2023년 상반기 의약품 심사 설명회

의약품동등성 심사사례 및 주요 보완사항

2023. 4. 20.
약효동등성과

식품의약품안전처
식품의약품안전평가원

목차

1 의약품동등성시험 주요 보완사례

- 생물학적동등성시험
- 비교용출시험
- 이화학적동등성시험

2 비교용출시험 가이드라인(안)





주요 보완사례

- 생물학적동등성시험 -

생물학적동등성시험 주요 보완사례(1/3)

➢ 분석법 밸리데이션 자료가 미흡한 경우

✓ **(검토의견)**

표준원액 및 표준용액의 안정성을 확인할 수 있는 자료 미제출

밸리데이션 자료 중 7일간의 장기안정성시험자료 제출

✓ **(보완사항)**

표준원액 및 표준용액 안정성시험자료

초회 시료 채취일로부터 시료 분석 종료일까지의 안정성을 확인할 수 있는 장기안정성시험자료

생물학적동등성시험 주요 보완사례(1/3)

➢ 분석법 밸리데이션 자료가 미흡한 경우

⇒ **(분석법 밸리데이션 가이드라인)**

3.1.10.4. 장기 안정성

장기 안정성 시험에서 저장 기간은 초회 시료 채취일로부터 시료 분석 종료일까지의 기간보다 길어야 하고, 장기 안정성 시험용 품질관리시료는 시험시료와 동일 조건하에서 저장하여야 하며, 시료 분석 보고서가 발행되기 전에 평가되어야 한다.

생물학적동등성시험 주요 보완사례(2/3)

➢ 검체 분석과 관련된 상세정보가 제시되지 않은 경우

✓ **(검토의견)**

검체 분석시 재분석 및 재주입을 실시하였으나, 검체별 재분석 및 재주입 사유 및 최종 분석값 채택 근거가 제시되지 않음

✓ **(보완사항)**

상기 내용을 포함한 생물학적동등성시험 결과보고서

생물학적동등성시험 주요 보완사례(2/3)

- 검체 분석과 관련된 상세정보가 제시되지 않은 경우

  - ✓ **(검토의견)**

    일부 검체가 재분석 대상에 해당하지 않으나 재분석이 이루어졌으며, 재분석 및 재주입 항에 일부 검체에 대한 고찰자료가 작성되지 않음

  - ✓ **(보완사항)**

    재분석 및 재주입 적용 근거(재분석 및 재주입 사유, 근거자료, 재발방지대책 등 포함)

생물학적동등성시험 주요 보완사례(2/3)

➢ 검체 분석과 관련된 상세정보가 제시되지 않은 경우

⇒ (분석법 밸리데이션 가이드라인)

4.2. 주의사항

재분석, 재주입 및 재적분의 경우 아래와 같은 사항을 고려하여야 하며, 재분석 사유 및 채택값의 선택기준은 표준작업지침서나 시험계획서 등에 미리 정의되어 있어야 한다.

(이하생략)

생물학적동등성시험 주요 보완사례(2/3)

➢ 검체 분석과 관련된 상세정보가 제시되지 않은 경우

⇒ (분석법 밸리데이션 가이드라인)

6.2. 시료분석 보고서

(중략)

- 재분석에 관한 자료. 이 자료에는 초회 분석 결과와 재분석의 결과, 보고된 결과, 시험법명, 재분석 사유 및 채택 기준, 재분석 요청자, 그리고 재분석 승인자에 관한 내용이 포함되어야 한다. 임상시료의 재분석은 반드시 사전에 설정된 표준작업지침서에 따라 수행되어야 한다.

생물학적동등성시험 주요 보완사례(3/3)

- 시험결과에 대한 고찰이 부족한 경우
  - ✓ **(검토의견)**

    임상시험계획서에 따른 통계학적 모형으로 분석한 결과는 동등으로 판정되나, 2군 4기 반복시험에 따른 잔류효과를 고려한 통계학적 모형으로 분석한 결과 동등성을 입증하지 못함
  - ✓ **(보완사항)**

    잔류효과를 배제한 통계학적 모형으로 분석한 동등성 결과의 타당성을 입증할 수 있는 자료

생물학적동등성시험 주요 보완사례(3/3)

➢ 시험결과에 대한 고찰이 부족한 경우

⇒ (FDA 가이던스)

생물학적동등성을 평가하기 위하여 사용된 교차시험에서, 다음 조건이 모두 만족되는 경우 잔류효과가 존재할 가능성이 낮음

1. 단회투여시험
2. 내인성 물질이 아님
3. 휴약기간이 충분히 길고, 투약 전 샘플에서 약물이 검출되지 않음
4. 계획서에 따라 수행되었고, 분석방법은 충분히 밸리데이션됨

