수준, B보다 크고 C이하인 경우는 C수준, C보다 크고 D이하인 경우는 D수준, D보다 큰 경우는 E수준으로 한다. 착색제 및 착향제의 변경은 A수준으로 한다. 시험약의 원료약품및분량 변경의 수준은 첨가제별 변경수준 중에서 가장 큰 것으로 한다.

표 1. 비코팅제제의 첨가제 변경 수준

첨가제의 배합목적과 성분	단위제형 총중량중 함유율의 차(%)		
	B	C	D
붕해제			
전분	3.0	6.0	9.0
기타	1.0	2.0	3.0
결합제	0.50	1.0	1.5
활택제·광택제			
스테아린산 및 그 염류	0.25	0.50	0.75
기타	1.0	2.0	3.0

부형제	5.0	10	15
기타(착색제,착향제는 제외)	1.0	2.0	3.0
변경한 성분 함유율의 차의 절대값을 합한 값	5.0	10	15

표 2. 코팅제제의 첨가제 변경 수준

구분	첨가제의 배합목적과 성분	함유율의 차(%)		
		B	C	D
내핵	붕해제			
	전분	3.0	6.0	9.0
	기타	1.0	2.0	3.0
	결합제	0.50	1.0	1.5
	활택제 · 광택제			
	스테아린산 및 그 염류	0.25	0.50	0.75
	기타	1.0	2.0	3.0
필름층 <sup>1)</sup>	부형제	5.0	10	15
	기타(착색제,착향제는 제외)	1.0	2.0	3.0
	내핵에서 변경한 성분 함유율의 차의 절대값을 합한 값	5.0	10	15
당의층	당의층에서 변경한 성분 함유율의 차의 절대값을 합한 값	5.0	10	15

1) 방수피막, 내피막, 장용성 피막, 방출제어피막 등 당의층 이외의 모든 피막

2. 원료약품 및 분량 변경 수준에 따른 비교용출시험 실시기준

원료약품 및 분량 변경 수준에 따라 실시하여야 하는 의약품동등성시험의 종류는 표

3과 같다.

표 3. 원료약품 및 분량 변경 수준에 따른 비교용출시험 실시기준

수준	일반제제/ 장용성제제/ 서방성제제	주성분의 치료영역 <sup>1)</sup>	제제의 수용성/난용성 여부 <sup>2)</sup>	제제의 용출속도 <sup>3)</sup>	비교용출시험자료로 같음 여부 <sup>4)</sup>
A					비교용출시험으로 같음
B					비교용출시험으로 같음
C	일반제제 장용성제제	넓음	수용성		비교용출시험으로 같음
			난용성		생물학적동등성시험
		좁음	수용성	≥85%/30분	비교용출시험으로 같음
			수용성	< 85%/30분	생물학적동등성시험
	서방성제제	넓음			비교용출시험으로 같음
		좁음			생물학적동등성시험
D	일반제제	넓음	수용성	≥85%/30분	비교용출시험으로 같음
			수용성	< 85%/30분	생물학적동등성시험
		난용성		생물학적동등성시험	
		좁음		생물학적동등성시험	
	장용성제제 서방성제제				생물학적동등성시험
E					생물학적동등성시험

1) 이 고시 별표 1에 해당되거나 이에 준하는 성분은 치료영역이 좁음. 그 외의 경우는 넓음

2) 난용성은 이 고시 제19조 표 1. 2)에 따르고 수용성은 그 외의 경우로 한다.

3) 이 고시 제19조에 따라 시험할 때 모든 조건하에서 대조약과 시험약의 30분간 평균 용출률이 85% 이상인 경우는 “≥85%/30분”, 그 외의 경우는 “< 85%/30

분”

- 4) 비교용출시험은 이 고시 제19조에 따라 실시하며, 동등성 판정은 이 고시 제21조 제3항에 의한다. 다만, A수준의 경우 대조약의 기준 및 시험방법에 용출시험이 설정되어 있는 경우는 해당 시험조건에 따라 실시하고, 동등성 판정은 이 고시 제21조제3항에 따른다.

비교용출시험 결과 동등함을 입증하지 못한 경우는 생물학적동등성시험을 실시한다.

[별표 3]

## 제조방법의 변경수준 및 제출자료의 범위

(제3조제1항제3호나목 관련)

수준	범위	의약품동등성시험의 종류 <sup>1)</sup>
A	1) 제피시 용제로 사용하는 휘발성용매를 추가 또는 변경하는 경우 2) 원료칭량 공정 또는 완제품 포장공정만 달리 하여 제조하는 경우 3) 제품의 성상을 변경하는 경우 4) 공캡슐의 크기(조성 포함)을 변경하는 경우 5) 기타 의약품동등성에 영향을 미치지 않는다고 인정되는 경우	의약품동등성시험 실시대상이 아님
B	1) 주성분 제조원을 변경 또는 추가하는 경우 2) 기타 A수준, C수준 또는 D수준에 모두 해당하지 않는 경우 3) 생산규모의 변경(의약품동등성시험 및 생물학적동등성시험에 사용한 생산규모로부터 누적하여 10배 이상에 한함)	비교용출시험 <sup>2)</sup> 또는 비교붕해시험
C	1) 조립(粗粒)방법(압출방식, 유동층과립법 등)의 변경 2) 연합액 종류(유기용매, 물 등)의 변경 3) 제조공정조건(혼합시간, 조작속도 등)의 변경	비교용출시험 <sup>3)</sup> 또는 비교붕해시험
D	품질에 큰 영향을 미칠 가능성이 있는 제조공정(예 : 직타법, 건식법 또는 습식법)의 변경	생물학적동등성시험 <sup>4)</sup>

1) 비교용출시험 또는 비교붕해시험 결과 동등함을 입증하지 못한 경우는 생물학적 동등성시험을 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) 다만, 치료역이 넓고 의약품동등성시험관리규정의 모든 조건에서 30분 이내에 85% 이상 용출하고 용출의 동등성이 확인되는 경우 비교용출시험으로 갈음할 수 있다.

