

함량이 다른 경구용 고형제제의 생동성시험 가이드라인(민원인 안내서)

2024. 2.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

의약품심사부 약효동등성과

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

함량이 다른 경구용 고형제제의 생동성시험 가이드라인[민원인 안내서]

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 :)	
	<input type="checkbox"/> 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 단순 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
지침서·안내서 구분	<input type="checkbox"/> 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부 기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 식품의약품안전처의 대외적인 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(☞안내서) <input type="checkbox"/> 아니오
기타 확인 사항	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음.		
2024년 2월 28일		
담당자 확 인(부서장)		윤은주 김소희

이 안내서는 '의약품동등성시험기준(식약처고시)' 제7조제2항 관련 함량이 다른 경구용 고형제제의 비교용출시험 실시기준에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술 방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한, 본 안내서는 2024년 2월 28일 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ "민원인 안내서"란 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 의약품심사부 약효동등성과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-3155

팩스번호: 043-719-3150

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	안내서-0202-01	2016.7.	제정
2	안내서-0202-02	2021.6.	일부개정
3	안내서-0202-03	2024.2.	함량고저 적용 예시 추가 등

목 차

1. 개요	1
1.1. 목적	1
1.2. 용어의 정의	1
1.3. 적용범위	2
1.4. 관련규정	2
2. 적용기준	3
2.1. 생동성시험 실시 함량	4
2.2. 선형소실 약물동태 입증	4
2.3. 원료약품 종류 및 분량	5
2.4. 제조방법	6
2.5. 비교용출시험	6
2.6. 복합성분의약품의 적용	6
3. 대조약과 시험약의 함유율 차이가 인정되는 사례	7
4. 대조약과 시험약의 제조방법 차이가 인정되는 사례	12
5. 참고문헌	13

1. 개요

1.1. 목적

이 가이드라인은 「의약품동등성시험기준」 제7조제2항에 따라 이미 생물학적 동등성을 인정받은 품목과 제형 및 주성분의 종류는 동일하나 주성분의 함량이 다른 경구용 고형제제의 생물학적동등성시험을 비교용출시험자료로 갈음하도록 함량이 다른 경구용 고형제제의 비교용출시험 실시기준을 민원인이 이해하기 쉽게 설명하기 위하여 마련되었다.

1.2. 용어의 정의

이 가이드라인에서 사용되는 용어의 뜻은 다음과 같다.

- 1) “의약품동등성시험”이란 그 주성분·함량 및 제형이 동일한 두 제제에 대한 의약품동등성을 입증하기 위해 실시하는 생물학적동등성시험, 비교용출시험, 비교붕해 등 기타시험의 생체내·외 시험을 말한다.
- 2) “시험약”이란 의약품동등성시험 대상이 되는 의약품으로서 대조약과 그 주성분(염류·이성체 포함)·함량 및 투여경로가 동일한 의약품을 말한다.
- 3) “대조약”이란 시험약의 비교대상이 되는 의약품으로서, 이미 제조(수입)품목 허가되어 안전성·유효성이 확립된 품목을 말한다.
- 4) “비교용출시험”이란 의약품동등성시험으로서 의약품동등성시험기준(이하 “의동기준”) 제3장에 의한 시험을 말한다.
- 5) “함량고저”란 동일 제조업자가 생물학적동등성을 입증한 경구용 고형제제와 제형, 주성분의 종류 및 제조방법이 동일하고 주성분과 첨가제의 조성비가 유사하나 주성분의 함량이 높거나 낮은 경우를 말한다.
- 6) “생동성 입증 품목”이란 생동성시험을 통해 안전성·유효성이 확립된 품목으로서 함량고저 품목의 비교대상이 되는 의약품을 말한다.
- 7) “선형소실 약물동태(linear elimination kinetics)”란 투여용량에 따라 혈중 농도-시간곡선하면적(AUC)이 비례적으로 증가하는 것을 말한다.

