

생물학적 동등성시험 기준 및 국내현황

박인숙 · 최기환[†] · 양지선 · 김동섭
식품의약품안전청 국립독성연구소 약리부
(1999년 8월 10일 접수)

The Guidelines of Bioequivalence Test and Present Status in Korea

In-Sook Park, Ki-Hwan Choi[†], Ji-Sun Yang and Dong-Sup Kim
Korea Food and Drug Administration, National Institute of Toxicological Research,
Department of Pharmacology, Seoul 122-704, Korea
(Received August 10, 1999)

1970년경 오스트리아에서 일어난 phenytoin 제제의 중독사건, 영국에서 발생한 digoxin 제제의 중독사건에서 보인 것처럼 동일량의 약물을 함유하는 제제일 지라도 제형, 제제, 용법 또는 상품이 다르면 그 약물작용이 달라 임상효과가 달라지는 경우가 있어서 화학적 동등성(chemical equivalence)이 곧바로 임상효과의 동등성에 연결되는 것이 아니라는 점을 인식하게 되었으며 이와같은 제제간 임상효과의 차이가 있는 것은 약물의 생체이용률(bioavailability) 차이에서 기인한다는 사실이 알려지게 되었다. 따라서 제제간의 화학적 동등성 뿐만 아니라 한단계 더 나아가 *in vivo*에서의 생체이용률을 비교하는 생물학적 동등성(bioequivalence, BE) 개념으로서 제제를 평가해야 할 필요성을 갖게 되었다.¹⁻³⁾

국내 의약품허가 관련법규인 “약사법 시행규칙”, “의약품 등의 안전성·유효성심사에 관한 규정” 및 “생물학적 동등성시험기준”에서는 '89. 1. 1. 이후 제조(수입) 품목 허가된 전문의약품으로서 신약과 동일한 의약품이거나 패취제제, 이식정 등 제형의 특수성이 인정되는 제제의 경우 그리고 제제개선을 통하여 흡수율을 높이는 등의 경우 시험약과 대조약간의 생물학적 동등성시험결과를 제출하여 품목허가를 받도록 규정하고 있다. 이에 따라 생물학적 동등성시험이 대학연구소, 국공립연구소, 대학병원을 중심으로 실시되어 1994년 5건, 1995년 15건, 1996년 12건, 1997년 21건, 1998년 77건 등 120여개 품목에 대한 생물학적 동등성시험 계획서 및 결과보고서에 대한 심사가 의뢰되었다. 또한, 미시관물질(pipeline product)들의 특허기간이 만료된 1998년 7월 이후 많은 제약회사들이 생물학적 동등성시험에 관심을 갖고 있으며, 의약분업 실시에 따른 각 의약품의 약효 동등성 확보

측면에서 생물학적 동등성시험의 중요성이 증대되고 있다. 국제적으로도 각 국가마다 생물학적 동등성시험 평가방법이나 기준설정에 대한 연구가 다양하게 이루어지고 있다. 이러한 국내·외 동향의 변화에 능동적으로 대처하기 위해 우리나라는 생물학적 동등성시험의 기준을 보완하여 지난 1998년 8월 “생물학적 동등성시험기준”⁴⁾을 개정하기에 이르렀다. 또한, 1990년 국립보건안전연구원 약효약리과에서는 생물학적 동등성 검정프로그램을 개발하여 국공립연구소, 대학연구소, 관련제약업소에 이미 배포한 바 있으며 그 이후 서울대학교 약학대학과 공동으로 동 프로그램을 보완하여 국내실정에 적합한 새로운 동등성 검정프로그램 “K-BEtest”를 개발, 보급하였다.

