

[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, 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 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 신속

히 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 I 표 3의 B수준 이내로 하며, 흡수에 영향을 미치는 첨가제의 분량은 대조약의 첨가제 양의 $\pm 10\%$ 이내이며, 각 첨가제 양의 차이의 합이

±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 용해시키는데 필요한 용매의 용량에 대한 시험결과(평균치, 표준편차, 변이계수) 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) Caco-2 세포를 이용한 생체외 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, 총 중량 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 f2 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)

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 1.2 ~ 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.

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 포함 대사체 총량의 85% 이상이 뇨에서 배설되는 경우에는 높은 투과도로 결정될 수 있다. 분변 내 대사체는 제 1상 산화 및 제 2상 포함 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 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.

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

가. 시험법 밸리데이션

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

방출 비율: $Papp_{BL \rightarrow AP} / Papp_{AP \rightarrow BL}$

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, 생체의 위장관 안정성 정보, 수동적 수송 기전 뒷받침 자료가 포함되어야 한다.

표 1. 투과도 시험법 밸리데이션을 위한 모델약물

분류	약물
고	안티피린(Antipyrine) 카페인(Caffeine) 케토프로펜(Ketoprofen) 나프록센(Naproxen) 테오피릴린(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) 메트포르민(Metformin) 아밀로라이드(Amiloride) 아테놀올(Atenolol) 라니티딘(Ranitidine)
저	파모티딘(Famotidine) 나도롤(Nadolol) 설피라이드(Sulpiride)

	리시노프릴(Lisinopril) 아시클로비르(Acyclovir) 포스카르넷(Foscarnet) 만니톨(Mannitol) 클로로티아지드(Chlorothiazide) 폴리에틸렌 글리콜 400(Polyethylene glycol 400) 에나칼프릴라트(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 입증에 필요하다.

위장관에서의 안정성은 대한민국약전 및 식품의약품안전처장이 인정하는 공정서에 수재되어 있는 완충액 조성을 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 분해(>10%)는 불안정의 가능성을 제시할 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 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 식품의약품안전처장이 정한 공정서 및 의약품집 수재 규격이어야 함)을 사용할 수 있다.

5. 검액 채취시간 : 의약품동등성시험기준 [별표 5의2]에 준하여 제제별 특성에 따름

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.

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

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.