[별표 4]

제조소의 변경수준 및 제출자료의 범위

(제3조제1항제3호다목 관련)

수준	범위	의약품동등성시험의 종류 <sup>1)</sup>
A	1) 이미 생물학적동등성이 인정된 품목을 제조하는 업소로 위탁제조소를 변경하는 경우 2) 원료칭량 공정 또는 완제품 포장공정 제조소를 변경하는 경우 3) 기타 의약품동등성에 영향을 미치지 않는다고 인정되는 경우	의약품동등성시험 실시대상이 아님
B	원료약품 및 그 분량과 제조방법의 변경이 없는 동일업체의 제조소 이전 품목의 경우	비교용출시험 <sup>2)</sup> 또는 비교붕해시험
C	1) 원료약품 및 그 분량과 제조방법의 변경이 있는 동일업체의 제조소 이전 품목의 경우 2) A수준, B수준 이외의 경우	비교용출시험 <sup>3)</sup> 또는 비교붕해시험

- 1) 비교용출시험 또는 비교붕해시험 결과 동등함을 입증하지 못한 경우는 생물학적 동등성시험을 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



[별표 5]

경구용 정제 또는 캡슐제의 생물학적동등성시험 면제기준  
(제7조제3항 관련)

1. 용어의 정의

이 기준에서 사용하는 용어의 정의는 다음과 같다.

- 가. “생물약제학적 분류체계(Biopharmaceutics Classification System, BCS)”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, 동물 또는 배양 세포를 이용하여 직·간접적으로 측정하는 시험으로 별첨 2에 의한 시험을 말한다.
- 라. “용출시험”이라 함은 경구고형제제로부터 주성분의 용출율을 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 1에 해당하는 주성분을 함유한 경구용 정제 또는 캡셀제로서 시험약과 대조약이 모두 신속히 용출되어야 하며 첨가제가 주성분의 흡수에 영향을 미치지 않아야 한다.

#### 나. 주성분의 용해도 기준

pH 1.0~7.5 범위에서 동일 주성분을 함유하는 일반 경구 고형제제중 이미 허가된 바 있는 최고함량을 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 주성분 흡수량 또는 사람의 장관막을 투과하는 물질의 이동 속도를 측정하여 흡수량이 투여량의 90% 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) 대조약 및 시험약 모두 표시량의 85% 이상이 15분 이내에 용출 또는

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

### 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

의약품의 조성 및 원료의약품의 분량, 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) 주성분의 화학구조, 분자량, 물질 특성(산성, 염기성, 양성 또는 중성) 및 해리상수(pKa)에 관한 자료
- (3) 용액의 pH에 따른 약물의 용해도(예, mg/mL) 및 최고 함량을 용해시키는데 필요한 용매의 용량에 대한 시험결과(평균치, 표준편차, 변이계수) 요약표
- (4) pH - 평균 용해도 관계를 나타내는 그래프

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

주성분의 투과도가 높음을 사람 또는 동물, 세포주를 이용하여 입증한 자료로서 다음 중 1에 해당되어야 한다.

- (1) 사람에서의 약동력 시험
  - (가) 시험 디자인 및 방법에 대한 자료
  - (나) 약동력 자료
- (2) 장관투과도 시험
  - (가) 선정된 시험방법의 타당성에 대한 자료
    - 1) 시험방법에 관한 기술
    - 2) 시험 대상(사람, 동물 또는 상피세포주) 선정기준
    - 3) 공여액에서의 약물 농도 및 분석법
    - 4) 흡수량 또는 투과도 계산법
    - 5) 양방향 수송 자료와 같은 약물 방출 가능성에 대한 자료(가능한 경우에 한함)
  - (나) 모델 약물에 관한 자료
    - 1) 시험방법의 적합성을 입증하기 위하여 사용된 모델 약물 목록과 모델 약물의 사람에서의 흡수량에 대한 자료(평균, 표준편차, 변이계수)
    - 2) 각 모델약물의 투과도 치(평균, 표준편차, 변이계수) 및 투과도 부류

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, 변이계수)

2) 위장관에서의 안정성 자료

3) 수동적 수송기전을 입증하는 적절한 자료

4) 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 변이계수(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

기허가된 일반 경구고형제제에 사용되지 아니한 새로운 첨가제를 사용한 경우 또는 일반적으로 사용되는 양에 비해 과량의 첨가제(특히, 폴리소르베이트 80 등의 계면활성제, 만니톨, 솔비톨 등의 감미제)를 사용한 경우에는 첨가제가 약물의 생체이용율에 영향을 주지 않음을 입증하는 자료

사. 물질 자체는 생리활성을 나타내지 않으나 체내에서 효소적 또는 비효소적 반응에 의해 생리활성이 있는 약물로 변환되는 전구약물(이하 “전구약물”

이라 한다)의 경우 생리활성이 있는 약물로의 변환이 주로 장관막 투과 후에 일어날 때는 전구약물의 투과도 자료를, 장관막 투과 전에 일어나면 생리활성이 있는 약물의 투과도 자료를 제출하여야 한다. 용해도 및 용출 자료는 전구약물과 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 1.0 ~ 7.5) 조건의 수용액에서 측정함을 원칙으로 하며 분해산물과 약물 성분을 구분할 수 있는 방법이어야 한다. 완충액의 조성 또는 pH에 따라 약물 성분이 분해된다면 별첨 3 III.항에 따른 위장관에서의 안정성시험 자료도 제출되어야 한다.

