

생체이용률에 미치는 음식물의 영향 및 식후 생물학적동등성시험

최선옥[†] · 정성희 · 엄소영 · 정서정 · 김주일 · 정수연

국립독성연구원 유효성연구부 생물측정과
(2004년 5월 13일 접수 · 2004년 6월 16일 승인)

Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies

Sun Ok Choi[†], Sung Hee Jung, So Young Um, Seo Jeong Jung, Joo Il Kim and Soo Youn Chung

Division of Biopharmaceutics, Department of Pharmacology, National Institute of Toxicological Research,
Korea Food and Drug Administration, Seoul 122-704, Korea

(Received May 13, 2004 · Accepted June 16, 2004)

ABSTRACT—A new medical system was started in Korea in 2000 and pharmaceutical affairs law was revised in 2001. According to the revised law, generic substitution is permitted only to the drug products which are proven to be bioequivalent to the reference listed drugs. To expand the list of bioequivalence-proven drug products and to ensure the credibility of the therapeutic equivalence of generic drug are the hot issues in Korea. Also, the KFDA has a plan to revise the pharmaceutical affairs law that bioequivalence reports of all the generic prescription drug products should be submitted to the KFDA for drug approval after July in 2004. Therefore, it is increasing the necessity to develop the bioequivalence-demonstrating methods for specific drug substances and preparations which require to conduct food-effect bioavailability or bioequivalence study. There are some differences between US and Japanese guidances of food-effect bioavailability and bioequivalence studies. In this paper, we examined the recently published US guidance about food-effect study and it will be a reference to make our own guidance about food-effect bioavailability and bioequivalence guidances in Korea.

Key words—food-effect, bioavailability, bioequivalence

생물학적동등성시험(bioequivalence test)은 허가된 의약품(대조약)과 주성분, 투여경로, 효능·효과는 같으나 제형이나 주성분의 함량 또는 첨가제가 다른 후발의약품(시험약)을 만들었을 경우, 그 유효성분 또는 활성대사체가 전신순환혈에 흡수되는 속도와 양에 있어서 큰 차이가 없음을 입증하는 시험이다.¹⁻⁵⁾ 우리나라에서는 1989년 1월 1일 이후 허가된 전문의약품으로서 신약과 동일한 의약품, 패취제 등 특수한 제형 의약품, 제제 개선을 통하여 생체이용률을 높인 경우에 있어서 생물학적동등성시험을 하도록 의무화하고 있다.^{6,7)} 현재 우리나라에서는 의약분업 실시에 따라 생물학적동등성시험의 중요성이 부각되고 있으며, 약사법의 개정으로 생물학적동등성시험을 거친 품목에 한하여 대체조제가 인정됨에 따라⁸⁾ 허가를 위하여 뿐만 아니라 대체조제를 위하여 실시하는 생물학적동등성시험에 대한 국민적 관심 및 관련 수요가 증가하는 추세에 있다. 또한, 2004년 7월 이후 모든 전문의약품의 허가시 생물학적동등성시험이 의무화 될 예정이므로, 특수성분과 특수제형 의약품에 대한 생물학적동등성

입증 방법에 대한 연구의 필요성이 대두되고 있으며, 생물학적동등성시험 방법도 필요한 경우 절식상태에서 뿐만 아니라 식이 상태에서도 수행되어야 하는 등 시험방법의 과학화가 요구되고 있다. 따라서, 본 정보에서는 최근 2002년에 미국에서 발표된 생물학적동등성시험시 음식물에 의한 영향 시험방법에 대한 가이드스⁹⁾를 소개하고자 하며, 이를 토대로 향후 우리 실정에 맞는 가이드라인 제정의 기초자료로 삼고자 한다.