생물학적 동등성

생물학적 동등성시험기준(식품의약품안전청고시 1998-86호, '98. 8. 26.)에서 정한 생물학적 동등성시험의 정의를 보면 “제제학적으로 동등한 두 제제 또는 제제학적으로 대체 가능한 제제가 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해 실시하는 생체내 시험”이다. 즉 여러가지 변동요인을 고려한 통계해석 방법을 써서 제제간의 생물학적 이용률의 차이가 없다는 것을 입증하는 시험이다. 여기서 생체이용률이라 함은 “투여된 약물이 소화관으로부터 유효한 형을 유지한 채 흡수되어 체내의 순환혈류에 도달하는 양과 속도”라고 해석되는 것이 일반적이다. 같은 투여경로를 갖는 제제간의 생체이용률을 비교하는 데에는 상대적 이용률을 구하는 방법이 많이 쓰여진다. 이 때 하나의 제제가 표준제제의 역할을 하게 된다. 생체이용률을 서로 비교해 봄으로써 두 제제간 흡수량 혹은 흡수속도가 유사하여 시험제제가 임상 적용시 표준제제와 생체이용률이 동등하다는 것을 입증하는데 사용될 뿐 아니라 시험제제의 생체이용

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 02)380-1809, E-mail : hyokwa@kfda.go.kr

률이 더 높아 흡수율이 개선된 제제임을 입증하는 데도 사용된다. 그러나 생체이용률은 편차가 많은 값이며 피험자간 및 피험자내 변화로 인한 제제간의 차이를 측정하기 어려운 경우가 많다.

생물학적 동등성시험은 이러한 여러가지 변동요인을 고려하여 생체이용률의 차이를 분석하는 시험이다. 과학적이거나

절대적인 기준이라기 보다는 실제적으로 상대적이며 행정적 기준으로서의 역할이 강하다.

생물학적 동등성시험의 국내현황

1994년 이후 약 40여개 성분에 대해 생물학적 동등성시험을 실시하고 있으며 국내에서 그동안 생물학적 동등성시험

Table I- 생물학적 동등성 시험을 거친 성분 (99. 6.30. 현재)

성분명	제품수	대 조 약		효능·효과
		제 품 명	회 사 명	
비페닐디메틸디카르복시레이트	16	닛셀정	대림제약	간장질환
오메프라졸	14	로섹캡셀	유한양행	위십이지장궤양
아세클로페낙	10	에어탈정	대웅제약	류마티스성관절염
케토롤락트로메타민	7	타라신정 (주)	한국로슈	진통제
록소프로펜나트륨	6	록소닌정	동화약품	류마티스성관절염
로바스타틴	6	메바코정	중외제약	원발성고지혈증
세픽심	6	슈프락스캡셀 (산)	동아제약	기관지염치료
염산플루옥세틴	5	푸로작캡셀	한국윌리	우울증치료
사이클로스포린	3	산디문뉴오랄캡셀	한국노바티스	면역억제제
염산에페리손	3	뮤렉스정	초당약품	근육이완제
플루코나졸	3	디푸루칸캡셀	한국화이자	항진균제
염산티로프라미드	3	티로과정 (주)	대웅제약	진통제
나부메톤	2	유니메톤정	동광제약	소염진통제
시사프라이드	2	프레팔시드정	한국얀센	소화기능이상
클래리스로마이신	2	클래리시드정	한국애보트	항생제
글리클라지	1	디아미크롱정	한화약품	당뇨병치료제
니코틴	1	니코틴엘 TTS	한국노바티스	금연보조제
닐바디핀	1	니바달정	현대약품	고혈압치료제
란소프라졸	1	란스톤캡셀	한일약품	위십이지장궤양
실로스타졸	1	프레탈정	한국오츠카	만성동맥폐색증
염산로메플록사신	1	맥사킨정	한국노바티스	항생제
염산아젤라스틴	1	아젠티정	부광약품	기관지천식치료
염산온단세트론이수화물	1	조프란정	한국그락소웰컴	화학요법 투여후 등 구역, 구토
염산프로파세타몰	1	프로다팔칸주	프랑스업사	진통제
옥사토마이드	1	틴세트정	한국얀센	알려지성비염등
옥사프로진	1	듀라프록스정	일동제약	소염진통제
이데베논	1	케다논정	한일약품	뇌경색후유증등
이브프로삼	1	이브러스정	제일제당	류마티스성관절염
토피소팜	1	그란닥신정	환인제약	자율신경조절제
프라바스타틴나트륨	1	메바로친정	한일약품	고지혈증
프로펜도필린	1	헥스톨정	한독약품	뇌경색후유증
펠로디핀	1	무노발정	한독약품	고혈압, 협심증
염산테라조신	1	하이트린정	일양약품	고혈압
세프로독심프록세틸	1	바난정	한일약품	항생제
아세트아미노펜	1	써스펜좌약	한미약품	해열진통제