#### 1. 시험조건

가. 시험약물성분의 양 : 기허가된 바 있는 일반 경구고형제제에 함유된 최고 함량

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 : 시험 약물 성분의 이온화 특성에 근거하여 결정하되 pH-용해도 양상을 정확히 결정하기 위해서는 충분한 수의 pH 조건이 평가되어야 한다.

예) pKa가 3~5 범위에 있는 약물의 경우는 적어도 1, pKa-1, pKa, pKa+1, 7.5의 pH에서는 실시하여야 함  
용액의 pH는 약물 성분을 완충액에 가한 뒤 확인해야 한다.

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

## 투과도 시험

### I. 시험 성분의 선정

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

### II. 시험방법

약물 성분의 투과도는 사람에서의 질량 평형(mass balance) 시험, 절대생체이용률 시험 또는 장관 관류 시험을 통해 측정될 수 있으며, 그 외에도 적절한 동물 모델(예를 들면, 랫드)에서의 생체내 또는 in situ 장관 관류 시험, 절제된 장관조직 또는 적절한 단층 상피세포를 이용한 시험관내 투과도 시험으로 측정 가능하다. 절대생체이용률이 90% 이상이거나 투여된 약물의 90% 이상이 뇨로 배설됨이 확인되는 경우 등 대부분의 경우 하나의 시험으로도 충분하나, 하나의 방법으로 투과도를 명확히 분류할 수 없을 경우에는 서로 다른 두 가지 방법으로 시험을 하는 것이 바람직하다.

#### 1. 사람에서의 약동학시험

##### 가. 질량평형시험

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

##### 나. 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 90%이상일 경우, 위장관액에서의 약물 안정성에 대한 추가자료는 필요하지 않다.

## 2. 장관 투과도 시험

위장관으로부터 약물 성분의 투과도를 측정하는 방법으로 그 종류는 다음과 같다.

가. 사람에서의 생체내 장관 관류 시험

나. 적절한 동물모델을 이용한 시험관내 또는 in situ 장관 관류 시험

다. 사람 또는 동물의 절제된 장관조직을 이용한 시험관내 투과도 시험

라. 배양된 단층 상피세포를 이용한 시험관내 투과도 시험

사람에서의 생체내 장관 관류 시험을 제외한 다른 시험들은 수동적으로 수송되는 약물에 적합한 것으로 생각된다. 사람에서 어떤 약물 성분의 투과도가 낮게 관찰되었을 경우, P-glycoprotein (P-gp)과 같은 막수송체에 의한 약물의 방출에 기인한 것일 수 있다. 이들 시험모델에 방출 수송체가 존재하지 않거나 발현정도가 사람에서보다 낮다면, 방출되는 약물의 투과도 분류가 잘못되기 쉽다. 따라서 선정된 연구 시스템에서 발현되는 수송체가 기술되어야 한다. 방출 시스템(예를 들어, P-gp)의 기능적 발현은 방출시스템을 포화시키지 않는 농도의 모델 약물(예를 들어 사이클로스포린 A, 빈블라스틴, 로다민123)을 사용하여 양방향수송시험과 같은 기법으로 basolateral에서 apical로의 수송 속도가 apical에서 basolateral로의 속도보다 훨씬 더 큰 것을 보임으로써 입증할 수 있다. 수동 수송 기전에 의해 수송되는 약물 성분에 한해 사람을 대상으로 하지 않는 투과도 시험법의 이용을 권장한다. 용량 선형성 또는 비례성에 대한 약동력 연구는 약물의 in vitro 유출의 적정성 여부를 평가하는데 유용한 정보를 제공할 수 있다. 예를 들어, 저농도에서 basolateral에서 apical 방향으로 높은 수송율을 나타내지만 사람에서는 선형의 약동력을 나타내는 약물의 경우 시험관내 시험을 이용하는 데 대한 우려가 더 적을 것이다.

생물약제학적 분류체계 적용에 있어 다음 사항중 하나를 만족시키면 명백한 수동 수송 기전으로 추정될 수 있다.

가. 사람에서 용량(적절한 임상용량범위)과 약물의 생체이용률 측정치(농도-시간 곡선하 면적) 간에 선형약동학 관계가 있음이 입증된 경우

나. 동물 모델에서 측정된 생체내 또는 in situ 투과도가 관류액의 초기 약물 농도(250mL의 용액에 최고함량의 0.01, 0.1 및 1배가 용해되는 농도)에 의



존하지 않는 경우

다. P-gp와 같은 방출 수송체의 발현이 밝혀진 적절한 시험관내 세포배양 시험을 이용할 때, 측정된 시험관내 투과도가 초기 약물 농도(250mL의 용액에 최고함량의 0.01, 0.1 및 1배가 용해되는 농도)에 의존하지 않음이 공여액 및 수송방향에서 입증된 경우(예를 들어, 선정된 약물 농도에서 apical에서 basolateral 방향과 basolateral에서 apical 방향간의 수송 속도가 통계학적으로 큰 차이가 없는 경우)

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. 사람에서의 생체내 장관 관류 시험의 경우 6개의 모델 약물이 권장되며, 동물에서의 생체내 또는 in situ 장관 관류 시험 및 시험관내 세포배양 시험의 경우에는 20개의 모델약물이 권장된다. 약물 투과도의 신뢰성 있는 평가를 위해서 시험의 가변성에 따라 충분한 예수의 시험대상자, 동물, 조직절편 또는 세포단층이 사용되어야 한다. 이러한 상관성은 장관 투과도가 높은 약물과 낮은 약물을 정확하게 구별할 수 있게 한다.

시험법의 적합성 입증을 위해서는 흡수정도가 저(<50%), 중(50~89%), 고( $\geq$  90%) 범위의 모델약물이 제시되어야 하며, 표 1에 제시된 물질을 선정하거나 흡수기전 및 인체에서의 흡수량에 대한 신뢰성 있는 평가에 관한 유용한 정보가 있는 다른 약물을 선정할 수 있다.