I. 도 입

본 가이드는 제약업체나 민원인이 임상시험용 의약품신청(investigational new drug applications : INDs) 혹은 신약신청(new drug applications : NDAs), 약식화된 신약신청(abbreviated new drug applications : ANDAs)을 제출하고자 하는 경우 혹은 허가 후 후보자료(supplements)를 제출하고자 하는 경우 경구용제에 대해 음식물영향을 고려한 생체이용률 및 생물학적동등성시험을 수행하는데 가이드를 제공하는데 목적이 있다. 본 가이드는 속방성제제와 서방성제제(modified release 제제 : 서방성제제에는 delayed-release

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 02)380-1774/5, E-mail : sochoi@kfda.go.kr

product와 extended (controlled)-release product가 포함됨)에 모두 적용된다. 본 가이드에서는 경구용제제의 생체이용률과 생물학적동등성시험에 대한 요구사항을 충족시키기 위한 방법을 나타내고 있다. 이 가이드에서는 음식물영향을 고려한 생체이용률과 생물학적동등성 시험 디자인, 데이터 분석, 제품 라벨링에 대한 제안사항을 제시하며, 또한, 음식물영향을 고려한 생체이용률 및 생물학적동등성시험을 어떤 경우에 수행해야만 하는지에 대한 정보를 제공하고 있다.

II. 배 경

음식물영향을 고려한 생체이용률 시험은 일반적으로 IND 단계의 신약에 대해 식후 즉시 복용시 약물이 흡수되는 속도 및 양을 절식상태에서 복용시와 비교하여 음식물에 의한 영향을 평가하기 위해 일반적으로 수행되고 있다. 한편, 식후 생동성 시험은 비절식 상태에서 대조약과의 생동성을 입증하기 위해서 ANDA 제출시 수행된다.

A. 음식물이 생체이용률에 미치는 영향

음식물은 의약품의 생체이용률을 변경하고, 시험약과 대조약과의 생물학적동등성에 영향을 미칠 수 있다. 생체이용률에 관한 음식물 영향은 임상적으로 유의한 결과를 나타낼 수도 있고 다음과 같은 여러가지 방법으로 생체이용률을 변경시킬 수 있다.

- 위배출 지연(delay gastric emptying)
- 담즙 배출 촉진(stimulate bile flow)
- 위장관 pH 변경(change gastrointestinal pH)
- 내장관내 혈류 증가(increase splanchnic blood flow)
- 주성분의 장관 대사 변경(change luminal metabolism of a drug substance)
- 의약품 또는 주성분과의 물리화학적 상호작용(physically or chemically interact with a dosage form or a drug substance)

생체이용률에 미치는 음식물의 영향은 일반적으로 식사를 섭취한 후 즉시 약품을 투약했을 때 가장 크다. 식사시 섭취한 영양분이나 칼로리, 식사량, 식사 온도는 위장관내 생리환경을 변경시켜서 위장관에서의 의약품 이동 시간, 장관내 용출, 약물 투과도 및 전신이용률에 영향을 미칠 수 있다. 주로, 고칼로리와 고지방의 식이가 위장관 생리기능에 영향을 미쳐서 의약품 주성분 또는 제제의 생체이용률에 더 큰 효과를 미칠 것으로 보인다. 음식물이 생체이용률과 생동성 시험에 미치는 영향 시험에서 식단은 고칼로리와 고지방 식

사를 이용할 것을 권장하고 있다.

B. 의약품에 미치는 음식물의 영향

음식물과 함께 의약품을 투약하면 음식물이 의약품 주성분 또는 제제에 영향을 미쳐서 생체이용률을 변경시킬 수 있다. 실제로, 구체적인 작용기전에 대한 연구를 수행하지 않고서는 음식물이 의약품제제의 생체이용률을 변경시키는 정확한 작용기전을 설명하기는 어렵다. 높은 용해도와 높은 투과도를 가지는 생물약제학적분류체계(biopharmaceutics classification system : BCS) 계열 1에 해당하는 주성분을 포함하는 빠른 용출율을 나타내는 속방성 제제의 경우 음식물이 생체이용률에 거의 영향을 미치지 않을 것으로 사료된다. 왜냐하면 계열 1에 해당하는 주성분의 흡수는 주로 pH와 작용부위에 영향을 받지 않아서, 용출율에는 거의 차가 없기 때문이다.¹⁰⁾ 그러나, 이 계열의 약물 중에도 일부 약물은 음식물이 생체이용률에 영향을 미칠 수가 있는데, 높은 초회통과효과를 가지거나, 흡착되거나, 복합체가 생성되는 경우 또는 위장관에서 주성분이 불안정한 경우이다. 또한, 어떤 경우 첨가제 자체 또는 음식물로 인해 변경된 생리환경이 첨가제와의 상호작용으로 음식물에 의한 영향이 나타날 수 있고, 생동성 입증에 영향을 미칠 수 있다. BCS 계열 1에 해당하는 주성분이 함유된 속방성 제제의 경우 음식물은 위배출 시간을 지연시키고, 장내 이동 시간을 연장시켜 최고혈중농도(C_{max})와 최고혈중농도 도달시간(T_{max})에 영향을 미칠 수 있다. 그러나, 식사후 생동성시험시 시험약과 대조약에는 음식물이 같은 영향을 미칠 것으로 예상된다.

