

2015년 제네릭의약품 심사 보고서

2016. 3.

발간사

최근 8조원 대 기술수출을 비롯하여 우리나라 제약 산업의 세계시장 진출이 가속화되고 있으며, 이에 힘입어 바이오헬스 산업이 우리나라 차세대 먹거리 산업으로 각광받고 있습니다.

이에 식품의약품안전평가원 의약품심사부는 의약품 허가의 주무부서로서 신약개발과 우리나라 제약 산업의 세계시장 진출을 지원하기 위해 팜나비 사업을 지속적으로 추진하여 왔습니다.

더불어, 최근에는 제약강국으로 도약을 뒷받침하기 위해 국제의약품규제조화위원회(ICH) 가입을 추진하는 등 제약 산업이 명실상부한 우리경제를 주도할 핵심산업으로 자리 잡아 나갈 수 있도록 노력을 경주해 나가고 있습니다.

이러한 노력의 일환으로 제네릭의약품 심사보고서 발간을 통해 정부가 보유한 데이터를 가공하여 민간에 개방·공유함으로써 제약업계의 의약품 개발전략에 도움이 되고자 합니다.

올해까지 5년을 이어온 제네릭의약품 심사보고서가 우리나라 제약산업 발전과 세계 일류품질의 제네릭의약품 도약에 조금 이나마 기여할 수 있기를 기원합니다.

2016년 3월

식품의약품안전평가원 의약품심사부장 이선희

목 차

1. 2015년 제네릭의약품 심사현황	1
2. 기준및시험방법에 관한 자료 심사	5
2.1. 기준및시험방법 심사 개요	5
2.2. 보완 관련사항	6
2.3. 기준 및 시험방법 심사 현황 분석	11
2.4. 자료 작성시 고려사항	14
2.5. 향후 추진방향	18
3. 생물학적동등성시험에 관한 자료 심사	19
3.1. 생물학적동등성시험 심사 개요	19
3.2. 주요 보완사항	22
3.3. 자료작성 시 고려사항	27
4. 비교용출시험에 관한 자료 심사	31
4.1. 비교용출시험 심사 개요	31
4.2. 주요 보완사항	34
4.3. 자료작성 시 고려사항	41
4.4. 향후 추진방향	45

‘2011년 제네릭의약품 기준 및 시험방법 심사현황’을 필두로 ‘2012년 제네릭의약품심사보고서’부터는 기존의 기준 및 시험방법 심사현황에 더불어 생물학적동등성시험, 비교용출시험 심사현황을 추가하여 오늘날에 이르고 있다.

제네릭의약품 심사보고서는 의약품 동등성확보가 필요한 의약품의 허가신청(변경포함) 및 사전검토 신청품목 현황을 다각적으로 분석하여 민간에 개방·공유함으로써 효율적 제네릭의약품 개발을 지원하는데 그 목적이 있다.

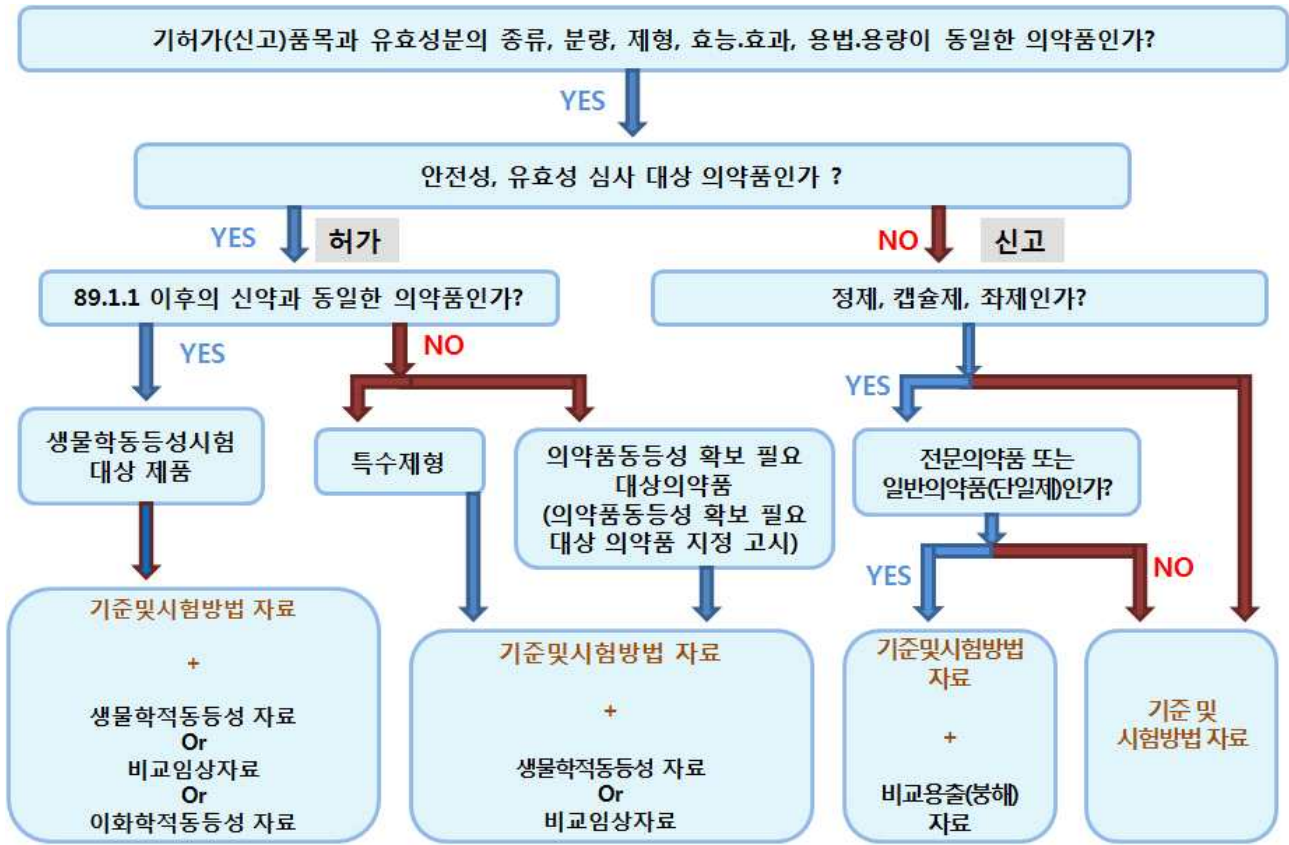
제네릭의약품 심사보고서의 주요내용으로는 심사현황, 주요 보완사항 및 이에 따른 고려사항을 포함하고 있으며, 이를 통해 제출자료의 완성도를 높여 심사기간 단축 및 민원 만족도 제고에 기여할 것으로 기대하고 있다.

* 제네릭의약품 : 이미 허가된 의약품과 유효성분의 종류, 함량, 제형, 효능·효과, 용법·용량, 투여경로 등이 동일한 의약품(근거: 제네릭의약품 품목허가 및 신고 해설서)

□ 관련규정

- 의약품 등의 안전에 관한 규칙(총리령)
- 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처고시)
- 의약품등의 안정성시험 기준(식약처고시)
- 의약품동등성 확보 필요 대상 의약품 지정(식약처고시)
- 의약품동등성시험기준(식약처고시)
- 생물학적 동등성시험 관리기준(식약처고시)

□ 제네릭의약품의 제출자료 모식도



□ 심사 부서

- (기준및시험방법) 식품의약품안전평가원 의약품심사부 의약품규격과, 6개 지방청 유해물질분석과
- (안정성시험) 식품의약품안전평가원 의약품심사부 의약품규격과
- (동등성시험) 식품의약품안전평가원 의약품심사부 약효동등성과

□ 심사현황 요약

- 기준 및 시험방법 심사 결과('15.1.1.~12.31. 처리건수 기준)

	접 수*	처 리	(시장)적합	보 완	취 하	이 월
품목수	1,499	1,446	1,037	409	5	48
비율(%)	-	100	71.7	28.3		

* 제조판매(수입)품목허가(변경)신청 및 사전검토 포함.

- 기준 및 시험방법 심사현황을 분석한 결과 보완요구 없이 처리된 품목은 71.7 %로 전반적으로 제출자료가 충실하였다.

○ 생물학적동등성시험 심사 결과('15.1.1.~12.31. 처리건수 기준)

2015년	심사 대상*	처리 건수	처리**		보완 후 처리 (11.4%)			'16년 이월
			적합**	취하	적합	부적합	취하	
품목수	375	341	279	23	37	0	2	34
비율(%)	-	100	81.8	6.8	10.9	0.0	0.5	-

* 제조판매(수입)품목허가(변경)신청 및 사전검토 포함(2014년 이월 42건 포함).
다만, 자료제출의약품, 재평가를 위한 생물학적동등성시험 제외.

** 사전검토 의견 회신건수 포함

- 생물학적동등성시험자료의 심사현황을 분석한 결과 보완요구 없이 적합 처리된 품목은 81.8%로, 전반적으로 제출자료가 충실하였다.

○ 비교용출시험 심사 결과('15.1.1.~12.31. 처리건수 기준)

2015년	심사 대상*	처리	처리			보완 후 처리 (17.4 %)			'16년 이월
			적합	부적합	취하	적합	부적합	취하	
품목수	921	837	678	3	10	122	1	23	84
비율(%)	-	100	81.0	0.4	1.2	14.6	0.1	2.7	-

* 제조판매(수입)품목허가(변경)신청(위수탁) 및 사전검토 포함 ('14년 이월 90건 포함)

** 사전검토 의견 회신 포함

- 비교용출시험자료의 심사현황을 분석한 결과 보완요구 없이 적합처리된 품목은 81.0%로, 전반적으로 제출자료가 충실하였다.

□ 주요 보완사항

- (기준 및 시험방법) 전체 보완율은 약 28.3 %이고, 제출자료별 가장 미흡한 항목은 '기준 및 시험방법에 관한 근거자료'였다.
- 원료의약품의 '기준 및 시험방법에 관한 근거자료'에서는 ▲순도

시험(45.9%) ▲정량법(15.3%) ▲결정다형, 이성체비 등 기타시험(11.8%) 순으로 보완자료가 요구되었다.

- 완제의약품의 '기준 및 시험방법에 관한 근거자료'에서는 ▲순도 시험(33.6%) ▲제제학적시험(32.1%) ▲함량시험(13.6%) 순으로 보완자료가 요구되었다.

* 기준및시험방법 보완율을 100 %로 했을 때의 수치임(원료의약품 9.5%, 완제의약품 11.9%)

- (생물학적동등성시험자료) 전체 보완율은 약 11.4 %이며, 주로 미흡한 항목은 ▲검체처리 및 분석방법 (밸리데이션 자료)(3.5%) ▲생물학적동등성시험 면제 기준에 적합함을 입증하는 자료(BCS 관련 자료)(2.0%) ▲시험대상자 관리 내역(1.1%) ▲시험약의 제조공정에 관한 상세자료(1.1%)의 순이었다.
- (비교용출시험자료) 전체 보완율은 약 17.4 %이며, 주로 미흡한 항목은 ▲용출시험방법(9.0%) ▲제조 및 변경 사항(4.2%) ▲원료시험성적서 및 품질관리시험성적서(3.1%)의 순이었다.

II

기준및시험방법에 관한 자료 심사

1

기준및시험방법 심사 개요

□ 접수 및 처리현황

- 2015년 제네릭의약품 사전검토 및 품목허가(변경)신청 중 품질심사를 위한 기준및시험방법에 대한 자료는 총 1499 품목이 접수되었으며 1446건이 최종 회신되었고 48건은 2016년으로 이월되었다.
- 최종 처리된 1446건 중 '적합' 또는 일부내용을 시정한 '시정적합' 으로 회신된 경우는 1037건(71.7%)이며, 409건(28.3%)이 '보완' 회신되었고, 그 중 보완자료 불충분으로 '재보완'된 경우는 86건(5.9%)이다.

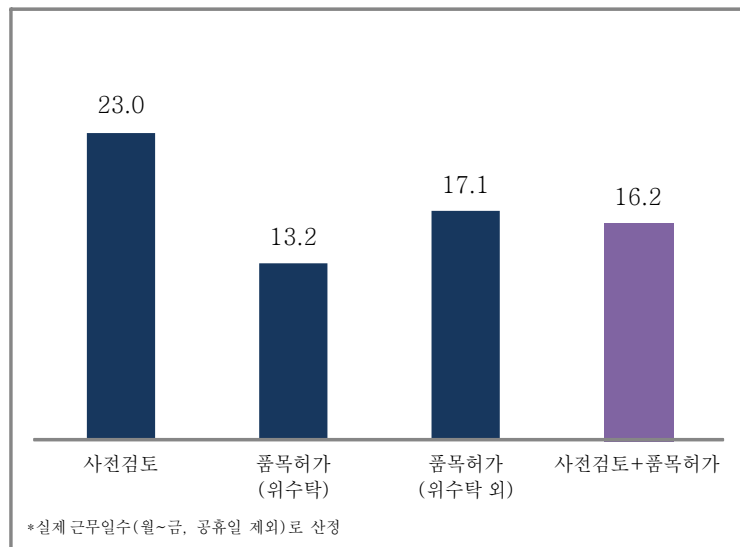
	접수*	처리**	(시정)적합	보완	'16년 이월
품목수	1499	1446	1037	409	48
비율(%)	-	100	71.7	28.3	-

* 제조판매(수입)품목허가(변경) 및 사전검토 포함.