표 1. 장관 투과도시험 모델약물

모델 약물	투과도 분류
안티피린 (Antipyrine)	고 (내부표준물질 후보)
카페인 (Caffeine)	고
카르바마제핀 (Carbamazepine)	고
플루바스타틴 (Fluvastatin)	고
케토프로펜 (Ketoprofen)	고
메토프롤롤 (Metoprolol)	고 (내부표준물질 후보)
나프록센 (Naproxen)	고
프로프라놀롤 (Propranolol)	고
테오필린 (Theophylline)	고
베라파밀 (Verapamil)	고 (방출펌프 기질 후보)
아목시실린 (Amoxicillin)	저
아테놀롤 (Atenolol)	저
푸로세미드 (Furosemide)	저
히드로클로로치아짚 (Hydrochlorthiazide)	저
만니톨 (Mannitol)	저 (내부표준물질 후보)
메칠도파 (Methyldopa)	저
폴리에틸렌글리콜 400 (Polyethylene glycol 400)	저
폴리에틸렌글리콜 1000 (Polyethylene glycol 1000)	저
폴리에틸렌글리콜 4000 (Polyethylene glycol 4000)	저 (투과도 0인 지표물질)
라니티딘 (Ranitidine)	저

시험법의 적합성이 입증되고 동일 시험 프로토콜을 사용하는 후에는 약물 성분 분류를 위한 시험에 모든 선정 모델약물을 시험할 필요는 없다. 그 대신,

낮은 투과도와 높은 투과도를 나타내는 모델약물을 내부표준물질로 사용하여야 한다. 즉, 시험약물 성분과 함께 관류액이나 공여액에 포함시켜야 한다. 이 내부표준물질들은 폐쇄루프기법과 같은 특정형태의 관류법에 포함되는 용적표지체(또는 PEG 4000과 같은 투과가 되지 않는 물질)에 추가된다. 내부표준물질은 시험약물 성분과 어떠한 물리적, 화학적 또는 투과에 대한 상호작용을 나타내서는 안된다. 이러한 프로토콜에 따르기 어려울 경우, 내부표준물질의 투과도는 시험약물 성분의 평가에 사용된 동일한 시험대상자, 동물, 조직 또는 세포에서 측정되어야 한다. 두 내부표준물질의 투과도 측정치는 시험법의 적합성을 입증하기 위해 수행된 시험을 포함하여 다른 시험에서 측정된 값과 크게 차이가 없어야 한다. In situ 또는 시험관내 시험이 끝날 무렵 막에서의 약물 양이 측정되어야 한다.

조건이 확립된 특정 시험법에서, 저/고 투과도 분류 한계에 매우 근접한 높은 투과도를 갖는 내부표준물질을 선정할 경우 시험약물 성분의 분류를 쉽게 할 수 있다. 예를 들면, 시험약물 성분의 투과도 값이 투과도가 높은 내부표준물질의 투과도 값과 동등하거나 크면 시험약물 성분은 투과도가 매우 높은 것으로 결정될 수 있다.

### III. 위장관에서의 불안정성

질량 평형 시험에 따른 사람 뇨에서의 총 방사성 활성으로 측정하는 흡수량은 장관막 투과 이전에 위장관 액에서 분해되는 약물의 양을 고려하지 않으나 어떤 투과도 시험은 in vivo나 in situ로 관류된 액으로부터 사람 또는 동물 위장관으로서 약물 손실이나 소실이 반영된 것일 수 있다. 따라서 위장관에서의 약물 손실이 분해과정에 의한 것이 아니라 장관막 투과로 인하여 발생된다는 사실을 기술하는 것이 투과도 결정에 도움을 줄 것이다.

위장관에서의 안정성은 사람으로부터 얻은 위액과 장액을 사용하여 시험한다. 약물 용액을 37°C에서 생체내 접촉하는 기간만큼 (예를 들면, 위액에서 1시간, 장액에서 3시간) 배양한 후, 표준화된 안정성-지표 분석법을 이용하여 약물농도를 측정하여야 한다. 상당량의 약물 분해는 (5%이상) 불안정의 가능성을 제시할 수 있다. 사람의 위장관액은 삼관을 하여 얻을 수 있는데, 이것이 용이하

지 않거나 대체하는 것이 적절하다고 입증이 된다면 적절한 동물모델의 위장 관액이나 대한민국약전 또는 식품의약품안전처장이 정한 공정서 및 의약품집에 수재된 인공위액 및 장액으로 대체할 수 있다.

## 용출시험

### I. 시험약의 선정

자사시험기준에 따라 시험한 시험약의 함량 또는 역가는 대조약 표시량 (100%)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 제9개정 용출시험 제1법(100rpm) 또는 제2법(50rpm)으로 시험한다.
2. 시험액의 양 : 원칙적으로 900 mL
3. 시험액의 온도 :  $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$
4. 시험액
  - 가. pH 1.2 용액 : 대한민국약전 제9개정 봉해시험법의 제1액
  - 나. pH 4.0 용액 : 초산염완충액(0.05mol/L 초산액 · 0.05mol/L 초산나트륨액 혼합액(41:9)을 만들어 pH 4.0 으로 조절한다)
  - 다. pH 6.8 용액 : 대한민국약전 제9개정 봉해시험법의 제2액젤라틴이 코팅된 캡슐제와 정제는 효소가 첨가된 인공위액 및 인공장액(대한민국약전 또는 식품의약품안전처장이 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 용출율(%)을 이용하여 측정하며 계산식은 다음과 같다.