BCS 계열 2, 3 및 4에 해당하는 다른 속방성 제제와 서방성 제제의 경우, 음식물에 의한 영향은 의약품제제의 생체내에서의 용출과 의약품 주성분의 흡수에 영향을 미치는 인자들이 복합적으로 작용하여 나타날 것으로 예견된다. 이러한 경우 제제의 생체이용률과 생물학적동등성 입증시 음식물로 인한 영향이 어떤 방향으로 어느 정도 영향을 미치는가는 실제 식사후 생동성시험을 수행하지 않고서는 예측하기 어렵다.

III. 생체이용률에 미치는 음식물의 영향과 식후 생동성시험시 권장사항

이 항에서는 생체이용률에 미치는 음식물에 의한 영향 시험이 IND와 NDA의 일부로서 수행되어야 하는 경우 및 식후 생동성시험이 ANDA의 일부로서 수행되어야 하는 경우 요구되는 권장사항을 제시하고 있다. 기허가된 속방성 또는 서방성제제의 허가후 변경시에는 절식상태에서의 생동성시

험이 요구되고, 식후 생동성시험은 일반적으로 불필요한 것으로 기재되어 있다.

A. 속방성 의약품제제

1. IND/NDA(임상시험용의약품신청/신약신청)

모든 새로운 화학조성의 유효성분에 대해서 임상시험기간 동안 생체이용률에 미치는 음식물에 의한 영향 시험을 수행하도록 권장하고 있다.

생체이용률에 미치는 음식물에 의한 영향 시험은 약물 개발 단계 초기에 수행되어야 하며, 이를 통해서 향후 의약품 개발 과정에서 제제를 선정하는데 도움이 된다. 생체이용률에 미치는 음식물에 의한 영향 시험에 대한 정보는 임상에서의 안전성과 유효성 시험 방법을 계획하고, 제품의 라벨에 임상 약리 작용과 제형, 투여경로에 대한 정보를 제공하는데 사용되고 있다. 제약회사에서 의약품의 허가전 임상시험에 사용된 제제의 성분이나 조성, 제조방법을 변경하고자 한다면, 시판되는 의약품과 임상시험용제제간의 생동성을 입증하도록 하고 있다.

제약회사에서 생체내 생동성시험이 요구되는지 여부를 SUPAC-IR 가이드스에 기술된 원칙에 따라 결정할 수 있다.¹¹⁾ 이러한 생동성시험은 일반적으로 절식상태에서 수행하도록 하고 있다.

2. ANDA(약식화된 신약신청)

다음과 같은 예외의 경우를 제외하고, 속방성 경구고형제제의 경우는 절식상태에서의 생동성시험 이외에도 식후 생동성시험을 수행할 것을 권장하고 있다.

- 시험약과 대조약이 빠른 용출율을 보이고, 유사한 용출양상을 나타내며, 높은 용해도와 높은 투과도를 나타내는 BCS 계열 1의 주성분을 포함한 경우
- 대조약 라벨 부분의 용법·용량에서 공복시에서만 투약하도록 기술한 경우
- 대조약 라벨에서 의약품의 흡수 또는 투약시 음식물의 영향에 대한 기술이 없는 경우

B. 서방성제제

모든 서방성제제에 대하여 생체이용률에 미치는 음식물에 의한 영향시험과 식후 생동성시험을 수행할 것을 권장하고 있다.