1.3. 적용범위

- 1) 의동기준 제7조제2항에 따라, 동일 제조업자가 생물학적동등성을 입증한 경구용 고형제제와 제형, 주성분의 종류 및 제조방법이 동일하고 주성분과 첨가제의 조성비가 유사하나 주성분의 함량이 다른 제네릭의약품과 자료제출 의약품의 품목허가(신고) 또는 변경허가(신고) 신청에 적용된다.
- 2) 자료제출의약품의 경우, 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 [별표1] 의약품의 종류 및 제출자료의 범위 주4에 적용된다. 환자의 복약 순응도를 높일 목적 등으로 이미 허가된 용법·용량의 범위 내에서 단위제형당 주성분의 함량을 증감하여 허가받고자 하는 품목(서방성제제 등 제형의 특수성이 인정되는 제제 중 방출기전이 동일하지 않은 제제 제외) 중 경구용 정제 및 캡슐제가 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사하고 제조방법이 동일한 경우에 해당된다. (용법·용량의 타당성이 입증된 경우에 한함.)

1.4. 관련규정 및 가이드라인

- 1) 의약품동등성시험기준(식품의약품안전처고시) 제7조제2항 및 [별표 2의2] 함량이 다른 경구용 고형제제의 비교용출시험 실시기준
- 2) 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식품의약품안전처고시) [별표 1] 의약품의 종류 및 제출자료의 범위
- 3) 의약품동등성시험 가이드라인(민원인 안내서)

2. 적용기준

주성분의 함량이 다른 품목(함량고저 품목)에 대하여 비교용출시험으로 생물학적 동등성시험을 갈음하기 위하여 다음에 해당하는 항목에 충족한다.

- 1) 함량이 다른 여러 품목 중 하나 또는 그 이상의 함량의 품목에 대하여 공고된 대조약과 생물학적동등성시험 결과가 동등하다. 이 경우 안전성 또는 내약성의 이유로 생물학적동등성시험이 어려운 경우 저함량 제제도 가능하다. (2.1 참조)
- 2) 함량이 다른 품목 중 저함량 제제로 생동성을 입증한 경우, 치료용량 범위 내에서 유효성분의 선형소실 약물동태를 입증해야 한다. (2.2 참조)
- 3) 생물학적동등성시험을 실시했거나 하려는 품목(이하 “생동성 입증 품목”)과 제형, 주성분을 포함하여 원료약품 종류는 동일하고, 조성비는 유사하다. 다만, 의약품동등성에 미치는 영향이 적다고 인정되는 착색제, 착향제, 캡슐기제, 코팅기제(용출에 영향을 미치는 첨가제 제외)는 예외로 한다. (2.3 참조)
- 4) 함량이 다른 품목은 생동성 입증 품목과 제조방법이 동일하다. (2.4 참조)
- 5) 함량이 다른 품목은 생동성 입증 품목과 비교용출시험 결과가 동등하다. (2.5 참조)
- 6) 함량별로 효능·효과가 다른 품목의 경우 동 기준 적용 여부는 별도 검토가 필요하다.
- 7) 고함량 또는 저함량 제제의 생물학적동등성시험을 비교용출시험으로 갈음 받은 품목의 경우, 해당 품목의 변경 사유 발생시, 변경수준은 생물학적동등성을 실시한 품목과 비교하여 변경수준을 계산한다.

2.1. 생동성시험 실시 함량

생동성시험을 실시하는 함량은 시험의 민감도, 생체 내 안전성을 고려하여 선정한다. 고함량 제제로 생동성을 입증하는 것을 원칙으로 하나, 주성분의 안전성·내약성이 인정되는 경우에 한하여 저함량 제제로 생동성시험을 실시한다.

주성분 함량이 세 개 이상인 제제에서 비율적 조성(proportional composition)에서 벗어나 두 함량 이상의 생동성 평가가 필요한 경우 브래케팅 방법(Bracketing approach)이 적용될 수 있다. 예를 들면, 최고함량과 최저함량 혹은 원료약품 및 분량 함유율 차이가 가장 다른 두 개의 함량에서 생동성시험을 실시하는 경우에 중간 함량 제제 혹은 원료약품 및 분량 함유율 차이가 중간인 제제는 의약품동등성시험기준 [별표 5의2]에 따라 실시한 비교용출시험으로 생동성시험을 갈음할 수 있다. 이 경우 중간 조건의 변경수준은 생동성시험을 실시하는 두 함량 제제간의 변경수준 사이여야 한다.

