

일본에서의 후발의약품의 생물학적 동등성 시험 가이드라인

심 창 구

서울대학교 약학대학 종합약학연구소
(1999년 9월 7일 접수)

Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products in Japan

Chang-Koo Shim

Research Institute of Pharmaceutical Sciences, College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea
(Received September 7, 1999)

1999년 9월 17일부로 우리나라의 의약품법에 관한 복지의 최종안이 확정되고 이에 따른 약사법 개정안이 이번 정기 국회에 제출될 전망이다. 이 의약품법과 관련하여 의사의 상품명 처방에 대하여 대체조제 허용 범위에 관한 의사 약사 단체간의 논란도 많았으나, 결국 일정 범위의 의약품, 즉 USP DI Vol 3의 B Code의약품(국내 생산 31 성분, 321 품목)에 대해서는 생물학적 동등성 시험을 통과한 경우에 한하여 대체조제를 허용하기로 하되, 생물학적 동등성 시험이 완료되기까지의 경과조치로서 동일한 용출거동을 보이는 제제간에는 의·약사간의 사전협의를 통하여 대체조제를 허용할 수 있도록 규정하였다. 이러한 시점에서 제제의 품질 평가에 관한 연구를 주 업무로 삼고 있는 우리 약제학자들은 올바른 판단력을 가지고 상황을 리드해야 할 시대적 사명을 지고 있다고 생각된다.

제제간의 약효의 동등성을 확보하기 위한 가장 효율적인 방법은 무엇일까? 어떤 성분의 어떤 제제에 대하여 우선적으로 생물학적 동등성 시험을 하여야 할 것인가? 비교용출 시험은 어떻게 할 것이며 용출성의 동등성은 어떻게 판정할 것인가? 또 생물학적 동등성 시험이나 비교용출시험에서 어떤 제제를 대조제제로 선택할 것인가? 등, 대체조제와 관련하여 신중히 생각해 보지 않으면 안될 수 많은 과제들이 해결을 기다리고 있다.

이에 일본 후생성에서平成 9년 12월 22일부로 후생성의 약안전국 심사관리과장이 각 시도 위생 주관부에 보낸 “후발(後發) 의약품의 생물학적 동등성 시험 가이드라인”을 소개하기로 한다. 이 가이드라인을 보낸 공문의 표지에는 다음과 같은 내용이 기재되어 있다. “의료용 후발의약품을 신청할 때 첨부해야 할 생물학적 동등성에 관한 자료를 작성할 경

우, 昭和 55년 5월 30일 일약심(日藥審) 제718호 약무심사과장, 동생물제제과장 통지로 별표2에 규정된[생물학적 동등성에 관한 시험기준 (이하 구 가이드라인)] 정한 바 있으나, 이번에 별첨과 같이[후발 의약품의 생물학적 동등성 시험 가이드라인 (이하, 신 가이드라인)]을 정리하여 통지하오니, 다음 사항에 유의하여 관하 기관 관계자에게 철저히 주지시켜 주시기 바랍니다”.

그리고 신 가이드라인의 적용대상을 다음과 같이 밝히고 있다. “(1) 昭和 55년 5월 30일 약발제698호 약무국장 통지의 별표 2-(1)의 (8)에 규정한 의약품(이하 “의료용 후발의약품”이라고 한다)을 신청할 때, 동 통지 별표1에 실린 생물학적 동등성에 관한 자료는 신가이드라인에 따라 작성하여야 한다. (2) 동 통지의 별표 2-(1)의 (7)에 규정된 의약품을 신청할 때에는 신 가이드라인이 아닌 종전의 예에 따른다. 또 “함량이 다른 제제의 생물학적 동등성 시험 가이드라인” 및 “유효성분 이외의 처방을 변경한 제제의 생물학적 동등성 가이드라인”은 별도로 발표할 예정이다. (3) 서방성 제제(경구 투여제제) 같은 의료용 후발의약품의 설계 및 평가에 신가이드라인을 적용하여야 한다. 다만 의료용 후발의약품 이외의 서방성제제(경구제제)의 설계 및 평가에 대해서는 종전의 예에 따라야 한다”.

한편 신 가이드라인의 적용시기에 대해서는 다음과 같이 밝히고 있다. “平成 10년 1월1일 이후 접수되는 의료용 후발의약품의 승인 신청부터 이 통지를 적용한다. 다만平成 10년 12월 31일까지는 구 가이드라인을 신 가이드라인으로 간주할 수 있다”.

일본의 이 가이드라인을 소개하는 이유는 (1) 우리나라 생물학적 동등성 시험 규정을 개정하거나, 또는 생물학적 동등성 시험 결과 보고서를 심사할 때 일본의 신 가이드라인을 참조할 필요가 있다고 생각하기 때문이다. (2) 또한 비교용출시험에 관한 규정의 제정이 시급하며 이 때 이 신 가이드

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 02)880-7878, E-mail : shimck@plaza.snu.ac.kr

라인을 참조할 필요가 있다고 생각하기 때문이다. 아울러 우리 약제학 전공 학자들도 앞으로 비교용출 시험이나 생물학적 동등성 시험을 수행할 때, 이 가이드라인을 적극적으로 참조하기를 제안한다. 나아가서는 약제학회지(본 잡지)에 투고되는 학술 논문의 집필규정에도 이 가이드라인의 내용이 반영되기를 기대한다. 이하 신 가이드라인의 내용을 소개하기로 한다.

후발의약품의 생물학적 동등성 시험 가이드라인 목 차

제1장 머리말

제2장 용어

제3장 시험

A. 경구통상제제 및 장용성 제제

I. 표준제제와 시험제제

II. 생물학적 동등성 시험

1. 시험법

1) 실험계획

2) 예수

3) 피험자

4) 투여조건

a. 투여량

b. 투여법

(1) 단회투여시험

(2) 다회투여시험

5) 측정

a. 채취체액

b. 채취횟수 및 시간

c. 측정성분

d. 분석법

2. 평가법

1) 생물학적 동등성의 허용범위

2) 파라미터

3) 대수변환

4) 통계학적 수법

5) 동등성의 판정

III. 약력학적 시험

IV. 임상시험

V. 용출시험

1. 시험횟수

2. 시험기간

3. 시험조건

1) 산성약물 함유 제제

2) 중성 또는 염기성 약물 포함 제제, 코팅 제제

3) 난용성 약물 함유 제제

4) 장용성 제제

4. 용출거동의 동등성의 판정

VI. 생물학적 동등성 시험 결과의 기재사항

1. 시료

2. 시험결과

1) 요지

2) 용출시험

3) 생물학적 동등성 시험

4) 약력학적 시험

5) 임상시험

B. 경구서방성 제제

I. 표준제제와 시험제제

1. 표준제제

2. 시험제제

II. 생물학적 동등성 시험

1. 시험법

2. 평가법

1) 생물학적 동등성의 범위, 파라미터, 대수변환 및 통계학적 수법

2) 동등성의 판정

III. 약력학적 시험 및 임상시험

IV. 생물학적 동등성 시험 결과의 기재 사항

C. 비경구제제

I. 표준제제와 시험제제

II. 생물학적 동등성 시험

III. 약력학적 시험 및 임상시험

IV. 용출시험 또는 물리화학 실험

V. 생물학적 동등성 시험 결과의 기재 사항

D. 동등성 시험이 면제되는 제제

제1장 머리말

이 가이드라인은 후발의약품의 생물학적 동등성 시험을 실시할 때의 원칙적인 방법을 나타낸 것이다. 생물학적 동등성 시험을 행하는 목적은 선발 의약품에 대한 후발 의약품의 치료학적인 동등성을 보증하는데 있다. 생물학적 동등성

시험에서는 통상 선발의약품과 후발의약품의 bioavailability를 비교한다. 그것이 곤란할 경우, 또는 bioavailability가 치료효과의 지표가 되지 않는 의약품에 대해서는, 원칙적으로 선발의약품과 후발의약품 사이의 약효를 뒷받침하는 약리작용, 또는 주요 효능에 대한 치료효과를 비교한다(이하 이러한 비교시험을 각각 약력학적 시험 및 임상시험이라고 부른다). 또 경구제제에서는 용출거동이 생물학적 동등성에 관한 중요한 정보를 주기 때문에 용출시험을 실시하여야 한다.