을 실시하여 품목허가를 받은 제품들은 1999년 6월30일 현재 35개 성분의 약 100여개 의약품이다(Table I). 생물학적 동등성시험을 실시한 성분은 비페닐디메틸디카르복실레이트 (DDB), 오메프라졸, 아세클로페낙, 케토롤락트로메타민, 록소 프로펜나트륨, 로바스타틴, 세픽심, 염산플루옥세틴, 사이클로스포린, 염산에페리손, 플루코나졸, 염산티로프라미드, 나부메톤, 시사프라이드, 클래리스로마이신, 글리클라지, 니코틴, 날바디핀, 란소프라졸, 실로스타졸, 염산로메플록사신, 염산아젤라스타틴, 염산오단세트론이수화물, 염산프로파세타몰, 옥사토마이드, 옥사프로진, 이데베논, 이브프로삼, 토피소팜, 프라바스타틴나트륨, 프로펜토펴린, 펠로디핀, 염산테라조신, 세프포독심프록세틸, 및 아세트아미노펜 등이다. 제약회사들은 흡수율의 개선 등을 통한 제형의 개발에도 생물학적 동등성시험을 이용하고자 시도 중이다 [의약품등의 안전성·유효성 심사에 관한규정(식품의약품안전청고시 제1999-13호, '99. 2. 11.) 제7조 제7항 참조].

생물학적 동등성시험 기준의 개정

1989년 10월부터 제정·운영하여온 “생물학적 동등성시험 기준”은 약사법규정에 의거하여 제조(수입) 품목허가를 받아 시판중인 신약과 동일한 전문의약품을 다른 제약회사가 제조(수입) 품목허가 받고자 하는 경우에 제출하는 생물학적 동등성시험이나 그의 약효의 동등성을 입증하기 위하여

실시하고자 하는 경우에 적용되는 기준으로 여러차례 개정이 있었다. 그러나 생물학적 동등성시험은 원칙적으로 건강한 성인을 대상으로 하는 임상시험이며, 의약품업설시시 대체의약품의 약효 동등성 입증의 한가지 방법으로 용출시험 또는 생물학적 동등성시험을 요구하고 있는 바, 그 수요가 점차 증가하고 있다. 또한 신약 등 전문의약품을 다른 제약회사가 다시 허가를 받을 경우, 시장을 잠식하여 최초 개발 회사에게 손해를 줄 수 있으므로 다국적 기업에 의한 통상 마찰이 일어날 수 있고, 인체를 대상으로 한 동시시험이 소홀히 관리되면 윤리적인 측면에서의 사회적 문제 등이 제기될 수 있다.

따라서 생물학적 동등성시험에 따른 피험자의 안전을 보장하고 피험자에 대한 담당의료인의 책임을 강조하는 등 생물학적 동등성시험의 윤리성과 신뢰성을 확보함과 아울러 의약품 허가제도의 국제동향에 능동적으로 대처하기 위하여 1998년 8월 26일 등 기준을 개정하게 되었다.

생물학적 동등성시험기준 개정의 주요내용(Table II)은 시험실시기관의 자격 완화, 심사위원회 위원의 구성원에 종교인 또는 변호사 등을 추가하고 피험자의 안전과 윤리보장을 강조하였으며, 진단, 투약, 채혈 및 응급처치 등 일체의 의료행위를 의사가 전담토록하여 생물학적 동등성시험으로 인한 의료사고에 대한 책임문제를 해소하고, 피험자를 12시간 전에 별도 수용관리하여 채혈시작부터 채혈종료까지 병원내

