

생체이용률에 미치는 음식물의 영향 및 식후 생물학적동등성시험

최선옥¹ · 권광일² · 정성희¹ · 엄소영¹ · 정서정¹ · 김주일¹ · 정수연¹ · 김옥희¹

¹국립독성연구원 약리연구부 대사약물팀

²충남대학교 약학대학

Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies

Sun Ok Choi¹, Kwang Il Kwon², Sung Hee Jung¹, So Young Um¹,
Seo Jeong Jung¹, Joo Il Kim¹, Soo Youn Chung¹ and Ok Hee Kim¹

¹Drug Metabolism Team, Pharmacological Research Department, Department of Pharmacology,
National Institute of Toxicological Research, KFDA, Seoul, Korea

²College of Pharmacy, Chungnam National University, Daejeon, Korea

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 therapeutically equivalent generic product. Bioequivalence studies are usually used to demonstrate therapeutic equivalence between reference listed drugs and generic drugs. The issues that are recently heating up in Korea are to increase bioequivalent drug products and at the same time to ensure the credibility of the therapeutic equivalence of generic drugs. Sometimes food can change the bioavailability (BA) of a drug and influence the bioequivalence (BE) between test and reference products as well. Food effects on BA can have clinically significant consequences. Food can alter BA by various means including delaying gastric emptying, stimulating bile flow and changing gastrointestinal pH. This paper provides the recently published Korean guideline on food-effect BA and fed BE studies.

□ Key words – food-effect, bioavailability, bioequivalence

생물학적동등성시험은 허가된 의약품(대조약)과 주성분, 투여경로, 효능효과는 같으나 제형이나 주성분의 함량 또는 첨가제가 다른 후발의약품(시험약)을 만들었을 경우, 그 유효 성분 또는 활성대사체가 전신순환혈에 흡수되는 속도와 양에 있어서 큰 차이가 없음을 입증하는 시험이다.¹⁻⁵⁾ 우리나라에서는 1989년 1월 1일 이후 허가된 전문의약품으로서 신약과 동일한 의약품, 패취제제 등 특수한 제형 의약품, 제제 개선을 통하여 생체이용률을 높인 경우에 있어서 생물학적동등성 시험을 하도록 의무화하고 있다.^{6,7)} 현재 우리나라에서는 의 약분업 실시에 따라 생물학적동등성시험의 중요성이 부각되고 있으며, 약사법의 개정으로 생물학적동등성시험을 거친 품 목에 한하여 대체조제가 인정됨에 따라⁸⁾ 허가를 위하여 뿐만 아니라 대체조제를 위하여 실시하는 생물학적동등성시험에 대한 국민적 관심 및 관련 수요가 증가하는 추세에 있다.

음식물은 의약품의 위배출시간을 지연시키고, 위장관의 산 도를 변화시키는 등의 작용을 통해 의약품의 생체이용률을 변경시키고, 시험약과 대조약과의 생물학적동등성에 영향을 미칠 수 있으며, 더 나아가 임상적으로 유의한 결과를 나타 낼 수도 있다. 이에 국립독성연구원 생물측정과에서는 미국 FDA CDER에서 2002년 12월에 발표한 『Guidance for Industry : Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence studies』⁹⁾의 가이드라인, 일본 NIHS 약품부에서 1997년 12월에 발표한 『後發藥品のための生物學的同等性試験ガイド ライン』²⁾의 자료와 국내 피험자를 대상으로 충남대에서 수행한 연구 결과¹⁰⁾를 토대로 생체이용률시험에 미치는 음식물 영향 및 식후 생물학적동등성시험에 대한 가이드라인을 제시 하게 되었다. 또한, 관련 분야 전문가로 구성된 정책 고객으로부터 식이영향 가이드라인(안)에 대해 의견을 수렴한 후 본문과 같이 생체이용률에 미치는 음식물 영향 및 식후 생물학적동등성시험 가이드라인을 발표하게 되었다. 제약업체나 민원인이 임상시험용 의약품 혹은 신약, 제네릭의약품 등의 허가 또는 변경 신청시 아래 소개된 가이드라인에 따라 식이 영향 연구를 수행하도록 권장하며, 음식물 영향을 고려

Correspondence to : 최선옥
식품의약품안전청 국립독성연구원약리연구부대사
약물팀
서울특별시 은평구 진흥로 231번지
Tel: 02)380-1774,5, Fax: 02)380-1776
E-mail: sochoi@kfda.go.kr

한 생체이용률과 생동성시험 디자인, 데이터 분석, 라벨에 대한 정보를 제공하고자 한다.