제2장 용어

이 가이드라인에서 사용하는 용어는 다음과 같은 의미로 사용된다. Bioavailability : 미변화체 또는 활성 대사가 체 순환혈중에 들어가는 속도와 양, 생물학적으로 동등한 제제 : Bioavailability가 동등한 제제, 치료학적으로 동등한 제제 : 치료효과가 동등한 제제, 선발의약품(Innovator's products) : 신의약품으로 승인을 받은 의약품 또는 이에 준하는 의약품, 후발의약품(Generic products) : 선발의약품과 동일한 유효성분을 동일량 함유하고 있는 동일 제형의 제제로 용법용량도 동일한 제제.

제3장 시험

A. 경구통상제제 및 장용성 제제

I. 표준제제와 시험제제

원칙적으로 선발의약품의 3 lot에 대하여 제3장 A, 제V항에 따라 예비 용출시험(단, 50 rpm의 패들법만 사용, 또 시험횟수는 6회(용기) 이상)을 하여 lot간 용출성의 차이가 가장 많이 나타나는 조건을 잡아 용출시험을 할 때, 중간의 용출성을 나타내는 lot의 제제를 표준제제로 삼는다. 유효성분이 용해한 상태에서 투여하는 제제는 용출시험을 하지 않고 적당한 제제를 표준 제제로 삼아도 좋다.

후발의약품의 시험제제는 실제로 생산된 lot의 제제를 사용하는 것이 바람직하지만, 실제 생산 로트의 1/10 이상 큰 lot의 제제를 사용하여도 좋다. 유효성분이 용해되어 있는 용액제제의 경우에는 lot size가 이보다 작아도 좋다. 또 실제로 생산되는 lot와 동등성 시험에 사용되는 lot의 제법이 같고, 양자의 품질과 bioavailability가 같은 것을 택한다.

표준제제의 함량 또는 역가는 가능한 한 표시량에 가까운 것을 사용한다. 또 시험제제와 표준제제의 함량 또는 역가의 차가 표시량의 5% 이내인 것이 바람직하다.

II. 생물학적 동등성 시험

1. 시험법

이 시험에 앞서 보고된 데이터나 필요하다면 예비시험을 하여, 시험에 필요한 피험자 수, 채액 채취 간격등의 시험 protocol을 결정하고, 그 설정 근거를 밝힌다.

1) 실험계획(Design)

원칙적으로 cross-over법으로 시험한다. 피험자를 무작위로 나눈다. 소실반감기가 매우 긴 의약품처럼 cross-over 시험을 하기 곤란한 경우에는 병행군간 비교시험법(parallel design)으로 시험할 수도 있다. 측정 대상 성분의 클리어란스가 큰 개체내변동(intra-subject variability)을 보일 경우에는 동일제제에 대하여 2기(期) 이상의 cross-over 시험이 유용하다.

2) 피험자수(Number of subjects)

동등성을 판정하는데 충분한 숫자의 피험자를 사용하여야 한다. 피험자 수가 부족하기 때문에 동등성을 입증할 수 없는 경우에는, 1회에 한하여 본 시험과 같은 방법으로 예수 추가시험(add-on subjects study)을 할 수 있다. 추가 시험은 본시험에서 사용한 피험자 숫자의 절반 이상의 피험자를 사용하여 하여야 한다. 본시험에서 사용한 총피험자수가 20명(즉 1군당 10명)을 넘었을 경우, 또는 본시험과 추가시험을 합쳐 총피험자수가 30명을 넘었을 경우에는 후술하는 것처럼 신뢰구간에 의존하지 말고, 시험제제와 표준제제의 bioavailability의 평균치의 차이와 용출시험의 결과에 근거하여 생물학적 동등성을 판정할 수도 있다.

다수의 피험자수가 추정되는 경우에는, 다회투여시험, 또는 안정동위체를 동시에 투여하는 시험 등을 함으로써 가능한 한 소수의 피험자를 써서 본 시험을 할 수 있도록 검토한다.

3) 피험자의 선정(Selection of subjects)

원칙적으로 건강한 성인 지원자를 피험자로 한다.

적용집단이 한정되어 있지 않은 의약품의 경우~제3장 A, 제 V항에 따라 pH 6.8부근(단 염기성 약물은 pH 3.0, 6.8)의 시험액을 사용한 용출시험을 하였을 때, 표준제제와 시험제제의 용출을 간에 현저한 차이가 나타났다면 저(低) 위산 피험자를 써서 시험하여야 한다.

장용성 제제의 경우~저위산의 피험자를 써서 시험할 필요 없음.

적용집단이 한정되어 있는 의약품의 경우~제3장 A, 제 V항에 있는 용출시험 조건 1가지 이상에서 표준제제와 시험제제간에 용출율의 현저한 차이가 있을 경우에는, 적용집단을 대상으로 한 생물학적 동등성 시험을 할 필요가 있다. (여기에서 현저한 차이란, 다음 2가지를 의미한다. ① 용출이 빠른 쪽 제제의 평균 용출율이 80%에 도달한 시점에서 용출

이 느린 쪽 제제의 평균용출율이 50% 이하인 경우를 말한다. 단, 표준제제와 시험제제의 평균 용출 lag time(약물 5%가 용출할 때 까지 걸리는 시간)의 차이가 10분 이내이면서, 두 제제 모두 용출 lag time이후 15분 이내에 평균 85% 이상 용출되는 경우에는 두 제제간 용출율의 현저한 차이가 없는 것으로 본다. ② 두 제제 모두 규정된 시험시간내에 평균 용출율이 80%에 미치지 못하고, 규정된 시험시간의 최종 시간에 있어서 용출이 늦은 쪽 제제의 평균 용출율이 용출이 빠른 쪽 제제의 평균 용출율의 60% 이하에 머무는 경우를 말한다. 단, 표준제제와 시험제제 모두 규정된 시험시간내에 평균 20%도 용출되지 않을 경우에는, 적절한 비교를 할 수 없기 때문에, 두 제제의 용출을 간에 현저한 차는 없다고 간주한다.

약효 또는 부작용이 강하다는 등의 이유 때문에 건강인을 사용한 시험이 바람직하지 않은 경우에는 그 의약품을 적용할 환자를 써서 시험을 한다. 유전적 다형(多形, polymorphism) 때문에 약물의 clearance가 피험자간에 크게 다를 경우에는 clearance가 큰 피험자를 선택하여 시험한다.

시험 전후 및 시험 중에는 피험자의 건강 상태에 주의를 기울이고, 그 관찰 결과를 기록하여야 한다. 특히 유해한 현상이 나타나는가에 유의하여야 한다.