* Guidance for Industry; Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence(CDER, 2001)



주요 보완사례

- 비교용출시험 -

비교용출시험 주요 보완사례(1/5)

➢ 제출자료가 변경 수준에 적합하지 않은 경우

✓ **(검토의견)**

동 규정 [별표2]에 따라 원료약품 및 그 분량 변경수준 B에 해당하나, 기시조건의 비교용출시험자료 제출

✓ **(보완사항)**

변경 수준에 적합한 의약품동등성시험자료

비교용출시험 주요 보완사례(1/5)

➢ 제출자료가 변경 수준에 적합하지 않은 경우

⇒「의약품동등성시험기준」

[별표2] 원료약품 및 그 분량 변경수준 및 제출자료 범위

- 변경수준 A: 의약품동등성시험 실시대상 아님
- 변경수준 B: 비교용출시험(고시조건)
- 변경수준 C/D: 비교용출시험(고시조건) 또는 생물학적동등성시험

* 제제 특성(일반/장용성/서방성), 치료영역, 수용성, 용출속도에 따라 결정

비교용출시험 주요 보완사례(2/5)

- 밸리데이션자료가 적합하지 않은 경우

  - ✓ **(검토의견)**

    검량선 범위가 대조약의 용출률을 반영하지 않음

    밸리데이션 항목 중 정확성 및 정밀성 시험을 실시한 농도가 적절하지 않음

  - ✓ **(보완사항)**

    실제 용출률을 반영한 타당한 검량선 범위에 따라 시험한 밸리데이션자료

    실제 용출률을 반영한 타당한 농도 범위에 따라 시험한 밸리데이션자료

비교용출시험 주요 보완사례(3/5)

➢ 용출액에서 분석대상이 분해되는 경우

✓ **(검토의견)**

pH1.2 시험액에서 주성분 및 분해산물에 대한 밸리데이션 자료 및 분해산물 생성에 따른 용출률 계산 방법 미제출

✓ **(보완사항)**

pH1.2 시험액에서 용출결과의 정확성을 확인할 수 있는 자료 (분해양상을 확인할 수 있는 안정성 시험자료 포함)

비교용출시험 주요 보완사례(3/5)

➢ 용출액에서 분석대상이 분해되는 경우

⇒ **(의약품동등성시험 가이드라인) 4. 비교용출시험**

주성분이 분해되는 경우 분해 원인과 농도 및 시간에 따른 분해양상을 파악하고 다음과 같이 비교용출시험을 실시할 수 있다.

- 주성분의 안정성을 확보할 수 있는 시험조건(분석 중 시료 보관 온도조절, 안정화를 위한 용출액 희석용매 설정 등)을 확립하여 밸리데이션 및 비교용출시험을 실시하거나

비교용출시험 주요 보완사례(3/5)

➢ 용출액에서 분석대상이 분해되는 경우

⇒ **(의약품동등성시험 가이드라인) 4. 비교용출시험**

- **안정성시험** 등을 통해 주성분 유래 분해산물을 확인하고 분해산물의 상대유지시간(RRT) 및 상대반응계수(RRF)를 고려하여 주성분 및 분해산물의 측정값의 합이 주어진 총량에 도달하는 일정한 값을 가지는지 확인하도록 한다. 이를 반영하여 주성분뿐만 아니라 상대반응계수를 고려한 분해산물의 측정값을 합산하는 방법으로 밸리데이션 및 비교용출시험을 실시한다.

비교용출시험 주요 보완사례(4/5)

- 용출시험조건 변경에 대한 근거를 제출하지 않은 경우

  ✓ **(검토의견)**

  비교용출시험액을 500mL로 설정하였으나, 이에 대한 근거 미제출

  비교용출시험시 대조약 1정 및 시험약 2정을 사용하는 근거 미제출

  표준액 및 검액 조제시 추가한 희석액에 대한 근거 미제출

  ✓ **(보완사항)**

  설정한 용출시험방법에 대한 타당성을 입증하는 자료

비교용출시험 주요 보완사례(4/5)

➢ 용출시험조건 변경에 대한 근거를 제출하지 않은 경우

⇒ **(의약품동등성시험 가이드라인) 4. 비교용출시험**

제제 중 주성분의 양이 적거나 분석법의 정량한계로 인하여 용출률 분석이 어려울 경우에는 시험액의 양을 줄이거나 검체 2개 이상을 넣어 시험할 수 있다. 변경의 정도는 다음 사항을 고려하여 최소 범위에서 변경하고 설정에 대한 근거자료를 제출한다.