본 가이드라인은 제약업체나 민원인이 임상시험용의약품 혹은 신약, 제네릭의약품 등의 허가 또는 변경 신청을 위하여 경구용제제에 대해 음식물영향을 고려한 생체이용률 및 생물학적동등성(이하 생동성) 시험을 수행하기 위한 가이드라인을 제공하는데 목적이 있다. 본 가이드라인은 속방성제제, 장용성제제와 서방성제제에 모두 적용된다. 본 가이드라인에서는 경구용제제의 생체이용률과 생동성시험에 대한 권장사항을 제시하고 있다. 이 가이드라인에서는 음식물 영향을 고려한 생체이용률과 생동성시험 디자인, 데이터 분석, 라벨에 대한 제안사항을 제시하며, 또한 어떤 경우에 음식물 영향을 고려한 생체이용률 및 생동성시험을 수행하도록 권장하는지에 대한 정보를 제공하고 있다.

음식물 영향을 고려한 생체이용률시험은 일반적으로 임상시험단계의 신약에 대해 공복 상태와 비교하여 식후 복용시 약물의 흡수 속도 및 양에 미치는 음식물의 영향을 평가하기 위해 일반적으로 수행한다. 한편, 제네릭의약품 허가 신청 서류 제출시 식이 상태에서 대조약과의 생동성 입증이 필요한 경우 식후 생동성시험이 수행된다.

가. 음식물이 생체이용률에 미치는 영향

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

- 위배출 지연(delay gastric emptying)
- 담즙 배출 촉진(stimulate bile flow)
- 위장관 pH 변경(change gastrointestinal pH)
- 내장 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 의약품을 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.

나. 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 않고서

는 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.^{7,11)} 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, 장관 이동 시간을 연장시켜 최고혈중농도(C_{max})와 최고혈중농도 도달시간(T_{max})에 영향을 미칠 수 있다. 그러나, 식후 생동성시험시 시험약과 대조약에는 음식물이 동일한 영향을 미칠 것으로 예상된다.

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

음식물 영향 연구에 대한 권장사항

이 항에서는 임상시험용의약품 및 신약의 허가 신청을 위해 생체이용률에 미치는 음식물에 의한 영향 시험이 수행되는 경우 및 제네릭의약품 허가 신청을 위해 식후 생동성시험이 수행되어야 하는 경우 요구되는 권장사항을 제시하고 있다. 기허가된 속방성 또는 서방성제제의 허가후 변경시에는 공복 상태에서의 생동성시험이 요구되고, 일반적으로 식후 생동성시험은 불필요하다.

가. 속방성 및 장용성제제

(1) 임상시험용의약품 허가 신청 및 신약 허가 신청

모든 새로운 화학 조성의 유효성분에 대해서 임상시험 기간동안 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 임상

서의 안전성과 유효성 시험 방법을 계획하고, 제품의 라벨에 임상 약리 작용과 제형, 투여경로에 대한 정보를 제공하는데 사용되고 있다. 일반적으로 공복시와 고지방식(900 Kcal 이상, 지방 35% 이상 함유)을 섭취한 상태에서 생체이용률을 비교하는 시험을 하도록 권장한다. 제약회사에서 의약품의 허가전 임상시험에 사용된 제제의 성분이나 조성, 제조방법을 변경하고자 한다면, 시판용과 임상시험용 제제간의 생동성을 입증하도록 권장한다.

생체내 생동성시험이 요구되는지 여부는 의약품동등성시험관리규정¹²⁾에 따라 결정되며, 이러한 생동성시험은 일반적으로 공복 상태에서 수행한다.

(2) 제네릭의약품 허가 신청

속방성제제의 경우 기보고된 문헌에 따르면,¹³⁻¹⁶⁾ 공복 상태에서 보다 식이 상태에서 약물의 생체이용률이 일반적으로 증가하지만, 생동성시험의 경우 대조약과 시험약간의 차이는 공복상태에서 더 크게 나타났다. 따라서, 속방성 경구고형제제의 경우 원칙적으로 공복 상태에서 생동성시험을 수행하나, 다음과 같은 경우 저지방식단(700 Kcal 미만, 지방 20% 미만)을 이용하여 식후 생동성시험을 수행할 것을 권장한다.

- 대조약 라벨 부분의 용법·용량에서 식후 투여가 명기되어 있는 경우
- 공복 투여시 생체이용률이 현저하게 낮게 나타나는 경우
- 약물유해반응의 발현 빈도가 높게 나타나는 경우

나. 서방성제제

모든 서방성제제에 대하여 생체이용률에 미치는 음식물 영향 시험과 식후 생동성시험을 수행하도록 권장한다.

