

## 서방성 제제의 생물학적동등성시험을 위한 가이드라인

서현옥 · 김소희 · 안미령 · 안충열 · 박혜진 · 오은경 · 이은주 · 김보연 · 김민정 · 우나리 · 서희원 · 정수연<sup>†</sup>

식품의약품안전청 의약품안전국 의약품심사부 약효동등성과

(2009년 11월 27일 접수 · 2009년 12월 18일 수정 · 2009년 12월 31일 승인)

### Guideline for Bioequivalence Studies of Controlled Release Products

Hyun-Ok Seo, So-Hee Kim, Mee-Ryung Ahn, Choong-Yul Ahn, Hye-Jin Park, Eun-Kyung Oh, Eun-Ju Lee,  
Bo-Yeon Kim, Na-Ry Woo, Hee-Won Seo and Soo-Youn Chung<sup>†</sup>

Bioequivalence Evaluation Division, Drug Evaluation Department, Pharmaceutical Safety Bureau,  
Korea Food and Drug Administration, 194, Tongil-ro, Eunpyung-gu, Seoul, Korea

(Received November 27, 2009 · Revised December 18, 2009 · Accepted December 31, 2009)

**ABSTRACT** – The 「Guidance Document for Bioequivalence Study」 was revised for adding to bioequivalence studies of controlled-release products after meal(Korea Food & Drug Administration Notification #2008-22, 2008.5.7). The bioequivalence study design for controlled-release products is 2×2 crossover under fast and fed condition in respect. For studies of controlled-release products under fed study, the same high-fat diet should be taken within 20 minutes in at least a 10-hour fasting state. The drug products should be administered 30 minutes after the meal started. A high-fat(more than 35 percent of total caloric content of the meal) and high-calorie(over 900 calories) meal is recommended as a test meal for fed BE studies.

**Key words** – Bioequivalence study, Controlled-release product, Bioequivalence study under fed condition

생물학적동등성시험이라 함은 주성분이 전신순환혈에 흡수되어 약효를 나타내는 의약품에 대하여 동일 주성분을 함유한 동일 투여경로의 두 제제가 생체이용률 즉, 주성분 또는 그 활성대사체가 제제로부터 전신순환혈로 흡수되는 속도와 양의 비율에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해 실시하는 시험을 말한다.<sup>1)</sup> 우리나라에서는 의약분업을 실시하고, 대체조제가 가능하게 되면서 그 중요성이 부각되어, 생물학적동등성시험을 활성화시키기 위한 많은 노력을 기울여 왔다. 그 결과, 1989년 1월 1일 이후 제조(수입)품목 허가된 전문의약품으로 신약에 해당하는 의약품, 전문단일제로서 의약품동등성확보가 필요한 의약품, 의약품제 평가 결과가 공시된 의약품, 제형의 특수성이 인정되는 제제인 경우 그 제네릭의약품을 개발할 때 생물학적동등성시험을 실시하도록 하고 있다.<sup>2)</sup>

신약보다는 제네릭 의약품 개발이 활성화된 우리나라 제약업계의 현실여건을 고려할 때, 제약산업의 국제경쟁력을 높이기 위해서는 제네릭의약품 개발에서 중요한 부분을 차

지하고 있는 생물학적동등성시험제도의 선진화가 필수적이다. 이에 따라 1988년 국내 생물학적동등성시험기준이 제정된 이후 선진외국의 기준과 국제조화를 이룰 수 있도록 수차례 개정하였다. 최근에는 서방성 제제인 경우 식후 생물학적동등성시험을 추가하는 내용으로 개정한 바 있으며(식품의약품안전청고시 제2008-22호, 2008.5.7), 본 논문에서는 그 내용을 소개하고자 한다.

### 연구 배경 및 방법

#### 서방성 제제에 대한 식후 생물학적동등성시험의 필요성

음식물은 위배출 지연, 담즙 배출 촉진, 위장관 pH 변경, 내장 혈류 증가, 주성분의 장관대사 변경, 의약품 또는 주성분과의 물리화학적 상호작용 등의 원인으로 생체이용률을 변경시킬 수 있어<sup>3)</sup> 시험약과 대조약의 생물학적동등성에 영향을 미칠 수 있다.