Table II- 생물학적 동등성시험 기준 개정내용 요약

	개정전	개정후	비 고
시험 기관	병원 (수련) 국가 연구기관 의과대학 연구소 약학대학 연구소 정부출연 연구기관	의원 및 병원 국가 연구기관 의과대학 연구소 약학대학 연구소 정부출연 연구기관	피험자를 일정기간 수용, 시험도중 안정을 취할 수 있는 휴식공간 확보 (침상)
평가 지표	T _{max} C _{max} AUC	C _{max} AUC	T _{max} 삭제 미국, 일본과 동일
심사위원의 구성	내부전문인 1인 외부전문인 2인 이상	내부전문인 1인 이상 외부전문인 2인 이상 변호사 또는 종교인 1인 이상 최소 4인 이상 의사 및 약사는 반드시 1인 이상 포함	피험자의 안전과 윤리보장 GCP(Good Clinical Practice), IRB(Institutional Review Board) 에 따름
시험담당 의사의 책임	시험책임자가 포괄책임	진단, 투약, 채혈, 응급처치 등 일체의 의료행위의 담당	시험책임자가 의사가 아닐경우는 의료사고에 대한 책임문제 해소
피험자 관리	투약전날 밤 수용관리	12시간전 별도 수용관리 (운동, 흡연, 음주 제한), 채혈시작부터 채혈 종료시까지 병원내 적절한 장소 수용 (일반환자와 구분)	
임상 검사 의료시설		대한임상검사정도관리협회에 정도관리진단을 받은 임상검사소로 제한, 그렇지 않은 병·의원은 위탁가능	기기의 다양성 시약의 다양성 시험자의 오차 (임상시험 실시기관 지정에 관한규정)

적절한 장소에서 일반환자와 구분하여 수용함으로써 피험자가 안정을 취할 수 있도록 함과 동시에 부작용 발생시 응급처치를 신속하게 처리할 수 있도록 하는 등 피험자관리에 철저를 기하도록 하였다. 평가방법으로서의 평가지표를 최고혈중농도 도달시간(T_{max})을 삭제하고 생체이용률시험에 의해 산출한 혈중농도-시간곡선하면적(AUC) 및 최고혈중농도(C_{max})로 하여 평가항목을 현실화하였다. 다만, 응급시 투여하는 약물, 단회투여하여 신속한 효과를 필요로 하는 약물 등에 대하여는 T_{max} 를 비교평가항목으로 반영하며 필요에 따라서 용출시험자료 제출을 요구할 수 있다.

생물학적 동등성시험의 통계해석

생물학적 동등성시험은 교차시험법(cross-over)으로 실시하여 분산분석으로 해석된다.^{5,6)} 즉 생물학적 동등성시험의 통계해석은 AUC, C_{max} , T_{max} 를 비교항목으로 하여 기본적으로 두 군사이에서 유의성 있는 차이가 있는가를 알아보는 귀무가설 $H_0: \mu_1 = \mu_2$ (양군의 평균치는 같다)를 세워 이것에 대해 검정한다. 그러나 이러한 귀무가설에 의한 검정은 차이가 있는 것을 나타내기 위한 방법이며, 귀무가설이 기각되지 않은 경우라 할 지라도 $\mu_1 = \mu_2$ 라는 사실을 적극적으로 입증하는 것은 아니다. 그러므로 자료의 편차가 커서 두 군간에 실제 차이가 있는 경우에도 “유의성 있는 차이가 없다”는 통계 결과가 나올 수 있고(β 의 오류), 자료가 매우 일관성이 있거나 실험의 개체수가 매우 클 경우에는 양군간 실제 차이가 없음에도 불구하고 실험상 작은 오차가 발생한 경우에 통계상으로는 “유의성 있는 차이가 있다”라는 결론이 나올 수 있다(α 의 오류). 생체이용률을 반영하는 파라메타 자체가 편차가 있는 값이므로 단순한 귀무가설에 의한 통계적인 판정을 생물학적 동등성의 판정에 그대로 이용될 수 없다. 따라서 이와 같은 혼란을 피하면서 생물학적 동등성을 통계적으로 증명하기 위해서는 실험의 정도(precision)를 높이는 것이 요구되어 생물학적 동등성시험의 판정을 내릴 때는 검정치로 α , $1-\beta$ (실험의 검출력), Δ (최소검출차)를 고려한 분산분석을 하고, 추정오로의 신뢰한계도 고려하여 양자에 의한 중

합적인 판단을 내리게 된다.

