

비교용출시험이 생물학적동등성시험을 대체할 수 있는가? : *In vitro* - *in vivo* 상관관계

유경상

서울대학교 의과대학

대체조제의 전제조건은 약효동등성(therapeutic equivalence)의 확립이다. 그런데 일반적으로 약효동등성을 비교임상시험 등을 통하여 직접 비교하기는 현실적으로 어려우므로, 생물학적동등성(생동성, BE, *in vivo* bioequivalence)시험을 통하여 약효동등성을 인정받게 된다. 그러나 생동성을 만족하였는데도 약효동등성이 만족되지 않는 경우들이 보고되고 있다. 즉 생동성은 약효동등성의 최소한이라고 할 수 있다.

그러면 최근 논의가 많이 된 바 있는 소위 '비교용출시험(*in vitro* comparative dissolution test)' 을 통해서, 과연 약효동등성을 인정받을 수 있는가?

경구용 약물의 체내흡수는 분해(disintegration) - 용출(dissolution) - 흡수(absorption)의 과정을 거친다.

이 중 용출의 양상을 시험관내에서 비교하는 것이 (비교)용출시험이고, 생체내 흡수가 이루어진 후 체내(혈중)농도 양상으로부터 두 제품을 비교하는 것이 생동성시험이다. 용출에서부터 흡수에 이르기까지의 과정에는 많은 생체요소가 관여한다. 예를 들어 장점막 투과성(permeability), 위장관내 pH, 효소, 장관 운동, 초회통과대사(first-pass metabolism) 등의 복잡한 요소가 관여할 뿐 아니라 이들 요소가 계속 변화하고, 개체간 변이 및 개체내 변이가 존재한다. 또한 제품에 따라서 용출과정이 전체 흡수과정의 rate-limiting step일 수도 있지만 아닐 수도 있다. 따라서 *in vitro* parameter로부터 *in vivo* 흡수 양상을 예측하는 것은 결코 쉽거나 간단한 작업이 아니다.

"In the absence of *in vivo* data, it is generally impossible to make valid conclusions about bioavailability from the dissolution data alone." (Ref. 1, p. 145)

In vitro test인 용출시험과 *in vivo* test인 생동성시험은 많은 차이점을 가지고 있는데, 우선 *in vitro* 환경과 *in vivo* 환경의 차이를 살펴보면, *in vitro*는 well-controlled 환경인 반면에 *in vivo* 상황은 위에서 언급한 대로 복잡하고 계속 변화한다.

용출시험과 생동성시험의 외형적 차이를 살펴보면, 생동성시험은 용출시험에 비하여 상대적으로 많은 경제적, 시간적인 resource가 요구된다. (그러나 이는 약효동등성을 위한 비교임상시험을 수행하는 것에 비하면 상당히 적은 규모의 resource이다.) 또한 생동성시험은 사람을 대상으로 하기 때문에 임상연구에 준하는 기준(GCP, good clinical practice)으로 수행되어야 한다.

용출시험의 이용은 대개 약물개발과정에서 1) 생체이용률(bioavailability)의 잠재적인 문제 탐색 2) 제조과정상의 품질관리(QC, quality control) 3) Generic drug에서 생동성이 확인된 최고용량 품목 이외의 저용량 품목과의 동등성 비교 4) SUPAC (scale-up and postapproval changes, 시판승인 후 제조과정 등 변경) 승인 과정에서 *in vivo* 자료 대신 이용되는 것 등이 주된 활용 방향이다.

앞서 언급한 여러가지 차이로 인하여, 일반적으로 용출시험이 생동성시험과 대등한 수준의 시험으로는 인정되지 않는다.

용출시험이 생동성시험과 대등한 수준의 자료로서 이용된다면, *in vitro* - *in vivo* 상관관계(IVIVC, *in vitro* - *in vivo* correlation)가 증명되어야 하는데, 좋은 IVIVC는 용출시험으로서 생체내 흡수 양상을 잘 예측할 수 있다는 뜻이다. 이는 약물개발과정에서 요구되는 *in vivo* study를 일부 *in vitro* study로 대체할 수 있음으로 인하여 여러 측면에서 큰 이득을 가져오게 된다.