서방성 제제는 그 특성상 투여된 형태 그대로 장시간 소화관 내에 체류하는 경우가 많기 때문에 소화관 내 생리적 요인의 영향을 받기 쉬우며, 속방성 제제에 비해 고함량의 의약품이 한꺼번에 투여되므로 음식물에 의해 약물과량방출(dose dumping)이 일어날 수도 있다.<sup>3,4)</sup>

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 02380-1517, E-mail : sooyoun222@korea.kr  
DOI : 10.4333/KPS.2010.40.1.063

음식물이 의약품의 주성분 또는 제제에 미치는 영향은 의약품의 생체 내에서의 용출과 의약품 주성분의 흡수에 영향을 미치는 인자들이 복합적으로 작용하여 나타날 것으로 예상되며, 제제의 생체이용률에 어떤 방향으로 어느 정도 영향을 미치는지는 실제로 시험해 보기 전에는 예측하기가 힘들다.<sup>3-6)</sup>

따라서 서방성 제제인 경우 식이가 약물의 방출 및 흡수에 미치는 영향을 확인하는 것이 필요하다.

### 선진외국의 규정 비교

이러한 이유로 인하여 미국, 캐나다, 일본 등 선진 외국의 경우에도 그 방법이나 식단에 약간의 차이는 있지만 서방성 제제에 대한 제네릭 의약품 개발시에는 공복 시험과 식후 시험을 모두 실시하는 것을 원칙으로 하고 있다. 경구용 서방성 제제와 관련된 각국의 규정을 Table I 에 나타내었다.<sup>3,7-13)</sup>

## 연구 결과

### 서방성 제제의 생물학적동등성시험기준

서방성 제제는 공복 시험과 식후 시험을 각각 2군 2기 교차시험으로 실시하도록 하며, 식후 시험시 식이는 고지방 식이로서 총 900 kcal 이상, 지방 35% 이상이 되도록 하였다. 또한, 약물은 최소 10시간 이상 공복상태에서 동일한 고지방 식사를 20분 이내에 섭취하고, 식사 시작 30분 후에 투여하도록 하였다.<sup>1)</sup>

### 시험디자인

시험대상을 무작위 배열한 후, 공복상태에서 시험약과 대

**Table I—Guidance for Bioequivalence Study of Modified Release Products**

구분	경구용 서방성 제제 관련 규정
미국	· 공복시험과 식후시험 병행 · 식후시험은 단회투여 2군 2기 교차시험을 권장
일본	· 공복시험과 식후시험 실시
유럽	· 공복시험과 식후시험 실시
캐나다	· 공복시험과 식후시험 실시 · 시험디자인 1) 4군 4기 교차시험 2) 공복 2군 2기 교차시험과 3군 3기 교차시험 디자인에 따른 시험 (공복시 시험약을 투여하는 경우와 식후 시험약과 대조약을 투여) 을 추가로 실시 3) 2군 2기 교차시험 각각 실시
WHO	· 식후시험 권장 · 체내에 축적되는 경향을 보이는 약물인 경우 반복 투여시험 추가 실시

조약을 단회 투약하는 2군 2기 교차시험(공복 시험)과 고지방 식사 후 시험약과 대조약을 단회 투약하는 2군 2기 교차시험(식후 시험)을 각각 실시하는 것을 원칙으로 한다.

휴약기간은 전회에 투여된 주성분이 모두 체외로 배설될 수 있는 충분한 기간으로 투약 후부터 유효성분 반감기의 최소한 5배 이상 기간으로 설정한다.

노중 배설량 측정시험 또는 다른 시험디자인의 경우 시험의 타당성 있는 근거를 제시하도록 한다.

### 피험자

#### 1) 피험자의 선정

피험자는 모집된 지원자 중 건강진단을 통하여 선정된 건강한 성인을 원칙으로 한다. 건강진단시 이전에 복용한 약물이나, 임상시험 참여 경력 등에 대한 충분한 검토를 통하여 피험자 선정에 주의를 기울여야 하며, 시험의 목적에 따라 연령 및 건강상태 등을 고려하여 시험에 적합하다고 담당의사가 확인한 자를 피험자로 선정한다.