4) 투여조건(Drug administration)

a. 투여량(Dose) - 원칙적으로 1투여단위 또는 임상 상용량을 투여한다. 검출한계가 높다는 등의 이유로 분석상 문제가 있는 경우에는 원칙적으로 규정되어 있는 용법용량의 상한을 넘지 않는 범위에서 다량을 투여할 수 있다.

b. 투여법 - 원칙적으로 단회투여시험을 한다. 다만 반복투여되는 의약품은 다회투여하여 시험할 수도 있다.

(1) 단회투여시험(Single dose studies) - 원칙적으로 10시간 이상 절식시키고, 피험제제를 100 - 200 ml 사이의 일정량의 물(보통 150 ml)과 함께 투여한다. 투여 후 4시간까지는 절식한다. 다만 용법에 식후투여하도록 명시되어 있고, 절식 시에는 bioavailability가 현저히 낮아지는 경우, 또는 중독한 유해 현상이 나타나는 빈도가 높아지는 경우에는 식후 투여하여 시험한다. 식후투여에서는 저지방식(700 Kcal 이하이며 총 에너지중 지질의 에너지가 차지하는 비율이 20% 이하)을 20분 이내에 하고, 용법에 정해진 시간에 제제를 투여한다. 용법에 복용시간이 정해져 있지 않은 경우에는 식후 30분에 제제를 투여한다.

(2) 다회투여시험(Multiple dose studies) - Bioavailability를 구하기 위한 경우에는 원칙적으로 단회투여시험과 마찬가지로 절식후 투여한다. Bioavailability를 구하기 전회까지는 원칙적으로 등간격으로 제제를 투여하되, 식후투여 한 후

bioavailability를 구하는 경우를 제외하고는 반복적으로 식간투여(식사와 투여의 간격을 2시간 이상되게 벌린다) 한다.

5) 측정(Measurement of drug substances)

a. 채취체액 : 원칙적으로 혈액을 채취한다. 요를 시료로 할 수도 있다.

b. 채취횟수 및 시간 : 채취 체액으로써 혈액을 사용하는 경우에는 C_{max} 나 AUC 등을 평가하는데 충분한 횟수의 체액을 채취하여야 한다. 투여직전에 1점, C_{max} 에 도달하기 전에 1점, C_{max} 부근에서 2점, 소실과정에서 3점, 제 7점 이상의 체액을 채취하여야 한다. 체액의 채취는 원칙적으로 AUC_t가 AUC_∞의 80% 이상이 되는 시점까지 하여야 한다 (t_{max} 로부터 소실반감기의 3배 이상의 시간에 이르는 시간에 상당한다). 미변화체 또는 활성대사물의 소실반감기가 매우 긴 경우에는 적어도 72시간까지 체액을 채취하여야 한다.

체액으로써 요를 택하는 경우에는 혈액을 사용하는 경우에 따른다. Deconvolution을 하여 F를 평가하는 경우에는 것처럼 오랜 시간에 걸친 체액 채취가 반드시 필요한 것은 아니나 흡수가 끝날 때까지는 체액을 채취할 필요가 있다.

c. 측정성분 : 원칙적으로 미변화체를 측정한다. 합리적인 이유가 있는 경우에는 주된 활성 대사물을 측정하여도 된다. 원칙적으로 입체이성체를 분리정량할 필요는 없다. 다만, 주된 약리활성의 강도가 다른 입체이성체가 존재하고, 문헌등에서 흡수속도에 따라 입체선택적인흡수나 소실이 일어남을 시사하고 있을 경우, 주된 약리활성이 강한 이성체를 측정한다.

d. 분석법 : 특이성(specificity), 진도(眞度, accuracy), 정도(精度, precision), 직선성(linearity), 정량한계(quantitation limit), 시료중 측정대상물질의 안정성 등에 대하여 충분히 validation 된 분석법을 사용하여야 한다.

6) 휴약기간(Washout periods) - 보통 미변화체 또는 활성대사물의 소실반감기의 5배 이상의 휴약기간을 둔다.

2. 평가법(Assessment of bioequivalence)

1) 생물학적 동등성의 허용범위 (Bioequivalent range)

AUC 및 C_{max} 가 대수 정규분포하는 경우, 시험제제와 대조제제의 파라미터의 모평균의 비로 나타낼 때, 0.8~1.25이다. AUC 및 C_{max} 가 정규분포하는 경우에는, 시험제제와 대조제제의 파라미터의 모평균의 차를 표준제제의 모평균에 대한 비로서 나타낼 경우, -0.2~+0.2이다. 작용이 부드러운 약물은 C_{max} 에 대해서는 이보다 넓은 범위를 생물학적 동등의 허용 범위로 할 수도 있다. t_{max} 등 상기한 이외의 파라미터를 써서 생물학적 동등성을 평가할 경우에는 약물마다 그 허용범위를 정한다.

2) 파라미터(Parameters to be assessed)

혈액을 채취체액으로 하는 경우에는, 단회투여 시험에서는

AUC_t 및 C_{max}를 생물학적 동등성 판정의 파라미터로 삼는다. 다회투여시험에서는 AUC_t 및 C_{max}를 생물학적 동등성 판정의 파라미터로 삼는다. C_{max}는 실측치를 사용하고, AUC는 사다리꼴 공식으로 계산한 값을 사용한다. Deconvolution으로 F를 산출할 수 있는 경우에는 AUC 대신에 F를 사용할 수 있다. AUC_∞, t_{max}, MRT, K_{el} 등은 참고 파라미터로 한다. 다회투여에 있어서는 C_t도 참고 파라미터로 한다. 요를 채취하는 경우에는 Ae_t, Ae_∞, U_{max} 및 U_t를 AUC_t, AUC_∞, C_{max} 및 C_t에 대신하는 파라미터로 사용한다.

3) 대수변환(Logarithmic transformation)

원칙적으로 t_{max}를 제외한 모든 파라미터는 대수변환한 후 해석한다.

4) 통계학적 수법(Statistical analysis)

90% 신뢰구간(비대칭, 최단구간)에서 생물학적 동등성을 평가한다. 이 대신, 유의수준 5%의 2개의 편측검정(two one-sided t tests)으로 평가해도 된다. 합리적인 이유가 있으면 기타 적당한 방법을 사용하여도 좋다. 피험자수 추가시험(add-on subjects study)을 실시한 경우에는 두 시험 데이터를 합쳐(pooled) 통계적으로 해석하되, 시험(study)을 변동원인(source of variation)의 하나로 보고 해석하여야 한다. 다만, 두 시험이 제제, 실험계획, 분석법, 피험자의 특성 등의 면에서 큰 차이가 없을 경우에 한한다.

5) 동등성의 판정(Acceptance criteria)

시험제제와 표준제제의 생물학적 동등성 판정에 사용되는 파라미터의 대수치의 평균치의 차이의 90% 신뢰구간이 log(0.8)~log(1.25)의 범위내에 있을 경우, 시험제제와 대조제제는 생물학적으로 동등하다고 판정한다. 그러나 이 기준에 적합하지 않은 경우라도, 상기한 차이가 log(0.90)~log(1.11)의 범위내에 있으면서 제3장 A, 제V항의 용출시험에서 규정한 모든 시험조건에서 동일한 용출속도를 보인다고 판정된 경우에는, 시험제제는 표준제제와 생물학적으로 동등하다고 판정한다. 단, 이 규정이 적용되는 것은 이 시험에서 총 피험자 수가 20명(1군 10명) 이상이거나, 이 시험과 추가시험을 합쳐 총 피험자 수가 30 명이상이란 경우에 한한다. 그러나 제3장 A, 제 V항의 용출시험에 규정된 조건에서 규정된 시험시간내에 용출율이 85% 이상에 도달하지 못하는 제제에 대해서는 이 판정 기준을 적용할 수 없다.