검정에 영향을 줄 수 있는 변동요인으로는 피험자간의 약물투여순서 및 군에 따른 변동 그리고 처리(시험약, 대조약의 차이)에 따른 변동, 시기간변동, 잔차(실험에서의 본질적인 불확실성을 나타내는 오차)가 있으며 이러한 각 변동요인에 대한 자유도, 평방화, 평방평균 및 분산비를 적당한 공식을 써서 계산하여 ANOVA표를 작성하여 검정한 후, 비심도, 검출력, 최소검출차, 신뢰한계를 계산하여 동등성 여부를 판정한다. 또한 동등성의 기본전제인 비교항목의 평균치의 차이가 대조약의 20% 이내인지를 확인한다.

검정프로그램의 개발

앞서 말한 바와 같이 1990년 생물학적 동등성시험 기준 마련과 함께 통계해석 프로그램이 만들어져 대학 연구소 및 제약회사 연구소에서 사용된 적이 있었으나 구 프로그램은 교차시험법으로 1군과 2군의 피험자수가 같은 라틴 방격법을 사용하도록 되어 있고 검정할 수 있는 경우의 수가 제한적인 점 등 자료입력의 문제가 있으며 한글 도스 및 한글 윈도우 환경에서 작동이 불가능하고 분산분석에서 유의수준을 0.05~0.1로 되어 있으나 프로그램을 이용할 경우 유의수준 0.05에서만 계산되는 등 불편한 점들이 있어 이러한 단점을 보완하여 개선된 프로그램을 완성하여 이미 보고하였다.^{7,8)}

미국 및 일본의 생물학적 동등성시험규정^{9,10)}에서는 생물학적 동등성 기초자료의 파라메타를 대수형으로 제출받아 통계처리하고 있었으며 T_{max} 를 평가기준에 포함시키지 않고 있다. 그러나 우리청의 “K-BEtest” 프로그램에서는 생물학적 동등성 평가항목으로 AUC, C_{max} 및 T_{max} 가 결정되어 있다.

“K-BEtest” 프로그램은 현재 시행되고 있는 2×2 라틴방격법에 따른 생물학적 동등성시험의 통계해석 계산을 위한 것이며 시간에 따른 약물의 혈중농도 곡선으로부터 Trapezoidal 법칙에 의거 생물학적 이용률을 계산한 후 우리청의 생물학적 동등성시험 규정에 따라 생물학적 동등성을

Table III- 식품의약품안전청고시⁴⁾에서의 생물학적 동등성 판정

- 1) 시험약과 대조약간의 생물학적 동등성평가를 위한 비교평가항목은 원칙적으로 생체이용률시험에 의해 산출한 혈중농도-시간곡선하면적(AUC), 최고혈중농도(C_{max})로 하며 최고혈중농도도달시간(T_{max})과 용출시험자료는 참고 파라메타로 한다. 다만, 협심증 치료약인 니트로글리세린 설하정과 같이 응급시 투여하는 약물, 또는 단회투여하여 신속한 효과를 필요로 하는 약물 등에 대하여는 T_{max} 를 비교평가항목으로 반영한다. 용출시험자료는 필요에 따라서 제출을 요구할 수 있다.
- 2) 대조약과 시험약의 비교항목의 평균치 차이는 대조약의 20% 이내이어야 한다.
- 3) 분산분석에 의한 검정은 원칙적으로 α (유의수준) = 0.05 ~ 0.1로 하고, 그때의 정도는 $1-\beta$ (검출력) ≥ 0.8 및 Δ (최소검출차) ≤ 0.2 로 함이 바람직하고 의약품의 종류에 따라 최소검출차의 의미는 고찰할 필요가 있다.
- 4) 또한, 두 제제의 생체이용률차의 신뢰한계를 구하여 제 3호의 결과와 합쳐 평가한다.

