

## 유럽의 의약품 생물학적 동등성 시험 가이드라인

유태무<sup>†</sup> · 이선우 · 박인숙 · 서수경 · 안미령 · 최홍석 · 진 숙 · 손수정 · 양지선

식품의약품안전청 국립독성연구소 약리부  
(2000년 10월 18일 접수)

## Guidelines of Bioequivalence Studies of Medical Products in Europe

Tae Moo Yoo<sup>†</sup>, Sun Woo Yi, In Sook Park, Soo Kung Suh, Mee Ryung Ahn,  
Hong Suk Choi, Sook Jin, Soo Jung Sohn and Ji Sun Yang

Department of Pharmacology, National Institute of Toxicological Research,  
Korea Food and Drug Administration, Seoul 122-704, Korea  
(Received October 18, 2000)

**요 약** 생물학적 동등성 시험은 동일 성분을 동량 함유한 제제가 유사조건에서 투여되었을 경우 그 유효성분이 전신순환혈이나 작용부위에서 유용하게 되는 속도 및 양에 큰 차이가 없음을 입증하는 시험이다. 즉 이미 제조허가 되어 시판중인 의약품과 동일한 품목의 제조허가를 받기 위한 경우이거나 생체이용률이 동일함을 증명하기 위해 실시하는 시험이다. 우리 나라에서는 1989년 1월 1일 이후 허가된 전문의약품으로서 신약과 동일한 의약품, 패취제제, 제제 개선을 통해 흡수율을 높이는 경우에 생물학적 동등성 시험을 하도록 의무화하고 있다. 미국 FDA는 1975년 6월 생체이용률, 생물학적 동등성에 관한 규제안을 발표하였고, 우리 나라에서도 1988년 10월에 생물학적 동등성 시험 기준을 제정하였다. 유럽에서는 1991년 12월 CPMP(Committee for Proprietary Medicinal Products)에 의해 최초로 “생체이용률 및 생물학적 동등성에 대한 가이드라인”이 채택되었다. 그후 전문가 회의를 거쳐 규정 전반에 관한 것과 일반적 항목에 대한 검토가 이루어져 최종 개정된 가이드라인이 만들어졌다. 현재 *in vivo* 생체 이용률을 비교하는 생물학적 동등성 시험의 중요성이 증대되고 있고, 국제적으로도 각 국가별 생물학적 동등성 시험의 평가방법이나 기준설정 등에 대한 연구가 다양하게 이루어지고 있다. 또한 ICH에서도 생물학적 동등성 시험의 국제적 조화를 위한 시도가 이루어지고 있다. 우리 나라의 현행 생물학적 동등성 기준은 1998년 개정된 것을 사용하고 있으나 국제적 발전 추세에 맞추어 기준의 제고를 모색하고 있다. 그 일환으로 유럽의 “의약품의 생체이용률 및 생물학적 동등성 시험 가이드라인”을 소개하고자 한다.

### 제1장 머리말

최적의 약효가 나타나기 위해서는 약물의 유효성분이 일정한 시간 동안 치료 혈중농도로 약물작용부위에 전달되어야 한다. 생체이용률(정의: 제 2장)은 매우 중요한 정보로 재현성 있게 나타나야 한다. 임상 시험으로 동일한 치료효과를 나타내는 것을 입증한다는 것은 일반적으로 어려운 일이다. 동일한 개체 내에서 경시적인 혈중 약물농도가 유사하다면 약물 작용 부위에서도 유사한 농도로 존재하게 되고, 그것으로 유사한 약효를 나타낸다고 가정하면, 임상 치료결과 대신 약물 동태학 자료로 동등성 즉 생물학적 동등성을 입증할 수 있다. 전신작용을 나타내는 의약품에 대하여 생체이용률 또는 생물학적 동등성 시험이 필요한 경우를 정의하고, 그 시험의 계획·수행 및 결과 평가를 위하여 필요한 사항들을 규정하

는 것이 본 지침의 목적이다. 본 지침을 이해하기 위해서 Council Directive 75/318/EEC<sup>2)</sup>와 함께 EU 및 ICH 지침의 관련 사항<sup>3,4)</sup>들을 참고하여야 한다.

전신작용을 기대하지 않는 의약품에 대하여는 일반적인 생체이용률 시험을 적용할 수 없으며, 이런 경우에는 약물의 작용부위 내에서 유효성분의 농도를 정량함으로써 생체이용률을 평가할 수 있다(5.1.8 참조).

### 제2장 용어

이 가이드라인에서 사용하는 용어는 다음과 같은 의미로 사용된다.

**2.1 제제학적 동등 제제**: 동일제형으로 동일한 유효성분을 동량 함유한 제제.

**2.2 제제학적 대체 가능 제제**: 치료효과를 나타내는 약물 활성부위(therapeutic moiety)를 동일하게 함유하나, 약물 활성부위의 화학적 형태, 제형 또는 함량이 다른 제제.

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 02)380-1808, E-mail : taemoo@kfda.go.kr

**2.3 생체이용률(bioavailability):** 약물이 소화관 등으로부터 유효한 형을 유지한 채 흡수되어 체순환혈류에 도달하는 양(extent)과 속도(rate).

**2.4 생물학적 동등 제제:** 생체이용률이 동일한 제제.

**2.5 본질적으로 유사한 제제(essentially similar products):** 동일 유효성분을 동량 함유하는 동일 제형의 제제로 대조약과 생물학적 동등성이 입증된 제제.

**2.6 치료학적으로 동등한 제제:** 유효성과 안전성이 확립된 의약품과 동일한 유효성분을 함유하고 임상적으로 동일한 유효성과 안전성을 가지고 있는 제제(부록 I 참조).

### 제3장 시험 계획 및 실시

시험계획은 약력학(pharmacodynamics) 및 약물동태학(pharmacokinetics)에 근거하여 수립되어야 하며, 이 시험에 필요한 약물동태학적 기초가 되는 참고 자료로는 “인체 약물동태학 연구”<sup>3)</sup>를 추천할 만하다. 시험 계획 및 실시는 윤리위원회의 자료를 포함한 우수 임상시험관리기준(GCP)의 규정<sup>4)</sup>을 따라야만 한다.