참고 파라미터에 대해서도 통계학적 평가를 해서 참조해야 한다. 대조제제와 시험제제간에 이들 파라미터 간에 유의성있는 차이가 검출된 경우에는 이 차이가 치료동등성에는 영향을 미치지 않는다는 것을 설명해야 한다.

III. 약력학적 시험(Pharmacodynamic studies)

이 시험은 사람에게 있어서의 약리효과를 지표로 삼아 동등성을 증명하는 시험이다. 혈중이나⁴⁴요중의 미변화체 또는 활성대사물을 정량하기 곤란한 의약품 및 bioavailability를 측정하는 것이 치료효과의 지표가 되지 못하는 의약품에 대하여 적용된다. 이 시험에서는 약리효과의 시간적 추이를 비교하는 것이 바람직하다. 제산제, 소화효소제에 대해서는 적당한 *in vitro* 효력시험을 채택해도 좋다. 이 시험에서 동등성의 허용범위는 의약품의 약효를 고려하여 개별적으로 정하여야 한다.

IV. 임상시험(Clinical studies)

이 시험은 임상효과를 지표로 삼아 동등성을 증명하는 시험이다. 생물학적 동등성 및 약력학적 시험이 곤란하거나 적절하지 않은 경우에 적용한다. 본시험의 동등성 허용 범위는 의약품의 약효의 특성을 고려하여 개별적으로 정하여야 한다.

V. 용출시험(Dissolution tests)

적당한 방법으로 validation이 되어 있는 용출시험법과 분석법을 써서 시험한다.

1. 시험횟수(Number of units)

용출시험의 1조건에서 각 제제당 12 또는 그 이상의 unit에 대해 시험한다.

2. 시험시간

pH 1.2에서는 2시간, 기타 시험액에서는 6시간 동안 측정한다. 단, 표준제제의 평균용출율이 85%를 넘는 시점에서 시험을 종료하여도 좋다.

3. 시험조건(표 1)

장치 - Paddle 법

시험액의 양 - 원칙적으로 900 ml

시험액의 온도 - 37±0.5°C

시험액 - pH 1.2로는 JP 13의 붕해시험의 제1액을, pH 6.8로는 동 제2액을, 기타 pH로는 McIlvaine 완충액(0.05 mol/L 인산1수소나트륨과 0.025 mol/L 구연산을 사용하여 pH를 조정한다)을 사용한다. McIlvaine 완충액 중에서 6시간동안의 표준제제로부터의 평균 용출율이 85%에 미달하는 경우에는 다른 적당한 완충액을 사용하여 시험하여도 좋다.

4. 용출거동의 동등성의 판정(Acceptance criteria of equivalence of dissolution profiles)

시험제제로부터의 평균용출율을 표준제제로부터의 평균용출율과 비교한다. 모든 용출시험 조건에 대하여 이하의 기준 중 어느 하나에 적합할 경우, 두 제제로부터의 용출은 동등한 것으로 한다. 다만 이 시험에 의한 동등성의 판정은 생

표 1- 용출시험의 시험 조건

1) 산성 약물을 함유한 제제

회전수 (rpm)	pH
50	(1) 1.2
	(2) 5.5 - 6.5 ^{a)}
	(3) 6.8 - 7.5 ^{a)}
	(4) 물
100	* (1), (2), (3) 중 하나를 선택 ^{a)}

^{a)}표준제제에 대해 실험할 때, 규정된 시간(6시간 이내)에 85% 이상의 용출을 보이는 시험액중에서 가장 느린 용출을 보이는 시험액을 선택하여야 한다. 어떤 시험액을 사용하여도 표준제제로부터의 용출이 6시간내에 85%에 이르지 못하는 경우에는 가장 빠른 용출을 보이는 시험액을 사용하여야 한다.

*일본어판에는 (1) (2) (3)으로 되어 있으나, 영문번역판에는 (2) (3) (4) 로 되어 있음. 추후 확인이 요구됨.

2) 중성 또는 염기성 약물을 함유한 제제와 코팅 제제

회전수 (rpm)	pH
50	(1) 1.2
	(2) 3.0 - 5.0 ^{a)}
	(3) 6.8
	(5) 물
100	(1) (2) (3) 중 하나 ^{a)}

^{a)}표준제제에 대해 실험할 때, 규정된 시간 (6시간 이내)에 85% 이상의 용출을 보이는 시험액중에서 가장 느린 용출을 보이는 시험액을 선택하여야 한다. 어떤 시험액을 사용하여도 표준제제로부터의 용출이 6시간내에 85%에 이르지 못하는 경우에는 가장 빠른 용출을 보이는 시험액을 사용하여야 한다.

*일본어판에는 (1) (2) (3)으로 되어 있으나, 영문번역판에는 (2) (3) (4) 로 되어 있음. 추후 확인이 요구됨.

3) 난용성 약물을 함유한 제제

회전수 (rpm)	pH 및 계면활성제 첨가 여부
50	(1) 1.2
	(2) 4.0
	(3) 6.8
	(4) 물
	(5) 1.2 + polysorbate 80 ^{a)}
	(6) 4.0 + polysorbate 80 ^{a)}
	(7) 6.8 + polysorbate 80 ^{a)}
	(8) 물 + polysorbate 80 ^{a)}
100	(5) (6) (7) 중 하나 ^{b)} + polysorbate 80 ^{c)}

난용성 약물을 함유한 제제란, 50 rpm에서 상기 1) 또는 2) 에서 규정한 시험액을 써서 용출을 시험할 때, 계면활성제를 첨가하지 않고는 표준제제의 6시간동안의 평균용출율이 85%에 미달하는 경우의 제제를 말한다.

^{a)}polysorbate 80 농도는 0.01, 0.1, 0.5 또는 1.0%(w/v) 중에서 선택한다. 상기 (5) (6) (7) 시험액중 적어도 두 시험액에서 평균 85% 이상의 용출을 나타내는 최소농도를 알아내어, (5) (6) (7) 시험액에 polysorbate 80이 그 농도가 되게끔 첨가한다. 어떤 시험액을 사용하여도 표준제제의 6시간 동안의 평균 용출율이 85%에 못 미치는 경

표 1-Continued

우에는 가장 빠른 용출을 나타내는 polysorbate 80 농도를 선택하여야 한다.

^{b)}6시간 동안의 표준제제로 부터의 평균 용출율이 85%에 도달하는 조건중 용출이 느린 시험액을 사용한다. 어떤 시험액을 쓰건 표준제제의 6시간 용출율이 85%에 미달하는 경우에는 가장 빠른 용출을 보여주는 시험액을 선택한다.

^{c)}50 rpm에서와 같은 농도임.

* (8)번 시험액은 영어 번역판에는 있으나 일어 본문에는 없으므로 추후 확인이 필요함.