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

$f_2$ 치가 50 이상일 때 두 제제의 용출양상은 유사한 것으로 간주되며, 평균값을 사용하기 위해서는 변이계수가 10분의 경우에는 20%, 그 외의 시점에서는 10%를 초과해서는 안된다. 다만, 시험약과 대조약 모두 상기 3종류 용출액에서 15분 이내에 표기량의 85%이상 용출된다면,  $f_2$ 치로 용출양상을 비교할 필요는 없다.

[별표 6]

## 유사성 인자와 용출률 비교시점

(제22조 관련)

1. 시험약과 대조약의 용출양상 유사성판정은 유사성 인자( $f_2$ )를 사용하여 비교할 수 있다. 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 시점의 수이며,  $R_t$ 는 대조약의 평균용출률이며  $T_t$ 는 시험약의 평균용출률이다.

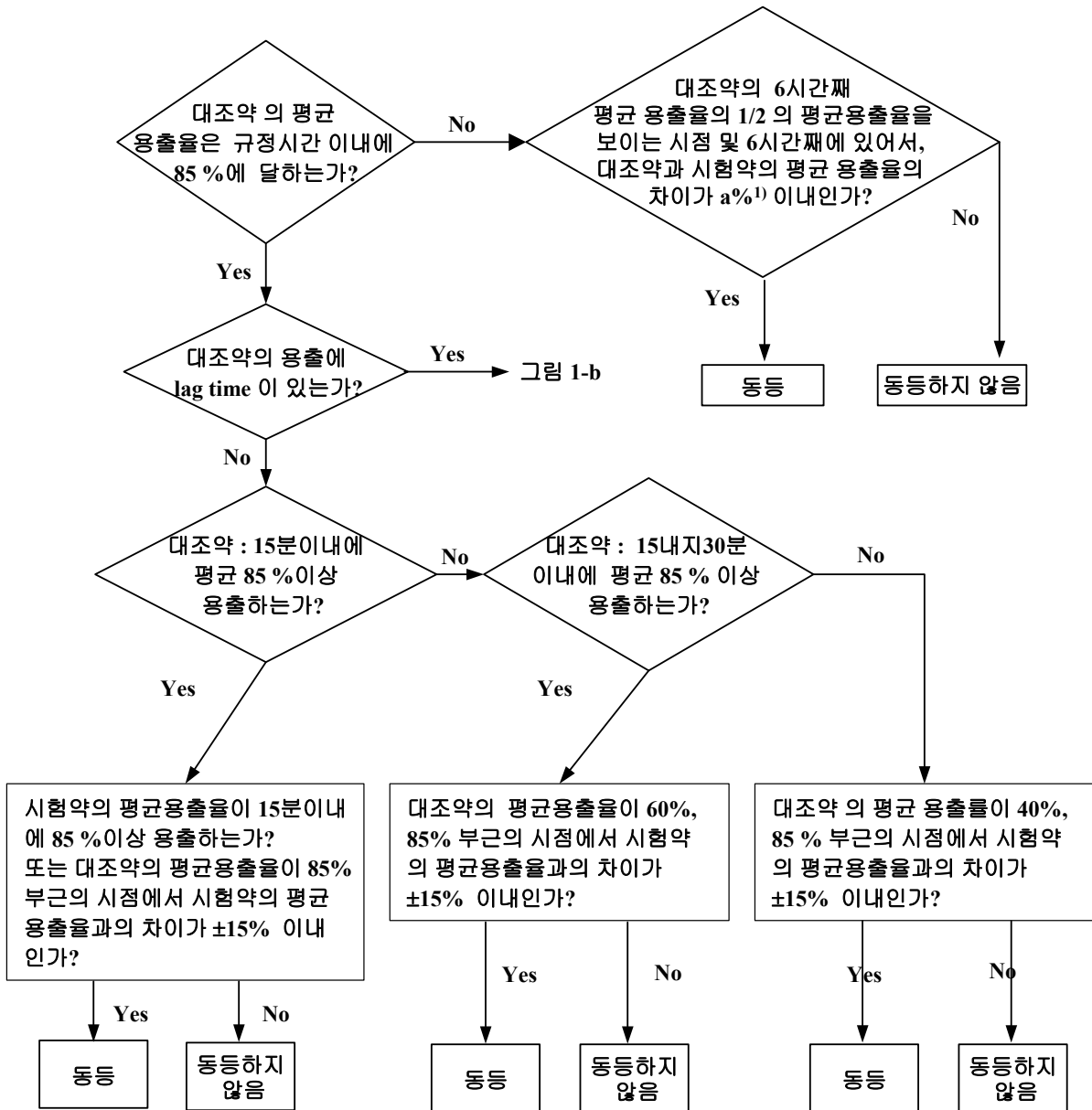
### 2. 용출률비교시점

- 가. 대조약이 15분 내지 30분 이내에 평균용출률이 85% 이상인 경우 : 15분, 30분, 45분
- 나. 대조약이 30분 이후 규정된 시험시간 이내에서 평균용출률이 85% 이상인 경우 : 대조약의 평균용출률이 약 85% 부근의 적당한 시점을  $T_a$ 로 할 경우,  $T_a/4$ ,  $2T_a/4$ ,  $3T_a/4$ ,  $T_a$
- 다. 대조약이 규정된 시험시간 이내에서 평균용출률이 85% 이상되지 않는 경우 : 규정된 시험시간 내에 대조약의 평균용출률이 약 85% 부근의 적당한 시점을  $T_a$ 로 할 경우,  $T_a/4$ ,  $2T_a/4$ ,  $3T_a/4$ ,  $T_a$

[별지 그림 1]