#### 3.1 시험 계획(Design)

시험 계획은 다른 영향을 배제하고 제제의 영향만을 평가할 수 있도록 설계되어야 하며, 제제 간의 평균 생물학적 동등성(average BE) 비교 시 피험자간 차이를 줄일 수 있는 교차시험(crossover)법이 고려될 수 있다. 특수한 경우 다른 시험 계나 방법을 선택할 수도 있지만, 이러한 경우에는 시험계획서 및 보고서에 충분한 타당성을 제시해야 한다. 투여 순서에 대한 피험자 배열은 무작위로 행해져야 한다.

일반적으로 단회 투여 시험으로 충분하지만, 약제를 반복 투여하여 정상상태(steady-state) 농도에 도달시켜 시험을 실시해야 하는 경우도 있다.

a) 분석 감도가 낮아 단회 투여 후 정확한 혈중의 약물농도를 측정하기 어려운 경우.

b) 혈중 약물농도나 이행속도의 개체내 변동이 큰 경우.

c) 용량 의존성 약물동태를 보이는 경우, 또는 시간에 따라 약물동태가 변하는 경우.

d) 용출양상을 변화시킨 제제의 경우(단회투여 시험에 추가함).

정상상태에서 시험하는 경우 투여계획은 상용량의 용법에 따라 실시한다. 필요한 피험자 수는 시험 대상의 파일롯트 시험, 예비 시험, 참고 자료에 의해 산출된 일차 약물동태학 파라미터(AUC,  $C_{max}$ ) 각각과 관련된 오차 분산, 상대 생체이용률의 신뢰구간 포함확률, 생물학적 동등성을 나타내기 위한

대조약과의 예상치 편차, 그리고 통계적 검정력에 따라 결정되며, 임상 및 분석의 표준기준도 피험자 수를 결정하는 통계방법에 고려될 수 있다. 그러나 피험자 수는 최소 12명 이상이어야 한다. 두 번째 투여는 첫 번째 투여 약물이 소실되기에 충분한 기간(휴약 기간, wash-out period)이 지난 후 실시해야 한다. 정상상태 시험에서 측정기간이 길다면(최소한 주 반감기의 3배 이상), 첫 번째 투여 시기의 최종 투여 후 휴약 기간은 두 번째 투여 시기의 측정 기간과 겹쳐도 된다.

혈액채취의 시점 및 횟수는  $C_{max}$ 와 AUC로 흡수 정도를 신뢰성 있게 예측할 수 있도록 사전에 잘 계획되어야 한다. 일반적으로 0시점에서 최종 채혈 시점 t시간까지의 AUC가 0시점에서 무한시간까지 외삽하여 구한 AUC<sub>∞</sub>의 80% 이상이 되도록 최종 채혈시점을 충분히 길게 확보한다.

정상상태 연구에서 생체리듬이 약물의 생체이용률에 영향을 주는 경우, 혈액채취는 24시간 주기로 실시하여야 한다. 생물학적 동등성을 약력학적 효과에 근거하여 입증하고자 하는 경우 보통 시험제제, 대조약 그리고 placebo 투여를 포함한 이중 맹검 시험을 실시한다.

#### 3.2 피험자

**3.2.1 피험자 선정(Selection of subjects)** – 원칙적으로 시험은 건강한 지원자를 대상으로 수행하여야 한다. 피험자의 선정 기준과 제외 기준은 계획서 상에 명확히 기술되어야 한다. 피험자로 남성 및 여성이 모두 포함 될 수 있으나, 여성의 경우 임신 가능성을 개별적으로 고려해야 한다. 일반적으로 피험자의 나이는 18세와 55세 사이이어야 하며 체중은 평균 체중표에 따라 정상 범위 내이어야 하며, 임상 병리 검사, 의학적 병력, 종합 건강검진을 실시하여 피험자가 시험에 적합한 지를 판단하여야 한다.

약물의 효능과 안전성을 고려하여 시험 개시 전, 수행 중 및 종료 후에 특수한 의학적 검사를 실시할 수 있다. 피험자는 비흡연자인 것이 바람직하며 알코올이나 약물 중독 병력이 없어야 한다. 만일 흡연자(1일 10개피 이하)가 포함되어 있다면, 그 피험자가 누구인지 확인해 두어야 하며 흡연이 시험 결과에 미치는 영향에 대해 논의되어야 한다.

생물학적 동등성 시험의 목적이 모집단 중 서로 다른 개체사이의 생체이용률 차이나 약물과 약물의 상호작용을 설명하는 것일 경우에는 피험자의 선정 기준과 통계 분석 방법을 시험 목적에 따라 조정하여야 한다.

**3.2.2 시험의 표준화** – 시험에 영향을 미칠 수 있는 다른 요소들을 배제하기 위하여 모든 시험 조건들을 표준화하여야 한다. 즉, 식사, 음료수 섭취, 운동, 자세의 표준화가 필요하다. 피험자들은 약물투여 전에 적어도 하룻밤 동안 절식

하는 것이 바람직하다. 만약 약을 음식물과 함께 복용한다면 피험자들은 약물투여 전 같은 시간에 표준화된 음식을 섭취하여야 한다. 식사시간도 명기되어야 하며 음료의 섭취가 위내 통과시간에 영향을 줄 수 있으므로 음료의 부피도 일정해야 한다(150 ml이하). 약물 투여 후에 섭취하는 모든 식사와 음료의 종류 및 섭취시간도 표준화해야 한다. 피험자는 시험기간 전과 시험기간 중 다른 약물을 복용해서는 안 된다. 피험자는 순환기계, 위장관계, 간장 또는 신장 기능에 영향을 미칠 수 있는 음식물이나 음료(예, 알코올 함유음료나 카페인 함유음료 또는 과일 주스)를 제한해야 한다. 위장관 통과 시간이나 국소적인 혈류가 의약품의 생체 이용률에 영향을 줄 수 있는 경우에는 자세나 신체기능까지도 표준화해야 할 경우도 있다.

**3.2.3 환자의 선정** - 시험 대상 성분이 부작용이 있어, 강한 지원자를 대상으로 시험하기에 부적당한 경우에는 적당한 주의 및 감독 하에 환자를 대상으로 시험을 실시할 수 있으며, 이러한 경우 신청인은 이에 대한 타당성을 입증해야 한다.