그러나 지난 30여년간 연구 결과, 좋은 IVIVC를 개발할 수 있는 경우는 그리 흔하지 않다는 것이 일반적인 견해로 자리잡고 있다. 또한 IVIVC와 관련된 많은 사항들이 아직까지 명확하게 규명되지 않은 상태이다. 따라서 drug regulation 입장에서는 이러한 이유로 인하여 *in vivo* study를 완전히 대체할 수 있는 *in vitro* study의 자격을 엄격하게 제한하고 있는 실정이다.

"The goal appeared reasonable, at first. One simply had to establish some *in vitro* characteristic, match it with *in vivo* behavior, and the problem is solved. In fact, it has turned out to be not that simple." (Ref. 2, p. 224)

"For most drug products, especially the immediate-release tablets and capsules, no strong correlation exists, and the FDA requires an *in vivo* BE study." (Ref. 1, p. 267)

가장 과학적인 규정을 두고 있기로 정평이 난 미국 식품의약품안전청(FDA/CDER)의 예를 들면, 경구용 일반제형(IR, immediate-release formulation) 및 서방제형(ER, extended release formulation)으로 나누어 살펴볼 수 있다.

일반제형의 경우, 약품성분의 solubility 및 permeability에 따른 분류체계(BCS, biopharmaceutics classification system)를 제시하고, 이 중 class I (즉 high solubility & high permeability)인 경우에는 다른 조건들이 만족되면 *in vivo* bioavailability/bioequivalence study를 면제(waiver) 받도록 되어 있다(Ref. 3).

그러나 narrow therapeutic range drugs, 예를 들어 digoxin, lithium, phenytoin, theophylline, warfarin 등의 경우에는 생동성시험을 면제받을 수 없다.

생동성시험을 면제받는 경우, original 품목과의 용출시험결과를 비교하도록 되어 있는데, 이를 분석시에도 단순한 point-to-point의 비교가 아닌, similarity factor (f_2) 등을 이용하여 전체적인 용출 profile을 비교하도록 규정하고 있다.

<Session I> 비교용출시험이 생물학적동등성시험을 대체할 수 있는가?

또한 이 경우, 규정 어디에도 '비교용출시험(comparative dissolution test)'이라는 용어, 또는 '생동성시험 대신에 용출시험을 한다'는 언급은 찾아볼 수 없다. 이는 전체적인 맥락 및 취지를 고려하면 당연한 것인데, 즉 생동성시험을 수행하는 것이 일반적이고, 특수한 경우에 생동성시험을 면제하여 준다는 취지로서, 용출시험이 결코 생동성시험과 대등한 수준의 시험이 아니라는 것을 다시 한번 확인해주고 있다.

용출시험이 생동성시험과 대등한 수준의 시험이 될 수 있는, 즉 *in vivo* absorption profile을 완벽하게 비교, 예측할 수 있는 경우는 제한되어 있다.

서방제형의 경우, 아직 명확히 정의된 바는 없지만 일반적으로 일반제형보다는 IVIVC를 보일 가능성이 높기 때문에 용출시험이 제조과정상의 품질관리 목적 이외에도 *in vivo* 양상을 예측하는 데 쓰일 수 있다(Ref. 4,5). FDA guidance에서는 IVIVC의 수준을 level A, B, C의 세 단계로 규정하고 있으며, 이 중 가장 좋은 상관관계를 보이는 level A의 경우에는 SUPAC (시판승인 후 제조과정 등 변경) 승인신청 등에 *in vivo* study를 일부 면제받을 수 있다. 그러나 IVIVC는 product-specific하기 때문에, 개별 품목별로 IVIVC를 확립하기 위하여 최소한 한 개의 *in vivo* study는 요구된다. IVIVC는 개발과정에서 전체 *in vivo* study의 개수를 줄여보고자 하는 데 그 의의가 있다.