### 경구용제제(서방성제제 제외) 용출양상의 동등성 판정

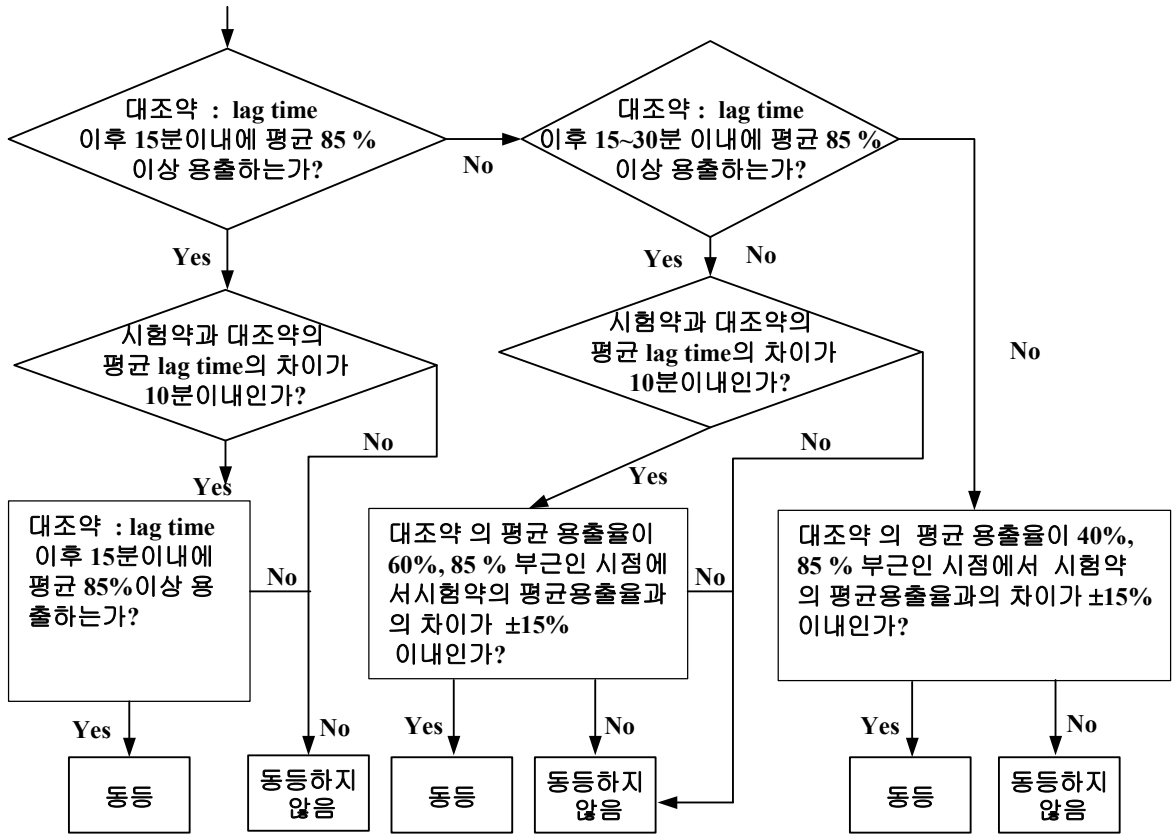
그림 1-a 경구용제제(서방성제제 제외)



1) a% : 용출율이 50%이상인 경우에는 15%, 50%미만인 경우에는 8%를 의미한다.

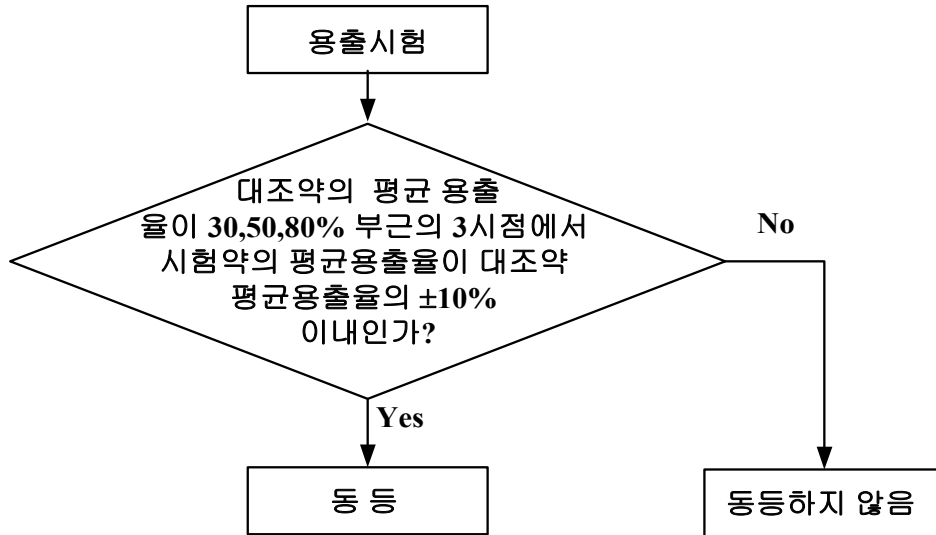


그림 1-b 대조약 용출에 lag time이 있는 경구용제제(서방성제제 제외)



[별지 그림 2]

### 서방성제제 용출양상의 동등성 판정



[별지 제1호서식]

용출시험조건에서 대조약과 시험약의 시간에 따른 용출시험결과													
제제종류		유효성분명		판매명		제형		합량					
용출액		회전수		계면활성제		분석법		분석법근거					
시험장치		시험액량		온도		비고							
롯데번호 (제조년월일)	시험조	용출률(%)											
		5분	10분	15분	30분	45분	60분	90분	120분	180분	240분	300분	360분
〈시험약〉  롯데번호 (제조년월일)	1												
	2												
	3												
	4												
	5												
	6												
	7												
	8												
	9												
	10												
	11												
	12												
		평균±표준편차											
〈대조약〉  롯데번호 (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 : 수용성, 난용성, 장용성, 서방성 등으로 기재한다.
2. 제형란 : 구체적으로 「나정」, 「당의정」, 「필립코팅정」 등으로 기재한다.
3. 룯트번호(제조년월일)란 : 시험약 및 대조약의 룯트번호 및 괄호로 제조년월일을 기재한다.
4. 용출률자료 : 표시량에 대한 용출률을 사사오입하여 소수점 이하 1자리까지 기재한다. 또한 규정시간 내에 용출률이 85%이상에 도달한 경우에 대하여는 대조약의 평균용출률이 85 %를 넘거나 장용성제제를 제외한 기타 경구용제제의 각각 시험액에서 120분 전후 연속 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.