□ 민원 구분 및 처리기간

- 2015년 최종 처리된 제네릭의약품 품질심사 1446건 중 기준및시험방법 사전검토는 215건(14.9%)이고, 품목허가(변경)신청을 위한 기준및시험방법 심사는 1231건(85.1%)이며, 그 중 위수탁품목은 667건(46.1%)이다.
- 검토기간은 사전검토 23.0일, 위수탁을 제외한 품목허가(변경)은 17.1일, 품목허가(변경) 중 위수탁 품목은 13.2일로 평균 검토기간은 16.2일이다.

<민원처리 소요기간(일)>



2 보완 관련사항

□ 보완현황

- 2015년 최종 처리된 제네릭의약품 품질심사 1446건 중 보완요구 없이 '적합' 또는 '시정적합'으로 회신된 경우는 1037건(71.7%), 추가자료를 요청한 '보완'은 409건(28.3%)이고, 그 중 다시 자료를 요청한 '재보완'은 사전검토 66건, 품목허가(변경) 86건(5.9%)이다.

평가원(의약품규격과) 및 지방청 유해물질분석과			
품목수	적합 또는 시정적합	1차보완	2차보완
1446	1037	409	86*
	71.7%	28.3%	5.9%**

* 1차 보완 품목 중 재보완된 품목수 (중복)

** 전체 품목 대비 보완율

- 평가원(의약품규격과) 및 지방청 검토건별 보완율을 분석하면 다음과 같다.
 - 평가원(의약품규격과)에서 처리한 사전검토 및 품목허가(변경)신청 품목 294건 중 '적합' 또는 '시정적합'으로 회신된 경우는 56건(19.0%)이고,

‘추가자료 제출 필요’ 및 ‘보완’은 238건(81.0%), 그 중 ‘추가자료 제출 필요’ 및 ‘2차보완’은 79건(26.9%)이다.

평가원(의약품규격과)						
	품목수	적합 또는 시정적합	1차보완		2차보완	
			품목수	보완율	품목수*	보완율**
품목허가	79	26	53	67.1%	13	16.5%
사전검토	215	30	185	86.0%	66	30.7%
품목허가+ 사전검토	294	56	238	81.0%	79	26.9%

* 1차 보완 품목 중 재보완된 품목수 (중복)

** 전체 품목 대비 보완율

- 지방청 유해물질분석과에서 처리한 품목허가(변경)신청 품목 1152건 중 ‘적합’ 또는 ‘시정적합’으로 회신된 경우는 981건(85.2%)이고, ‘보완’은 171건(14.8%), 그 중 ‘2차보완’은 7건(0.6%)이다.

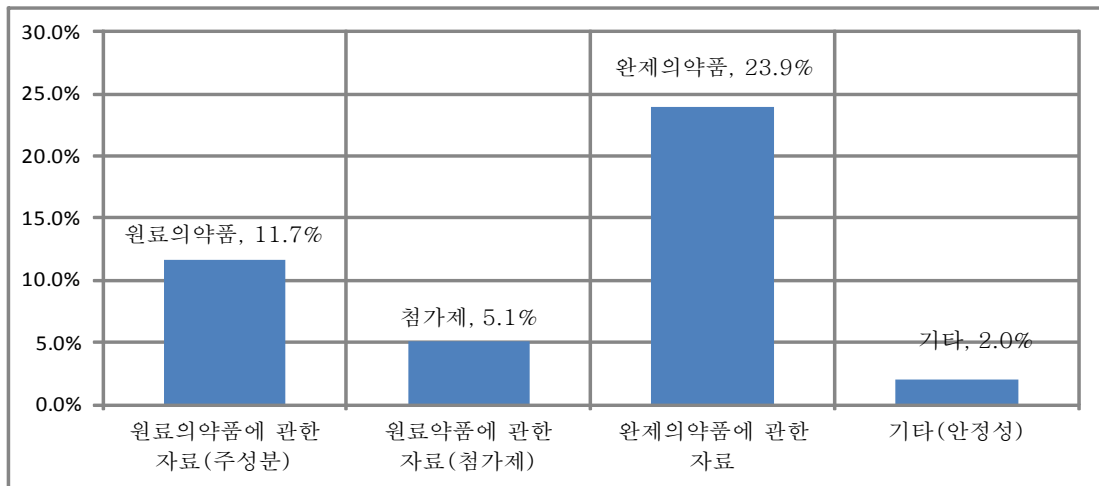
지방청 유해물질분석과						
	품목수	적합 또는 시정적합	1차보완		2차보완	
			품목수	보완율	품목수*	보완율**
품목허가 (위수탁)	664	622	42	6.3%	0	0
품목허가 (위수탁외)	488	359	129	26.4%	7	0.6%
사전검토	-	-	-	-	-	-
품목허가+ 사전검토	1152	981	171	14.8%	7	0.6%

* 1차 보완 품목 중 재보완된 품목수 (중복)

** 전체 품목 대비 보완율

□ 주요 보완사항

- 평가원(의약품규격과)에서는 기준및시험방법에 대한 자료 외에 제형의 특수성이 인정되는 제제의 안정성에 관한 자료도 검토하고 있으며, 이를 포함한 보완요구 비율은 다음과 같다.
- 심사자료에 대한 보완요구 비율은 28.3%로, 그 중 '원료의약품에 관한 자료'는 11.7%이고, '완제의약품에 관한 자료'는 23.9%이며, '첨가제'에 대한 보완요구 비율은 5.1%이다.

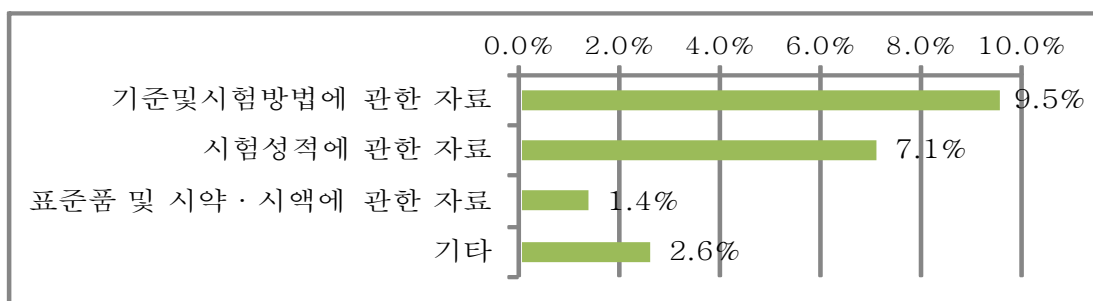


※ 각 보완율은 총 처리건수 대비 항목별 보완율이며, 각 보완요구 항목은 중복될 수 있음

□ 제출자료별 보완현황

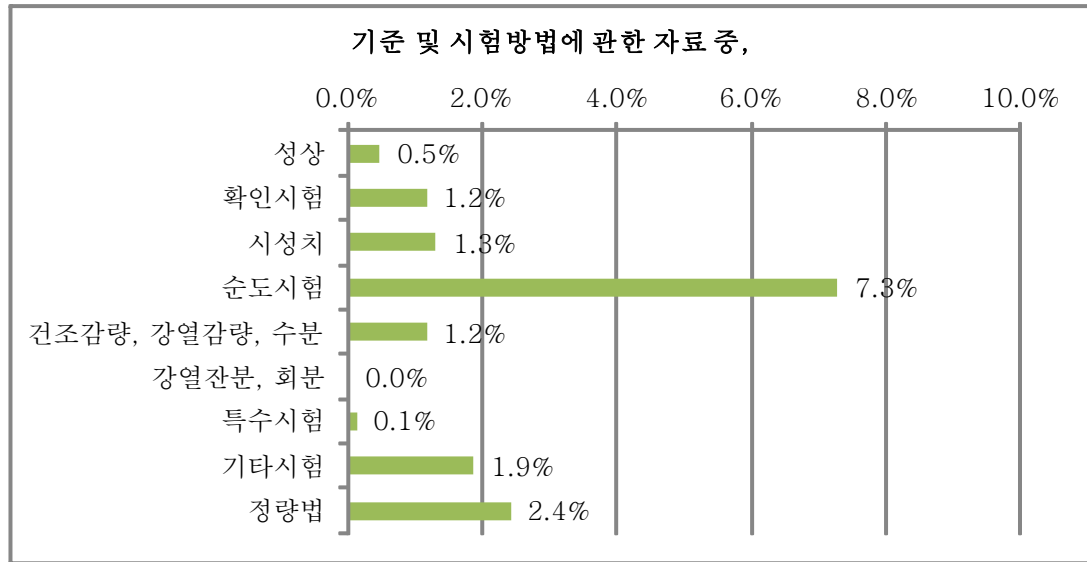
- (원료의약품) 보완자료로 '기준 및 시험방법에 관한 자료'가 가장 많이 요구되었고(9.5%), '시험성적에 관한 자료'(7.1%), '표준품 및 시약·시액에 관한 자료'(1.4%) 순으로 요구되었다.
- '기준 및 시험방법에 관한 자료' 중에서는 ▲순도시험 ▲정량법 ▲기타시험(결정다형, 이성체 등) 순으로 보완자료가 요구되었다.

<원료의약품(주성분) 제출자료별 보완율>



※ 각 보완율은 총 처리건수 대비 항목별 보완율이며, 각 보완요구 항목은 중복될 수 있음

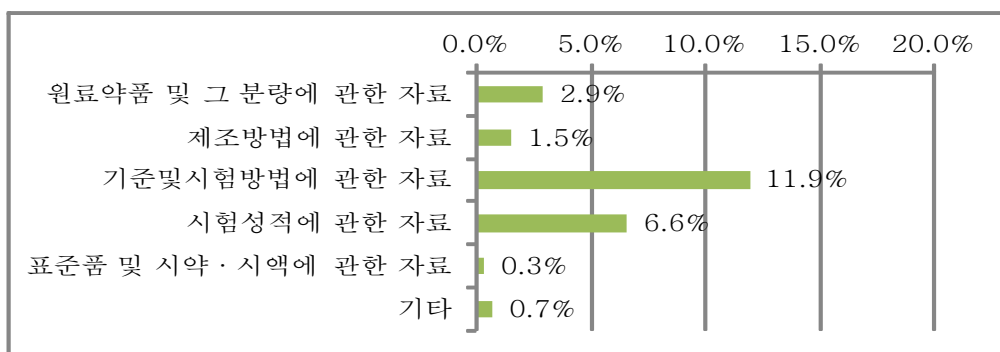
<원료의약품(주성분) 기준 및 시험방법에 관한 자료 중 항목별 보완율>



※ 각 보완율은 총 처리건수 대비 항목별 보완율이며, 각 보완요구 항목은 중복될 수 있음

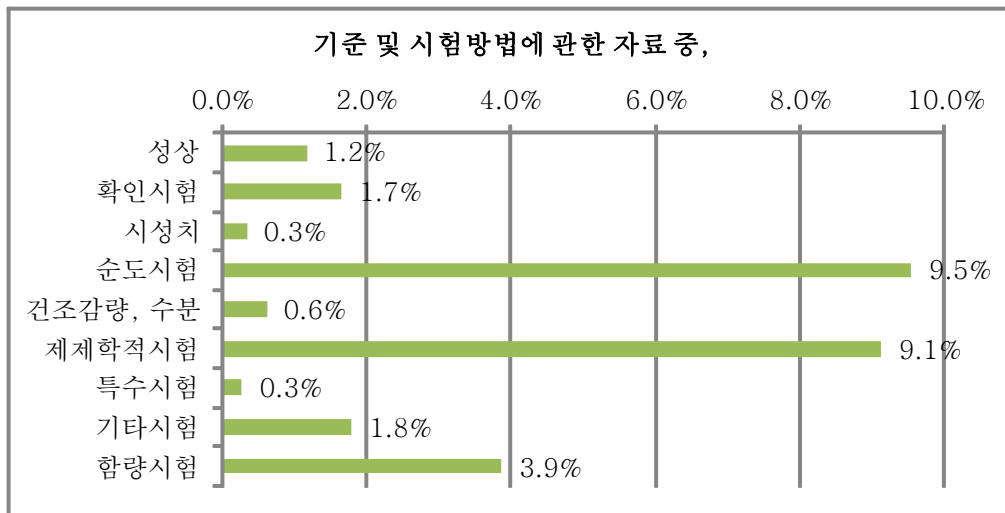
- (완제의약품) 주로 ‘기준 및 시험방법에 관한 근거자료’(11.9%), ‘시험 성적에 관한 자료’(6.6%), ‘원료약품 및 그 분량에 관한 자료’(2.9%), ‘제조방법에 관한 자료’(1.5%) 등의 순으로 보완자료가 요구되었다.
- ‘기준 및 시험방법에 관한 근거자료’에서 주요 보완요구 항목은 ▲순도시험 ▲제제학적시험 ▲함량시험 등의 순이었다.