1. IND/NDA(임상시험용의약품신청/신약신청)

경구용 서방성제제는 공복시와 식후 조건에서 생체이용률을 비교하는 시험을 하도록 권장하고 있다.

주요 임상시험에 사용된 제제의 성분 및 조성, 제조방법을 변경하여 시판하고자 하는 경우 제약회사에서 생체내 생

동성시험이 요구되는지 여부를 SUPAC-MR에 기술된 원칙에 따라 결정할 수 있다.¹²⁾ 이러한 생동성시험은 일반적으로 절식상태에서 수행하도록 하고 있다.

2. ANDA(약식화된 신약신청)

모든 경구용 서방성제제의 경우 절식상태에서의 생동성시험 이외에도 식후 조건에서 생동성시험을 수행하도록 하고 있다.

IV. 유의사항

이 항에서는 생체이용률에 미치는 음식물 영향 시험과 식후 생동성시험을 디자인하는데 일반적으로 고려할 사항을 제공하고 있다. 제약회사에서는 다른 시험디자인과 데이터 분석방법을 제시할 수도 있다. 이 경우 시험계획서에 다른 시험디자인과 분석방법을 이용한 과학적 타당성을 제공해야만 한다. 제약회사에서 의약품에 대한 이해를 보다 높이기 위해서나, 라벨링시 용법용량을 보다 적절하게 기술하기 위해서 추가적인 시험을 수행할 수도 있다(예. 식사와 관련해서 서로 다른 식사 및 서로 다른 투약 시점으로 실시). 서방성제제의 시험시 음식물과 함께 투약하면 의약품이 한꺼번에 방출(dose dumping)되어, 의도했던 것보다 제제에서 전량이 매우 급속히 방출됨으로써, 피험자들의 안전성에 위험이 발생할 수도 있는 가능성을 충분히 고려해야 한다.

A. 일반적 디자인

속방성 또는 서방성제제의 생체이용률에 미치는 음식물 영향 시험을 연구하는 시험 디자인으로, 피험자를 무작위 배열하여 두가지 투약방법(식후와 공복시 투약)으로 단회 투약하여 2군 2기 교차시험을 실시할 것을 권장하고 있다. 시험에 사용하는 제제는 1기에서는 절식조건, 즉, 공복상태에서 투약하고, 2기에서는 식후조건, 즉, 음식을 섭취한 식후 상태에서 투약한다. 식후 생동성시험의 경우 표준 식사를 제공한 후 시험약과 대조약을 투약하는 것을 제외하고는 위와 유사하게 두가지 투약방법(대조약과 시험약 투약)으로 2군 2기 교차시험 디자인을 실시할 것을 권장하고 있다. 생체이용률에 미치는 음식물의 영향시험과 식사후 생동성시험시 적절한 휴약기간을 두어야 한다.

B. 피험자 선정

생체이용률에 미치는 음식물 영향 시험과 식후 생동성시험은 일반 집단에서 건강한 지원자를 대상으로 수행하도록 하고 있다. 만약, 안전성에 문제가 있는 약물이어서, 건강한 피험자의 모집이 어려운 경우는 적절한 환자 집단을 대상으로

연구하는 것도 가능하다. 음식물에 의한 영향이 없다는 것을 입증하거나 식후 생동성시험에서 동등성을 입증하기 위해 통계학적 평가시 적절한 검출력을 확보하기 위해서는 충분한 수의 피험자가 필요하다(데이터분석과 라벨링 항 참고). 적어도 12명 이상의 피험자를 대상으로 실시하도록 하고 있다.