2.2. 선형소실 약물동태 입증

함량이 다른 품목 중 저함량 제제로 생동성을 입증한 경우, 이미 허가된 치료용량 범위 내에서 유효성분의 선형소실 약물동태를 입증해야 한다. 이 때 선형소실 약물동태 입증 자료로 문헌(SCI수재 논문 등) 또는 시험자료 등을 제출하여 용량에 따라 혈중농도-시간곡선하면적(AUC)이 비례적으로 증가함을 입증해야 한다. 타당성 입증 방법으로 생동성 입증 품목의 함량과 함량고저 품목의 함량을 비교할 때 각각의 AUC를 해당용량으로 나눈 값(dose-adjusted AUC)의 차이가 25% 이내인 경우 등을 인정할 수 있다.

2.3. 원료약품 종류 및 분량

동일 제조업자가 생물학적동등성을 입증 받은 품목과 제형, 주성분의 종류와 제조방법은 동일하나, 주성분의 함량이 다를 경우, 주성분 및 첨가제의 함유율(조성비)은 유사하여야 하며 다음에 해당하여야 한다.

가. 원료약품 종류

생물학적동등성 입증 품목과 원료약품 종류는 동일해야 한다. 다만, 의약품동등성에 미치는 영향이 적다고 인정되는 착색제, 착향제, 캡슐기제, 코팅기제(용출에 영향을 미치는 첨가제 제외)는 예외로 한다.

나. 원료약품 분량

원료약품 분량은 다음 중 어느 하나에 해당되어야 한다. 다만, 의약품동등성에 미치는 영향이 적다고 인정되는 착색제, 착향제, 캡슐기제, 코팅기제(용출에 영향을 미치는 첨가제 제외)는 예외로 한다.

- 1) 두 제제의 단위제형 총중량 중 첨가제 함유율이 동일한 경우
- 2) 과학적인 근거자료를 제출하여 타당성을 입증하는 경우(예시에 국한하지 않음)

예1) 생물약제학적 분류체계에 근거하여 용해도가 높은 주성분 제제 (3.1.1 참조)

예2) 복합제로서 주성분 함량을 첨가제^①로 보정한 경우 (3.1.2 참조)

- 3) 주성분 함량이 총중량의 5% 미만인 제제에서 두 제제의 첨가제의 분량이 동일하고 주성분 함량 차이에 의해 두 제제의 총중량이 다르거나, 두 제제간의 주성분 함량 차이를 보정하기 위한 첨가제^① 분량이 다른 경우 (3.2 참조)
- 4) 「의약품동등성시험기준」 [별표2]에 따라 함유율 차이를 계산하였을 때, 단위제형 총중량 중 첨가제^①의 함유율 차이가 5.0% 이내인 경우 (3.3 참조)

① 용출에 영향을 미치지 않는 부형제에 한하여 허용되며, 용출에 영향을 미칠 수 있는 첨가제(예. 서방화제, 붕해제, 결합제, 활택제 등)는 제외함.

2.4. 제조방법

함량고저 품목의 제조방법(제조장비, 공정조건 등)은 생동성 입증 품목과 동일하여야 한다. 다만, 제제 크기 변경, 제조단위(총량)의 차이 등 함량에 따라 제조 공정조건 등의 변경이 불가피하여 그 타당성이 입증된 경우는 변경이 가능하다.

2.5. 비교용출시험

비교용출시험 시 대조약은 자사의 생동성 입증 품목으로 하며, 의동기준 제19조 및 별표5의2에 따라 실시하고 동등성 판정은 제21조에 따른다.

특정 용출시험액에서 주성분의 용해도가 낮아 싱크조건을 고려해야 하는 경우 대조약과 시험약의 주성분 용량을 동일하게 (예: 100 mg 1정과 50 mg 2정으로) 시험 가능하다.

2.6. 복합성분의약품의 적용

복합성분의약품의 경우에도 의동기준 제7조제2항 적용이 가능하다. 다만, 원료약품 및 분량의 변경수준은 각각의 주성분을 서로의 첨가제로 간주하여 계산하여야 하며, 다층제제의 경우 층별로 함유율 차이를 계산한다. 만약 생동성 입증 품목이 저함량일 경우 단일제와 마찬가지로 함량이 다른 주성분의 선형소실 약물 동태 자료를 제출하여야 한다.