<완제의약품 제출자료별 보완율>



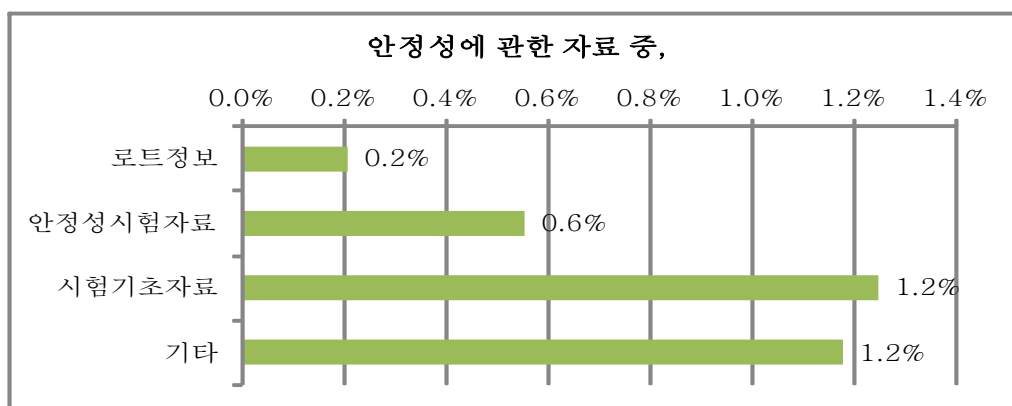
※ 각 보완율은 총 처리건수 대비 항목별 보완율이며, 각 보완요구 항목은 중복될 수 있음

<완제의약품 기준및시험방법에 관한 근거자료 중 항목별 보완율>



※ 각 보완율은 총 처리건수 대비 항목별 보완율이며, 각 보완요구 항목은 중복될 수 있음

- (첨가제) '시험성적에 관한 자료', '기준 및 시험방법에 관한 자료' 등의 보완자료가 요구되었다.
- (안정성) 주요 보완사항으로 '시험기초자료(1.2%)'가 요구되었고, '안정성시험자료(0.6%)' 및 '로트에 대한 정보(0.2%)'가 뒤를 이었다. '기타(1.2%)' 항목에는 안정성시험에 사용된 포장·용기에 대한 자료, 생략한 시험항목에 대한 근거 등이 포함되었다.



※ 각 보완율은 총 처리건수 대비 항목별 보완율이며, 각 보완요구 항목은 중복될 수 있음

3 기준 및 시험방법 심사 현황 분석

□ 접수 및 처리 현황

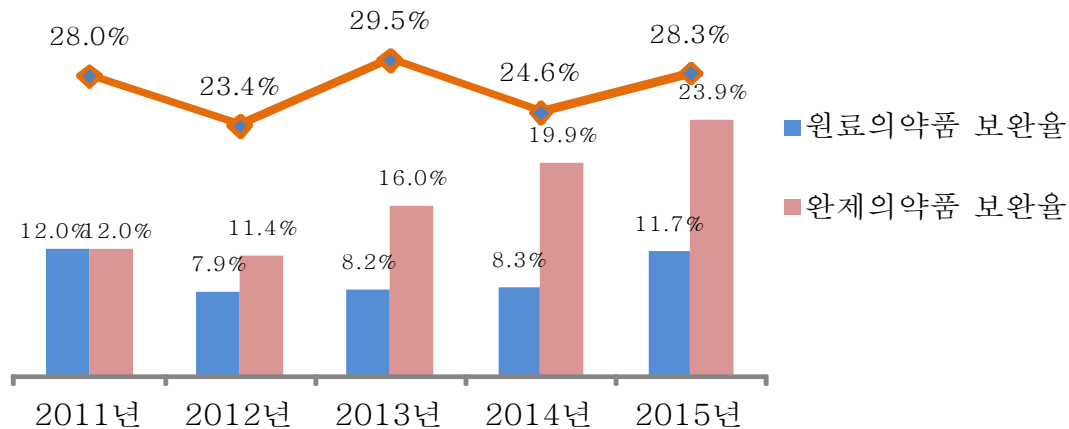
- '15년 제네릭의약품 품질심사 처리건수는 '14년 대비 약 7% 증가하여 최근 5년 동안 꾸준히 증가되는 양상을 나타냈다.
* 461건('11) → 517건('12) → 904건('13) → 1348건('14) → 1446건('15)
- 품목허가(변경) 처리건수는 위수탁 품목을 제외하고 평가원(의약품규격과)에서 76건, 지방청(유해물질분석과)에서 488건이 검토되었다. 이에 따라 '15년 허가품목 개발현황 중, 일반제형이 특수제형¹⁾보다 약 6.4배 우세한 것으로 파악된다.
- 식품의약품안전평가원(의약품규격과)에서 검토된 기준및시험방법 자료 중 품목허가는 79건, 사전검토는 215건으로, 사전검토로 진행되는 심사비율이 높은 것으로 나타났다.

□ 보완분석

- 전체 보완율은 최근 5년 간 20 ~ 30% 범위에서 일정한 증가·감소 양상 없이 나타났고, '15년은 전년 대비 약 4.3% 증가된 수치를 나타내었다.
* 28.0%('11) → 23.4%('12) → 29.5%('13) → 24.6%('14) → 28.3%('15)
- 제출자료별 보완 현황
 - '원료의약품' 및 '완제의약품' 각각의 보완율은 '12년 이후 지속적으로 증가되었다. '15년 '원료의약품(주성분)에 대한 자료(11.7%)' 및 '완제의약품에 대한 자료(23.9%)' 보완율 모두 전년 대비 큰 폭으로 상승하였고, '첨가제에 대한 자료(5.1%)' 또한 전년 2.2%의 약 2.3배로 보완 요구비율이 증가하였다.

1) 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제25조제2항5호

	‘11년	‘12년	‘13년	‘14년	‘15년
원료의약품 보완율	12.0%	7.9%	8.2%	8.3%	11.7%
완제의약품 보완율	12.0%	11.4%	16.0%	19.9%	23.9%
보완율	28.0%	23.4%	29.5%	24.6%	28.3%

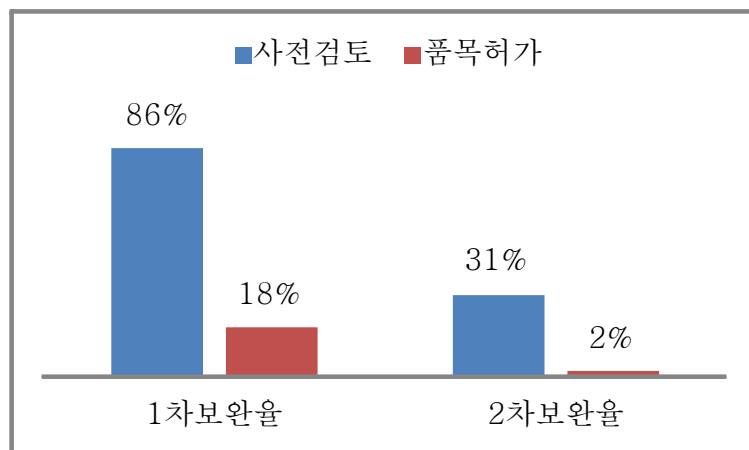


○ 세부 보완사항

- (원료의약품) ‘기준 및 시험방법에 관한 자료’ 및 ‘시험성적에 관한 자료’ 보완율이 두드러지는 가운데, 전반적으로 모든 항목이 전년 대비 소폭 상승하였다. 주로 ‘기준 및 시험방법에 대한 자료’ 중, 유연물질, 잔류용매, 수분 등 각 항목의 기준 설정 근거자료와 시험법 밸리데이션 자료가 미비하였다. 특히 주성분이 등록대상 원료의약품(DMF)인 경우 등록된 규격에 의거한 기시험 설정과 이에 대한 근거자료 또한 주요 보완사항이었다.
- (완제의약품) ‘기준 및 시험방법에 관한 자료’ 및 ‘시험성적에 관한 자료’에서 많은 보완자료가 요구되었다. ‘기준 및 시험방법에 대한 자료’ 중 유연물질, 용출규격, 수분, 함량 등의 기준 설정 근거자료와 시험법 밸리데이션 등이 주요 보완사항이었고, 무균, 엔도톡신시험의 시험법 검증과 제형별로 요구되는 제제학적시험 또한 해당되는 경우에 지속적으로 미흡한 항목이었다.

○ 사전검토 및 품목허가(변경) 보완율 분석

- 사전검토의 경우 1차 보완율 86%, 2차 보완율 31%로 전반적인 보완 비율이 품목허가(변경)신청 품목에 비해 높게 나타났다. 품목허가(변경)과 달리 허가 전 단계에서 일부 자료에 대한 심사를 하는 사전검토의 특성에 따라, 미제출 또는 불완전한 자료로 인한 보완이 두드러지게 나타난 결과로 보여진다.



- 보완사항의 경우 원료의약품은 ▲순도시험(7.3%) ▲정량법(2.4%) ▲결정다형, 이성체 등 기타시험(1.9%) 순으로 많았고, 완제의약품은 ▲순도시험(9.5%) ▲제제학적시험(9.1%) ▲함량시험(3.9%) 순으로 많아 원료의약품과 완제의약품 모두 '순도시험'에 대한 보완사항이 가장 많이 요구되었다.

□ 일반 고려사항

- 전반적으로 원료의약품 및 완제의약품의 ‘기준 및 시험방법에 관한 근거자료’가 제출되지 않거나 미비한 경우가 많았다.
 - 각 제제별, 시험항목별로 기준설정 또는 미설정에 대한 근거를 과학적으로 충분히 고찰하여 제출하고, 공정서에 수재되어 있지 않은 시험법의 경우, ‘의약품등 시험방법 밸리데이션 가이드라인’에 따라 밸리데이션을 수행하되 평가해야 할 파라미터가 누락되지 않도록 하여야 한다.
- 원료의약품 및 완제의약품에서 ‘시험성적에 관한 자료’ 또한 빈번한 보완사항으로, 자료 미제출 또는 설정된 기준및시험방법의 모든 항목이 포함되지 않은 경우 등이었다.
 - 특히, 원료의약품이 공정서 규격이더라도 해당 원료의약품의 시험성적서를 제출하도록 한다.

□ 항목별 고려사항

○ 원료의약품

- (DMF) 원료의약품이 DMF 등록대상 성분인 경우, 원료의약품 기준및 시험방법 작성 시 DMF 등록된 규격을 고려한다.
- (제조원의 자료) 원료의약품 제조원의 규격자료를 근거자료로 제출하는 경우, 설정한 원료의약품 규격과 일치하는지 확인하고 해당 규격에 적합한 시험성적서를 제출한다.
- (확인시험) 원료의약품이 “염” 형태인 경우 이를 확인하는 시험법이 포함되었는지 확인한다.
- (유연물질) 원료의약품 기준및시험방법에 설정한 유연물질에 대한 고찰, 기준치 설정근거 및 시험방법 근거자료(밸리데이션 자료 포함) 등이

정확하게 제출되었는지 확인한다.

- 제조과정에서 발생할 수 있는 유연물질 및 분해생성물을 검토하여 유연물질을 설정하고, 실측통계치 및 안정성시험(가혹시험, 장기보존시험) 결과 및 안전성을 고려하여 기준을 설정하되, 보고 수준, 화학구조 제출 수준 및 안전성입증 수준을 고려한다.
- 유연물질 시험법 밸리데이션 자료는 정확성, 정밀성(반복성, 실험실내 정밀성), 특이성, 정량한계, 직선성, 범위 등에 대한 자료를 제출하고,
- 시험방법에 유연물질 표준품을 사용하지 않는 경우, 주성분 및 유연물질의 검출감도를 고려하고, 필요한 경우 상대반응계수 설정 및 근거자료를 제출한다.
- (이성체 유연물질) 입체이성질체가 있을 수 있는 원료의약품의 경우 유연물질로 설정되었는지 여부에 대하여 확인한다.
- (잔류용매) 제조공정 중 사용된 용매에 대하여 기준을 설정하여 관리하여야 하므로, 사용 용매를 확인할 수 있는 자료(예: 제조방법에 관한 자료), 기준설정 근거자료, 시험방법 근거자료 등을 제출하며, 기준 설정 시에는 「의약품잔류용매가이드라인」을 참고한다.

○ 완제의약품

- (원료약품 및 그 분량) 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」[별표 8의2]에 규정된 기준단위에 맞게 분량을 작성한다.
- 일부 첨가제의 비고란 기재사항을 명시하여 시험성적서 등 그 근거자료와 함께 제출한다.
- (제조방법) 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」[별표 8의3]에 따라 작성한다.
- 주성분의 DMF 등록번호, 첨가제의 기원 등 해당되는 경우 기재하여 제출한다.
- (용출시험) 내용고형제의 경우 '경구용의약품의 용출규격 설정 가이드

드라인'에 따른 용출규격 설정 근거자료 및 분석법 밸리데이션 자료를 제출한다.

- 용출규격설정 근거자료는 원칙적으로 예비시험과 본시험 자료를 제출하며, 설정한 용출시험 조건이 제제조성 등 제제의 특성과 맞는지에 대해 검토한다.
- 특히 서방성제제·장용성제제 등의 경우는 용출시험 시점별로 기준 설정이 타당하게 되었는지에 대해 고찰한다.
- 대조약과 용출규격이 동일하게 설정되었어도 용출양상에 대한 자료를 제출한다.
- (유연물질) 유연물질과 분해산물에 대한 기준이 타당하게 설정되었는지 확인한다. (보고, 화학구조제출, 안전성입증 한도 고려)
 - 안정성시험 결과 시간이 경과함에 따라 증가하는 유연물질이 있을 경우 개개 및 총 유연물질에 대한 기준이 타당하게 설정되었는지 확인한다.
 - 유연물질의 안전성 입증을 위해 요구되는, 한도를 초과하는 유연물질의 독성에 대한 고려(safety margin 등)가 타당하게 되었는지 확인한다.
 - 시험방법 중, 표준품을 사용하지 않고 크로마토그램을 이용하여 시험하는 경우 피크면적 측정범위, 정량한계 및 상대피크유지시간 등 유연물질을 확인할 수 있는 방법을 기재하고, 상대피크유지시간 및 상대반응계수가 설정된 경우 설정근거자료를 제출한다.
 - 시험방법 중, 시스템적합성시험이 정량한계, 분리도 등을 고려하여 타당하게 설정되었는지 확인한다.
 - 총 유연물질의 양을 측정하기 위한 분석시간이 기재되었는지 확인한다.
- (안정성) '의약품 등 안정성시험기준(식약처고시)'에 따라 설정하고자 하는 저장방법 및 사용기간에 적합한 안정성시험을 수행하고 관련 자료를 제출한다.
 - 시판되는 제품에 대하여 대표성이 있는 배치를 선정하고 동일한

포장·용기를 사용하여 예측성을 확보한다.