다만, 항악성 증양제 등 피험자의 윤리적 문제 또는 안전에 문제가 있거나, 적절한 환자를 대상으로 시험하는 것이 더 타당하다고 인정된 경우에는 시험대상을 환자로 바꿀 수 있다. 환자를 피험자로 하는 경우에는 주치의사의 동의를 따로 구해야 한다.

#### 2) 피험자의 수

통계학적 평가시 적절한 검출력을 확보하기 위한 충분한 수의 피험자를 선정하여 시험하며, 최소한 군당 12명 이상의 피험자를 대상으로 시험을 실시하도록 한다.

### 투여량

#### 1) 투여량의 결정

임상상용량을 1회 투약하는 것을 원칙으로 한다. 다만, 시험가능한 분석방법이 검출한계가 높아 1회 투약량으로 분석상 문제가 있는 경우 원칙적으로 1일 최대허용량 범위 내에서 투약할 수 있다.

#### 2) 유의사항

서방성 제제는 일반적인 제제와는 달리, 약물의 체내노출도가 크고, 약물과량방출(dose dumping) 가능성이 있으므로 부작용에 대한 처치법을 충분히 검토하고, 시험담당자가 숙지하도록 한다.

### 투약 및 피험자 관리

#### 1) 공복 시험

투약 전 최소 10시간 이상 공복상태에서 시험약과 대조약을 동일 투약일에 물 240 mL와 함께 1회 투약함을 원칙으

로 한다. 투약 후 최소 4시간 이상 공복 상태를 유지하며, 투약 1시간 전후를 제외하고 물의 섭취는 허용된다.

2) 식후 시험

식후 시험의 경우에는 최소 10시간 이상 공복상태에서 동일한 고지방 식사(900 kcal 이상, 지방 35% 이상)를 20분 이내에 섭취하고, 식사 시작 30분 후에 투약한다. 시험약과 대조약을 동일 투약일에 물 240 mL와 함께 1회 투약함을 원칙으로 한다.

투약 후 최소 4시간 이상 음식을 섭취하지 않도록 하며 투약 1시간 전후를 제외하고 물의 섭취는 허용된다.

식후 시험의 식단 및 총칼로리, 영양소비율 등 영양세부표는 미리 작성되어 시험계획서에 포함되어야 하며, 변경이 필요한 경우에도 총칼로리, 영양소비율 등이 동일한 범위에서 변경하도록 한다.

생체시료의 채취 및 분석

1) 생체시료의 채취

혈액 또는 뇨중의 의약품 주성분 또는 그 활성대사체 분석을 위한 검체의 채취는 생체이용률의 평가에 필요한 파라메타를 모두 산출할 수 있도록 충분한 빈도로 적절한 시점에서 하여야 한다. 또한, 시험약과 대조약의 검체채취 빈도 및 시간은 동일해야 하며, 서방성 제제의 경우 검체 채취 빈도 및 시간은 대조약의 약물동태학자료 등 확실한 과학적 근거에 의하여 설정되어야 한다.

음식물의 영향으로 시간별 약물 농도가 달라질 수 있으므로, 공복 상태와 식후 투약시 시료 채취 시간 변경에 대하여 충분히 고려하도록 한다.

2) 분석 대상 및 방법

분석대상은 혈액 또는 뇨중의 유효성분 또는 이들과 비례관계가 인정된 활성대사체로 하고, 복합제의 경우 원칙적으로 유효성분 전부에 대하여 실시한다.

분석방법은 분석대상 성분의 실제 농도를 정확하게 측정할 수 있는 특이성, 직선성, 정확성, 정밀성 및 충분한 감도 등이 확인된 시험방법으로 한다.

평가방법

공복 시험에 대한 시험결과는 공복시 대조약을 투약하여 산출된 결과값을 기준으로, 식후 시험에 대한 시험결과는 고지방식사 후 대조약을 투약하여 산출된 결과값을 기준으로 평가하여, 공복 시험과 식후 시험시 각각 대조약과의 동등성을 입증하여야 한다.

1) 평가항목

비교평가항목은 검체가 혈액인 경우, 1회 투약시  $AUC_t$ ,

$C_{max}$ , 반복투약시  $AUC_\tau$ ,  $C_{ss,max}$ 로 하며, 뇨를 채취한 경우에는  $AUC_b$ ,  $AUC_r$ ,  $C_{max}$  대신  $Ae_b$ ,  $Ae_r$ ,  $U_{max}$ 를 이용한다.