**3.2.4 유전적 표현형** - 피험자의 표현형 및/또는 유전형은 안전성 또는 약물동태학적 근거로 고려할 수 있다.

### 3.3 조사되어야 할 특성

생물학적 동등성을 평가시 대부분의 경우 투여된 유효성분의 농도를 측정한다. 치료에 사용되는 유효성분의 농도가 너무 낮아 실험간 오차가 크거나, 유효성분의 반감기가 너무 짧아 약물동태학적 측정치를 산출할 수 없는 경우에는 주된 대사 산물을 대상으로 시험을 실시해야 한다. 유효성분이 prodrug이라면 효과를 나타내는 주 대사 산물의 농도를 측정해야 한다. 대사 산물이 포화될 수 있는 초회통과에 의한 대사과정에 의해 주로 형성된다면 대사산물의 농도 - 시간 곡선을 생체이용률 평가에 사용할 수 없다. 노배설속도를 측정하는 경우 측정할 물질의 배설 속도는 유효성분의 혈중 농도와 상관성이 있어야 한다.

생체이용률 시험에서는 혈중 약물농도 곡선하 면적(AUC) 또는 모양이나 누적 신 배설 (urinary excretion) 및 소실속도(rate)가 흡수 양과 속도의 평가에 가장 많이 사용된다. 따라서 시료채취 시점 또는 시간은 여러 약물동태학적 파라미터들의 변화를 반영할 수 있도록 선정되어야 한다. 일차 결과로부터  $AUC_t$ ,  $AUC_{\infty}$ ,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ ,  $A_{et}$ ,  $A_{\infty}$  및  $dA_e/dt$ 와 같은 생체이용률 파라미터를 산출하고, 이외의 타당한 특성치를 구한다(부록 II 참조). 또한 AUC를 산출한 방법을 명시해야 하며  $t_{1/2}$ 과 MRT를 추가정보로서 이용할 수 있다. 정상상태에서 시험한 경우  $AUC_t$ 와 변동폭을 산출해야 한

다. 약물동태학적 모델이 해당 유효성분과 그 의약품에 대해 타당성이 입증되지 않은 경우, 모델에 근거하여 도출한 특성치만을 사용하는 것은 바람직하지 않다.

약력학적 효과를 특성치로 사용한다면, 상세한 정보를 제공할 수 있는 시간 간격으로 측정해야 하고, 각 시간의 초기치와 비교하여야 하며, 최종 효력 곡선은 생체 반응 최고치보다 낮아야 한다. 이 경우 측정 방법의 특이성, 정확성, 재현성이 확보되어야 하며 용량/반응 관계의 비선형 특성을 고려하여, 분석 전에 기본(base line) 측정값으로 보정해야 한다.

### 3.4 화학적 분석

혈장, 혈청, 혈액, 뇨 또는 기타 적당한 시료 중의 유효성분 및 그 대사산물을 측정하기 위하여 사용하는 생체시료 분석법은 적절히 설정되어야 한다. 생체시료 분석법은 신뢰할 수 있는 결과를 얻을 수 있도록 validation이 확립되어 있어야 하며, 자세한 내용을 명기해야 한다. 분석방법 validation의 주된 목적은 특수한 생체 시료에서 분석 대상 물질(들)의 농도 정량의 신뢰성을 확인하는 것이다. 신뢰할 수 있고 타당한 생체시료 분석법의 특징은 (1) 저장기간 및 실험의 진행과정에서 생체 시료 중 분석 대상 물질의 안정성 (2) 특이성, (3) 정확성, (4) 감도, (5) 정밀도, (6) 반응 함수들이다.

생체시료 분석법의 validation은 두 개의 부분으로 구성되어야 한다. 즉, (1) 시험 시작 전 분석법이 상기에 기술한 6가지의 특징을 만족시킴을 입증하는 부분과 (2) 타당한 생체시료 분석법이 안정성, 정확성, 재현성을 평가하는 생체 시험 중 시료의 실제 분석에 적용되는 부분으로 구성되어야 한다. 또한 생체 시료를 처리하고 다루는 방법도 타당하게 설정되어야 한다.

모든 과정은 이미 확립되어 있는 표준작업지침서(standard operating procedures)에 따라 시행하여야 한다. 생체시료 분석 방법의 타당성을 입증하기 위해 사용된 모든 과정과 계산식이 제출되어야 한다. 시험 시작전이나 시험과정 중에 생체시료 분석법을 변경하였다면 그 타당성을 입증해야 한다. 모든 변경은 보고서에 기술되어야 하며 revalidation한게도 타당하여야 한다.

생체시료 분석방법의 타당성을 입증하기 위하여 ICH 지침서인 “분석 과정의 타당성: 정의와 용어(validation of analytical procedures: definition and terminology)”<sup>4)</sup>와 “분석 과정의 타당성: 방법(validation of analytical procedures: methodology)”<sup>4)</sup>을 참고한다.

생체이용률 및 생물학적 동등성 시험과 관련되는 경우에는 “광학활성물질에 대한 시험(investigation of chiral active substances)”<sup>3)</sup>에 명기된 필요 조건을 참고하기 바란다.

### 3.5 대조약과 시험약

시험약은 일반적으로 잘 알려진 최초개발품(대조약)의 해당 제형과 비교한다. 대조약의 선정에 대하여는 신청자가 그 타당성을 입증해야 한다.

대조약과 본질적으로 유사한 제제 (제2장 용어)를 허가받 고자(abridged application)하는 경우에는 한 회원 국가에서 대조약과 생물학적으로 동등함을 입증하여 허가를 받았을 때 다른 회원국가에서도 이를 근거로 허가를 신청 할 수 있다. 그러나 이런 경우에 대조약은 동일한 제조자(또는 지사)에 의해 제조되어야 하고, 비교 용출 시험에서 대조약과 용출 양상이 유사하여야 한다(부록 IV). 각 회원 국가는 최초로 허가된 회원 국가의 허가기관에 부형제의 조성(질적 및 양적)과 제조과정, 완제품의 규격 등에 대한 대조약의 추가 정보를 요청할 수도 있다. 용출 양상이 상이하여 생물학적 동등성 시험이 필요한 경우에는 관련 회원국가에서 허가된 의약품을 대조약으로 하여 시험을 실시하여야 한다.