[별지 제2호서식]

용출물종합표													
제제종류		유효성분명		판매명		제형		함량					
용출액		회전수		계면활성제		분석법		분석법근거					
시험장치		시험액량		온도		비고							
시험액	시험군	평 균 용 출 률(%) (평균 ± 표준편차)											
		5분	10분	15분	30분	45분	60분	90분	120분	180분	240분	300분	360분
pH 1.2	시험약 대조약												
pH 4.0	시험약 대조약												
pH 6.8	시험약 대조약												
물	시험약 대조약												
pH 1.2+PSB80	시험약 대조약												
pH 4.0+PSB80	시험약 대조약												
pH 6.8+PSB80	시험약 대조약												
물+PSB80	시험약 대조약												
pH 6.8 (제1법, 100rpm)	시험약 대조약												
*	시험약 대조약												
시험실시일			시험실시자						회사명				결과

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

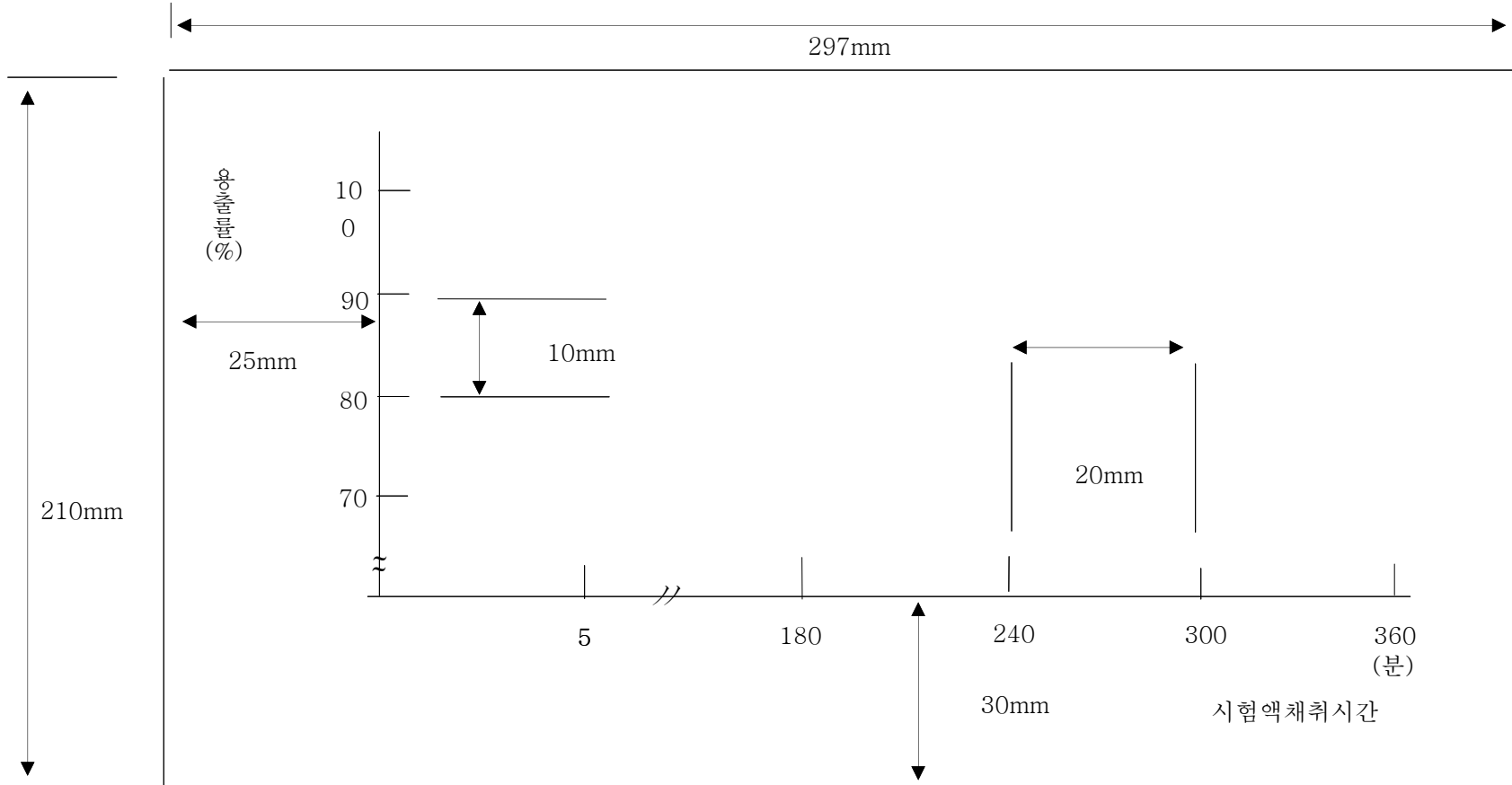
<기재상의 주의>

1. 제제종류란 : 수용성, 난용성, 장용성, 서방성 등으로 기재한다.
2. 제형란 : 구체적으로 「나정」, 「당의정」, 「필립코팅정」 등으로 기재한다.
3. 룯트번호(제조년월일)란 : 시험약 및 대조약의 룯트번호 및 괄호로 제조년월일을 기재한다.
4. 용출률자료 : 표시량에 대한 용출률을 사사오입하여 소수점 이하 1자리까지 기재한다. 또한 규정시간 내에 용출률이 85%이상에 도달한 경우에 대하여는 대조약의 평균용출률이 85 %를 넘거나 장용성제제를 제외한 기타 경구용제제의 각각 시험액에서 120분 전후 연속 세 시점의 대조약 평균용출률이 더 이상 변하지 않는(5%이내 변화) 시점에서 시험을 종료하여도 좋다.
5. 장용성 제제의 경우 pH 4.0란을 pH 6.0으로 수정하고 기재한다.
6. 서방성 제제의 경우 시험장치 및 회전수 란에 두가지 방법 모두를 기재하며 용출률 측정시간은 15분, 30분, 60분, 90분, 2시간, 3시간, 5시간, 6시간, 8시간, 10시간, 12시간, 24시간으로 한다.

