

## 생물학적 동등성 문제\*

李 民 和

서울대학교 약학대학

### Bioequivalence Test

Min Hwa Lee

College of Pharmacy, Seoul National University

#### 1. Bioavailability의 정의

1) Bioavailability is an absolute term that indicates measurement of both the true rate and amount(extent) of drug that reaches the general circulation from an administered dosage form<sup>1)</sup>.

2) 유효성분 또는 치료유효성분이 약제로부터 흡수되어 약물작용 부위에서 이용되는 속도 및 양<sup>2)</sup>

3) 두 개의 요소 즉 투여된 제형으로부터 전신 순환에 들어가는 미변화 활성약물, 활성대사물 또는 prodrug의 활성체인 치료적 유효제의 상대량 및 전신순환으로의 이행속도로 정해진다<sup>3)</sup>.

4) bioavailability(BA)는 의약품의 흡수속도와 양을 규정하는 개념이며 bioequivalence도 그 양면에서 보증되어야 한다. 혈중의 미변화체나 치료유효성분 또는 이것들과 비례관계가 인정된 대사물의 분석을 한다. 타액, 요의 경우도 마찬가지이다<sup>4)</sup>.

#### 2. Bioavailability의 내용<sup>1,5)</sup>

Absolute bioavailability

Relative bioavailability

Bioequivalence

Equivalence is more a relative term that compares one drug product with another or with a set of established standards. Equivalence

may be defined in several ways:

1) *Chemical equivalence* indicates that two or more dosage forms contain the labeled quantities(plus or minus specified range limits) of the drug.

2) *Clinical equivalence* occurs when the same drug from two or more dosage forms gives identical *in vivo* effects as measured by a pharmacological response or by control of a symptom or disease.

3) *Therapeutic equivalence* implies that one structurally different chemical can yield the same clinical results as another chemical.

4) *Bioequivalence* (BE) indicates that a drug in two or more similar dosage forms reaches the general circulation at the same relative rate and the same relative extent, ie, that the plasma (blood or serum) level profiles of the drug obtained using the two dosage forms are, within reason, "superimposable"

생물학적 이용성(생물학적 이용도, 생물학적 이용속도)

생물학적 이용율(생물학적 이용성의 비교)

생물학적 동등성(동등한 생물학적 이용성)