- 일반적으로 설정된 기시험 전 항목에 대하여 시험하나, 생략하고자 하는 시험항목의 경우 그 타당한 사유 및 근거자료를 제출한다.
- 안정성시험 중 유의한 변화 양상이 관찰되는지 충분히 고찰하고, 책임자의 서명과 함께 결과 요약자료를 제출한다.

□ 기준및시험방법 작성 개선 방안

○ 보완요구 비율이 높은 항목 개선

- 원료의약품 및 완제의약품 심사자료 중 보완 비율이 높은 항목에 대하여 맞춤형 교육 및 해당자료 작성 시 고려사항, 평가기준 등의 지속적 홍보가 필요하며,
- 제네릭의약품의 CTD 도입으로 서류 작성 시 제품에 대한 전반적인 이해가 높아질 것으로 기대되나, 제출 자료의 타당성 등 명확한 기준 마련 또한 선행되어야 것으로 판단된다.

○ 제약업계 및 심사자 소통강화

- 정기적 산·관 간담회 개최를 통하여 제네릭의약품 심사 관련한 업계 질의 및 건의사항을 청취하고, 질의답변 및 검토사항을 공개함으로써 기준및시험방법 자료작성의 이해도 및 만족도 제고가 필요하다.
- 심사자 눈높이 맞춤을 위한 심사부-지방청 '품질심사협의체'를 지속적으로 운영할 계획이며,
 - * 심사부 및 6개 지방청 합동심사 영상회의 지속적 개최로(매주) 심사 중인 품목의 심층검토 및 논의
- 제네릭의약품 심사현황 및 주요 보완사항에 대해 지속적인 분석 및 공개를 할 계획이다.

Ⅲ

생물학적동등성시험에 관한 자료 심사

1

생물학적동등성시험 심사 현황

□ 접수 및 처리현황

- '15년 제네릭의약품 허가·신고(변경)를 위한 생물학적동등성시험(이하, 생동성시험) 자료는 총 375품목이 심사대상이었으며 이 중 341품목이 처리되었다. 자료보완 없이 적합 처리된 품목은 279건(81.2%), 자료보완 요구된 품목은 39건(11.4%)을 차지하였다.
- 최종적으로 적합 처리된 품목은 316건(92.7%), 취하된 품목은 25건(7.3%)이었다.

2015년	심사 대상*	처리 건수	처리		보완 후 처리 (11.4%)			'16년 이월
			적합**	취하	적합	부적합	취하	
품목수	375	341	279	23	37	0	2	34
비율(%)	-	100	81.8	6.8	10.9	0.0	0.5	-

* 제조판매(수입)품목허가(변경)신청 및 사전검토 포함(2014년 이월 42건 포함).
다만, 자료제출의약품, 재평가를 위한 생물학적동등성시험은 제외하였음

** 사전검토 의견 회신 건수 포함

□ 민원 종류별 처리현황

- '15년 의약품 허가·신고(변경)를 위한 생물학적동등성시험(이하, 생동성시험) 자료 처리건수 341건 중 의약품 신규 품목허가 신청은 245(71.8%)건, 허가 후 변경 신청은 75건(22%), 사전검토는 21건(6.2%)이었다. 신규 허가품목 중 위수탁품목은 114건(46.5%), 허가 후 변경 품목 중 위수탁품목은 1건(1.3%) 이었다.

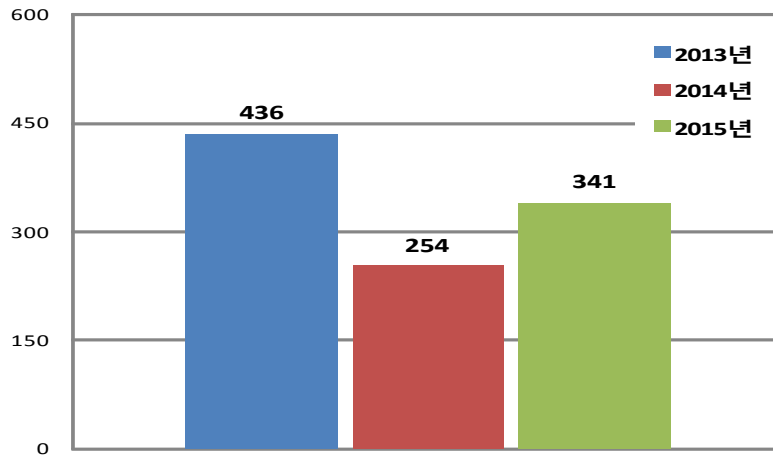
구 분	처리(%)	처리			보완 후 처리		
		적합	사전검토 의견회신	취하	적합	부적합	취하
신규허가	245 (71.8%)	212	0	0	32	0	1
허가 후 변경	75 (22%)	47	0	22	5	0	1
사전검토	21 (6.2%)	12	8	1	-	-	-
합계	341 (100%)	271	8	23	37	0	2

- 참고로, '14년 의약품 허가·신고(변경)를 위한 생동성시험자료는 총 296품목이 심사대상이었으며 이 중 254건이 처리되었다. 보완 없이 적합 처리된 품목은 201건(79.1%), 보완된 품목은 49건(19.3%)을 차지하였으며, 보완 요구된 품목 중 보완자료가 불충분하여 재보완 요청한 것은 1건이었고, 보완 후 부적합 처리된 품목은 없었다.
- 최종적으로 적합 처리된 품목은 247건(97.2%), 취하된 품목은 6건(2.4%), 부적합 처리된 품목은 1건(0.4%)이었다.

□ 최근 3년간 처리현황 비교

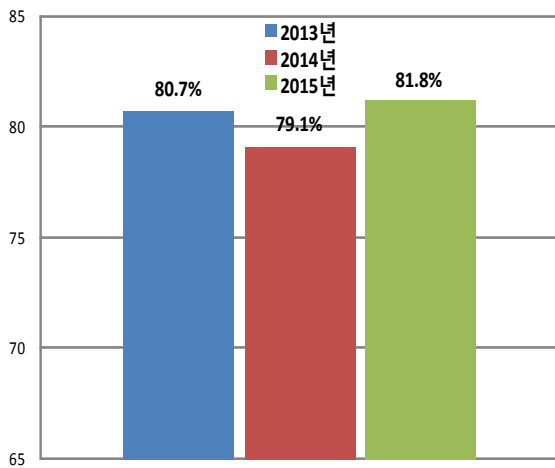
- '15년은 생동성시험자료 처리건수가 341건으로 전년도 254건 대비 약 34% 증가하였고, '13년 436건 대비 약 22% 감소하였다. 이는 '11년 이후 공동 생동성시험의 허용 등 제약사 공동개발 집중 현상의 영향으로 '14년까지 감소추세에 있었던 제네릭의약품 개발이 '16년 3월 국제공통기술문서(CTD) 시행과 타다라필(31건), 실로도신(28건), 두타스테리드(26건) 성분 등의 특허 만료로 '15년에는 상승세로 전환된 것으로 분석된다.

생동성시험자료 처리건수('13~'15)

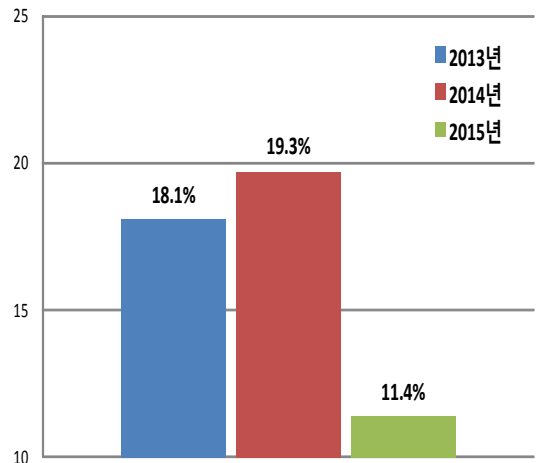


- 또한, 자료보완 요구 없이 적합 처리된 비율은 81.8%로 전년(79.1%) 대비 2.7%p, '13년(80.7%) 대비 1.1%p 상승한 경향을 보였으며, '15년 보완율은 11.4%로 전년도(19.1%) 및 '13년(18.1%) 대비 큰 폭으로 감소하였다.

생동성시험자료 보완 미요구 적합률(%)('13~'15)



생동성시험자료 보완율(%)('13~'15)



- 이러한 보완율 감소는 매년 우리처에서 발간하고 있는 제네릭의약품 심사현황보고, 의약품동등성시험 민원설명회 개최, 질의응답집 발간 등을 통해 주요 보완사항을 공개하고 해당 자료작성 시 고려사항을 꾸준히 제공한 결과로 나타난 것으로 해석되며 앞으로도 지속적인 노력이 필요할 것으로 보인다.

2

심사현황 분석결과

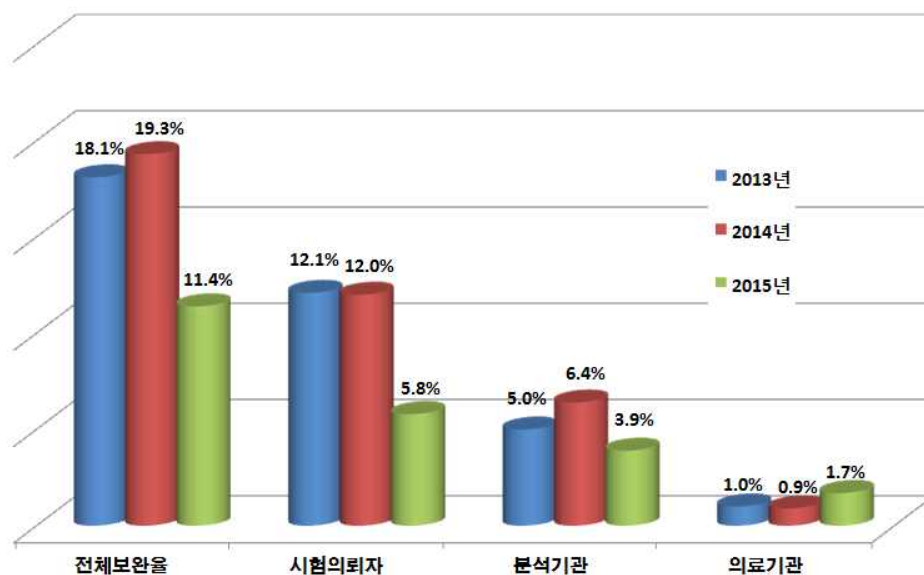
- '15년 의약품 허가·신고(변경)를 위한 생동성시험 결과보고서를 검토한 결과, 대부분(79.2%, 사전검토 제외)은 제출자료가 충실하여 보완자료 없이 적합 처리되었으며, 일부 자료가 미흡하여 보완한 사례가 있었다(보완율 11.4%).

- 생동성시험자료에 포함되는 항목은 아래와 같다2).

생동성시험자료에 포함되는 항목	해당기관구분
1. 시험제목, 시험목적 및 시험결과의 요약	공통
2. 대조약 및 시험약의 성분명 및 명칭, 제형, 제조일자, 제조번호, 품질관리시험성적서(대조약은 함량 또는 역가시험에 한한다)	시험의뢰자
3. 시험약 제조에 사용한 주성분의 제조자·제조소(소분의 경우 벌크 제조소 및 소분포장작업소를 병기한다), 제조번호, 원료시험성적서	시험의뢰자
4. 시험약의 제조공정에 관한 상세자료(제조일자, 원료약품의 투입량, 기준량 등)	시험의뢰자
5. 시험의뢰자의 명칭, 소재지 및 대표자 성명	공통
6. 시험기관의 명칭, 소재지 및 시험기관장 성명	공통
7. 시험책임자 및 담당자의 성명, 소속 및 직책	공통
8. 시험기간	공통
9. 비교용출시험의 결과(「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제25조제2항제9호 단서 규정에 해당하는 경우는 제출하지 아니한다)	시험의뢰자
10. 예비시험 결과(사람을 대상으로 한 경우 시험대상자의 관리내역 포함)	의료기관
11. 시험대상자 선정기준 및 방법 : 시험대상자 선정 및 제외기준, 지원자 모집 공고문, 생동성시험 설명서	의료기관
12. 중도탈락자와 그 사유	의료기관
13. 증례기록서(건강소견, 채혈시간표 포함)	의료기관
14. 시험대상자 관리내역	의료기관
15. 시험방법 : 투약량, 투약경로, 투약방법, 투약일, 검체채취방법, 채취량, 채취횟수 및 시간, 검체보관방법, 휴약기간, 식후생동성시험의 식단 및 총칼로리, 영양소비율 등 영양세부표(서방성 제제에 한함)	의료기관
16. 채혈인 경우 감염방지 대책	의료기관
17. 검체처리 및 분석방법 (validation자료 : 특이성, 직선성, 정확성, 정밀성, 감도 등)	분석기관
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_∞ , AUC_t/AUC_∞ , $t_{1/2\beta}$ 등 약물동력학 변수자료, 분석방법 밸리데이션(validation) 자료를 포함한 분석결과(분석기기에 저장된 raw data 및 적분 method file이 들어 있는, 컴퓨터로 읽어서 이해 가능한 저장매체 포함) 및 통계처리과정 (raw data) 포함	분석기관
19. 평가기준 및 시험결과에 대한 시험책임자의 종합의견	공통
20. 심사위원회 기록서	의료기관
21. 생동성시험용 의약품 수불현황	의료기관
22. 시험책임자, 시험기관장, 시험의뢰자 및 주임시험자의 서명 또는 날인	공통
23. 심사위원회에서 최종 승인한 생동성시험 계획서	의료기관

생동성시험자료에 포함되는 항목	해당기관구분
24. 신뢰성보증확인서	공통

- 수집된 보완사례를 시험의뢰자, 분석기관, 그리고 의료기관 관련 자료로 구분하여 최근 3년간 보완율을 비교해보면, 전체 보완율, 시험의뢰자 및 분석기관에 대한 자료의 보완율은 '15년에 큰 폭으로 하락하였으나, 의료기관의 보완율은 0.8%p 상승하였다.