C. 의약품 함량

주로 시판하고자 하는 의약품제제의 최고 함량을 대상으로 하여 생체이용률에 미치는 음식물영향과 식후 생동성시험을 수행하도록 하고 있다. 최고 함량을 사용하면 임상적으로 안전성에 문제를 일으키는 경우 저함량제제를 사용해야 하는 경우도 있다. ANDA 제출시 절식상태 생동성시험에 사용된 것과 동일한 로트와 함량의 의약품이 식후 생동성시험에 사용되어야 한다. ANDA 제출시 여러 함량의 제제를 허가받기 위해서는 최고 함량의 제제에 대해 식후 생동성시험을 수행한 경우다른 저함량제제는 용출 양상을 비교함으로써 생동성시험을 면제할 수 있다.¹⁾

D. 표준 식사

생체이용률에 미치는 음식물 영향 시험과 식후 생동성시험시 식사로 인해 위장관 생리학적 조건을 가장 크게 영향을 미쳐서 약물의 전신이용률에 크게 영향을 미칠 것으로 예상되는 식단을 제공하여 수행할 것을 권장하고 있다. 시험시 고지방(식사의 전체 칼로리 함량의 약 50%)과 고칼로리(약 800-1000칼로리)의 표준 식사를 제공할 것을 권장하고 있다. 표준 식사는 단백질 약 150칼로리, 탄수화물 약 250칼로리, 지방 약 500-600칼로리로 구성되어야 한다. 제시된 표준식단으로는 버터로 한 달걀 프라이 두 개, 베이컨 두 조각, 버터로 구운 토스트 두 조각, 4온스의 으깨 감자, 8온스의 우유가 있는데, 단백질, 탄수화물, 지방의 칼로리 양이 동일하고, 식사 부피와 점도가 유사한 다른 식단으로 변경이 가능하다고 되어 있다. 표준 식사의 칼로리 내역이 결과보고서에 기술되어야 한다. 만약 식사의 칼로리 내역이 상기된 것과 상당히 다르다면, 제약회사에서는 차이가 난 사유를 설명할 만한 과학적 근거를 제시하여야 한다. 신약 허가시 제약회사에서 라벨에 기술할 목적으로 지방, 탄수화물, 단백질의 칼로리 배합이 다른 식사를 이용해서 생체이용률시험을 수행하는 것도 인정하고 있다. 그러나, 생체이용률에 미치는 음식물에 의한 영향 시험시 식단 중 하나는 상기 기술한 고지방, 고칼로리의 표준 식사를 이용해야만 한다.

E. 투약

절식상태 투약 : 적어도 전날 10시간 이상 절식한 후 피

험자는 물 240 mL와 함께 의약품을 복용해야 한다. 투약후 적어도 4시간 후까지는 음식물을 섭취할 수 없다. 투약 1시간 전후를 제외하고는 물의 섭취는 허용된다. 피험자는 시험기간동안 동시에 표준화된 식사를 제공받아야 한다.

식후 투약 : 전날 10시간 이상 절식한 후, 피험자는 의약품을 투약하기 30분 이전에 식사를 시작해야 한다. 피험자는 음식을 30분 이내에 먹어야 한다. 그러나, 식사시작 후 30분 이내에 투약해야 한다. 240 mL의 물과 함께 의약품제제를 복용해야 한다. 투약후 적어도 4시간 후까지는 음식물을 섭취할 수 없다. 투약 1시간 전후를 제외하고는 물의 섭취는 허용된다. 피험자는 시험기간 동안 동시에 표준화된 식사를 제공받아야 한다.

F. 시료 채취

공복시 및 식후 투약 기간동안 생체시료, 주로 혈장을 일정 시간마다 피험자로부터 채취하여 주성분의 혈중 농도-시간 곡선을 그려야 한다. 혈중에서 활성대사체와 같은 다른 성분을 측정하는 것이 권장되는 경우도 있는데, 회사에서는 생체이용률 및 생물학적동등성 시험에 대한 가이던스의 권고사항을 참조해야 한다.¹⁾ 의약품을 음식물과 함께 투약할 경우 시간별 혈중 약물 농도가 달라질 수 있으므로, 절식상태와 식사후 투약시 시료 채취 시간 변경에 대해 충분히 고려하도록 하고 있다.

V. 데이터 분석과 라벨링

생체이용률에 미치는 음식물 영향 연구가 단순히 연구나 보고용이 될 수도 있고, 회사에서는 이를 이용해서 라벨 기재 사항으로 요청할 수도 있는데 자세한 사항은 21 CFR part 201을 참고하도록 하고 있다. 생체이용률에 미치는 음식물 영향시험 및 식후 생동성 시험결과 얻어진 시험약과 대조약의 혈중농도-시간 곡선으로부터 다음의 측정치 및 약물동태학적 파라메타를 구하도록 하고 있다.