모든 시험약은 “제제 개발(development pharmaceuticals)”<sup>3)</sup>에 서술된 바에 따라 생산되어야 한다. 모든 시험약은 GMP 규정에 따라 생산되어야 하며, 시험약의 생산 배지에 대한 품질관리 결과를 보고해야 한다. 시험약은 최소 100,000 단위 이상이거나 더 규모가 큰 완제품 생산 배지의 1/10 규모로 생산되어야 한다. 즉, 생산에 사용되는 제조과정과 유사한 제조과정으로 시험약이 제조되어야 한다. 만약 100,000 단위보다 작게 생산하는 배지의 경우에는 완제품의 생산 배지가 필요하다. 의약품은 향후 규모를 늘려서 생산하고자 하는 경우 그 생산 배지의 제품을 시험용 배지의 제품과 비교하여야 하며, 그 제품들은 용출시험에서 부록 IV에서 정의된, 유사한 시험관 내 용출 양상을 나타내어야 한다.

시험의뢰자는 허가기관의 요청이 있을 경우, 시험관 내 시험 및 생체 내 시험을 재현할 수 있도록 허가된 유효기간보다 1년 더, 충분한 수량의 제품을 보관하고 있어야 한다.

### 3.6 자료분석

생물학적 동등성 평가에 있어서 무엇보다 중요한 것은 생물학적으로 동등하다고 잘못 판단할 오류의 위험성을 5% 오차 이내로 제한하고 생물학적으로 동등함을 잘못 기각할 오류의 위험성이 가장 적은 방법을 선택하는 것이다.

**3.6.1 통계 분석(Statistical analysis)** - 생물학적 동등성 시험의 통계 처리법은 파라미터들에 대한 구간 모평균치의 비(시험제제/대조약)를 90% 신뢰구간에 근거하여 평가하는 것이다. 이 방법은 생물학적동등성에 대한 귀무가설을 5%

유의수준으로 평가하는 two one-sided test 과정과 본질적으로 같은 방법이다. 또한 적절한 통계 분석(예 ANOVA)을 기초로 평가에 영향을 미칠 수 있는 변동의 원인을 합리적으로 설명할 수 있어야 한다.

통계 분석시 전제되는 모든 가정들은(예를 들면, 부가성, 정규성), 기초 자료를 로그로 변환시켜서 통계분석하면 그 타당성이 향상될 수 있다. 따라서 AUC,  $C_{max}$  등 농도와 관련된 약물동태학적 변수들은 로그변환 한 후에 평가하는 것이 바람직하다.

$t_{max}$ 는 비모수적인 통계방법으로 분석한다.

두 제제의 비교를 위해 90% 신뢰한계 이외에 약물동태학적 측정치들의 중간값, 최소값, 최대값 등 통계치의 요약 정보들을 기술하여야 한다.

**3.6.2 시험 계획과 차이가 있는 경우의 처리** - 분석 방법은 계획서에 서술되어야 한다. 계획서에는 탈락자 및 생물학적으로 받아들이기 어려운 특성을 가진 제외자들에 대한 처리 방법에 대해서도 명기하여야 한다. 사후 검정에 의해 정상범위를 벗어나는 사람을 제외시키는 것은 일반적으로 허용되지 않는다. 실제 시험에서 계획서 상의 모델화된 가정들(예를 들면 AUC를 무한대까지 외삽하는 경우)이 적합치 않은 것으로 판명될 경우 기 계획된 가정에 따른 분석(만약 가능하다면)과 함께 수정된 가정에 따른 분석이 함께 제출되어야 한다.

**3.6.3 개인 및 집단 생물학적 동등성에 대한 의견** - 현재 대부분의 생물학적 동등성 시험은 평균 생물학적 동등성(average BE)을 평가하기 위한 것이며, 개인 생물학적 동등성(individual BE)과 집단 생물학적 동등성(population BE)에 대한 경험이 부족하므로 이 문제에 대해서는 언급하지 않기로 한다. 그러나 흡수의 변동이 큰 약물에 대해서는 반복 시험이 도움이 될 수 있다.

### 3.7 생물학적 동등성 시험을 보완하는 시험관내 용출시험

생물학적동등성 시험에 사용되었던 동일 배지의 시험약과 대조약을 사용하여 실시한 시험관 내 용출시험 결과를 각 투여 용량 단위에 대해 시간에 따른 용출 양상으로 보고하여야 한다. 제제의 시험관 내 용출 시험 양상은 대조약과 생물학적으로 동등성이 입증된 배지에서 얻어야 하며, 그 대조약의 용출 양상과 유사할 것으로 기대된다. 속방출성 제제에 있어서, 시험약의 용출 양상이 대조약의 용출 양상과 상이하나 *in vivo* 자료는 유사하다면 용출 시험 방법을 다시 평가하여야 한다. *In vivo* 생물학적 동등성을 반영하는 다른 시험관내 방법이 없는 경우에는 시험약에 대한 다른 용출 기준을 설정할 수 있다.

### 3.8 결과 보고

생체이용률 또는 생물학적동등성 시험 보고서에는 그 시험계획서가 포함되어야 하며, GCP 규정과 관련된 EU 및 ICH E3 지침서<sup>3,4)</sup>에 따라 수행되고 평가되어야 한다. 이것은 전체 보고서에 대한 확인을 시험 감독자의 서명으로 입증함을 의미한다. 시험 책임자는 보고서의 각 담당부분에서 명해야 한다. 시험책임자의 이름 및 소속, 연구분야 및 수행 기간도 기재해야 한다. 시험에 사용된 시험약의 조성뿐만 아니라 제품명과 배지 번호도 밝혀야 한다. 그 외에 신청인은 시험약이 허가를 받기 위해 제출한 제품과 동등한 것임을 입증하는 서명 진술서를 제출해야 한다.

모든 결과를 명확한 방식으로 나타내어야 하며 최종 탈락지에서 얻어진 자료도 포함되어야 한다. 피험자의 탈락 및 중단에 대해서 완전하게 서술되고 설명되어야 한다. 기초자료에서 약물동태학적 측정치를 산출하기 위해 사용한 방법이 명기되어야 한다. AUC를 산출하기 위해 사용된 자료도 보고되어야 한다. 만일 약물동태학적 모델이 파라미터를 구하는데 사용됐다면, 사용한 모델과 계산과정에 대한 타당성을 입증해야 한다. 자료의 삭제도 이의 타당성을 입증해야 한다.