"Correlations apply only to the specific products studied." (Ref. 6)

IVIVC는 또한 dissolution test apparatus-specific하기 때문에, 하나의 IVIVC를 확립하기 위해서는 많은 조건의 탐색, 예를 들어 pH, temperature, surface tension, agitation speed, volume and type of medium, size and shape of the device, number of sampling time points 등의 최적화가 필요하다. 따라서 일반적으로 한 가지의 test apparatus로는 다른 품목에서 유사한 수준의 IVIVC를 볼 수 없다. 즉 서방제형의 경우에도, IVIVC는 일반적이라기보다는 예외적인 경우라고 할 수 있다(an exception rather than the rule).

"No single apparatus and test can be used for all drug products." (Ref. 1, p. 145)

그리고 서방제형에 대한 미국 guidance에서는 타사제품의 승인 등 IVIVC가 권장되지 않는 상황을 다음과 같이 명시하고 있다. (Ref. 4)

Situations for which an IVIVC Is Not Recommended

- a. Approval of a new formulation of an approved ER drug product when the new formulation has a different release mechanism.
- b. Approval of a dosage strength higher or lower than the doses that have been shown to be safe and effective in clinical trials.
- c. Approval of another sponsors ER product even with the same release controlling mechanism.
- d. Approval of a formulation change involving a nonrelease controlling excipient in the drug product that may significantly affect drug absorption.

유럽(EU) 규정에도 미국과 유사한 3단계 level의 IVIVC에 대하여 언급하고 있으며, "Investigation of BA and BE"에서는 *in vivo* study가 필요한 경우, 그리고 면제되는 경우의 기준을 제시하고 있다. (Ref. 7).

미국 FDA 및 EU의 guideline에서는, 생동성시험이 면제되거나 필요한 구체적 성분/품목을 제시하고 있지는 않고, 다만 그러한 제품을 가려내는 데 필요한 판단기준을 과학적, 객관적으로 제시하고 있다.

요약하면, *in vitro* 시험으로부터는 일반적으로 *in vivo* 양상을 예측할 수 없기 때문에, 통상 생동성시험을 시행하여야 하나, 일부 특수한 경우에는 생동성시험이 면제될 수 있고, 이 경우 용출양상의 비교로서 약효동등성을 인정할 수 있다. 그러나 그 '특수한 경우'는 과학적, 객관적 근거에 의하여 선정되어야 한다.

대체조제의 전제조건은 잠재적으로 대체 가능한 품목간의 약효동등성확보이다. 현 국내 약효동등성시험관리지침의 기본적인 문제 중 하나는, 이미 여러 전문가에 의하여 지적된 바와 같이, 생동성시험이 요구되는 구체적 목록을 아무런 과학적 근거 없이, 선정기준도 없이 제시하고 있다는 점이다. 단적인 예는 위에서 언급한 narrow therapeutic range에 속하는 약물도 비교용출시험만으로 약효동등성을 입증할 수 있도록 한 점이다. 그리고 소위 '비교용출시험'을 생동성시험과 대등한 수준의 검증시험으로, 아니 오히려 용출시험을 통상적인 방법으로 간주하고, 특수한 성분에 해당하는 품목의 경우에만 생동성시험을 하도록 하고 있다. 더군다나 용출시험의 조건이나 통계적인 분석 방법에 대해서도 획일적으로 기술되어 있으며, IVIVC에 대한 언급이 전혀 없기 때문에, 그 수행방법이나 결과분석 측면에 있어서 과학성, 전문성 및 탄력성(flexibility)이 다분히 결여되어 있다고 사료된다.

References

1. Shargel L, Yu A. Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics, 4th ed. 1999
2. Welling PG, Tse FLS, Dighe SV (ed). Pharmaceutical Bioequivalence. 1991
3. US FDA/CDER. Waiver of *In Vivo* Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. August 2000
4. US FDA/CDER. Guidance for Industry. Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of *In Vitro/In Vivo* Correlations. September 1997
5. Frick A, M Iler H, Wirbitzki E. Biopharmaceutical characterization of oral controlled/modified-release drug products. *In vitro/in vivo* correlation of roxatidine. *Eur J Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 46 (1998) 313-319
6. Munday DL, Fasshi AR. *In vitro-in vivo* correlation studies on a novel controlled-release theophylline delivery system and on Theo-Dur tablets. *Int J Pharmaceutics* 118 (1995): 251-2557. EudraLex. Medicinal Products for Human Use: Guidelines. Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. 1991