판정하도록 프로그램화 하였다. 그리고 이 프로그램은 한글 윈도우 95의 도스모드로 실행되도록 프로그램하여 한글 윈도우 95 또는 필요한 경우 한글 도스 6.0 이상에서 실행이 가능하도록 설계하였다. 또한 기존 소스코드의 확인 및 에러를 정정하였고, 유의수준 0.1에서의 계산과정을 추가하였으며, 사용자의 편의를 고려한 자료입력 방식을 채택하였으며 로그모드의 혈중농도 그래프를 출력가능하게 하여 각 피험자간의 시간에 따른 혈중농도를 바로 확인하고 소실상을 추정할 수 있게 하였다. 그리고 계산결과를 파일로도 출력할 수 있게하여 보고서 작성이 용이하게 하였다.

결 론

생물학적 동등성시험은 의약품의 약효동등성을 입증하기 위한 한 실험방법으로 의약품 허가 측면에서의 기준으로 사용되고 있다. 3개이상의 제제들을 동시에 비교하거나 반복 측정자료의 분석이 필요할 때는 2×2 교차시험이외의 실험 계획이 필요하게 되므로 점차 생물학적 동등성시험 연구에 다양한 통계적 기법이 도입되어야 한다.¹¹⁻¹⁴⁾ 현 생물학적 동등성시험기준에서는 2기 2제제를 기본으로 하고 있으며 동 프로그램도 2×2 교차시험에 따른 자료를 통계분석 하도록 프로그램화 되어있다. 이러한 통계분석의 프로그램화 작업 등으로 생물학적 동등성시험의 국내 조기 정착 및 활성화를 통한 국내 의약품의 품질향상을 도모하고자 한다. 또한 생물학적 동등성시험기준도 국제동향을 조화롭게 반영하고, 국내의 시험관련자들의 의견을 적극 수렴하는 등 다각도에서 검토하여 개정시 참고함으로써 국내 의약품 기술 개발 재고 및 안전성·유효성 확보에 기여하는 궤도로 정착시키고자 한다.

문 헌

- 1) 이창기 등, 의약품의 생물학적 동등성시험에 관한 연구(I), 과학기술처 연구개발사업보고서 (1988).
- 2) 이창기 등, 의약품의 생물학적 동등성시험에 관한 연구(II), 과학기술처 연구개발사업보고서 (1989).
- 3) 문화회 등, 의약품의 생물학적 동등성시험에 관한 연구(III), 과학기술처 연구개발사업보고서 (1990).
- 4) 생물학적 동등성시험 기준, 식품의약품안전청고시 제 1998-86호(1998. 8.26.).
- 5) 심창구, 생물학적 동등성시험의 실시를 앞두고, 서울약사학회, **12**, 136-156 (1987).
- 6) 고응린, 신약평가를 위한 임상시험과 자료분석, 신광출판사 (1994).
- 7) Y.J. Lee, J.H. Choi, S.H. Song, S.H. Seo, D.S. Kim, I.S. Park, K.H. Choi, H.K. Na, S.J. Chung, M.H. Lee and C.K. Shim, Development of K-BEtest[®], a computer program for the analysis of bioequivalence, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **28**, 223-229 (1998).
- 8) Y.J. Lee, J.H. Choi, S.H. Seo, D.S. Kim, I.S. Park, K.H. Choi, H.K. Na, S.J. Chung, M.H. Lee and C.K. Shim, K-BEtest[®] (98-01-12-4365), Korea Computer-Program Protection Foundation (1998. 8.13.).
- 9) 후발의약품의 생물학적 동등성시험 가이드라인에 관하여, 의약심(일본) 제487호 (1997).
- 10) Code of Federal Regulations 21, part 320 (1998).
- 11) 김병수, 서우중, 생물학적 동등성시험에 활용되는 통계적 기법, *Pharmacon*, **23**, 3-14 (1993).
- 12) J.P. Liu, Use of the repeated cross-over designs in assessing bioequivalence, *Stat. Med.*, **14**, 1067-1078 (1995).
- 13) S.C. Chow and J. Shao, Statistical methods for two-sequence three-period cross-over designs with incomplete data, *Stat. Med.*, **16**, 1031-1039 (1997).
- 14) H. Schutz, A. Eichinger, V. Nitsche and R. Hofmann, Relative bioavailability of 3 different chlormezanone 200 mg preparations after single dose oral administration, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **35**, 112-116 (1997).