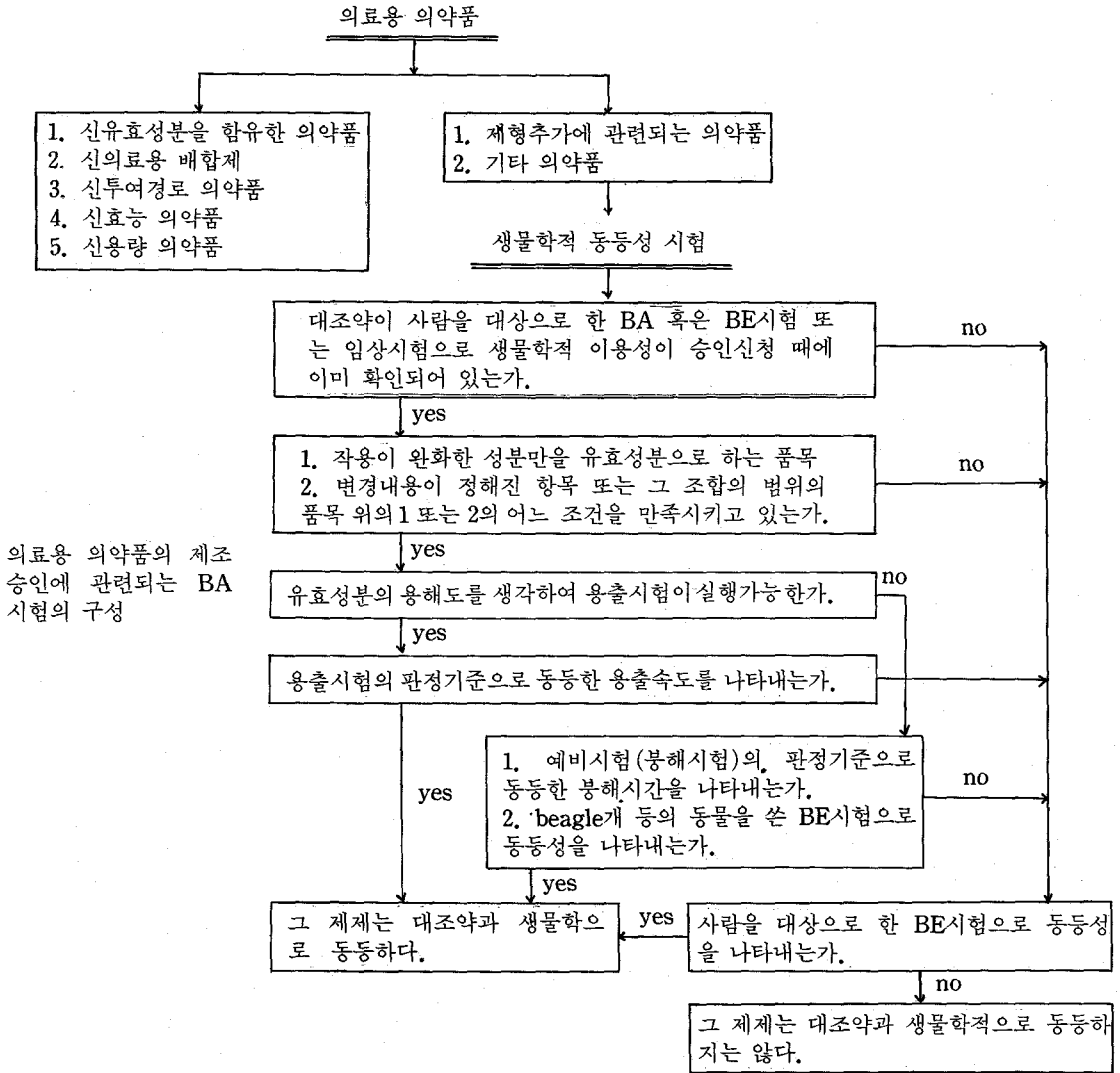
생물학적 동등성 시험의 대상으로 되는 약물은

a) 흡수되므로서 효과를 기대하는 의약품

b) 기타 의약품

\*과학의 달 기념 심포지움「신약개발과 제 I상 시험」(1987. 4. 24, 대한상공회의소)에서 발표된 내용의 일부임.

생물학적 동등성 시험<sup>4)</sup>



의료용 의약품의 제조 승인에 관련되는 BA 시험의 구성

으로서 원칙적으로는 전의약품을 대상으로 하고 있다. 일본 후생성은 “신의약품 이외의 경우에는 임상시험에서 유효성을 확인하기 위한 자료는 요구되지 않고 있으므로 그 대신으로 신의약품과 생물학적으로 동등하다는 증명이 필요하다”고 생각하고 있다. 이것은 FDA나 영국의 방침과는 다르다.

3. 건강인을 대상으로 한 생물학적 동등성 시험<sup>4)</sup>

(A) 예비시험

소수 예의 건강인을 선택하여 투여량, 채취 體液, 측정 대상물, 정량법, 기타 이 시험을 하는데 필요한 항목의 검토를 한다. 그런데 이에 대신하는 data를 이미 가지고 있는 경우는 그 범위내로는 아니다.

(B) 본시험

(1) 실시조건

원칙적으로 다음과 같은 조건으로 한다.

(i) 피험자: 건강한 피험자를 사용하지만 전 피

험자에 대해서 미리 간, 신장기능을 중심으로 하는 血液·尿의 임상검사를 하여 BE 시험 피험자로서의 가부를 판단하지 않으면 안된다. 또 그 검사 data는 보존하고, 필요하면 미리 그것을 기초로 하여 피험자를 層別化하여, BA에 대한 피험자의 변동요인을 명확하게 하는 것이 바람직하다. 예를 들면 약물에 따라서는 피험자의 胃内液의 pH가 BA에 영향을 주는 것이 예상되는 경우가 있으므로 피험자의 위액의 산성도를 측정하는 것이 바람직하다.

(ii) 투여량: 원칙적으로 1投與單位<sup>4)</sup>로 한다. 경우에 따라서는 1회 임상용량으로 해도 된다. 투여는 물(100~200 ml 범위의 한 조건의 용량)과 함께 한다.

(iii) 채취체액: 원칙적으로 혈액으로 한다. 요 또는 타액에 의한 시험도 가능하지만 그 경우는 혈중 약물농도와 요중 약물배설속도 내지는 타액 중 약물농도와의 상관성을 분명하게 하지 않으면 안된다.

(iv) 투여조건: 투여 전 10시간 이상, 투여 후 4시간은 절식<sup>5)</sup>으로 한다. 단, 절식시 복용한 때에 극단으로 흡수가 작은 경우 또는 중독한 부작용이 생각되는 경우에는 식후 복용으로 해도 된다(용법에 명기되어 있는 경우에 한한다). 그 경우는 복용시간, 식이내용 등에 대해서도 일정하게 해서 행한다.

(v) 실험계획: cross-over 법<sup>6)</sup>으로 한다. 피험자의 할당은 Latin方格法이 가장 바람직하지만 亂塊法으로 해도 된다. 피험자에 대해서는

표 1. Latin 方格法의 1예(피험자: 10명)

群	被 驗 者	第 I 期	第 II 期
I	1, 3*, 5*, 7, 9	A	B
II	2, 4, 6, 8*, 10*	B	A

A, B: 시험대상제제

\*: 같은 생리적 요인을 가지는 피험자. 피험자는 짝수로 필요하다.