4) 장용성 제제

회전수 (rpm)	pH
50	(1) 1.2
	(2) 6.0
	(3) 6.8
100	(2)

난용성 약물을 함유하는 장용성제제에 대해서는 50 rpm에서는 시험액 (2)와 (3), 100 rpm에서는 시험액 (2)에 polysorbate 80을 첨가한 시험도 하여야 한다. 시험액 중 polysorbate 80 농도는 3) 난용성 약물을 함유한 제제의 항에 따른다.

물학적으로 동등하다는 것을 의미하는 것은 아니다.

1) 표준제제로부터의 평균용출율이 규정된 시험시간 내에 85%에 도달하는 경우.

a. 표준제제로부터의 용출에 명확한 lag가 보이지 않는 경우.

(1) 표준제제로부터의 평균 용출율이 15분 이내에 85%에 도달한다. 시험제제로부터의 평균용출율도 15분 이내에 85%에 도달한다. 또는 표준제제의 평균 용출율이 85% 부근인 적당한 시점에서, 시험제제로부터의 평균용출율이 표준제제로부터의 평균용출율 $\pm 15\%$ 의 범위내에 있다.

(2) 표준제제로부터의 평균 용출율이 15분-30분 사이에 85%에 도달하는 경우: 표준제제의 평균용출율이 60%, 85% 부근인 2시점에서 시험제제로부터의 평균용출율이 표준제제로부터의 평균 용출율 $\pm 15\%$ 의 범위내에 있다.

(3) 기타 경우 : 표준제제로부터의 평균용출율이 40%, 85% 부근인 2시점에서 시험제제로부터의 평균용출율이 표준제제로부터의 평균용출율 $\pm 15\%$ 의 범위내에 있다.

b. 표준제제로부터의 용출에 lag가 보이는 경우

(1) lag time 후 15분 이내에 표준제제로부터의 평균 용출율이 85% 이상에 이르는 경우: 평균 용출 lag시간의 차이가 10분 이내이거나, 용출 lag time 이후 시험제제로부터의 평균 용출율도 15분 이내에 85% 도달한다. 또는 표준제제로부터의 평균용출율이 85% 부근인 적당한 시점에서 시험제제로부터의 평균용출율이 표준제제로부터의 평균 용출율 $\pm 15\%$ 의 범위내에 있다.

(2) Lag time 이후 15분, 30분에서 표준제제로부터의 평

균용출율이 85% 이상에 이르는 경우 : 평균 용출 lag time 의 차이가 10분 이내이면서, 표준제제의 평균용출율이 60%, 85% 부근인 적당한 2 시점에서 시험제제로부터의 평균 용출율이 표준제제로부터의 평균 용출율 $\pm 15\%$ 의 범위내에 있다.

(3) 기타의 경우 : 표준제제로부터의 평균 용출율이 40%, 85% 부근인 적당한 2 시점에서 시험제제로부터의 평균용출율이 표준제제로부터의 평균 용출율 $\pm 15\%$ 의 범위내에 있다.

*lag time : 용출에 delay가 있는 경우, 일반적으로 5%의 약물이 용출할 때까지의 시간을 말한다.

2) 표준제제로부터의 평균용출율이 규정된 시험시간내에 85%에 미달하는 경우

표준제제로부터의 평균용출율이 6시간때의 용출율의 약 1/2에 도달한 시점, 또는 규정된 시간(6 시간)에서 시험제제로부터의 평균용출율이 표준제제로부터의 평균 용출율 $\pm A\%$ 범위내에 있다. (A는 용출율이 50% 이상일 경우에는 15, 50% 미만일 경우에는 8로 한다).

VI. 생물학적 동등성 시험결과와 기재사항

1. 시료

- 1) 대조제제의 brand 명 및 lot No. 시험제제의 Code No 또는 이름, lot No, lot size
- 2) 제형의 종류
- 3) 유효성분명
- 4) 표시량
- 5) 시험 또는 표준제제의 함량 또는 역가의 측정치와 측정방법
- 6) 약물의 용해도[용출시험에 사용된 각 pH (물 포함)에서의 용해도]
- 7) 난용성 약물을 함유한 의약품의 경우, 원약의 입자경 또는 비표면적 및 이들의 측정 방법.
- 8) 결정다형이 있는 경우, 다형의 종류와 용해성
- 9) 기타 특기사항 (예컨대 pKa, 물리화학적 안정성 등)

2. 시험결과

- 1) 요지
- 2) 용출시험:
 - a. 시험조건에 대한 일람표: 장치, 교반속도, 시험액의 종류와 양
 - b. 분석법: 방법 및 validation 데이터
 - c. 용출시험에 대한 validation 데이터
 - d. 결과
- (1) 표준제제를 선택하기 위한 예비 시험의 결과
- ① 각 시험조건 하에서 각 제제의 용출율, 각 lot의 평균

치와 표준편차에 관한 표.

② 각 시험조건에 있어서 각 lot의 평균용출곡선을 비교한 그래프

- (2) 시험액을 선택하기 위한 시험의 결과
- (3) 표준제제와 시험제제의 비교 결과

① 각 시험 조건 하에서 각 제제의 용출율, 시험제제 및 표준제제의 평균치와 표준편차에 관한 표.

② 각 시험 조건에 있어서 시험제제 및 표준제제의 평균 용출곡선을 비교한 그래프.

3) 생물학적 동등성 시험

다음 항목에 대하여 기술하여야 한다. 예비 시험에 대해서는 생물학적 동등성 시험의 시험법을 설정하는데 필요했던 항목을 기술하여야 한다.

a. 시험조건

(1) 피험자 : 나이, 성, 체중, 기타 임상검사 등 및 기타 특기할 만한 사항이 있으면 기재한다. 위액산도를 측정할 데이터가 있으면 기재한다.

(2) 투여조건 : 절식시간, 투여시 물의 양, 복용후의 식사시간, 식후 투여의 경우는 식사의 메뉴와 내용(단백, 지질, 탄수화물, 칼로리 등) 및 식사 후 투여할 때까지의 시간을 기재한다.

(3) 분석법 : procedure 및 validation data

b. 결과

(1) 각 피험자에 대한 데이터

① 표 : 시험 및 표준제제의 각 sampling 시점에서의 혈중농도, C_{max} , C_t , AUC_t , AUC_{∞} , K_{el} , t_{max} , MRT 및 K_{el} 을 구하였을 때의 time point와 상관계수(모두 미변환 데이터를 표시한다). 각 피험자에 있어서 C_{max} 와 AUC_t 에 대하여서는 시험제제와 표준제제의 비도 기재한다.

② 그림 : 각 피험자에 있어서 두 제제의 혈중 농도 추이를 비교한 그림(원칙적으로 보통 눈금 그래프로 그린다).

(2) 평균치 및 표준편차

① 표 : 각 sampling time 에서 시험제제 및 표준제제의 혈중농도, C_{max} , C_t , AUC_t , AUC_{∞} , K_{el} , t_{max} , MRT 에 대한 평균 및 표준편차(모두 미변환 데이터를 표시한다). 시험제제의 평균 C_{max} 및 AUC_t 와, 표준제제의 평균 C_{max} 및 AUC_t 간의 비도 기재한다.

② 그림 : 표준제제 및 시험제제의 평균 혈중농도 추이를 비교한 그림(원칙적으로 보통 눈금 그래프로 그린다).