개인의 모든 측정치와 각 개인의 혈장중 농도/시간 곡선을 선형/선형 및 선형/로그 스케일로 그려야 한다. 분석 보고서는 모든 검량선용 및 품질관리용 검체에 대한 결과도 포함하여야 한다. 시험검체 및 검량선용 검체, 품질 관리용 검체 모두에 대한 대표적인 크로마토그램과 기타 기초자료가 모두에 대한 전 농도 범위에 걸쳐 제출되어야 한다. 분석의 타당성 입증자료도 보고되어야 한다. 통계 보고서는 통계 분석을 반복할 수 있도록 상세하게 서술하여야 한다.

## 제4장 새로운 유효 성분을 함유하는 의약품 신청

### 4.1 생체이용률

전신작용을 목적으로 하는 새로운 유효성분(신규 화학 물질)의 경우, 약물동태학적 특성치는 정맥 투여시와 비교하여 목적 제형에 포함되어 있는 물질의 절대생체이용률을 산출하는 과정이 포함되어 있어야 한다. 정맥 내 투여가 불가능할 경우, 적절한 경구용 액제나 표준화된 현탁액과 비교한 생체이용률이 포함되어야 한다. Prodrug인 경우, 정맥내 투여용 대조용액은 실제 활성성분인 것이 바람직하다.

### 4.2 생물학적 동등성

신규 유효성분의 시판 제형에 대한 권장용량은 임상시험 중 용량결정시험에 사용된 제형에 대한 상대 생체이용률에

의해 타당성을 입증해야 하며, 그렇지 않은 경우 시험관내 자료에 의해 타당성을 입증할 수 있어야 한다.

## 제5장 기 허가된 유효성분을 함유하는 신제품 신청

### 5.1 생물학적 동등성 시험

신제품이 기허가된 의약품과 대체하려 한다면 생물학적 동등성이 입증되어야 한다. 생물학적 동등성 시험은 제형에 따라 필요한 조건이 달라질 수 있다.

**5.1.1 전신작용이 있는 경구용 속방출성 제제** - 생물학적 동등성 시험은 다음의 모든 기준을 고려하여, 신청자가 시험관내 자료로 생물학적 동등성을 충분히 입증하지 못하는 모든 전신작용을 목적으로 하는 속방출성 제품에 대해 실시되어야 한다. 다만, 다음의 기준을 모두 만족시킨다면 시험관내 자료로 생물학적 동등성을 입증할 수 있다.

- 유효성분이 투여 용량의 정밀성 및 정확성과 관련된 특별한 사용상의 주의사항을 필요로 하지 않은 경우, 예를 들면 유효 성분이 좁은 치료 범위를 가지고 있지 않은 경우;
- 약물동태학적으로 전신순환되기 이전에 소실되거나 초회 통과 효과로 대사되는 양이 투여량의 70% 미만이며 또한, 치료 범위내에서 선형 약물동태학적 특성을 갖는 경우;
- 약물의 수용성이 높은 경우, 즉 최고 용량에 포함된 약물의 양이 37°C, pH 1~8의 범위 내에서 3종류의 유럽 약전 완충용액(약 pH 1.0, 4.6, 6.8 권장) 각 250 ml에 용해되는 경우;
- 약물의 장관내 투과가 높은 경우, 즉 흡수율이 80% 이상인 경우. 약물의 투과성은 생체 내(예를 들면 장관내 관류, 인체에 대한 흡수 분포 대사 배설 시험/mass balance studies), 시험관내(예를 들면 Caco-2 세포 배양계), 그리고 in situ(동물의 장관 관류) 등 여러 실험법으로 결정할 수 있다. 신청자는 선택한 방법으로 인간에서 흡수율과 속도를 예측할 수 있다는 점에 대한 타당성을 입증하여야 한다. 그 약물의 안정성은 위장관내의 여러 조건에서 평가되어야 한다.
- 의약품의 조성에 포함된 부형제들이 잘 알려진 것으로 유효성분의 약물동태학에 영향이 없을 것이 기대되는 경우. 유효성분이 생물학적 동등성 시험 면제 요건에 해당되며, 부형제들은 상기 기술한 e)항의 기준에 적합한 경우, 유효성분의 중요한 물리화학적 성질(예 입자도, 결정다형)과 관련된 완제품의 제조 방법은 자료의 제제개발부분에 잘 기술하여야 한다.

**5.1.2 경구용 액제** - 의약품이 기허가된 의약품과 동일한 농도와 동일한 제형인 경구용 수용성 액제로 위장관 통과나

유효성분의 흡수에 영향을 주는 부형제가 포함되어 있지 않다면 생물학적 동등성 자료는 필요하지 않다. 그러나 경구용 액제를 고형 제형의 대조약으로(예를 들면 경구용 액제가 기존 정제와 동등하게 제제화된 경우) 시험을 실시하는 경우, 5.1.1에서 규정된 면제의 타당성이 없으면 비교 생체이용률 시험을 요구할 수 있다.

**5.1.3 전신작용이 있는 비경구용 속방출성 제제** - 일반적으로 생물학적 동등성 시험이 필요하다.

**5.1.4 용출 양상을 변형시킨 제형** - 별도의 지침서<sup>3)</sup>에 부합하는 생물학적 동등성 시험이 필요하다(modified release oral and transdermal dosage forms).

**5.1.5 복합제제** - 복합제제는 개별성분을 분리하거나 복합된 상태로 각 유효성분의 생체이용률과 생물학적 동등성에 대해 평가하여야 한다.

**5.1.6 주사용 제제** - 의약품이 현재 허가된 의약품과 동일한 농도의 유효성분을 함유하고 있는 정맥주사용 용액이라면 생물학적 동등성 시험자료는 제출하지 않아도 된다. 근육 또는 피하주사의 경우 의약품은 용액과 동일한 형태여야 하고(수상 또는 유상), 현재 허가된 의약품과 동일한 유효성분을 동일 농도로 함유하고, 동일 또는 동등한 부형제가 포함되어 있는 경우 자료가 면제된다.