- 전체 면적 또는 혈중농도-시간곡선하 면적(AUC_{0-inf} , AUC_{0-t})
- 최고혈중농도(C_{max})
- 최고혈중농도 도달시간(T_{max})
- 경우에 따라 서방성제제의 경우 지연시간(t_{lag})
- 최종상 소실반감기
- 기타 관련된 약물동태학적 파라메타

각 피험자별 측정치가 요약된 통계자료(예를 들면, 집단인 평균, 표준편차, 변동계수)와 함께 기술되어야 한다. 생체이

용률에 미치는 음식물 영향 시험과 식후 생동성시험에서 음식물에 의한 영향이 없다고 기술하기 위해서는 평균치를 이용한 데이터 분석을 하도록 권장한다. 데이터 분석 전에 파라메타(AUC와 C_{max})의 로그변환이 권장된다. 시험약과 대조약의 기하 평균의 비에 대한 90% 신뢰구간이 AUC_{0-inf} , AUC_{0-t} 및 C_{max} 에 대하여 제공되어야 한다.¹³⁾ IND와 NDA 제출시 생체이용률에 미치는 음식물 영향에 대한 시험자료는 절식상태에서 투약한 결과를 기준으로 평가하도록 하고 있다. ANDA 제출시 식후 생동성시험 자료는 식후 조건에서 대조약을 투약한 결과를 기준으로 평가하도록 하고 있다.

의약품제제의 흡수와 생체이용률에 미치는 음식물의 영향은 라벨 중 임상 약리 작용에 기술되어야 한다. 또한, 라벨 중 용법·용량에는 임상 결과에 근거하여 음식물과 관련한 약물 투약방법에 대한 지시사항을 기술하여야 한다(예를 들면, 음식물과 함께 투약시 약물의 전신 노출이 변경되어 안전성 또는 유효성에 문제가 있는지 없는지, 또는 전신 노출에는 큰 변화가 없지만 음식물없이 투약시 주성분이 위장관 자극을 일으킬 가능성이 있는 경우 등에 대해 기술).

NDA 제출시 식사후와 절식 상태에서 90% 신뢰구간에서 AUC_{0-inf} (적절한 경우, AUC_{0-t}) 또는 C_{max} 의 로그변환한 기하학적 평균비가 80-125%의 동등성 범위에 포함되지 않으면 생체이용률에 음식물 영향이 없는 것이 인정되지 않는다. 만약, 90% 신뢰구간이 80-125% 한도를 만족시키지 못한다면, 회사에서는 약물의 용량-반응 관계 및 약물동태학적-약물동력학적 관계에 대한 전체 임상 데이터로부터 알려진 사항에 근거하여 음식물이 미치는 임상적 중요성에 대하여 특별한 권장사항을 기술하여야 한다. T_{max} 와 t_{lag} 가 달라짐으로서 나타나는 임상적 관련성에 대하여 회사에서 기술하여야 한다. 생체이용률에 미치는 음식물 영향의 결과는 라벨 중 임상약리 부분에 기술되어야 하고, 라벨 중 용법·용량 부분에는 권장사항(예. 공복시 복용)을 기재하는 근거가 된다. 공복시에만 복용하는 등의 라벨링 권고사항을 기술하는 근거가 된다. 다음은 라벨에 기술된 예이다.

절식상태와 고지방 식사 후 건강한 피험자에 의약품을 투약하여 실시한 생체이용률에 미치는 음식물 영향 시험의 결과, 식후 조건에서 C_{max} 와 AUC는 57%와 45%가 각각 증가했다. 이러한 약물의 전신 노출 증가는 임상적으로 유의하므로 이 약은 공복시에만 투약해야 한다(식사 1시간 전 또는 식사 2시간 경과 후 복용할 것).