(3) 통계해석 및 동등성 평가

C_{max} , C_t , AUC_t , AUC_{∞} , K_{el} , t_{max} , MRT 등에 대하여 필요에 따라 대수변환 또는 미변환 데이터에 대한 분산분석표(ANOVA)를 기재한다. C_{max} , AUC_t 및 AUC_{∞} 에 대

하여서는 통계해석한 결과를 기재한다. 기타 파라미터에 대해서는 표준제제와 시험제제의 평균치가 같다고 가정한 귀무가설(歸無假說, null-hypotheses)에 따라 검정한 결과를 기재한다.

(4) 약물동태학적 파라미터에 대한 해석 정보

Deconvolution을 이용한 경우에는 계산에 사용한 프로그램 이름, algorithm, 약물동태학적 모델 및 그 모델의 적합성을 나타내는 정보등을 기재한다.

(5) 기타

탈락자에 대한 정보 (데이터, 이유), 피험자에 대한 관찰 기록

4) 약력학적 시험

생물학적 동등성 시험에 준한다.

5) 임상시험

생물학적 동등성 시험에 준한다.

B. 경구서방성 제제

I. 표준제제와 시험제제

1. 표준제제

원칙적으로 선발 의약품의 3 lot에 대해서 제3장, B. 제 I 항에 따라 용출시험(단, 50 rpm, 회전 paddle 법만, 또 시험 횟수는 6 unit 이상)으로 예비시험을 하여, lot 간 용출성의 차이가 가장 큰 조건하에서 시험하여, 중간의 용출성을 보이는 lot의 제제를 표준제제로 삼는다.

2. 시험제제

후발 의약품은 그 형상, 비중, 방출기구 면에서 선발의약품의 그것과 그다지 다르지 않아야 한다. 후발 의약품의 lot size, 함량 또는 역가는 경구 통상제제 및 장용성 제제의 항에 따른다.

시험제제의 용출성은 표준제제의 용출성과 유사하지 않으면 안된다. 용출성의 유사 여부는 다음 표 2의 조건에서 경구통상 제제 및 장용성 제제 항에 따라 시험하여 판정한다. 회전 바스켓법이나 봉해시험장치법 중에서 하나를 골라 시험하되 선택한 이유를 밝혀야 한다. 시험시간은 통상 pH 1.2 액에서는 2시간, 기타 시험액에서는 적어도 24시간 시험한다. 다만 표준제제의 평균용출율이 85%를 넘는 시점에서 시험을 종료하여도 좋다.

표 2의 모든 용출시험 조건에서 표준제제의 평균용출율이 30, 50, 80% 부근인 적당한 3 시점에서, 시험제제의 평균용출율이 표준제제의 평균용출율 ±15% 범위에 들 경우, 두 제제의 용출특성은 유사하다고 판정한다. 다만 규정된 시간내의 표준제제의 평균용출율이 80%에 미달할 경우에는 최종

표 2- 경구서방성 제제의 용출시험 조건

장치	회전수 (rpm)	pH	기타
Paddle	50	(1) 1.2	
		(2) 3.0 - 5.0 ^{a)}	
		(3) 6.8 - 7.5 ^{a)}	
		(4) 물	
		(3) + polysorbate 80을 1.0% (w/v)첨가	
	100	(3)	
	200	(3)	
회전 바스켓	100	(3)	
	200	(3)	
봉해시험	30 ^{b)}	(3)	디스크 없는 조건
	30 ^{b)}	(3)	디스크 있는 조건

^{a)} 24시간에서 표준제제의 평균용출율이 85 % 이상 용출하는 조건에서 용출이 느린 시험액을 선택한다. 어떤 시험액에 있어서도 표준제제가 24시간까지 평균 85% 용출하지 않는 경우에는 가장 용출이 빠른 액을 선택한다.

^{b)} Stroke/min

시점에서의 평균용출율도 비교하여야 한다.

II. 생물학적 동등성 시험

1. 시험법

절식 및 식후의 단회투여법으로 시험한다. 식후 투여 시험에서는 고지방식(900 Kcal 이상, 단 총에너지 중 지질 에너지의 점유 비율이 35% 이상)을 20분 이내에 섭취시키고, 식후 10분 이내에 제제를 투여한다. 절식투여하면 증독한 유효 현상이 나타나는 빈도가 높아지는 경우에는 절식투여 대신에 경구통상제제 및 장용성 제제에 대하여 저지방식을 섭취시키고 하는 시험법에 따라 시험한다. 기타 다른 조건은 경구 통상제제 및 장용성 제제의 시험법에 따른다.

2. 평가법

1) 생물학적 동등성의 허용 범위, 파라미터, 대수변환 및 통계학적 수법 - 경구통상제제 및 장용성 제제와 같다.

2) 동등성의 판정 - 시험제제와 표준제제의 생물학적 동등성을 판정하기 위해 선택된, 파라미터의 대수치의 평균치의 차이의 90% 신뢰구간이 log(0.8)과 log(1.25)의 범위에 있을 경우, 시험제제와 표준제제는 생물학적으로 동등하다고 판정한다.

이 기준에 적합하지 않은 경우에도, 상기한 차이가 log(0.90)과 log(1.11) 범위내에 있으면서, 제3장 B, 제1항에 따른 용출시험에서 규정한 모든 조건에서, 표준제제의 평균용출율이 30%, 50% 및 80% 부근인 적당한 3시점에서 시험제제의 평균용출율이 표준제제의 평균용출율 ±10% 범위내

에 있을 경우에는 생물학적으로 동등하다고 판정한다. 다만 이 규정은 이 시험에 참여한 피험자 총수가 20명 (1군 10명) 이상이거나, 이 시험과 추가시험에 참여한 총 피험자수가 30명 이상이었을 경우에만 적용할 수 있다.

참고 파라미터의 평가에 대해서는 경구 통상제제 및 장용성 제제의 항에 따른다.

III. 약력학적 시험 및 임상시험

생물학적 동등성 시험을 하기 곤란한 경우에는 약력학적 시험이나 임상시험으로 동등성을 평가한다. 시험은 경구 통상제제 및 장용성 제제에 준하여 행한다.

IV. 생물학적 동등성 시험결과의 기재 사항

비중, 형상, 방출기구가 선발의약품과 현저하게 다르지 않음을 나타내는 기술을 해야 한다. 기타는 경구 통상제제 및 장용성 제제에 준한다.

C. 비경구제제

I. 표준제제와 시험제제

선발 의약품의 3 lot에 대하여, 제제의 특성에 따라 적당한 방출시험 또는 이를 대신할 수 있는 물리화학적 시험을 하여, 중간 특성을 나타낸 lot의 제제를 표준제제로 한다. 시험제제의 lot size, 유효성분의 함량 및 역가는 경구제제에 준한다.

II. 생물학적 동등성 시험

경구 통상제제 및 장용성 제제 또는 경구 서방성 제제의 항에 준한다. 다만, 방출시험이나 기타 물리화학적 시험의 결과는 생물학적 동등성의 판정에 이용하지 않는다.

III. 약력학적 시험 및 임상시험

경구제제에 준하여 시험한다. 일부 약리 작용이 경미한 국소(피부 등) 적용 제제로서, 사람에게 있어서 동등성을 입증하기 곤란한 경우에 한하여, 동물을 사용하여 약력학적 시험을 할 수 있다. 약력학적 시험을 할 경우, 약리효과의 시간적 추이를 비교하는 것이 바람직하다. 외용 살균제의 경우에는 적당한 *in vitro* 효력시험을 사용할 수 있다.

IV. 방출시험 또는 물리화학적 시험

제제의 특성에 따라 적당한 방출시험 또는 이를 대신할 수 있는 물리화학적 시험을 하고 그 결과를 비교하여야 한다.