**5.1.7 가스** - 의약품이 흡입하여 투여하는 가스인 경우 생물학적 동등성 시험은 필요하지 않다.

**5.1.8 국소 적용 제제** - 전신적으로 흡수되지 않고 국소로 적용하는 의약품(경구, 비강, 안내, 피하, 직장, 질내 투여 등)에 대하여 전신작용에 근거한 동등성 시험 방법은 적용되지 않으나 약물동력학 또는 비교 임상 시험을 원칙적으로 필요로 한다.<sup>3)</sup>

## 5.2 시험관내 용출 시험

용출 시험은 생물학적 동등성 시험을 보완·대체하기 위해 필요하며 부록 IV에 서술된 지침에 따라 실시되어야 한다. 생물학적 동등성을 대체하기 위한 경우에는 시험약과 대조약간의 용출 양상의 유사성을 여러 시험 조건에서 입증하여야 한다.

## 5.3 변경

의약품이 본래 허가된 조성에서 다시 처방되거나 제조 방법이 생체 이용률에 영향을 줄 수 있는 방법으로 변경되었다면 다른 방법으로 타당성이 입증되지 않는 한 생물학적 동등성 시험이 필요하다. 제시된 타당성 입증 자료는 일반적인 고려사항, 예를 들면 5.1.1.에 서술된 내용이나 기타 잘 확립된 *in vivo/in vitro* 상관관계에 기초하여야 한다.

최초 개발 의약품의 생체 이용률에 대한 조사가 이루어져 있고, *in vivo* 실험결과와 *in vitro* 용출 속도 사이의 상관관계가 잘 정립되어 있는 경우, 새로운 의약품의 *in vitro* 용출 속도가 기 허가된 의약품의 용출 속도와 유사하다면 생물학적 동등성 시험이 면제될 수 있다. 그러나 이외의 모든 경우에는 생물학적 동등성 시험을 수행하여야 한다.

원개발사의 의약품을 변경하고자 하는 경우 생물학적 동등성과 용출 시험에 사용된 대조약은 일반적으로 현재 허가된 조성, 제조 방법, 포장 등을 따라야 하고 변경을 하고자 하는 사항을 반영하여 제조된 의약품을 대상으로 시험하여야 한다.

본질적으로 유사한 의약품에 대한 변경이 있을 시에는 생물학적 동등성 시험용 대조약은 원개발사의 의약품이어야 한다.

## 5.4 경구 투여 제형에 있는 투여용량의 비례

유효 성분을 여러 용량으로 신청하고자 하는 경우, 의약품이 동일한 제조자에 의해 동일한 제조 장소에서 제조되어 다음의 모든 조건들을 만족시킨다면, 안전성의 이유로 낮은 용량을 선택하는 경우를 제외하고는 가장 높은 용량만으로 생물학적 동등성 시험을 수행한다.

- a) 약물 동태가 치료범위에 걸쳐 선형이고,
- b) 서로 다른 투여용량 의약품의 성분 조성이 동일하고,
- c) 주성분과 첨가제간 비율이 동일하거나, 유효성분을 낮은 농도로 함유한 제제의 경우 첨가제들 간의 비율이 동일하고,
- d) 용출양상이 생물학적 동등성 연구에서 사용된 배지의 제제와 기타 다른 함량의 제제가 동일한 여러 시험조건에서 유사하여야 한다.

기 허가된 의약품에 근거하여 새로운 함량의 제제를 허가 받고자 할 경우에도 위에서 기술된 모든 조건을 만족한다면 생물학적 동등성 시험은 필요하지 않다.

## 5.5 높은 생체이용률(Suprabioavailability)

새로운 의약품이 기 허가된 의약품의 생체이용률보다 더 높게 나타난다면 낮은 투여용량으로 재 처방하여야 한다. 생물약제학적 개발 경위를 보고하여야 하며 기 허가된 의약품과 함께 처방된 신제품에 대한 최종적인 비교 생체이용률 시험보고서를 제출하여야 한다. 재처방하지 않는 경우에 생체이용률이 더 큰 의약품의 추천 투여용량이 대조약과 상이한 경우, 임상 시험 자료를 투여량의 근거자료로 제출할 수 있다. 이러한 생체이용률이 더 큰 의약품은 기존 대조약과 치료적으로 동등하다고 할 수 없으며 만약 판매 허가 당국

이 이를 승인하는 경우에는 이 의약품은 하나의 새로운 대조약으로 취급되어야 할 것이다. 처방자와 환자들의 혼동을 방지하기 위하여 높은 생체이용률 의약품은 기허가된 의약품과의 혼동을 방지할 수 있는 제품명을 짓도록 권장하여야 한다. 높은 생체이용률 의약품들은 원개발 의약품과 “본질적으로 유사한 제제”라고 주장할 수 없다(2.5 참조).

## 부 록 I

### 치료학적으로 동등한 제제들

치료학적으로 동등한 제제들은 동일한 유효성분 또는 치료효과를 나타내는 약물 모핵구조를 함유하며, 임상 투여 시에 유효성 및 안전성이 기확립된 의약품과 동일한 유효성 및 안전성을 나타낸다(참조 2.6).

따라서 치료학적으로 동등한 제제는 최초개발품과 동등, 유사 또는 관련제품을 말한다. 관련제품은 제형(i.a), 화학적 형태(i.b), 유효성분 함량(ii)의 측면에서 의학적으로 차이가 없는 의약품을 뜻한다.

i) 일반적으로 치료효과가 동등한 제제는 생물학적으로 동등한 제제로서

- 제제학적으로 동등하거나(본질적으로 유사한 의약품),
- 제제학적으로 대체가능한 제제로서 제형이나

a) 다른 제형 (예. 캡슐제 대 정제)

b) 동일한 치료효과를 나타내는 약물 모핵구조의 다른 화학적 형태(예. 염류 또는 에스테르류). 단, 화학적 형태의 차이가 임상에 영향을 미칠 수 있는 약물동태학, 약력학 및 독성의 차이를 유발하지 않는다고 입증된 경우에 한한다(예. 테오필린 및 아미노필린).

ii) 새로운 제제가 더 높은 생체이용률을 나타낼 경우, 용량을 조절하여, 해당 최초 개발품과 동일한 생체이용률을 나타낸다면, 이러한 제제학적 동등 제제 또는 대체가능 제제도 치료학적으로 동등한 제제에 포함시킬 수 있다.