□ 주요 보완사항

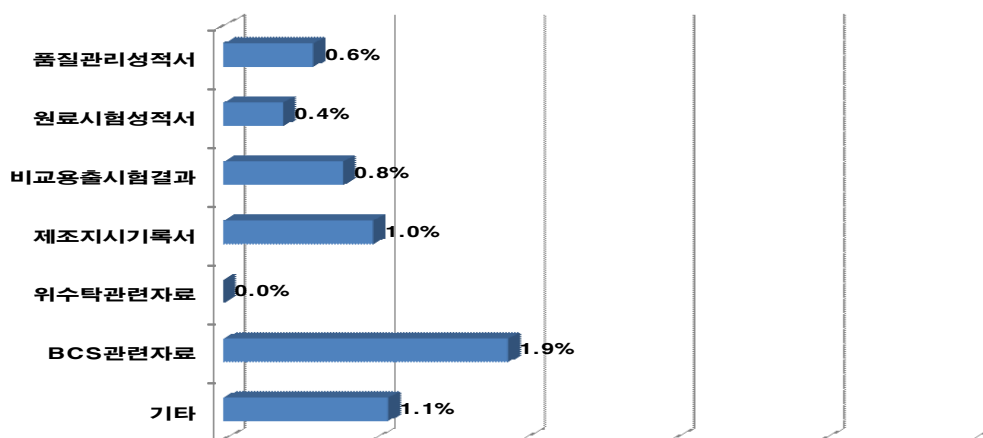
- 보완사례(보완율 11.4%) 중 5.8%는 시험의뢰자 해당자료, 3.9%는 분석기관 해당자료, 그리고 1.7%는 의료기관 해당자료가 제출되지 않거나, 제출된 자료에서 일부 내용이 불충분하여 추가로 설명이 필요했던 경우였다.
- 의료기관 관련 자료요구 사례가 1.7%인 반면, 분석기관 해당자료가 불충분하여 보완된 사례는 3.9%로, 의료기관에 대한 추가 자료 요청보다는 분석 관련 자료 요구가 더 큰 부분을 차지하고 있음을 알 수 있다.

○ 시험의뢰자 관련 보완사항

시험의뢰자와 관련하여 보완된 사례 5.8%를 살펴보면, 생물약제학적 분류체계(Biopharmaceutics Classification System, 이하 BCS)에 따른 생동성시험 면제 근거자료 미비가 1.9%, 제조공정에 관한 상세자료 1.0%, 비교용출시험 결과자료 0.8%, 완제의약품의 품질관리시험성적서 0.6%, 원료시험성적서 0.4%, 기타 1.1%[(시험관리 관련(0.4%), 대조약 선정의 타당성(0.3%) 및 생산규모 근거자료(0.3%) 포함 등] 자료가 미제출 되거나 미흡한 경우였다.

- 반면 전년도에 1.2% 보완율을 나타내었던 위·수탁제조품목의 위·수탁계약서 및 자료허여서 미제출 사례는 '15년도에는 없었다.

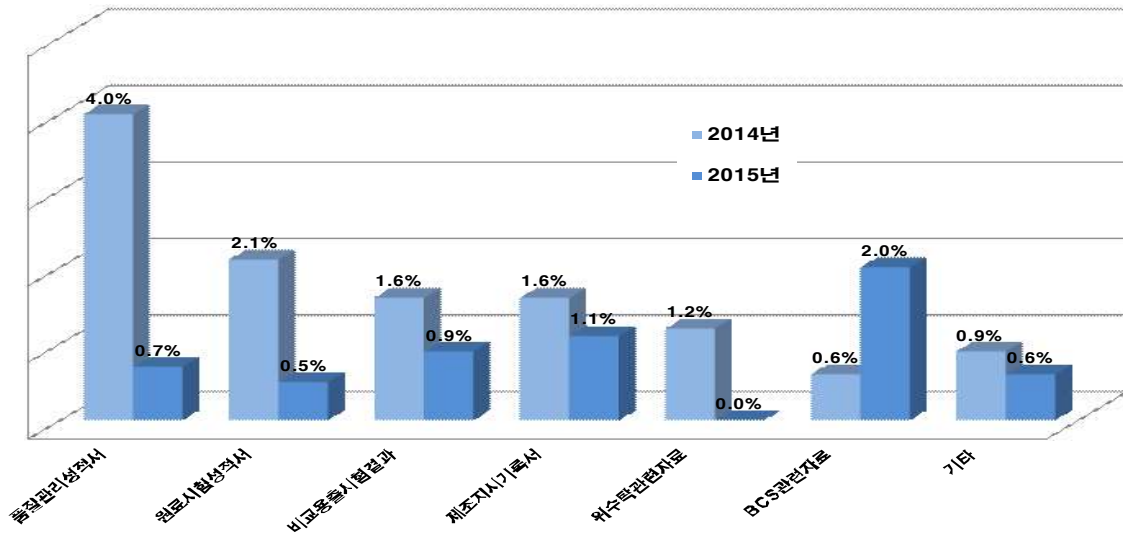
<시험의뢰자 관련 항목별 보완율>



* 기타 : 시험관리, 대조약 선정 근거자료 미흡 등

- '14년 보완사례와 비교 시, 전체 보완율 감소에 따라 사례별 보완율도 감소하였으나 생물약제학적 분류체계(Biopharmaceutics Classification System, 이하 BCS)에 따른 생동성시험 면제 근거자료 미비가 0.6%에서 1.9%로 크게 증가하였으며 기타의 사례 중 전년도 보완사례 중에는 포함되지 아니한 생동성시험 종료보고서 미제출 등 의뢰자의 시험관리에 대한 사항 미비(0.4%), 시험약의 생산규모가 최종 완제품의 생산 배치 규모임을 입증하는 자료(0.3%) 미제출과 관련한 보완사례가 추가 되었다.

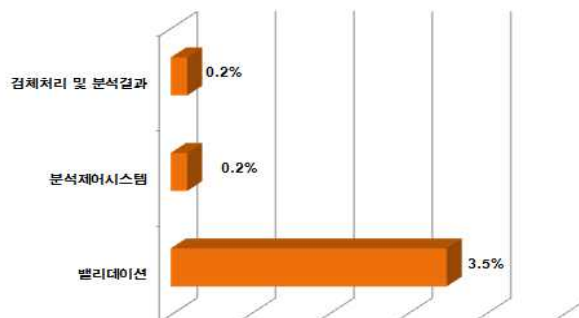
<시험의뢰자 관련 항목별 보완율>



○ 분석기관 관련 보완사항

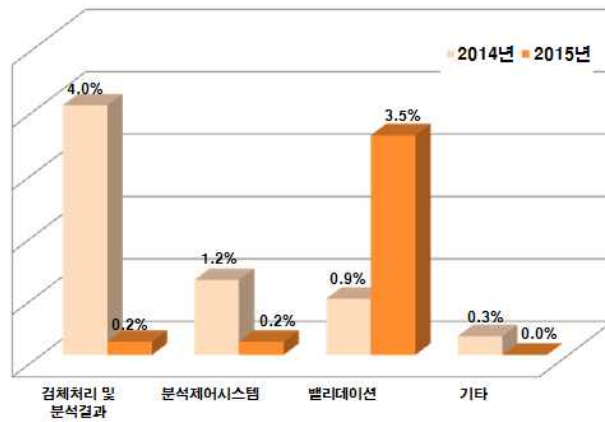
분석과 관련해서 자료가 미흡하여 보완된(3.9%) 사례를 살펴보면, 분석방법 밸리데이션 자료(장기안정성시험자료)가 충분하지 않은 경우가 3.5%로 가장 많았으며, 검체처리 및 분석결과 관련이 0.2%, 분석제어시스템(자료조작방지프로그램) 자료가 미흡한 경우가 0.2%로 나타났다.

<분석기관 관련 항목별 보완율>



- '14년 보완사례와 비교 시 분석방법 밸리데이션 자료(장기안정성시험자료)에 관한 보완이 크게 증가하였으나, 검체처리 및 분석결과 관련 사항은 크게 감소하였고 나머지 항목도 감소하는 경향을 보였다.

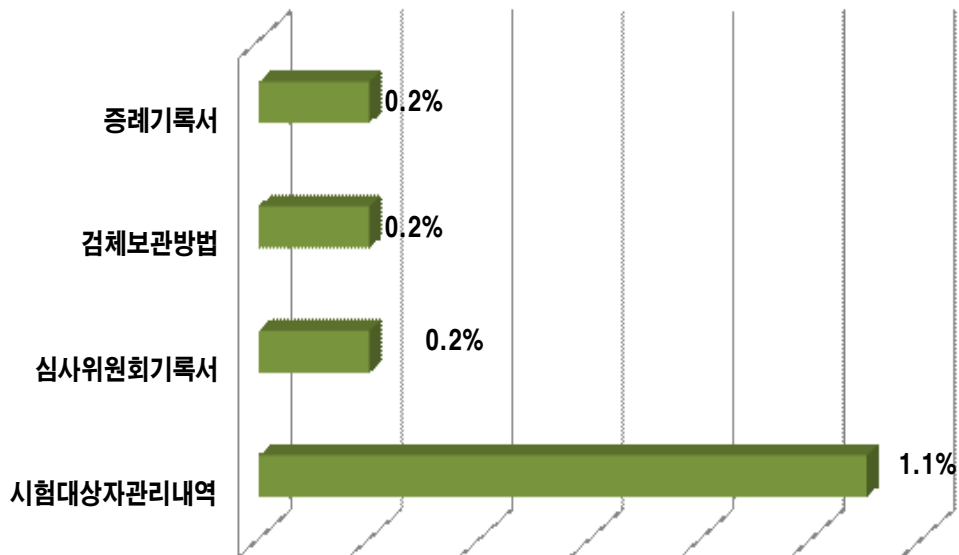
<분석기관 관련항목별 보완율>



○ 의료기관 관련 보완사항

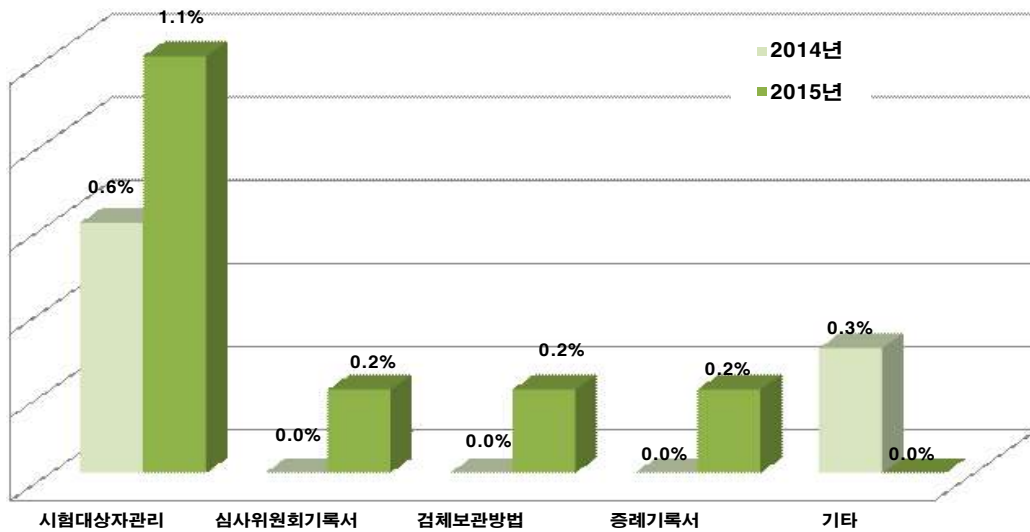
의료관련 보완사항으로는(1.7%) 시험대상자 관리에 관한 설명자료 요구가 1.1%, 기타 심사위원회 기록서, 검체보관방법, 증례기록서 관련이 각 0.2%로 나타났다.

<의료기관 관련 항목별 보완율>



- '14년 보완사례와 비교 시 시험대상자관리에 대한 보완사항이 약 0.5%p 증가한 것으로 나타나 의료기관에 대한 보완율이 0.9%에서 1.7%로 증가한 것은 시험대상자 관리 내역 자료 미비에 기인한 것으로 판단된다.