최고혈중농도 도달시간( $T_{max}$ ) 및 비교용출시험에 의한 용출양상은 참고평가항목으로 한다.  $C_{max}$ 와  $T_{max}$ 는 실측치이며,  $AUC$ 는 사다리꼴 공식으로 산출한 수치로 한다.

각 피험자별 측정치가 요약된 통계자료와 함께 기술되어야 한다. 데이터 분석 전에 파라미터 중  $AUC$ 와  $C_{max}$ 는 로그변환한다.  $AUC$  및  $C_{max}$ 에 대해서 시험약과 대조약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간을 계산하여 제출한다.  $T_{max}$ 에 대해서는 시험약과 대조약의 평균치 차의 90% 신뢰구간을 계산하여 제출한다.

2) 평가기준

$T_{max}$ 를 제외한 대조약과 시험약의 비교평가항목치를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이  $\log 0.8$ 에서  $\log 1.25$  이내인 경우 동등으로 판정한다.

다만, 다음을 모두 만족하는 경우에는  $T_{max}$ 를 제외한 대조약과 시험약의 비교평가항목치를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이  $\log 0.8$ 에서  $\log 1.25$  이내가 아니라고 하더라도 동등으로 판정한다.

1. 대조약과 시험약의 비교평가항목치의 로그변환한 평균치의 차가  $\log 0.9$ 에서  $\log 1.11$ 이내인 경우
2. “의약품동등성시험관리규정”(식품의약품안전청고시)에 따라 비교용출시험을 실시할 때 규정된 모든 조건하에서 동등한 경우. 다만, 경구용제제(서방성제제 제외) 및 장용성제제는 대조약의 평균용출률이 규정된 시간 내에 85%에 도달하지 않는 경우는 적용할 수 없으며 서방성 제제는 대조약의 평균용출율이 30%, 50%, 80% 부근인 적당한 시점에서의 시험약의 평균용출율이 대조약 평균 용출율의  $\pm 10\%$ 이내인 경우에 해당된다.
3. 총피험자 수가 24명(1군당 12명)이상

결 론

서방성 제제에 대한 생물학적동등성시험기준 개정 내용을 살펴보았다. 서방성 제제의 경우, 공복 시험과 함께 식후 시험을 실시하도록 하였으며, 선진 외국의 기준을 검토하여 그 디자인, 투약방법 및 식단의 구성 등을 결정하였다.

이를 통하여, 보다 과학적이고 합리적인 방법으로 생물학적동등성시험이 진행되어 우리나라의 제네릭 의약품에 대한 국제 경쟁력을 높여줄 것으로 기대한다.

### 참고문헌

- 1) Guidance Document for Bioequivalence Study(KFDA Notification #2009-184), KFDA, Korea (2009).
- 2) Regulation on Drug Product Authorization, Declaration, & Review (KFDA Notification #2009-209), KFDA, Korea (2009).
- 3) Guidance for Industry: Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies, FDA, US (2002).
- 4) L. Hendeles, M. Weinberger, G. Milavetz and M. Hill, Food-Induced "Dose-Dumping" from a Once-a-Day Theophylline Product as a Cause of Theophylline Toxicity, *Chest*, **87(6)**, 758-765 (1985).
- 5) Guideline on Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies, NITR, Korea (2005).
- 6) J.M. Custodio, C.Y. Wu and L.Z. Benet, Predicting Drug Disposition, Absorption/Elimination/Transporter Interplay and the Role of Food on Drug Absorption, *Advanced Drug Delivery Reviews*, **60**, 717-733 (2008)
- 7) Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations, FDA, US (2003).
- 8) Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan (2006).
- 9) Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence, EMEA (2001).
- 10) Note for Guidance on Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms: Section (Pharmacokinetic and Clinical Evaluation), EMEA (1999).
- 11) Conduct and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies - Part A: Oral Dosage Formulations Used for Systemic Effects, Health Canada, Canada (1992).
- 12) Conduct and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies - Part B: Oral Modified Release Formulations, Health Canada, Canada (1996).
- 13) Multisource (generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability, *WHO Technical Report Series*, No. **937**, 347-390 (2006).