## 부 록 II

### 절의 기호 설명

약어	의미
$C_{max}$	최고 혈중 농도
$C_{min}$	최소 혈중 농도
$C_{av}$	평균 혈중 농도
$t_{max}$	약물투여 시부터 최고혈중 농도에 도달할 때까지의 시간
$AUC_t$	약물투여 시부터 t 시간까지의 혈중 농도 곡선 하 면적

$AUC_{\infty}$	무한시간까지 외삽한 AUC
$AUC_{\tau}$	정상상태에서 약물투여 간격 동안의 AUC
MRT	평균 체류 시간
$A_{et}$	약물투여 시부터 t 시간까지 누적 뇨중 배설량
$A_{e\infty}$	무한시간까지 외삽한 누적 뇨중 배설량
$dA_e/dt$	뇨중 배설 속도
$t_{1/2}$	혈중 반감기
Fluctuation	$(C_{max} - C_{min})/C_{av}$ 또는 $(C_{max} - C_{min})/C_{max}$

## 부 록 III

### 생물학적 동등성 시험의 허용 기준

시험해야 할 약물동태학적 파라미터, 시험과정 및 허용 기준은 시험계획서에 미리 정의 되어야 한다. 평균 생물학적 동등성을 결정하는 시험에서 주로 사용하는 특성치들의 생물학적 동등성 범위는 다음과 같다.

**AUC-비율** : AUC에 대한 90% 신뢰구간은 0.80-1.25에 포함되어야 한다. 특별히 치료역이 좁은 경우, 허용범위를 더 좁힐 필요가 있다. 약물의 체내 동태의 변동이 심한 경우와 같은 특별한 경우, 임상적으로 타당성이 입증된다면, 허용범위를 더 넓힐 수도 있다.

**$C_{max}$ -비율** :  $C_{max}$ 의 경우 AUC-비율보다는 더 가역적이며, 더 넓은 허용범위가 설정될 수 있다. 설정된 범위에 대하여는 안전성과 유효성을 고려하여 타당성을 입증하여야만 한다.

**$t_{max}$ - $\bar{x}/O$**  :  $t_{max}$ 의 통계적 평가는 부작용과 관련되어 약물의 신속한 방출, 약물작용, 징후 등 임상적으로 의미가 있을 경우에만 평가한다.  $t_{max}$ 의 비모수적 방법론에 따른 90% 신뢰한계는 임상적으로 결정된 허용범위 이내이어야 한다.

**$G/EI$**  : 다른 약물동태학적 파라미터(예를 들면  $C_{min}$ , Fluctuation 및  $T_{1/2}$  등)의 경우는 각각 AUC,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ 의 경우에 준한다.

## 부 록 IV

### 용출 시험

의약품은 유효성분과 부형제로 구성되어 있고 이들의 비율, 부형제의 형태, 최종 제품의 제조 방법은 약물의 함량, 물리화학적 성질 그리고 흡수 특성을 고려하여 선택한다. 이러한 모든 것들이 각 제품의 용출 특성을 결정한다.

의약품 개발과정에서 용출 시험은 약물의 생체이용률에 영향을 주는 제제화의 여러 인자들을 확인하는 방법으로 이용된다. 조성과 제조 과정이 결정된 이후, 용출 시험은 대량 생산 시의 생산 배지들 사이의 일관성을 입증하기 위한 품

질관리에 이용되며 용출 양상은 임상 시험용 뱃지의 용출 양상과 유사하여야 한다. 또한, 용출 시험은 새로운 의약품, 본질적으로 유사한 의약품, 변경이 있는 의약품의 생체이용률의 평가에도 사용될 수 있다.

용출 시험은 다음의 여러 목적으로 시행된다.

a) 생체이용률/생물학적동등성 연구와 임상 시험에서 사용된 시험용 뱃지들에 대한 일상적인 품질관리적 측면에서의 정보를 얻기 위해

b) 제조의 일관성을 나타내는 품질관리의 시험법으로 사용하기 위해

c) 생체이용률/생물학적동등성 시험과 임상 시험에서 사용된 대조약에 대한 정보를 얻기 위해

d) 여러 다른 EU회원 국가에서 얻은 대조약을 비교하기 위해

e) 약물의 여러 제제(새로운 의약품, 본질적으로 유사한 의약품, 변경이 있는 의약품 포함)들과 대조 의약품 사이의 유사성을 증명하기 위해

시험 방법은 특별히 문제가 제기되지 않은 한 여기에 제시된 방법으로 행하여야 한다. 기타 다른 방법들이 뱃지간의 차이를 *in vivo* 작용과 연관하여 판단할 수 있는 타당성이 입증된다면 이의 채택도 고려할 수 있다.

매우 잘 녹는 약물의 경우 의약품이 투여 후, 노출되는 생리학적 pH-범위에서 신속하게 용해된다면 어떠한 생체이용률 문제도 일으키지 않을 것이라고 기대할 수 있다. 이러한 경우 생물학적 동등성 시험은 5.5.1의 제외 기준들을 만족시키고 이전에 생체이용률에 문제가 없었으며 여러 시험에서 용출 양상이 유사하다면 제외시킬 수 있다. 유사성은 서로 다른 3가지 완충용액(일반적으로 pH 1-6.8; pH 범위는 1-8이 필요함)에서 최소한 3시점에 걸쳐 용출 양상을 비교하여야 한다.

약물 또는 부형제가 pH에 민감한 경우 두가지의 완충제에서 용출 양상을 얻어야 한다.

용해성이 낮고 투과성이 높은 약물의 경우 흡수의 속도결정단계(rate limiting step)는 용출 단계일 것이다. 이는 하나 이상의 부형제가 약물의 방출과 다음 용출 단계에 영향을 미치는 경우에도 해당한다. 그러한 경우에는 여러 시험 조건에서 시험을 하고 약물의 90%가 녹을 때까지 또는 포화상태에 도달할 때까지 적절하게 검체를 취하여야 한다. *In vivo*에서는, 유효성분의 물리화학적 성질에 상관없이 고형제제의 거동이 약물의 용출에 따라 결정되므로 pH, 이온 농도, 계면활성제, 점도, 삼투압 등 여러 다른 조건에서의 용출 양상을 파악하는 것도 중요하다. 적절한 실험 통계법에 따라 중요한 측정치를 구하고 시험조건을 최적화하여야 할 것이다.