\* : 가용화제 추가한 시험 또는 기준 및 시험방법에 의한 시험액

[별지 제3호서식]

### 용출시험결과 그래프작성양식[경구용제제]



<기재상의 주의>

1. 용출시험을 한 룻트의 평균용출률의 용출거동을 그린다. (각 용출시간마다의 간격을 20mm로 한다.)
2. 기타의 신청자와의 자료 비교를 위하여 상하좌우의 마진 및 시험액 채취시간 및 용출률의 눈금간격을 엄수한다.
3. 용출액 마다 작성할 것.
4. 서방성 제제의 경우 용출률 측정시간은 15분, 30분, 60분, 90분, 2시간, 3시간, 5시간, 6시간, 8시간, 10시간, 12시간, 24시간으로 한다.



[별지 제4호서식]

비교용출시험보고서 평가서									
	제조회사	제품명(성분명)	제조번호	제조일자	Lot 크기	평균함량(%)			
대조약						(1)			
시험약									
주성분명				주성분 표시량					
시험기관				시험책임자					
시험방법	시험장치	회전수	검체수	양 (mL)	온도 (°C)	기타			
	제2법 (패들법)	50 rpm	12	900	37.0± 0.5				
분석법	함량시험	(2)			근거				
	용출시험	(2)			근거				
분석법 검증	(3)								
용출률 계산	(4)			첨가제중 방해인자					
제제종류	(5)	제형특성	(6)		Lag time				
용출액	최종시험 시간 (분)	대조약의 평균용출률 85% 도달 시간(분)	관정시점		비교시점 1		비교시점 2		판정
			용출률	분	대조약	시험약	대조약	시험약	
pH 1.2			/	/					
pH 4.0			/	/					
pH 6.8			/	/					
물			/	/					
pH 1.2 + PSB			/	/					
pH 4.0 + PSB			/	/					
pH 6.8 + PSB			/	/					
물 + PSB			/	/					
종합의견									
※ 참고사항									

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

- (1) : mean±S.D.
- (2) : 시험조건, 검출기, 파장 등 기재
- (3) : 각 pH별 특이성/직선성/정확성/정밀성/정량한계 등 기재
- (4) : 검량선사용 또는 표준액과 비교 등 용출률 계산방법 기재
- (5) : 수용성, 난용성 등 기재
- (6) : 필름코팅정, 나정 등 기재

[별지 제5호서식]

비교용출시험보고서 평가서									
(원료약품 분량 변경시)									
	제조회사	제품명(성분명)	제조번호	제조일자	Lot 크기	평균함량(%)			
대조약						(1)			
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	(2)			근거				
	용출시험	(2)			근거				
분석법 검증	(3)								
용출률 계산	(4)		첨가제중 방해인자						
제제종류	(5)	제형특성	(6)		Lag time				
시험결과	평균 용출률 (%)								
용출액	최종시험 시간 (분)	대조약의 평균용출률 85%도달 시간(분)	판정시점		비교시점 1		비교시점 2		판정
			용출률	분	대조약	시험약	대조약	시험약	
pH 1.2			/	/					
pH 4.0			/	/					
pH 6.8			/	/					
물			/	/					
시험결과	개 별 용 출 률 (%)								
용 출 액	대조약 평균용출률 85%이상시점	시험약 평균용출률	시험약 개별 용출률범위	평균용출률(%) ± 15% 초과개수	판 정				
pH 1.2									
pH 4.0									
Water									
pH 6.8									
종합의견									
※ 참고사항	붙임 1. 원료약품분량변경수준 계산 및 기타 변경사항								

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

(1) : mean±S.D.

(2) : 시험조건, 검출기, 파장 등 기재

(3) : 각 pH별 특이성/직선성/정확성/정밀성/정량한계 등 기재

(4) : 검량선사용 또는 표준액과 비교 등 용출률 계산방법 기재

(5) : 수용성, 난용성 등 기재

(6) : 필름코팅정, 나정 등 기재

[별지 제6호서식]

비교붕해시험보고서 평가서						
	제조회사	제품명(성분명)	제조번호	제조일자	Lot 크기	평균함량
대조약						(1)
시험약						
주성분명			주성분 표시량			
시험기관			시험책임자			
시험방법	시험장치	회전수	검체수	양 (mL)	온도 (°C)	보조판 사용
	붕해시험법		12		37.0± 0.5	
분석법	함량시험법	(2)			제형특성	
	붕해시험법					
비교용출시험 불가능 사유						
대조약의 기준 및 시험방법		(3)				
시험액	판정기준	시험결과				판정
		대조약		시험약		
		분	개수	분	개수	
	대조약과 시험약의 최종 붕해시간이 5분 이내일 것					
대한민국약전 붕해시험법 기준						
제형	시험액	보조판 사용	시험시간 (분)	판정		
종합의견						
※ 참고사항						

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

(1) : mean±S.D.

(2) : 시험조건, 검출기, 파장 등 기재

(3) : 시험조건, 시험액, 판정 등 기재