3. 대조약과 시험약의 원료약품 함유율 차이가 인정되는 사례

3.1. 과학적인 근거자료를 제출하여 타당성을 입증하는 경우

3.1.1. 생물약제학적 분류체계에 근거하여 용해도가 높은 주성분 제제

배합목적		성분명	고함량 제제(A)		저함량 제제(B)		함유율차(%)	
			함유량(mg)	함유율(%)	함유량(mg)	함유율(%)		
주성분		◎◎◎	10.00	7.69	5.00	4.00	-	
부형제		○○○	100.00	76.92	100.00	80.00	3.1	
결합제		□□□	5.00	3.846	5.00	4.000	0.15	
붕해제		△△△	4.00	3.08	4.00	3.20	0.1	
활택제		☆☆☆	1.00	0.769	1.00	0.800	0.03	
코팅층	제피제	▲▲	8.60	6.62	8.60	6.88	0.26	0.3
	제피제	▲▲▲	0.90	0.69	0.90	0.72	0.03	
	착색제	◆◆	0.25	0.19	0.25	0.20	(0.01)	
	착색제	◆◆◆	0.25	0.19	0.25	0.20	(0.01)	
변경한 성분 함유율의 차의 절대값을 합한 값			-	-	-	-	3.7 (착색제제외)	
단위제형 총중량			130.00	100.00	125.00	100.00	-	

- 고함량 제제인 (A)는 생동성시험을 수행하고, 저함량 제제 (B)는 (A)와 함유율 차이가 경미하며, 주성분이 생물약제학적 분류체계에 근거하여 용해도가 높은 성분임을 입증*하는 경우 인정 가능

* 「의약품동등성시험기준」 [별표 5]에 따른 용해도 시험 자료^② 제출

② 「의약품동등성시험기준」 제7조제4항(BCS근거 생동면제 가능성분으로 공고)에 해당하거나 미국 FDA, 유럽 EMA 생동성시험 권고사항에서 용해도가 높다고 인정된 성분인 경우 면제 가능

3.1.2. 복합제로서 주성분 함량을 첨가제로 보정한 경우

1) 단층 복합제제

주성분(나)를 부형제로 계산

배합목적	성 분 명	고함량 제제(A)		저함량 제제(B)		함유율차(%)
		함유량(mg)	함유율(%)	함유량(mg)	함유율(%)	
주성분	○○○(가)	100	32.79	100	32.79	-
주성분	○○○(나)	20	6.56	10	3.28	3.3
부형제	○○○	130	42.62	140	45.90	3.3
붕해제	△△△	50	16.39	50	16.39	0.0
결합제	□□□	5	1.64	5	1.64	0.00
변경한 성분 함유율의 차의 절대값을 합한 값		-	-	-	-	6.6
단위제형 총중량		305	100.00	305	100.00	-

주성분(가)를 부형제로 계산

배합목적	성 분 명	고함량 제제(A)		저함량 제제(B)		함유율차(%)
		함유량(mg)	함유율(%)	함유량(mg)	함유율(%)	
주성분	○○○(나)	20	6.56	10	3.28	-
주성분	○○○(가)	100	32.79	100	32.79	0.0
부형제	○○○	130	42.62	140	45.90	3.3
붕해제	△△△	50	16.39	50	16.39	0.0
결합제	□□□	5	1.64	5	1.64	0.00
변경한 성분 함유율의 차의 절대값을 합한 값		-	-	-	-	3.3
단위제형 총중량		305	100.00	305	100.00	-

- 주성분(가)와 (나)에 대하여 각각 다른 주성분을 부형제로 감안하여 계산할 경우 부형제의 함유율 차이가 6.6% 이나, 복합제의 주성분 함량 차이를 부형제로 보정한 경우이며 해당 부형제가 용출에 영향을 미치지 않음을 제제개발 관련자료 (CTD 3.2.P.2.1.2 첨가제), 문헌 등으로 타당하게 고찰하여 인정 가능