<의료기관 관련 항목별 보완율>



* 기타 : 시험대상자 선정·제외기준 충족여부

3 자료작성 시 고려사항

□ 생물학적동등성시험에 관한 자료의 고려사항

- 생물학적동등성시험 결과보고서에 의약품동등성시험기준에 따라 결과보고서에 포함되어야 할 24가지 항목이 포함되어 있는지 확인한다.
- 또한 최종 승인된 생동성시험계획서에 따라 시험을 수행했는지, 생동성시험계획서를 식약처에서 승인받은 후 변경이 있는 경우 변경 심의된 시험계획서에 따라 수행되었는지 확인한다.
- '13년 이후 생동성시험보고서에 대한 보완율이 20% 미만으로 유지되고 있으며, '15년에는 11.4%로 대폭 감소한 것으로 보아, 생동성시험에 관한 자료의 준비가 과거에 비해 개선되었음을 알 수 있다. 다만, 보완사항을 항목별로 구분하여 분석한 결과 동일한 보완사

항이 지속적으로 요구되는 경우가 많았으므로,

- 보완이 다빈도로 요구되는 항목에 대해 본 보고서를 참고하여 철저히 준비하도록 하고,
- 신청자는 생동성시험결과보고서에 포함되는 24개 항목에 대해 자료가 누락되거나 미흡하지 않도록 꼼꼼히 점검하도록 한다.
- 특히, 보완사항의 상당수는 자료 제출 전 사전점검을 통해 충분히 줄일 수 있는 생동성시험 실시와는 직접적으로 관련되지 않은 제조공정 관련 자료, 타당한 방법으로 시험한 비교용출시험자료, 완제 및 원료의약품의 시험성적서가 미제출되거나 일부 항목이 누락된 사례였으므로 보완을 줄이기 위해 신청자는 제출자료의 사전점검을 반드시 진행 후 제출하도록 한다.

□ 시험의뢰자 고려사항

- 시험의뢰자 관련 보완율은 작년대비 감소하였으며 보완사항을 살펴보면 생동성시험에 직접 관련하지 않는 제조공정 관련 자료, 타당한 비교용출시험자료, 완제 및 원료의약품의 시험성적서 관련 항목 등이 포함된다.
- 따라서, 제조공정과 관련한 자료가 타당한 지 여부, 적합한 비교용출시험 결과 제출, 신청한 기준 및 시험방법에 원료의약품·완제의약품 시험성적서가 적합한지 철저히 점검하도록 해야 한다.
- '15년 보완사항 중 생물약제학적 분류체계(Biopharmaceutics Classification System, 이하 BCS)에 따른 생동성시험 면제 근거자료 미비에 대한 보완(1.9%)이 크게 증가하게 된 원인으로는 생동성시험 면제 신청건수가 사전검토 포함 11건 신청되어 '14년 신청 건수 4건 대비 약 2.7배 증가된 반면 상대적으로 제출경험이 부족한 것에서 기인하는 것으로 판단된다. 향후 BCS에 따른 생동성시험 면제 근거자료에 대하여 민원설명회 등을 통한 안내가 더 필요할 것으로 사료된

다. '14년과 비교 시 제조공정 관련자료 및 원료·완제시험성적서에 대한 보완사항은 다소 감소하긴 하였으나 매년 꾸준히 반복되는 보완사항으로, 이를 줄이기 위해서는 신청한 제조방법과 시험약의 제조공정에 관한 상세자료(제조일자, 원료약품의 투입량, 기준량 등)가 일치하는지 충분히 검토하며 신청한 기준 및 시험방법에 적합한 시험성적서인지를 충분히 검토 후 제출하는 것이 필요하다.

- 신청품목에 유당, 타르색소 등 사용상의 주의사항에 해당 정보를 추가로 기재해야 하는 성분이 있는지 확인하고 해당하는 경우 반드시 기재하도록 한다.
- '16년 3월 21부터 제네릭의약품 허가신청시 사용상의 주의사항에 생물학적동등성시험 등 '전문가를 위한 정보'를 포함하여 제출하도록 관련규정이 변경되었으므로 공고된 작성예시를 참조하여 생동성시험결과를 기재하여 제출하도록 한다.

□ 분석기관 고려사항

- 분석기관과 관련한 보완율도 작년대비 감소하였으나, 다빈도 보완사항이 장기안정성시험자료 미제출(3.5%)로 나타났으므로 장기안정성시험자료가 누락되지 않도록 주의를 기울여야 하고 결과보고서 제출 전에 안정성시험이 완료될 수 있도록 시험계획을 수립하도록 한다.
- 참고로, '14.1.1.이후 허가된 제네릭 의약품의 경우 생동성시험결과가 우리처 홈페이지(www.mfds.go.kr)에 공개되어 있으므로, 자료 제출 전 이를 참고하도록 한다.
- 또한, 분석기관에서는 「생체시료 분석법 밸리데이션 가이드라인」('13.12. 식약처)에 따라 시료분석을 실시하여 분석에 적절성을 기하도록 한다.

□ 의료기관 고려사항

- 의료기관 관련 보완율은 작년대비 0.8%p 증가하였으며, 항목 별로 살펴보면 시험대상자 관리 내역 및 증례기록서 변경과 관련한 보완사항으로서,
 - 약동학적 파라미터 결과에 영향을 미칠 수 있는 이상반응(구토, 설사 등)이 발생한 시험대상자의 경우, 대상자의 생체이용률을 분석에 포함시켜도 결과에 영향을 주지 않음을 입증하는 근거자료를 제출하여야 한다.
 - 또한 시험대상자의 증례기록서가 변경되었을 경우, 변경에 대한 사유, 근거자료 및 신뢰성보증업무 점검자료를 제출하도록 한다.

1

비교용출시험 심사 현황

□ 접수 및 처리현황

- '15년 제네릭의약품 허가·신고(변경)를 위한 비교용출시험(비교붕해시험 포함)자료로 총 921품목이 심사대상이었으며 이 중 837품목이 처리되었다. 자료보완 없이 적합 처리된 품목은 678건(81.0 %), 자료보완이 요구된 품목은 146건(17.4 %)이었으며, 자료보완 없이 부적합 처리된 품목은 3건(0.4 %)이었다.

- 최종적으로 적합 처리된 품목은 800건(95.6 %), 취하된 품목은 33건(3.9 %), 부적합 처리된 품목은 4건(0.5 %)이었다.

2015년	심사 대상*	처리	처리			보완 후 처리			'16년 이월
			적합	부적합	취하	적합	부적합	취하	
품목수	921	837	678	3	10	122	1	23	84
비율(%)	-	100	81.0	0.4	1.2	14.6	0.1	2.7	-

* 제조판매(수입)품목허가(변경)신청(위수탁) 및 사전검토 포함 ('14년 이월 90건 포함)

** 사전검토 의견 회신 포함

□ 민원 종류별 처리현황

- '15년 의약품 허가·신고(변경)를 위한 비교용출시험(비교붕해시험 포함) 자료 처리건수 837건 중 의약품 신규 허가(신고) 신청은 292건(34.9%), 허가(신고) 후 변경 신청은 530건(63.3%), 사전검토는 15건(1.8%)이었다. 이 중 위수탁 제조품목은 136건(14.8%)이었다.

- 신규 품목허가(신고) 또는 허가 후 변경을 위해 제출된 자료에는

품목허가 요건 또는 허가 후 변경수준이 생동성시험 대상 품목이나 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 자사 품목과 제형 및 주성분의 종류가 동일하고 주성분의 함량이 다른 경구용 고형제제(함량고저)로서 비교용출시험으로 같음하고자 제출된 경우와, 품목허가 요건 또는 변경수준이 비교용출시험(비교붕해시험 포함)자료 제출대상인 경우로 세분되었다.

- 신규 품목허가(신고)를 위해 제출된 자료 중 함량이 다른 경구용 고형제제(함량고저)의 허가 신청은 240건(28.7%)으로, 이 중 42건이 보완 요구되었으며, 품목허가 요건이 비교용출시험(비교붕해시험 포함)자료인 경우는 52건(6.2%)으로, 이 중 7건이 보완 요구되었다.
- 허가 후 변경을 위해 제출된 자료 중 함량이 다른 경구용 고형제제(함량고저)의 허가 신청은 22건(2.6%)으로, 이 중 4건이 보완 요구되었으며, 변경수준에 따른 자료가 비교용출시험(비교붕해시험 포함)자료인 경우는 508건(60.7%)으로, 이 중 보완 없이 적합 처리된 품목은 409건, 보완 요구된 품목은 69건을 차지하였다.

신청사유	제출자료	처리(비율)	처리			보완 후 처리		
			적합	부적합	취하	적합	부적합	취하
신규허가	함량고저	240(28.7%)	194	2	1	42	0	1
	용출/붕해	52(6.2%)	43	0	1	7	0	1
허가 후 변경	함량고저	22(2.6%)	17	0	0	4	0	1
	용출/붕해	508(60.7%)	409	1	8	69	1	20
사전검토	용출 등	15(1.8%)	15	0	0	0	0	0
합계		837(100%)	678	3	10	122	1	23

- 참고로, '14년 의약품 허가·신고(변경)를 위한 비교용출시험(비교붕해시험 포함)자료로 총 946품목이 심사대상이었으며 이 중 856품목이 처리되었다. 자료보완 없이 적합 처리된 품목은 666건

(77.8 %), 자료보완 요구된 품목은 174건(20.3 %)을 차지하였으며, 자료보완 없이 부적합 처리된 품목은 7건(0.8 %)이었다.

- 최종적으로 적합 처리된 품목은 805건(94.0 %), 취하된 품목은 42건(5.0 %), 부적합 처리된 품목은 9건(1.0 %)이었다.

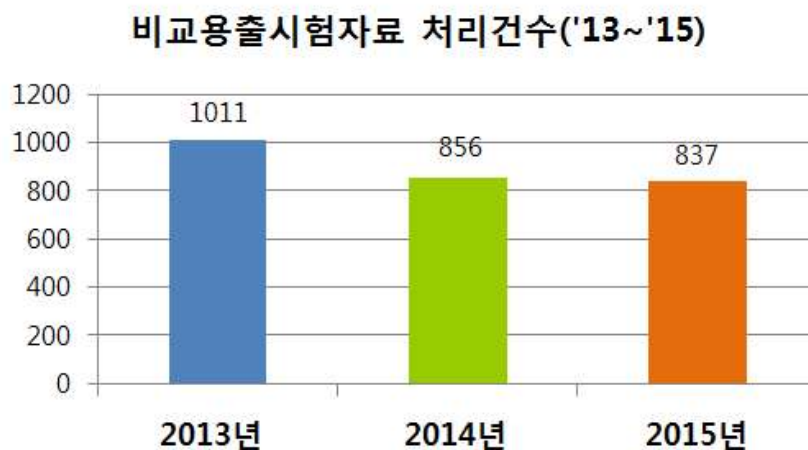
2014년	심사 대상*	처리	처리			보완 후 처리			이월
			적합**	부적합	취하	적합	부적합	취하	
품목수	946	856	666	7	9	139	2	33	90
비율(%)	-	100	77.8	0.8	1.1	16.2	0.2	3.9	-

* 제조판매(수입)품목허가(변경)신청(위수탁) 및 사전검토(안전성·유효성 단독심사 등) 포함

** 사전검토 의견 회신 포함

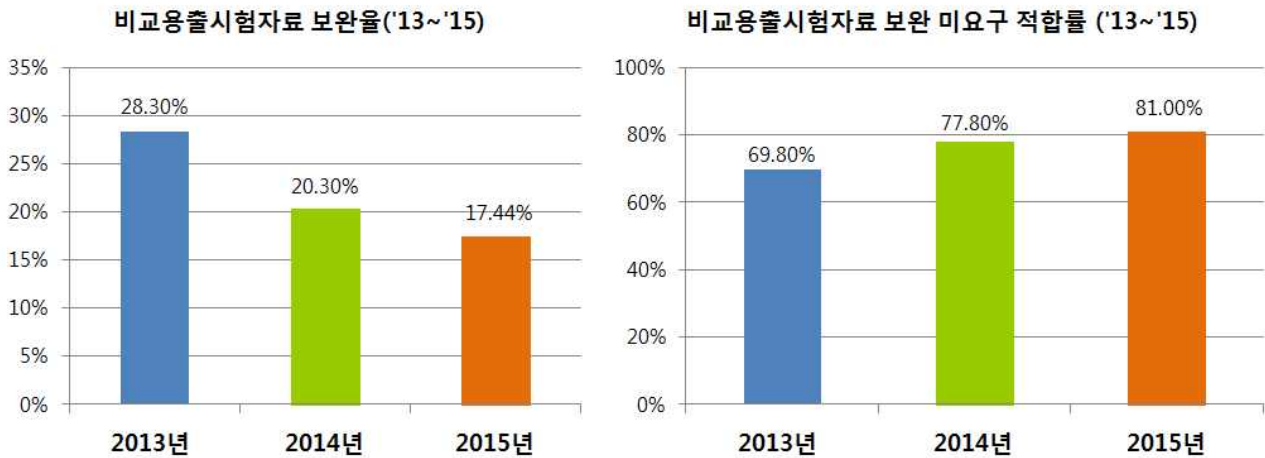
□ 최근 3년간 처리현황 비교

- '15년은 비교용출시험(비교붕해시험 포함)자료 처리건수가 837건으로 전년도 856건과 유사한 수준을 유지하였고, '13년 1,011건 대비 약 17.2% 감소하였다.



- 또한, 보완사항 없이 적합 처리된 비율은 81.0%로 '14년(77.8 %) 및 '13년(69.8%) 대비 꾸준히 증가하고 있으며, '15년 보완율은 17.4%로 '14년(20.3 %) 및 '13년(28.3%) 대비 지속적인 감소 추세를

보였다.