V. 생물학적 동등성 시험 결과의 기재 사항

경구통상제제 및 장용성 제제 또는 경구 서방성 제제의 항에 따른다.

VI. 동등성 시험이 면제되는 제제

사용시에 수용액인 정맥주사용 제제.

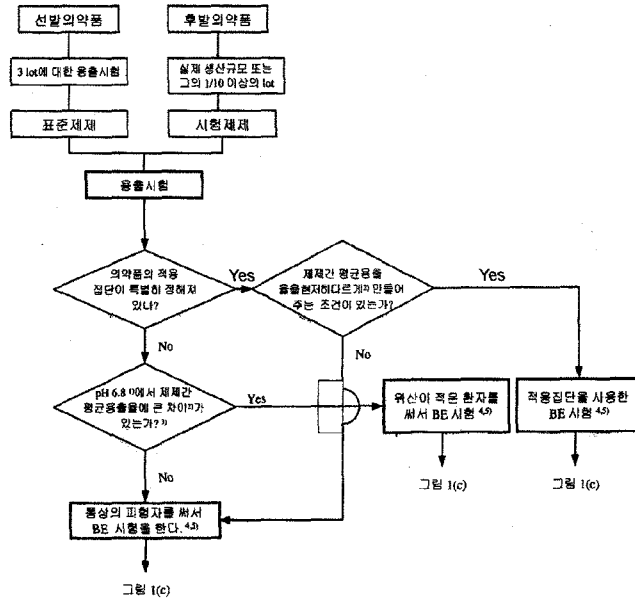
결 론

이상에서 후발 의약품의 생물학적 동등성을 확보하기 위하여 일본에서 시행하고 있는 시험의 가이드 라인을 소개하였다. 이 원고 중에서 사용하고 있는 각종 약어의 의미를 표 3에 정리하였고, 또 시험의 흐름을 한 눈에 알아 볼 수 있도록 그림 1에 생물학적 동등성 시험의 시행 순서를, 그림 2에 용출거동의 동등성 판정 방법을 정리하였다.

이상으로부터 일본의 생물학적 동등성 시험의 내용이 우리의 기준(생물학적 동등성 시험 기준, 식약청 고시 제 98-86호, 98.8.26)과 상당 부분 차이를 알 수 있다. 원래 우리나라의 기준이 일본의 기준을 대폭 참조하여 제정되었다는 점을 고려하면, 그 이후 일본측의 변화 추이에 게으르지 않았는가 하는 반성을 하게 된다. 일본의 신 가이드라인을 보면 여러 가지 면에서 면밀한 검토를 해 놓았다는 것을 느끼게 된다. 대조제제(표준제제)를 어떻게 선정할 것인가 하는 문제에서부터, 경구통상제제 및 장용성 제제 그리고 경구서

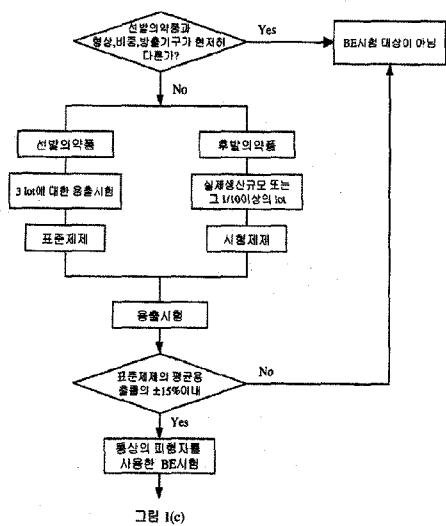
표 3- 파라미터의 약자 일람표

약어	의미
Ae_t	최종 sampling 시간 t까지의 누적 요증 배설량
Ae_∞	무한대 시간까지의 누적 요증 배설량
Ae_τ	정상상태에 도달한 후의 투여간격 (τ) 내의 누적 요증 배설량
AUC	혈중농도 - 시간 곡선하 면적
AUC_t	최종 sampling 시간까지의 AUC
AUC_τ	정상상태에 도달한 후의 투여간격 (τ) 내의 AUC
AUC_∞	무한대 시간까지의 AUC
C_{max}	최고혈중농도
C_τ	정상상태에 있어서 투여후 τ 시간까지에서의 혈중농도
F	기준제제 (수용액 또는 정맥내 주사) 의 bioavailability 에 대한 피험제제의 bioavailability 의 비율
K_{el}	소실속도정수
MRT	평균체류시간
T_{max}	최고혈중농도 도달 시간 또는 최고 요증배설속도 도달 시간
U_{max}	최대요증배설속도
U_τ	정상상태에 있어서 투여후 τ 시간에서의 요증배설속도

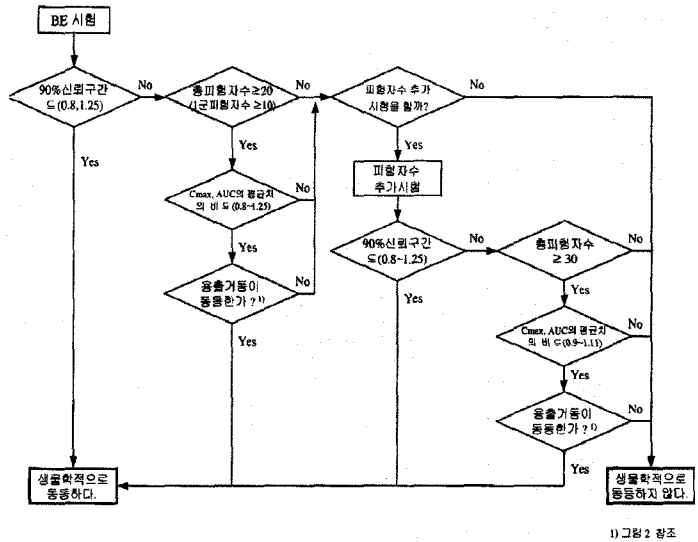


- 1) 용가성 약물의 경우에는 pH 3.0-6.8
- 2) 원자한 차이로, 용출이 느린 쪽 제제의 평균 용출률이 80%에 도달한 시점에서 다른 쪽 제제의 평균 용출률은 50%에도 도달하지 못한 경우, 또는 어떤 제제도 규정된 시험시간내의 평균 용출률이 80%에 도달하지 못하고, 정해진 시험시간의 최종시간에서 용출이 느린 쪽 제제의 평균 용출률이 용출이 빠른 쪽 제제의 평균 용출률의 60%이하인 경우를 말한다. 단, 제제간 평균용출 lag time의 차이가 10분이내이고, 두 제제 모두 용출 lag time 이후 15분내에 평균 85%이상 용출하는 경우에는 제제간의 용출률에 현저한 차이가 없는 것으로 본다. 또 두 제제 모두 규정된 시험시간내에 평균 20%이상 용출을 보이지 않는 경우에는 적절한 비교를 할 수 없으므로, 제제간의 용출률에 차이가 없는 것으로 간주한다.
- 3) 작용성 제제의 경우에는 No를 먹는다.
- 4) 건강인을 사용한 시험이 바람직하지 않은 경우에는 환자를 써서 시험한다.
- 5) 유전적 차이가 있는 경우에는 clearance가 큰 피험자를 써서 시험한다.