3.2. 주성분 함량이 총중량의 5% 미만^③인 제제

1) 주성분의 함량 차이에 의해 두 제제의 총중량이 다른 경우

배합목적	성 분 명	고함량 제제(A)		저함량 제제(B)		함유율차(%)
		함유량(mg)	함유율(%)	함유량(mg)	함유율(%)	
주성분	◎◎◎	0.50	0.50	0.25	0.25	-
부형제	○○○	89.50	89.50	89.50	89.72	0.2
결합제	□□□	5.00	5.000	5.00	5.013	0.01
붕해제	△△△	4.00	4.00	4.00	4.01	0.0
활택제	☆☆☆	1.00	1.000	1.00	1.003	0.00
변경한 성분 함유율의 차의 절대값을 합한 값		-	-	-	-	0.2
단위제형 총중량		100.00	100.00	99.75	100.00	-

- 고함량 제제(A) 및 저함량 제제(B)에서 주성분이 총중량의 5% 미만이고, (A) 제제와 (B)제제의 총중량 차이는 주성분의 함량 차이인 0.25mg임

2) 두 제제간의 주성분 함량 차이를 보정하기 위한 첨가제 분량이 다른 경우

배합목적	성 분 명	고함량 제제(A)		저함량 제제(B)		함유율차(%)
		함유량(mg)	함유율(%)	함유량(mg)	함유율(%)	
주성분	◎◎◎	0.50	0.50	0.25	0.25	-
부형제	○○○	89.50	89.50	89.75	89.75	0.3
결합제	□□□	5.00	5.000	5.00	5.000	0.00
붕해제	△△△	4.00	4.00	4.00	4.00	0.0
활택제	☆☆☆	1.00	1.000	1.00	1.000	0.00
변경한 성분 함유율의 차의 절대값을 합한 값		-	-	-	-	0.3
단위제형 총중량		100.00	100.00	100.00	100.00	-

- 고함량 제제(A) 및 저함량 제제(B)에서 주성분이 총중량의 5% 미만임
- (A)제제와 (B)제제의 총중량은 동일하며, 주성분 함량 차이인 0.25mg만큼 부형제를 보정하였음

③ 복합제의 경우 주성분 별로 적용하고, 다층 제제의 경우 층별로 적용함. 이 때, 총중량은 코팅층과 캡슐기제는 제외하고 계산하며 대조약 및 시험약 모두 주성분 함량이 총중량의 5% 미만에 해당하여야 함.

3.3. 첨가제(부형제)의 함유율 차이가 5.0% 이내인 경우

1) 단층 제제

배합목적	성 분 명	고함량 제제(A)		저함량 제제(B)		함유율차(%)	
		함유량(mg)	함유율(%)	함유량(mg)	함유율(%)		
주성분	◎◎◎	20	8.62	10	4.31	-	
부형제	○○○	130	56.03	135	58.19	2.2	4.4
부형제	●●●	50	21.55	55	23.71	2.2	
붕해제	△△△	25	10.78	25	10.78	0.0	
결합제	□□□	5	2.155	5	2.155	0.00	
활택제	☆☆☆	2	0.862	2	0.862	0.00	
변경한 성분 함유율의 차의 절대값을 합한 값		-	-	-	-	4.4	
단위제형 총중량		232	100.00	232	100.00	-	