절식상태와 고지방 식사 후 건강한 피험자에 의약품을 투약하여 실시한 생체이용률에 미치는 음식물 영향 시험의 결

과, 식후 C_{max} 는 15% 감소했고, AUC는 변화되지 않았다. 이러한 감소는 임상적으로 유의하지 않으므로, 이 약은 식사와 관계없이 복용하는 것이 가능하다.

생체이용률에 음식물에 의한 영향이 없다는 것은 식후 및 절식 상태에서 투약한 시험간의 AUC_{0-inf} (적절한 경우, AUC_{0-t}) 또는 C_{max} 의 로그변환한 기하평균치의 비가 90% 신뢰구간에서 80-125%의 동등성 범위에 포함된다는 것이다. 이 경우 회사에서는 절식조건과 식후조건에서의 T_{max} 차가 임상적으로 크게 관련이 없다면, 라벨의 임상약리와 용법·용량 부분에 생체이용률에 음식물에 의한 영향이 없음을 기술할 수 있다. 다음은 라벨에 기술된 예이다.

절식상태와 고지방 식사 후에 건강한 피험자에 의약품을 투약하여 실시한 생체이용률에 미치는 음식물 영향 시험의 결과, C_{max} 와 AUC는 음식물에 영향을 받지 않는 것으로 나타났다. 따라서 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있다.

ANDA 제출시 식후 조건에서 대조약에 대한 시험약의 AUC_{0-inf} (적절한 경우, AUC_{0-t}) 또는 C_{max} 의 로그변환한 기하평균치의 비가 90% 신뢰구간에서 80-125%의 동등성 범위에 포함되는 경우 식후조건에서 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 결론지을 수 있다. T_{max} 에 대하여 적용되는 기준이 없기 때문에, 시험약과 대조약의 T_{max} 는 임상적 연관성을 기준으로 비교될 것으로 예상된다. 식후 조건에서 생물학적으로 동등하다고 함은 시험약의 라벨에 기재되는 내용이 대조약과 동일하게 기재된다는 점을 지시한다.

VI. 다른 고려사항

A. 스프링클제제(Sprinkles)

NDA 제출시 비드를 함유한 방출제어식 캡슐과 같은 특수 의약품제제의 라벨에는 의약품을 사과소스와 같은 부드러운 음식에 흘뿌려서, 씹지 않고 삼킬 것을 권장하고 있다. 의약품을 부드러운 음식에 흘뿌릴 수 있다고 라벨에 기재된 경우 생체내 상대 생체이용률에 대한 추가적인 연구를 다음과 같이 수행하도록 하고 있다. 시험조건으로서 라벨링에 열거된 부드러운 음식 위에 의약품을 흘뿌려서 수행하여, 대조조건인 흘뿌리지 않고 투약했을 때와 비교한다. 또한, 공복시에도 두 가지 조건에서 시험하도록 한다.

ANDA 제출시 대조약에 대한 시험약의 생동성을 단회투약 교차시험으로 입증하도록 하고 있다. 대조약과 시험약 투

약시 주로 사과소스와 같이 라벨링에 언급된 부드러운 음식에 흘뿌린다. 생동성시험자료는 평균치를 이용한 생동성 방법(average bioequivalence법 : ABE법)을 통해 분석하며, 90% 신뢰구간에서 생동성을 입증하도록 하고 있다. 다른 음식물, 생동성 시험 디자인, 자료 분석에 대해 의문사항이 있는 회사나 출원자는 office of generic drugs와 상의하도록 하고 있다.

B. 특수 매체(Special vehicles)

NDA 제출시 서방성제제인 사이클로스포린 내복액과 같은 특수 경구용 액제의 라벨에는 투약전에 음료수와 함께 섞어서 투약하도록 권장하고 있다. 이러한 제제의 생체이용률은 다른 음료수와 투약시 복합체가 형성되고, 다른 이화학적, 생리학적 인자에 의해 변형을 초래할 수 있다. NDA를 제출하고자 하는 회사는 라벨 기재 사항을 입증하기 위해서 어떤 자료를 제출해야 하는지 office of clinical pharmacology and biopharmaceutics와 상담하도록 하고 있다.