(a) 경구통상제제 및 작용성제제의 용출시험과 생물학적 동등성 시험



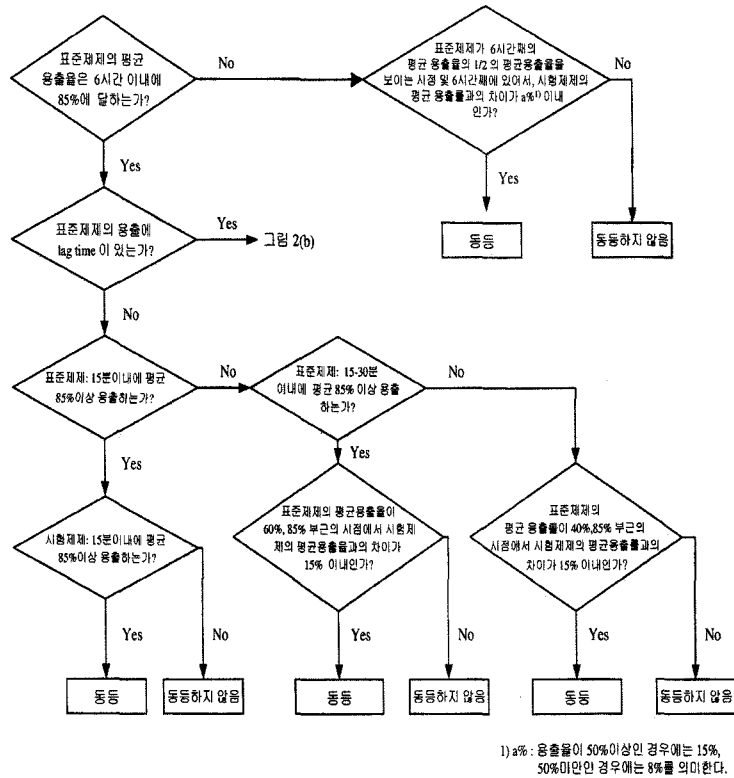
(b) 경구서방성제제의 용출시험과 생물학적 동등성 시험



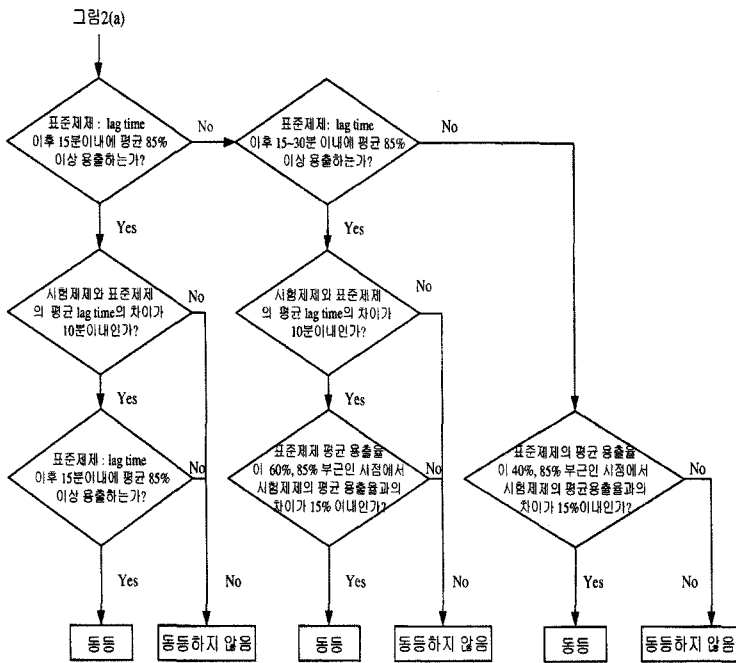
(c) 생물학적 동등성의 판정

1) 그림 2 참조

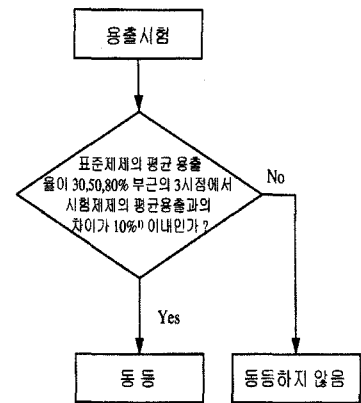
그림 1-생물학적 동등성 시험의 시행순서



(a) 경구통상제제 및 장용성 제제



(b) 경구통상제제 및 장용성 제제



1) 본문중에서는 15%로 되어 있음, 추후 확인 요구됨(역자 주)

(c) 서방성 제제

그림 2-용출거동의 동등성 판정

방성 제제에 대한 생물학적 동등성 시험 방법을 구분하여 놓았다. 또한 일정 수의 피험자를 써서 시험한 결과 검출력이 부족할 경우 피험자 수 추가시험은 어떻게 할 것인가? 등을 명시하여 놓았고, 다회투여 시험(multiple dose study)을 허용하고 있으며, 생체이용률 파라미터를 해석함에 앞서 이들을 log변환하도록 규정하고 있다. 이는 미국과 유럽의 생물학적 동등성 기준과 흐름을 같이 하는 것으로 우리나라도 이에 발 맞추는 방향으로의 기준 개정을 검토할 필요가 있다고 생각된다.

신 가이드라인에서 특기할만한 것은 표준제제와 시험제제의 용출거동이 동등한가 여부를 어떻게 시험하고 판정할 것인가를 상세히 규정해 놓았다는 점이다. 예컨대 경구통상제제 및 장용성 제제(그림 2a, 2b) 또는 서방성 제제(그림 2c)에 대하여, 표준제제나 시험제제의 용출 특성(용출속도, lag time 존재 여부 등)에 따라 제제를 몇 개의 카테고리 나누어 그 때마다의 시험조건과 동등성 여부 판정 방법을 규정하고 있다. 용출거동의 동등성 여부를 결정 짓는 방법에서 미국 FDA에서 사용하고 있는 similarity factor를 채택하지 않았다는 점도 특기할 만하다. 지금 우리나라는 내년 7월 1일 실시될 의약품법을 앞두고, 비교용출 시험과 생물학적 동등성 시험 자료를 근거로 각종 제제들의 대체조제 허용 여부를 결정짓도록 하고 있다.

대부분의 의약품은 다양한 조건에서 실시된 용출거동이 모두 동일 하다면 생물학적 동등성이 확보된다는 것이 전문가들의 일반적인 인식이다. 이러한 인식에 근거하여 경과조치로써 용출거동의 동등성이 입증되면 의약사간의 협의를 거쳐 당분간 대체조제를 허용하기로 결정한 것으로 이해한다. 그러나 비교용출 시험으로 생물학적 동등성 시험을 대체하는 것인 만큼, 비교용출시험만큼은 정확한 기준에 따라 시행되고 판정되어야 할 것이다. 따라서 정부는 표준제제(대조제제)의 선정, 용출시험 방법, 용출거동의 판정법에 대한 일정한 기준에 따라 비교용출시험을 할 수 있도록 정확한 가이드라인을 작성하여 대체조제를 허용받으려 하는 기업에게 제시하여야 할 것이다. 끝으로 이 자료의 원본 또는 기타 자료를 검색하고자 하는 분은 인터넷의 <http://www.nihs.go.jp>에 들어가 [drug/DrugDiv-J.html](#)을 선택하기 바란다. 또한 미국 식약청의 자료를 보고자 할 경우에는 <http://www.fda.gov>로 들어가 보기 바란다.

감사의 글

이 연구에 관한 서울대학교 약학대학부속 종합약학연구소의 지원에 감사드린다.