- 이러한 보완율 감소는 매년 발간되는 제네릭의약품 심사현황보고, 주요 보완사항 설명을 위한 민원설명회 개최, 질의응답집 발간 등을 통해 주요 보완사항을 공개하고 해당 자료작성 시 고려사항을 제공한 결과로 전반적인 제출 자료의 완성도가 향상되고 있는 것으로 분석되며 앞으로도 지속적인 노력이 필요할 것으로 보인다.

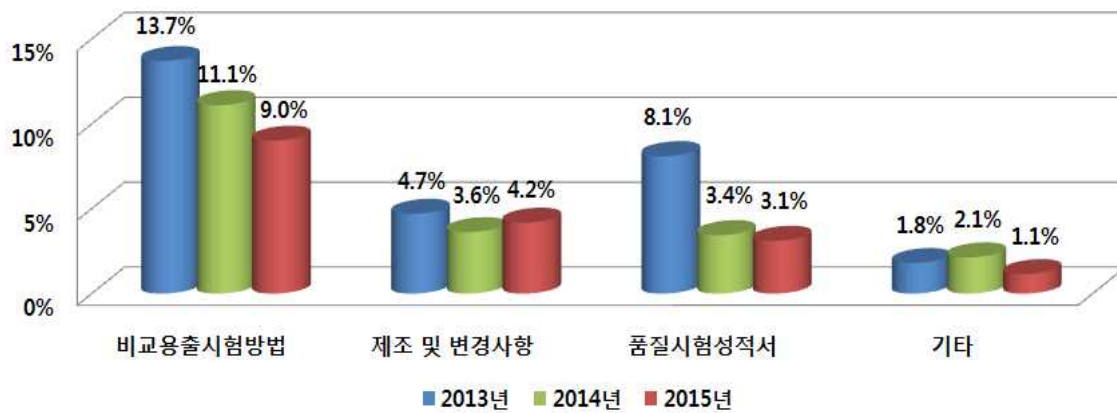
2 심사현황 분석결과

- '15년 의약품 허가·신고(변경)를 위한 비교용출시험 결과보고서를 검토한 결과, 대부분의 품목은 제출자료 요건을 충족하여 적합 처리되었고, 일부 자료가 미흡하여 보완한 사례는 146건이었다(보완율 17.4 %).
- 비교용출시험(비교붕해시험 포함)자료 심사를 위해 제출해야 하는 자료는 아래와 같다3).

비교용출시험에 관한 제출 자료(비교붕해시험 포함)	해당사항
1. 시험제목, 시험목적 및 시험결과의 요약	시험방법
2. 품질관리시험성적서(대조약은 함량 또는 역가시험에 한한다)	시험성적서
3. 시험약 제조에 사용한 주성분의 제조자·제주소(소분의 경우 벌크 제조소 및 소분포장작업소를 병기한다), 제조번호, 원료시험성적서	시험성적서
4. 시험약의 제조공정에 관한 상세자료(제조일자, 원료약품의 투입량, 기준량 등)	제조 및 변경사항

5. 시험기관의 명칭, 소재지, 시험에 사용된 분석기기 및 주요설비 등 시설에 관한 사항	시험방법
6. 제조(수입)관리자의 성명(위탁시험의 경우에는 이 시험에 참여한 자의 성명, 직책, 시험경력을 추가로 첨부한다)	시험방법
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 희석 방법 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)	시험방법
8. 시험약 및 대조약의 제조업자 또는 수입자, 제품명, 제조번호, 생산규모, 주성분의 함량(역가), 실측치(또는 역가) 및 동등성 판정 결과를 기재한 별지 제4호 서식. 다만, 이 고시 제3조제1항제3호가목에 의한 비교용출시험자료는 별지 제5호 서식 작성	시험방법
9. 평가기준 및 시험결과에 대한 제조관리자 또는 수입관리자의 종합의견	시험방법
10. 기타 : 시험실시 년·월·일·시간이 기재되고 각 시험결과에 제조(수입)관리자가 서명 또는 날인한 원본 1부	시험방법
11. 비교용출시험이 불가능한 경우 구체적인 사유와 근거자료	시험방법 (비교불해)
12. 시험약 및 대조약의 제조업자 또는 수입자, 제품명, 제조번호, 생산규모, 주성분의 함량(역가), 실측치(또는 역가) 및 동등성 판정 결과를 기재한 별지 제6호 서식	시험방법 (비교불해)

- 보완사례 중 비교용출시험방법, 제조 및 변경사항, 품질시험성적서, 기타사항으로 구분하여 최근 3년간의 보완율을 비교한 결과, 전반적으로 보완율은 감소하였고, 그 중에서도 비교용출시험방법 관련 보완율은 꾸준히 감소하는 경향을 보였으며, 특히 완제 및 원료의 품질시험 성적서 관련 보완율이 2014년에 2013년 대비 약 58%의 큰 감소폭을 보인 이후 2015년에도 유사한 수준을 유지하고 있음을 확인하였다.

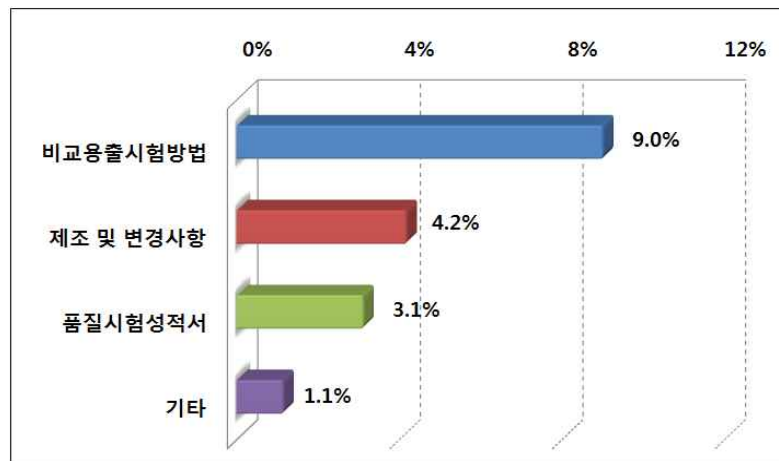


□ 주요 보완사항

- 보완사례(보완율 17.4 %) 중 9.0 %는 비교용출시험방법 해당자료, 4.2 %는 제조 및 변경사항 해당자료, 3.1 %는 품질시험성적서 해당자료, 그리고 1.1 %는 기타 관련 자료가 제출되지 않거나, 제출된 자료에서 일부 내용이 미흡하여 추가 제출이 필요한 경우였다.
- 보완사례를 아래와 같이 비교용출시험방법, 제조 및 변경사항, 품질시험성적서, 기타사항으로 크게 4분류로 나누고, 다시 총 11개 항목으로 나누어 분석하였다.

대분류	소분류
비교용출시험방법	시험조건
	시험결과
	대조약 및 시험약 선정
	검량선
	밸리데이션
제조 및 변경사항	변경수준
	제조공정
	시험약 생산규모
품질시험성적서	완제의약품시험성적서
	원료의약품시험성적서
기타	기타

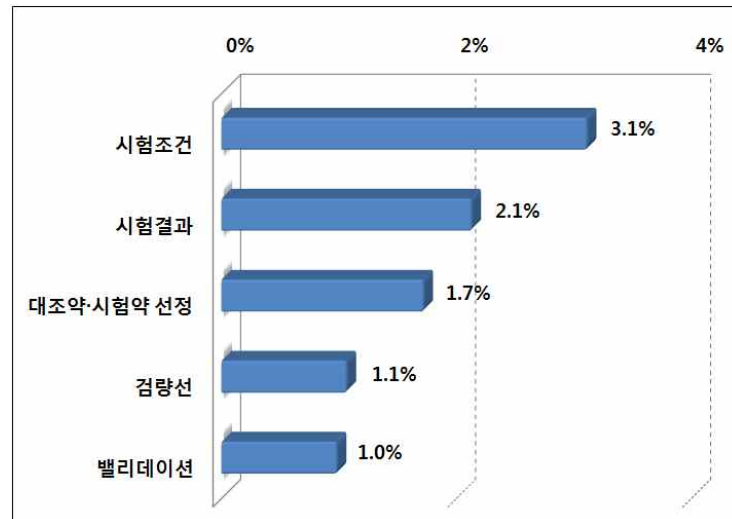
<대분류에 따른 보완율>



○ 비교용출시험방법

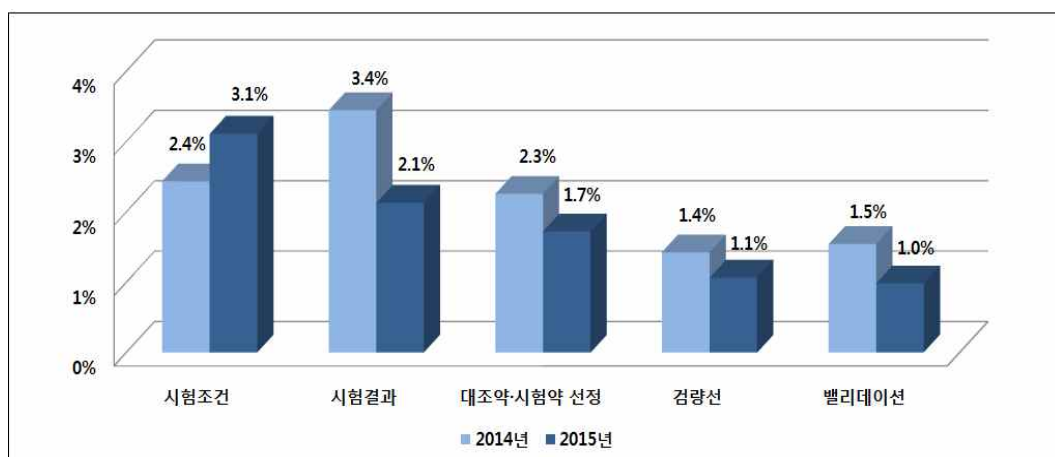
- (시험조건) 의약품동등성시험기준 또는 기준 및 시험방법에 설정된 조건과 상이한 조건(예: 검체 수, 시험액 양 등)으로 시험한 경우, 가용화제 첨가 농도 설정의 근거자료를 제출하지 않는 등 시험조건의 타당성과 관련된 보완이 3.1%로 전체 보완사례 중 가장 큰 비중을 차지하였다.
- (시험결과) 주성분의 용출률 감소 또는 불안정성에 대한 타당한 사유를 제출하지 않거나, 주성분의 분해양상이 있는 경우 분해산물을 포함하여 피크를 합산하지 않는 경우 등이 약 2.1%를 차지하였다.
- (기타) 적합한 대조약 또는 시험약 미사용(1.7%), 검액의 용출률이 설정된 검량선의 범위를 벗어난 경우(1.1 %)와 분석법 밸리데이션이 미흡한 사례(1.0 %) 등이 주요 보완사항이었다.

<비교용출시험방법 관련 항목별 보완율>



- (전년도와의 비교) 시험조건외 타당성과 관련된 보완은 증가하였으며, 시험결과 등 나머지 항목은 전반적으로 보완율이 감소하는 경향을 보였다.

<비교용출시험방법 관련 항목별 보완율 비교>



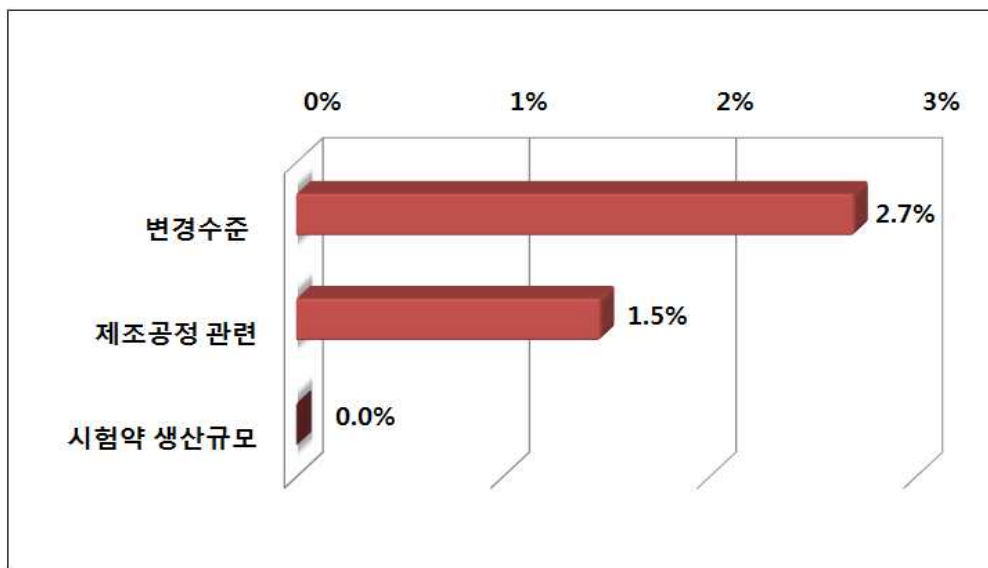
○ 제조 및 변경사항

- (변경수준) 주성분의 치료영역이 좁지 않음을 입증하는 자료 미제출, 유효성분의 선형소실 약물동태를 입증하지 못한 경우, 변경수준

계산의 오류로 변경수준에 적합한 자료가 제출되지 않은 경우 등이 제조 및 변경사항 관련 보완사례 중 가장 큰 비중(2.7 %)을 차지하였다.