- 싱크조건의 유지
- 제제의 용출양상 및 동등성 판정이 가능한 범위의 농도 확보
- 용출시험에 대한 영향(회전, 시험액 양 등)

비교용출시험 주요 보완사례(5/5)

- 용출시험 결과에 대한 추가적인 고찰이 필요한 경우

  - ✓ **(검토의견)**

    시험약과 대조약의 용출양상이 전반적으로 상이함

    대조약의 용출양상이 기제출된 대조약의 용출양상과 상이함

  - ✓ **(보완사항)**

    비교용출시험결과의 타당성/정확성을 확인할 수 있는 자료



주요 보완사례

- 이화학적동등성시험 -

이화학적동등성시험 주요 보완사례(1/4)

➢ 제제 특성에 맞는 시험항목 미설정

✓ **(검토의견)**

신청품목은 현탁성 점안액으로 제제의 특성을 고려한 이화학적동등성시험 항목(예: 입자도, 방출시험, 용해량, 결정형, 표면장력 등)의 추가 설정 필요

✓ **(보완사항)**

제제의 특성을 고려한 이화학적동등성시험자료

이화학적동등성시험 주요 보완사례(1/4)

➢ 제제 특성에 맞는 시험항목 미설정

⇒ **(이화학적동등성시험 가이드라인)**

2.3 이화학적동등성시험 평가항목

- 제품의 특성(성상, 제형, 첨가제의 조성, 투여방법 등)을 고려하여 안전성 및 유효성에 영향을 미칠 수 있는 다양한 물리화학적 성질을 파악하고, 해당 물리화학적 특성을 확인할 수 있는 타당한 평가 항목을 선정한다.

이화학적동등성시험 주요 보완사례(2/4)

- 대조약 배치 선정 타당성
  - ✓ **(검토의견)**

    대조약 배치 선정의 타당성이 입증되지 않음
  - ✓ **(보완사항)**

    대조약 선정의 타당성을 확인할 수 있는 자료

이화학적동등성시험 주요 보완사례(2/4)

➢ 대조약 배치 선정 타당성

⇒ **(이화학적동등성시험 가이드라인)**

2.1 대조약

- 시험에 사용되는 대조약의 배치는 제품 특성에 따른 물리화학적 평가를 통해 다수의 배치 간 편차 등을 확인하고, 대표성이 있는 배치를 선정하는 것이 바람직하다.

이화학적동등성시험 주요 보완사례(3/4)

- 첨가제의 영향
  - ✓ **(검토의견)**

    D-소르비톨은 유효성분의 흡수에 영향을 미칠 수 있는 첨가제임
  - ✓ **(보완사항)**

    첨가제(D-소르비톨)가 유효성분의 흡수에 영향을 미치지 않음을 입증할 수 있는 자료

이화학적동등성시험 주요 보완사례(3/4)

➢ 첨가제의 영향

⇒ (이화학적동등성시험 가이드라인) [별첨] 자주묻는 질문

11. 경구용 액제의 첨가제

Q) 경구용 액제의 유효성분 흡수에 영향을 미칠 수 있는 첨가제의 예시는?

A) 비타민 E와 소르비톨 등이 해당됩니다.

이화학적동등성시험 주요 보완사례(4/4)

➢ 첨가제의 영향

✓ **(검토의견)**

첨가제 중 점도에 영향을 미치는 성분 및 완충력에 영향을 미치는 성분이 포함되어 있으나, 점도 및 완충력시험 미실시

✓ **(보완사항)**

평가항목 중 점도 및 완충력시험을 설정하지 않은 타당한 사유 또는 해당 항목을 포함하는 이화학적동등성시험자료

이화학적동등성시험 주요 보완사례(4/4)

➢ 첨가제의 영향

⇒ (이화학적동등성시험 가이드라인) [별첨] 자주묻는 질문

9. 평가항목의 설정

Q) 배합목적이 점도조절제인 첨가제가 없는 경우, 점도시험을 생략할 수 있나요?

A) 배합목적이 점도조절제인 첨가제가 없는 경우에도 시험에 사용할 품목의 주성분 또는 첨가제가 점성에 영향을 미칠 수 있는 경우(고분자, 점성 성분 등 포함)에는 대조약과 시험약의 점도를 측정하여 비교하여야 할 것으로 사료됩니다.