용출 양상의 유사성은 특정한 시점에서 용출된 비율에 대해서, 선형 회귀 등의 모델 - 비의존적 또는 모델 - 의존적인 방법에 의하거나, Weibull 함수 측정치들의 통계적인 비교에 의해서 또는 다음에 서술한 유사인자를 계산함으로써 비교할 수 있다.

$$f_2 = 50 \cdot \log \left[ \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} [R(t) - T(t)]^2}{n}}} \right]$$

위 식에서  $f_2$ 는 유사인자이고  $n$ 은 시점의 수이며,  $R(t)$ 는 대조약에서 용출된 약물의 평균 퍼센트이고,  $T(t)$ 는 시험약에서 용출된 약물의 평균 퍼센트이다.

유사성의 평가는 다음의 조건들을 기초로 한다.

a) 최소한 3시점

b) 모든 시점에서 시험측정치는 12일 것

c) 최소 1시점에서는 평균용출율이 85% 이상일 것

d) 두 번째 시점에서 최종 시점까지 각 시점의 평균의 표준 편차가 10% 미만일 것

이때  $f_2$ 가 50에서 100의 값을 갖는 경우 두 용출 양상은 유사하다고 제안한다. 약물의 85% 이상이 15분 이내에 용출되는 경우에 용출 양상은 다른 수학적인 평가없이 유사하다고 인정할 수 있다.

## 결 론

이상에서 의약품의 생물학적 동등성을 확보하기 위하여 유럽에서 시행하고 있는 시험의 가이드라인을 소개하였다. 유럽의 생물학적 동등성 시험의 내용이 우리나라의 기준(생물학적 동등성 시험 기준, 식약청 고시 제 98-86호, 98.8.26)과 몇몇 부분이 상이함을 확인할 수 있다. 유럽에서 이러한 생물학적 동등성 가이드라인을 완성하는 데 많은 어려움이 있었다. 가장 논란의 대상이 되었던 것은 일반제제에서 생물학적 동등성 시험 면제와 관련된 부분이었다. 유럽에서는 본질적으로 유사한 제제(essentially similar products)라는 새로운 개념을 소개하는 등 CPMP(Committee for Proprietary Medicinal Products)를 통해 학계와 제약업계의 의견을 다각도로 수렴하여 이 개정안을 성공적으로 만들어 냈다. 유럽의 기준에서는 항목별로 그 내용을 상세히 기술하고 있다. 우리나라의 규정에서 시험기초자료는 로그변환을 하지 않고 통계처리하고 있고 평가항목의 허용기준은 AUC와  $C_{max}$ 의 비



율이 80-120% 이내인 경우에 한하여 생물학적으로 동등하다고 규정하고 있다. 반면 유럽에서는 시험기초자료를 로그 변환한 후 AUC와 C<sub>max</sub>의 비율이 80-125% 이내인 경우 생물학적으로 동등하다고 결정하되, 약물의 안전성과 타당성을 고려하여 허용범위를 좁히거나 넓힐 수 있다고 제시하고 있다. 유럽에서는 시험관내 용출 시험을 생물학적 동등성 시험을 보완·대체하기 위한 시험법으로 상세하게 소개하고 있다. 이러한 상이점들을 분석 평가함으로써 국내 생물학적 동등성 시험 기준이 적극적으로 국제적 동향을 반영하는 동시에 국내 실정과 조화를 이루는 기준으로 발전하기를 기대한다. 또한 의약품업설시 등으로 필요성이 더욱 증가하고 있는 생물학적 동등성 시험의 수준을 향상시키고, 그 운영을 합리화함으로써 국내 의약품의 질적 향상 및 약가 인하에 기여할 수 있을 것으로 기대한다.

## 문 헌

- 1) Committee for Proprietary Medical Products (CPMP), Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence, CPMP/EWP/QWP/ 1401/98 Draft (1998) (<http://www.eudra.org/humandocs/humans/QWP.htm>)
- 2) Council Directive 75/318/EEC (<http://eudrams1.is.eudra.org/eudralex/vol-1/home.htm>)
- 3) EU 관련 사항 (<http://eudrams1.is.eudra.org/eudralex/>)
  - 인체 약물동태학 연구 (Pharmacokinetic studies in man)
  - 용출양상을 변화시킨 경구 및 경피 투여용 제형: 1부 (약물동태학 및 임상 평가) (Modified release Oral and Transdermal Dosage Forms: Section I (Pharmacokinetic and Clinical Evaluation))
  - 용출양상을 변화시킨 경구 및 경피 투여용 제형: 2부 (품질) (Modified release Oral and Transdermal Dosage Forms: Section II (Quality))
  - 광학활성성분에 대한 시험 (Investigation of chiral active substances)
  - 처방 내용이 동일한 의약품 (Fixed Combination Medicinal Products)
  - 국소에 작용하는 약물을 함유하고 부형제를 함유한 국소 적용 제제의 임상 필요요건 (Clinical Requirements for Locally Applied, Locally Acting Puoducts Containing Known Constituents)
  - 약물상호작용에 대한 연구 (The Investigation of Drug Interactions)
  - 제제 개발 (Development pharmaceuticals)
  - 완제품 제형의 제조 (Manufacture of the Finished Dosage Form)
  - (EC) 542/95에 대한 위원회 조정 변경 (Amendments to Commission Regulation on (EC) No 542/95)
- 4) ICH 관련 사항 (<http://www.fda.gov/cder/guidance/>)
  - 임상시험 보고서의 구성과 내용 (Structure and Content of Clinical Study Reports) (ICH topic E3)
  - 우수임상시험기준: 통합 지침서(Good Clinical Practice: Consolidated Guideline) (ICH topic E6)
  - 임상시험과 관련된 일반적 사항 (General Considerations for Clinical Trials) (ICH topic E8)
  - 임상시험의 통계 원리(Statistical Principles for Clinical Trials) (ICH topic E9)
  - 임상 시험의 대조군 선택 (Choice of Control Group in Clinical Trials) (ICH topic E10)
  - 분석 과정의 타당성: 정의와 용어(Validation of analytical procedures: definition and terminology) (ICH topic Q2A)
  - 분석 과정의 타당성: 방법(Validation of analytical procedures: methodology) (ICH topic Q2B)