표 2. 亂塊法의 1예(피험자: 9명)

被 驗 者	第 I 期	第 II 期
1	A	B
2	A	B
3	A	B
4	A	B
5	B	A
6	B	A
7	B	A
8	B	A
9	B	A

피험자수는 짝수, 홀수를 따지지 않는다.

random으로 할당해야 하는데, 미리 BA에 영향을 준다고 예상되는 인자가 생각되어지는 경우에는 그 인자를 갖는 피험자가 균일하게 배치되도록 할당해야 한다.

(vi) sampling: 최고 혈중 농도를 나타내는 시간( $T_{max}$ )으로 부터 반감기의 3배(요에서는 7배, 타액에서는 3배) 이상을 관찰하고, 0時點,  $T_{max}$ 時까지에 1時點 이상,  $T_{max}$ 時 부근에 2時點 이상 및 소실과정 3時點 이상의 합계 7時點 이상의 sampling<sup>7)</sup>을 할 것.

(vii) 휴약기간: 최종 sampling시 부터 반감기의 10배 이상 경과한 후, 제 2회째 투여를 할 것.

(viii) 분석대상: 혈중의 미변화체나 치료, 유효성분 또는 그것들과 비례관계가 인정된 대사물의 분석을 한다. 타액, 요의 경우도 마찬가지다<sup>8)</sup>.

(2) data 해석

(i) 비교항목: AUC 및  $C_{max}$ 로 한다<sup>9)</sup>. 단 속효성 제제 등의 흡수속도에 제형적 유용성이 있는 것은  $T_{max}$ 를 추가하는 일이 필요한 경우가 있다. 이 값들은 실측치로 그친다<sup>10)</sup>.

<sup>4)</sup> 최종 제제의 평가를 하는 것을 목적으로 하고 있기 때문이다.  
<sup>5)</sup> 최종 제제의 평가를 하는 것을 목적으로 하고 있기 때문에 제제가 받을 생체쪽의 요인을 필 수 있는대로 작게하여 행하는 것이 바람직하다.  
<sup>6)</sup> 동일 피험자에게 반드시 전체 시험제제(대조약과 시험약)를 투여하는 방법으로서 이 방법에 의해 피험자의 상위로 인한 변동을 전체의 변동중으로 부터 제거시킬 수 있다.  
<sup>7)</sup> 실측치를 바탕으로 신뢰를 들 수 있는 최고 혈중 농도( $C_{max}$ ), 혈중 농도-시간곡선하면적(AUC)을 얻기 위한 최저 조건이다. 또 서방성제제에 대해서는 의약품이 갖는 반감기에 관계없이 혈중 농도의 추이를 충분히 파악할 수 있도록 sampling을 해야 한다.  
<sup>8)</sup> 특히 초회 통과효과를 받는 약물에서는 흡수속도가 변하면 대사를 받는 비율이 다르고, 미변화체와 대사물의 양적관계도 달라지는 경우가 있으므로 주의를 요한다.  
<sup>9)</sup>  $T_{max}$ 는 다른 parameter에 비해 variation이 크고, 또  $C_{max}$ 와 관련성을 가지는 경우가 많으므로,  $T_{max}$ 는 비교항목에서 삭제되었다.  
<sup>10)</sup> 경구복용된 후의 혈중 농도에 의한 체내동태의 model에 의한 해석은 정맥주사시의 경우에 비해 변동성이 크고, 의존성이 보다 크며 임의의 성의 성격을 띠기 때문에 비교항목으로서는 부적당하다고 생각된다.

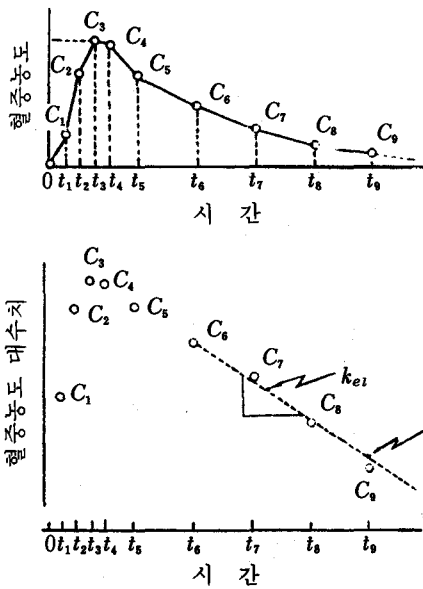


그림 1. 경구투여 후의 혈중 농도와 parameter를 구하는 법

AUC의 산출은 trapezoidal法으로 한다. 또 clearance값의 변동이 큰 경우에는 보정치를 사용하는 것도 유용하다. 예를 들면 그림 1에 나타내는 경우에는

$$AUC_{0-t_9} = \frac{1}{2} \{ (t_1 - 0)C_1 + (t_2 - t_1)(C_1 + C_2) + \dots + (t_9 - t_8)(C_8 + C_9) \} \quad (1)$$