비교용출시험 가이드라인

비교용출시험 가이드라인 개정(안)

➢ 비교용출시험자료의 동등성 판정시 고려사항

✓ 용출률 측정시간

- 「의약품동등성시험기준」[별지4] 비교용출시험보고서 평가서

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
		장용서방	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)												

비교용출시험 가이드라인 개정(안)

➢ 비교용출시험자료의 동등성 판정시 고려사항

✓ 용출률 측정시간

- 제제 특성을 고려하여 용출률 측정시점 변경 가능
  이 경우, 예비시험 결과 등 과학적 근거 제시 필요

예) 서방성 제제로 공고대조약의 예비시험 결과, 15분 및 30분에서 용출률이 정량한계 미만으로 나타나 첫번째 용출률 측정시점을 60분으로 설정

예) 공고대조약 및 시험약에서 래그 타임이 확인되어, 래그 시간 이후 10분을 첫 번째 용출률 측정시점으로 설정

비교용출시험 가이드라인 개정(안)

➢ 비교용출시험자료의 동등성 판정시 고려사항

✓ 용출률 비교시점

- 원칙적으로 모든 용출률 측정시간을 비교시점으로 하나, 다음 사항 고려

대조약 **또는** 시험약 용출률	용출률 비교시점
30분 이내 85% 도달	10분, 15(20)분, 30분
30분 초과 85% 도달	85% 이상 시점은 최초 시점만 포함
규정시간내 85% 미도달	연속 세 시점의 평균용출률이 변하지 않는 시점 중 최초 시점만 포함

비교용출시험 가이드라인 개정(안)

➢ 비교용출시험자료의 동등성 판정시 고려사항

✓ 용출양상의 동등성 판정

- 15분 이내에 시험약과 대조약의 평균용출률이 모두 85%인 경우
  - 변이계수와 관계없이 동등
- 유사성 인자 계산시, 그 값이 50 이상이면 동등
  - 변이계수: 첫 번째 시점 20%, 그 외 시점 10% 이내이어야 함
  - 장용/서방성 제제: 모든 비교시점에서 대조약과 시험약의 평균용출률 차이가 ±15% 이내이어야 함

비교용출시험 가이드라인 개정(안)

➢ 비교용출시험자료의 동등성 판정시 고려사항

✓ 용출양상의 동등성 판정

- 변이계수가 기준을 초과하여 평균용출률의 유사성 인자 적용이 어려운 경우
  - 용출률의 배치 내 편차가 큰 원인 분석
  - 통계적으로 타당한 다른 방법을 사용하여 동등성 평가
    ① 부트스트랩을 이용한 유사성 인자의 90% 신뢰구간 평가 우선 고려
    ② 이 외의 통계방법 사용시, 해당 통계방법 선택사유에 대한 타당한 근거 및 해당 통계방법과 판정기준의 타당성 입증 필요

비교용출시험 가이드라인 개정(안)

➢ 비교용출시험자료의 동등성 판정시 고려사항

✓ 용출양상의 동등성 판정

- 부트스트랩을 이용한 유사성 인자의 90% 신뢰구간 평가
  - 부트스트랩 분석은 5,000회 이상 수행
  - 산출된 유사성 인자(expected-f2)에 대한 90% CI 하한치가 50 이상이면 동등
- 사용한 통계 프로그램에 대한 신뢰성 확인 필요

비교용출시험 가이드라인 개정(안)

➢ 비교용출시험자료의 동등성 판정시 고려사항

✓ 용출양상의 동등성 판정

- 참고문헌(부트스트랩을 이용한 유사성 인자의 90% 신뢰구간 평가)

  - Clinical pharmacology and pharmacokinetics: questions and answers

    3.11. Expectations for bootstrapping to calculate the 90% confidence interval for the f2 similarity factor (EMA, 2022)

  - Comparison of free software platforms for the calculation of the 90% confidence interval of f2 similarity factor by bootstrap analysis (DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105259)

식품의약품안전처

식품의약품안전평가원



공익신고자 보호제도란?

- 공익신고자등(친족 또는 동거인 포함)이 공익신고등으로 인하여 피해를 받지 않도록 **비밀보장**, **불이익보호조치**, **신변보호조치** 등을 통하여 보호하는 제도

♣ **보호조치 요구 방법**

우편(30102) 세종특별자치시 도움5로 20 정부세종청사 7동, 국민권익위원회 공익보호자원과 / 전화 044-200-7773 / 팩스 044-200-7949

"청렴한 식약처
국민 안심의 시작"

【공직자 부조리 및 공익신고안내】 ★★ 신고자 및 신고내용은 보호됩니다.

▶ 부조리 신고 : 식약처 홈페이지 "국민신문고 > 공직자 부조리 신고" 코너

▶ 공익 신고 : 식약처 홈페이지 "국민소통 > 신고센터 > 부패·공익신고 상담" 코너