ANDA 제출시 대조약에 대한 시험약의 생동성을 단회투약 교차시험으로 입증하도록 하고 있다. 대조약과 시험약 투약시 라벨링에 기술된 음료수 중 한가지와 섞어서 투약해야 한다. 회사측에서는 기술된 다른 매체와 복용시에도 생동성에 차이가 없음을 입증해야 한다. 생동성시험자료는 평균치를 이용한 생동성 평가법(ABE법)을 통해 분석되어지며, 90% 신뢰구간에서 생동성을 입증해야 한다. 다른 매체나, 생동성 시험 디자인, 자료 분석에 대하여 의문사항이 있는 회사나 출원자는 office of generic drugs와 상담하도록 하고 있다.

결 론

이상에서는 미국의 「생체이용률에 미치는 음식물의 영향 및 식후 생물학적동등성시험」 가이드라인에 대하여 소개하였다. 미국과 일본의 현행 가이드라인^{2,9)}에서는 속방성제제의 임상시험의약품신청(IND), 신약신청(NDA), 약식화된 신약신청(ANDA)시 필요한 경우 식이 생체이용률 또는 생물학적동등성시험을 실시해야하고, 서방성제제는 필수적으로 식이 생체이용률 또는 생물학적동등성시험을 실시하도록 되어 있다. 시험디자인의 경우도 생물학적동등성시험의 경우 일반적으로 2×2 교차시험을 절식상태와 식이상태에서 실시하는 것이 동일하며, 평가파라메타와 통계처리방법도 동일하다. 그런데, 시험시 이용되는 식단에 있어서 차이점이 있다. 미국의 경우는 속방성제제와 서방성제제 모두 고칼로리식단을 식이 생물학적동등성시험시 이용하도록 되어 있고, 총

800~1,000 칼로리이며, 이 중 지방이 약 50%로 구성되어 있는 반면, 일본의 경우는 서방성제제 시험시는 총 900 칼로리이며, 지방 함량이 35%이상인 고지방 식단을 이용하고 이외의 경우는 총 700 칼로리이고, 지방 함량이 20% 미만인 저칼로리 식단으로 시험하는 점이 상이하다. 따라서, 국내의 식이 생물학적동등성시험을 위하여도, 국내 성인 남녀의 1일 섭취하는 평균 칼로리와 변동폭을 고려하여 우리 실정에 맞는 칼로리와 지방함량의 식단을 연구할 필요성이 있다고 사료된다.

문 헌

- 1) Guidance for Industry : Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations. CDER, US FDA (2003. 3. 19.).
- 2) 후발의약품의 생물학적동등성시험 가이드라인. 의약심 제 487호, 일본 (1998. 12. 22).
- 3) Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. Committee for Proprietary Medicinal Products, EMEA (2001. 7. 26).
- 4) Conduct and Analysis of Bioavailability & Bioequivalence Studies Part A : Oral Dosage Formulations Used for Systemic Effects. Health Canada, Canada (1992).
- 5) Conduct and Analysis of Bioavailability & Bioequivalence Studies Part B : Oral Modified Release Formulations. Health Canada, Canada (1996).
- 6) 안전성·유효성심사에 관한 규정 (식품의약품안전청고시 제 2003-17호, 2003. 4. 14.).
- 7) 생물학적동등성시험기준, 식품의약품안전청고시 제 2002-60호 (2002. 11. 22.).
- 8) 약사관계법령집 (2002).
- 9) Guidance for Industry; Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies. CDER, US FDA (2002. 12.).
- 10) Guidance for Industry : Waiver of *In Vivo* Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. CDER, US FDA (2000. 8.).
- 11) Guidance for Industry : SUPAC-IR : Immediate Release Solid Oral Dosage Forms : Scale-Up and Post-Approval Changes : Chemistry, Manufacturing, and Controls, In Vitro Dissolution Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation. CDER, US FDA (1995. 11.).
- 12) Guidance for Industry : SUPAC-MR : Modified Release Solid Oral Dosage Forms : Scale-Up and Post-Approval Changes : Chemistry, Manufacturing, and Controls, In Vitro Dissolution Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation. CDER, US FDA (1997. 10. 6.).
- 13) Guidance for Industry : Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence. CDER, US FDA (2001. 2.).