AUC의 clearance 보정에는

$$(AUC_{0-t_9})_{corr} = AUC_{0-t_9} \times K_{el} / (\text{dose/kg of body weight}) \quad (2)$$

$K_{el}$ : 소실상에서의 소실 속도정수

혈중 농도 대수치-시간 곡선의 소실상의 직선부분의 기울기에 상당한다. 실측치를 최소자승법으로 계산하는 것이 바람직하다. 또 반감기는  $0.693/K_{el}$ 에서 계산된다. 또 최종 sampling 시간에서 무한 시간까지의 AUC(즉  $AUC_{t_9-\infty}$ )는 (3) 식으로 계산된다.

$$AUC_{t_9-\infty} = \frac{C_9}{K_{el}} \quad (3)$$

$C_9$ 는 소실상의 소실 속도정수를 산출할 때에 얻은 소실상의 이론식으로부터 산출된 이론치인데, 편의적으로 관측치  $C_9$ 를 사용하는 경우도 있다.

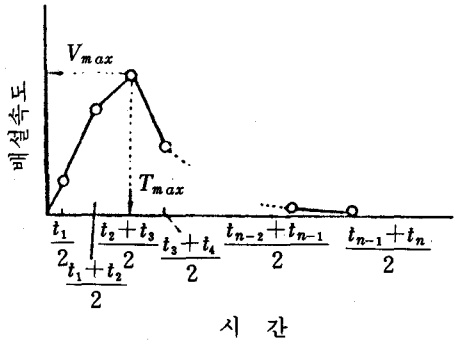
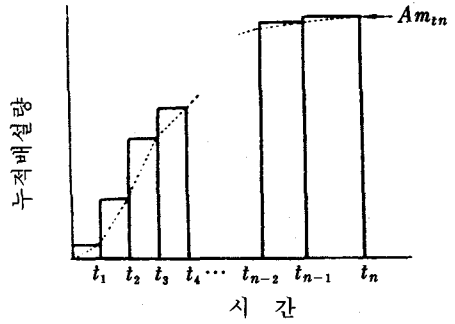


그림 2. 경구투여 후의 요중 배설과 parameter를 구하는 법

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t_9} + AUC_{t_9-\infty} \quad (4)$$

이므로 (1)식과 (3)식의 결과에서  $AUC_{0-\infty}$ 는 산출된다.

Sampling은 반감기의 3배 이상 계속함으로써  $AUC_{0-t_9}$ 는  $AUC_{0-\infty}$ 의 80~90% 이상을 차지하게 된다. 바꾸어 말한다면 80~90% 이상으로 될 때까지 sampling을 계속하지 않으면 안된다.

또  $C_{max}$ :  $C_3$ ,  $T_{max}$ :  $t_3$ 로 된다.

요중 배설을 측정할 경우는 최종 누적 배설량 ( $Am_{t_n}$ ), 최고 배설속도 ( $V_{max}$ )로 행한다. 예를 들면 그림 2에 나타내는 경우에는 그림중에 써넣은 값이 각각의 값으로 된다.

(ii) 통계해석: 대조약과 시험약과의 비교 항목의 평균치의 차는 대조약의 20% 이내로 하고 분산 분석에 의한 검정은 원칙적으로 유의수준  $\alpha = 0.05 \sim 0.1$ 에서 한다. 그때의 精度는  $1 - \beta \geq 0.8$ ,  $\Delta \leq 0.2$ 가 바람직하다. 단 의약품의 종류에 따라  $\Delta$ 의 의미를 고찰한다. 또 兩藥의 BA의 차의 신뢰한계도 나타내어 분산 분석의 결과와 더불어 고찰한다.

#### 4. 참고문헌

- 1) Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., 1985, chap. 77
- 2) Federal Register Bioequivalence Requirements and *in vivo* Bioavailability Procedures, **42**, 1624 (1977)
- 3) W. A. Ritschel "藥物의 臨床試驗研究法" 淡谷健外, 理工學社 (1983)
- 4) 江島 昭 外, 生物學的 同等性の 試驗方法に たいしての解説, 醫藥品研究, **13**, 1982, p.1106
- 5) 花野 學 外, 醫藥品開發のための ファーマコキネチックス 實驗法, ソフトサイエンス社 (1985)

#### 정 오 표

제 17 권 제 1 호, page 15, 국문제목중

그리세오폴린을

그리세오폴빈으로 바로잡습니다.