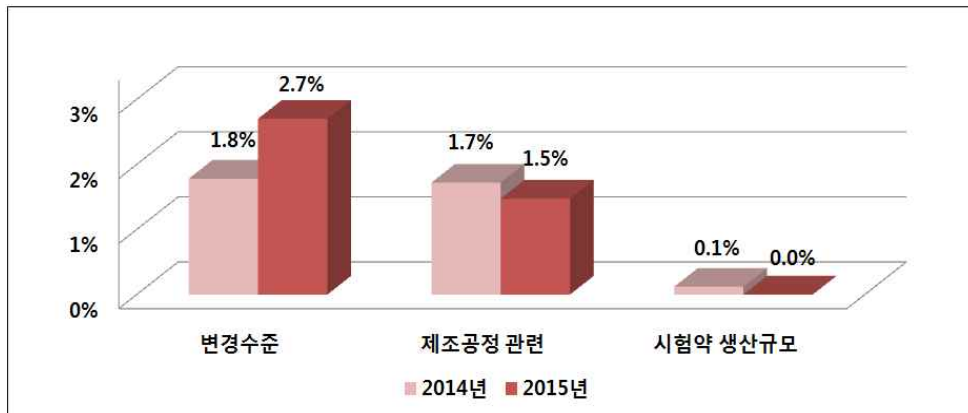
- (제조공정) 시험약의 제조공정에 관한 상세자료가 미제출되거나 한글이나 영어 이외의 언어로 작성된 자료에 대해 한글요약본 또는 영어번역본이 보완 요구된 사례 등 제조공정 관련 보완사항은 약 1.5%를 차지하였다.

<제조 및 변경사항 관련 항목별 보완율>



- (전년도와의 비교) 변경수준 관련 보완율은 증가하였으며, 제조공정과 관련된 보완은 유사한 수준을 유지하였으나, 2015년에는 시험약의 생산규모와 관련된 보완사항이 없었다.

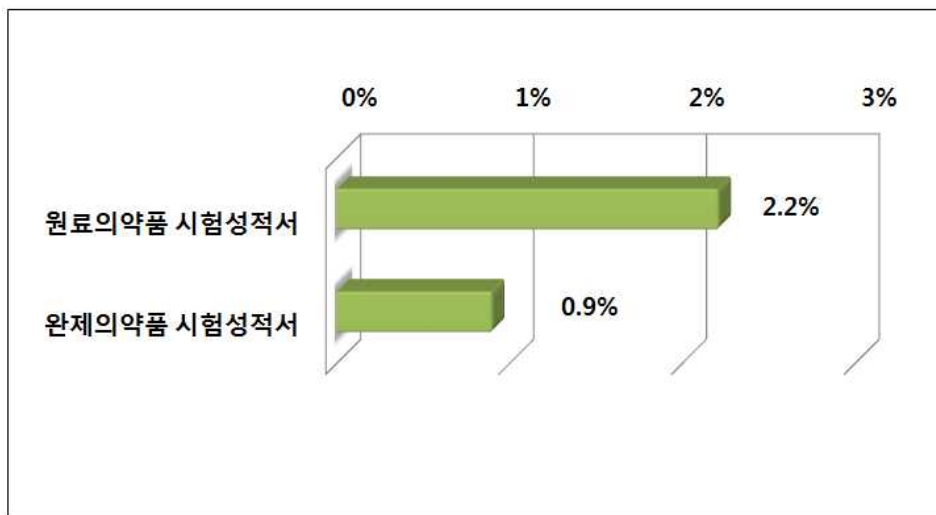
<제조 및 변경사항 관련 항목별 보완율 비교>



○ 품질시험성적서

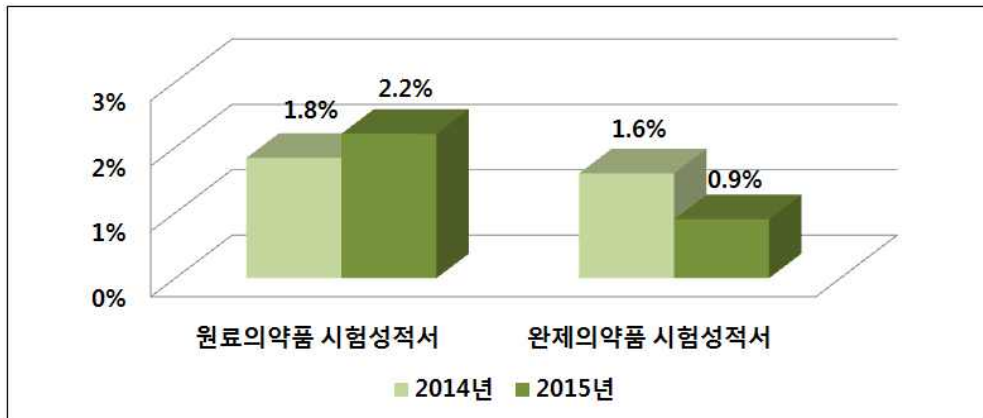
- 원료시험성적서 미제출이 시험성적서와 관련하여 가장 많은 보완 사례에 해당하였고, 기준 및 시험방법 심사가 완료되지 않았거나 품질시험성적서가 허가(신고)사항과 상이하여 보완 요구된 경우도 주요 보완사항이었다.

<품질시험성적서 관련 항목별 보완율>



- (전년도와의 비교) 주성분의 원료시험성적서를 미제출하거나 허가(신고)사항과 상이하여 보완 요구된 경우는 증가하였으며, 완제시험성적서와 관련한 보완율은 감소하는 경향을 보였다.

<품질시험성적서 관련 항목별 보완율 비교>



○ 기타

- 해외에서 실시한 시험자료로 국내 규정과 상이한 자료를 제출하거나 대조약과 시험약의 용출양상의 비교를 포함하는 별지 서식자료가 제출되지 않은 경우 등이 기타 보완사항(1.2%)이었다.

3 자료작성 시 고려사항

□ 비교용출시험방법 자료의 고려사항

- 비교용출시험은 기준 및 시험방법 또는 의약품동등성시험기준에 따른 조건으로 실시하며,
 - 기준 및 시험방법에 따른 비교용출시험의 경우, 시험액, 회전속도, 사용기기, 분석방법 등의 시험조건은 기준 및 시험방법에 따라 실시하나, 검액의 채취시간 및 동등성 판정은 의약품동등성시험기준에 따라 실시하여야 한다.
 - 대조약 및 시험약의 검체 수, 시험액 양, 가용화제 첨가농도, 희석 방법 등을 설정된 시험조건과 다르게 한 경우 과학적 근거 또는 예비시험자료를 제출하여야 한다.
 - 의약품동등성시험기준에 따른 비교용출시험 시, 장용성제제의 경우

내산성 시험(pH 1.2)이 누락되지 않도록 하고, 난용성의 장용성제제의 경우 pH6.0 및 pH6.8 시험액에 가용화제를 첨가한 시험액 또는 기준 및 시험방법에 설정된 시험조건의 자료를 제출하여야 한다.

- 난용성 제제인 경우 가용화제를 첨가한 시험액에서 반드시 용출률 85%를 넘을 필요는 없으나, 원료약품 및 그 분량의 변경이 있는 경우(서방성 제제 제외)에는 최소 한 가지 시험액에서 대조약의 평균용출률이 85%에 도달하여야 한다.
- 주성분이 분해되는 경우 주성분의 안정성을 확보할 수 있는 시험 조건을 확립하여 시험을 실시하거나, 주성분에서 유래됨을 확인할 수 있는 분해산물도 포함하여 용출률을 계산하도록 하고,
 - 시간경과에 따라 용출률이 감소하는 경우 이에 대한 과학적인 설명을 제출하며, 검액 분석 과정에서 밸리데이션 시 나타나지 않았던 미지피크가 발생하는지 확인하도록 한다.
 - 안정화제를 첨가한 경우 안정화제 첨가 전후의 안정성시험 자료, 참고문헌 등의 근거자료를 제출하도록 하며,
 - 검액 간 분석시간에 장시간 간격이 발생한 경우, 장시간 분석 미실시 사유와 분석시간 동안 안정성 확보 여부를 확인하도록 한다.
- 용출양상은 동일제품의 기존 용출양상과 비교하여 상이한 부분이 있는지 확인하도록 하며, 용출양상이 상이한 경우 그 원인(예: 주 성분 입도 또는 결정다형, 세부 제조공정 변경 등)을 확인하도록 한다.
- 자사 기준 및 시험방법이 아닌, 공정서에 근거한 시험방법으로 시험 시 밸리데이션 자료를 제출하여야 하며, 밸리데이션의 정량한계가 직선성 범위의 최저농도 이하에 해당하는지 확인하도록 한다.
- 검량선은 검액의 측정값을 포함하도록 설정하며, 외삽으로 검액의 농도를 계산하지 않도록 검량선 범위를 충분히 확보하도록 한다.
- 용출률 계산 시, 규정된 시간에 채취한 용출액 양이 보정 계산된 결과인지 확인하도록 하고, 유사성 인자(f)로 동등성을 판정하고자

하는 경우 용출률 비교시점 및 계산방법은 의약품동등성시험기준 [별표 6]에 따르도록 한다.

- 비교붕해시험의 경우 비교용출시험이 불가능한 타당한 사유와 근거를 제출하도록 한다.
 - 생약제제, 효소제제, 유산균제제는 비교붕해시험 대상이나,
 - 극난용성제제의 경우 제제의 용출양상을 확보하고 동등성을 판정할 수 있는 타당한 시험액을 선정하여 용출시험을 수행해야 하므로, 비교용출시험이 면제되지 않음을 주의한다.
 - 또한 침강탄산칼슘, 산화마그네슘과 같은 의약품의 경우 원자흡광도법 등으로 분석이 가능하므로 비교용출시험자료를 제출하여야 한다.

□ 제조 및 변경사항 자료의 고려사항

- 변경수준 계산 오류에 의해 동등성자료 범위가 달라지는 경우가 있으므로, 규정에 근거하여 변경수준을 정확하게 계산하도록 하며,
 - 다층정이나 펠렛의 경우 약물이 함유된 층을 구분하여 계산하며, 코팅층은 성분별로 변경수준을 계산하도록 한다.
 - 특히 주성분 용출에 영향을 미치는 서방성 피막, 장용성 피막 등 특수한 성격의 코팅층은 층별로 첨가제의 변경수준을 계산하도록 한다.
- 변경수준에 따라 실시하여야 하는 의약품동등성시험이 주성분의 치료영역 범위에 따라 달라질 수 있으므로, 이에 해당하는 경우 주성분의 치료영역이 좁지 않음을 입증하는 자료를 제출하여야 한다.
- 이미 생동성을 인정받은 품목보다 고함량 제제인 경우, 허가된 치료용량 범위 내에서 유효성분의 선형소실 약물동태는 문헌(SCI수재 논문 등) 또는 자사시험자료로 입증하며,
 - 혈중농도-시간곡선하면적(AUC)을 해당용량으로 나눈 값의 편차가 $\pm 25\%$ 이내에 해당하는지 확인하도록 한다.

- 제조공정 및 공정조건을 확인할 수 있는 상세한 제조기록 자료를 제출하고, 이때 한글이나 영어 이외의 언어로 작성된 자료의 경우 한글요약본 또는 영어 번역본을 제출하도록 한다.
- 원료약품과 그 분량을 변경하는 경우, 일반적인 동등성 판정기준 (15%이내)보다 엄격(10%이내)해지고, 개별용출률 판정이 추가되므로 판정 시 주의하도록 한다.

□ 품질시험성적서 자료의 고려사항

- 시험약 제조에 사용한 주성분의 제조자·제조소, 제조번호를 확인할 수 있는 자료로서, 규격에 적합한 원료시험성적서를 제출하도록 한다.
- 기준 및 시험방법에 적합한 시험약의 품질관리시험성적서를 제출하며, 공정서 수재품목의 경우 최근 개정사항이 반영된 적합한 성적서를 제출하도록 한다.

□ 기타

- 해외에서 실시한 시험자료인 경우, 국내 규정의 시험방법과 판정기준에 적합한 자료인지 확인하도록 한다.
- 용출결과보고서 제출 시 대조약과 시험약의 용출양상의 비교를 포함하는 별지 서식자료는 누락사항 없이 작성되었는지 확인하도록 하고, 함량시험, 벨리데이션 및 비교용출시험자료는 모두 시험기초자료를 포함하여 제출하도록 한다.

○ 제약업계 및 심사자 소통강화

의약품동등성시험 분야별 산·관 소통채널을 마련하여 업계 건의 및 애로사항을 청취하고, 심사현황 및 주요 보완사항에 대해 지속적인 분석을 실시하고 이를 공개함으로써 자료 준비시 이해도와 민원심사의 예측가능성 및 투명성을 높일 예정이다.

○ 다빈도 보완요구 항목에 대한 맞춤형 교육 실시

의약품동등성 심사자료 중 보완비율이 높은 항목에 대하여 민원설명회, 맞춤형 교육기회 제공 등을 통하여 지속적인 홍보 및 교육을 실시함으로써 반복적인 보완을 줄일 예정이다.

2015년 제네릭의약품 심사 보고서

발 행 일 2016년 3월

발 행 인 의약품심사부장 이선희

발 행 위 원 김은정, 박상애, 최보경, 김우성, 최선옥, 김준규,
이종권, 김미경, 양성준, 김은경, 김은희, 정주연,
강신국, 김선미, 윤나영, 강나루, 김지예, 서재욱,
홍수현, 정혜선, 김자영, 장정인, 명 용, 이윳모,
김지명, 엄소영, 배수영

발 행 처 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 의약품심사부

식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 의약품심사부

의약품규격과 Tel: 043-719-2951~69, Fax: 043-719-2950

약효동등성과 Tel: 043-719-3151~76, Fax: 043-719-3150