- 주성분의 함량 차이를 부형제로 보정한 경우로, 부형제의 함유율 차이가 5.0% 이내(4.4%)로서 경미하므로 인정 가능

2) 다층 복합제제

- (내핵) 층별로 계산, (코팅층) 총량을 기준으로 함유율 계산

구분	배합목적	성분명	고함량 제제(A)		저함량 제제(B)		함유율차(%)	
			함유량(mg)	함유율(%)	함유량(mg)	함유율(%)		
○○○(가) (내핵)	주성분	○○○(가)	25.00	10.00	10.00	6.25	-	
	부형제	○○○	57.50	23.00	42.80	26.75	3.8	
	붕해제	△△△	166.25	66.50	106.40	66.50	0.0	
	활택제	☆☆☆	1.25	0.500	0.80	0.500	0.00	
변경한 성분 함유율의 차의 절대값을 합한 값			-	-	-	-	3.8	
○○○(가)층 총량			250.0	100.0	160.0	100.0	-	
○○○(나) (내핵)	주성분	○○○(나)	1000.0	85.98	1000.0	85.98	-	
	부형제	○○○	154.0	13.24	154.0	13.24	0.0	
	붕해제	△△△	4.00	0.34	4.00	0.34	0.0	
	활택제	☆☆☆	5.00	0.430	5.00	0.430	0.00	
변경한 성분 함유율의 차의 절대값을 합한 값			-	-	-	-	0.0	
○○○(나)층 총량			1163.0	100.0	1163.0	100.0	-	
코팅층	제피제	▲▲▲	28.80	1.98	28.80	2.11	0.13	0.2
	제피제	◆◆◆	1.60	0.11	1.60	0.12	0.01	
	제피제	■ ■ ■	9.40	0.65	9.40	0.69	0.04	
	착색제	황색산화철	0.24	0.02	0.00	0.00	(0.02)	
	착색제	적색산화철	0.00	0.00	0.24	0.02	(0.02)	
변경한 성분 함유율의 차의 절대값을 합한 값			-	-	-	-	0.2 (착색제제외)	
코팅층 총량			40.0	2.76	40.0	2.94	-	
단위제형 총중량			1453.0	-	1363.0	-	-	

- 내핵은 층별 계산, 코팅층은 총중량을 기준으로 함유율을 계산한 결과, 함유율 차이가 부형제 5.0% 이내(3.8%), 코팅층 1.0% 이내(0.2%)로서 경미하므로 인정 가능

4. 대조약과 시험약의 제조방법의 차이가 인정되는 사례

1) 제제 크기가 다른 경우

공정명칭	대조약(고함량 제제(A), 10mg)	시험약(저함량 제제(B), 5mg)
-	*제조단위: 100,000T *단위제형 총중량: 200mg/T	*제조단위: 200,000T *단위제형 총중량: 100mg/T
타정	<타정기> 예압위치 5.0~7.0mm 본압위치 5.0~6.0mm 충전깊이 10.5~15.5mm 속도 25~30 rpm 타정압 10~15kN	<타정기> 예압위치 4.0~6.0mm 본압위치 4.0~5.0mm 충전깊이 4.0~10.0mm 속도 20~25 rpm 타정압 7~12kN
	-정제크기에 따른 불가피한 변경임을 고찰	

2) 제조단위(총량)가 다른 경우

공정명칭	대조약(고함량 제제(A), 10mg)	시험약(저함량 제제(B), 5mg)
-	*제조단위: 100,000T *단위제형 총중량: 200mg/T	*제조단위: 100,000T *단위제형 총중량: 100mg/T
혼합	<V- 믹서1(30L)> 혼합속도 15 rpm 혼합시간 15분	<V- 믹서2 (10L)> 혼합속도 25 rpm 혼합시간 10분
	-기기의 크기와 면적, 공정검사결과(예. 혼합도) 등을 토대로 고찰	
건조	<스팀건조기> 건조온도: 60±10℃ 건조시간: 60±10분 <IPC> 함습도 (2.0% 이하)	<스팀건조기> 건조온도: 60±10℃ 건조시간: 30±10분 <IPC> 함습도 (2.0% 이하)
	- 동일한 공정검사기준(예. 함습도)을 토대로 고찰	

- 제제 크기 및 제조단위(총량) 차이에 따른 불가피한 변경임을 입증하는 경우 인정 가능하며 위의 예시에 국한하지 않음

5. 참고문헌

1. EMA, Guideline on the investigation of bioequivalence (2010)
2. FDA, Bioequivalence studies with pharmacokinetic endpoints for drugs submitted under an ANDA (2021)
3. FDA, Bioavailability studies submitted in NDAs or INDs - General considerations (2022)
4. NIHS, Guideline for bioequivalence studies for different strengths of oral solid dosage forms (2012)
5. NIHS, Q&A Guideline for bioequivalence studies for different strengths of oral solid dosage forms (2012)
6. WHO, Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability(TRS No.992) (2015)

“함량이 다른 경구용 고형제제의 생동성시험 가이드라인”

발행일	2024년 2월
발행인	박 윤 주
편집위원장	김 영 립
편집위원	식품의약품안전평가원 의약품심사부 약효동등성과
도움주신분	의약품심사소통단(CHORUS) 동등성 심사 분과
발행처	식품의약품안전평가원 의약품심사부 약효동등성과