(1) 임상시험용의약품 허가 신청 및 신약 허가 신청

경구용 서방성제제는 공복시와 고지방식(900 Kcal 이상, 지방 35% 이상 함유)을 섭취한 상태에서 생체이용률을 비교하는 시험을 하도록 권장한다. 주요 임상시험에 사용된 제제의 성분 및 조성, 제조방법을 변경하여 시판하고자 하는 경우 제약회사에서 생체내 생동성시험이 요구되는지 여부는 의약품동등성관리규정³⁾에 기술된 원칙에 따라 결정할 수 있다. 이러한 생동성시험은 일반적으로 공복 상태에서 수행하도록 하고 있다.

(2) 제네릭의약품 허가 신청

서방성제제의 경우 기보고된 문헌에 따르면,¹⁷⁻¹⁹⁾ 방출 기제의 특성에 따라 공복 상태 또는 식이 상태의 생체이용률 증가 양상이 다르게 나타나고, 생동성시험의 경우 대조약과 시험약간의 차이는 해당 제제에 대해 시험을 실시하기 전에 예측하기가 어렵다. 서방성제제의 경우 공복 상태 및 식이 상태 시험을 모두 실시하며, 주로 고칼로리와 고지방의 식사가 위장관 생리기능에 더 큰 영향을 미칠 것으로 보이므로

고지방식단(900 Kcal 이상, 지방 35% 이상 함유)을 이용한 식후 조건에서 생동성시험을 수행하도록 권장하고 있다.

음식물 영향을 고려한 생체이용률 및 생동성 시험방법

이 항에서는 생체이용률에 미치는 음식물 영향 시험과 식후 생동성시험을 디자인하는데 일반적으로 고려할 사항을 제공하고 있다. 제약회사에서는 다른 시험디자인과 데이터 분석방법을 제시하는 것도 가능하나, 이 경우 시험계획서상에 다른 시험디자인과 분석방법을 이용하는 것에 대한 과학적 타당성을 제시해야만 한다. 제약회사에서 의약품에 대한 이해를 보다 높이기 위해서나, 라벨에 기재시 용법용량을 보다 적절하게 기재하기 위해서 추가적인 시험을 수행할 수도 있다(예. 식사와 관련해서 서로 다른 식사 및 서로 다른 투약 시점으로 실시). 서방성제제의 시험시 음식물과 함께 투약하면 약물이 한꺼번에 방출(dose dumping)되어 피험자들의 안전성에 위험이 발생할 수도 있는 가능성을 충분히 고려해야 한다.

가. 시험 디자인

속방성, 장용성 또는 서방성제제의 생체이용률에 미치는 음식물 영향 시험을 연구하는 시험 디자인으로, 피험자를 무작위 배열하여 두가지 투약방법(식후와 공복시 투약)으로 단회 투약하여 2 군 2 기 교차시험을 실시할 것을 권장하고 있다. 식후 생동성시험의 경우 표준 식사를 제공한 후 시험약과 대조약을 투약하는 것을 제외하고는 위와 유사하게 두가지 투약방법(대조약과 시험약 투약)으로 2 군 2 기 교차시험 디자인을 실시할 것을 권장하고 있다. 생체이용률에 미치는 음식물의 영향 시험과 식후 생동성시험시 적절한 휴약기간을 두어야 한다.

나. 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. 적어도 12 명 이상의 피험자를 대상으로 실시하도록 하고 있다.

다. 의약품 함량

주로 시판하고자 하는 의약품제제의 최고 함량을 대상으로 하여 생체이용률에 미치는 음식물영향과 식후 생동성시험을 수행하도록 하고 있다. 최고 함량을 사용하면 임상적으로 안

전성에 문제를 일으키는 경우 저함량제제를 사용해야 하는 경우도 있다. 제네릭의약품 허가 서류 제출시 공복 상태 생동성시험에 사용된 것과 동일한 로트와 함량의 의약품이 식후 생동성시험에 사용되어야 한다. 제네릭의약품 허가 서류 제출시 여러 함량의 제제를 허가받기 위해서는 최고 함량의 제제에 대해 식후 생동성시험을 수행한 경우 다른 저함량제제는 용출 양상을 비교함으로써 생동성시험을 면제할 수 있다.

라. 표준 식사

생체이용률에 미치는 음식물 영향 시험과 식후 생동성시험 시 식사로 인해 위장관 생리학적 조건에 가장 변화를 주어서 약물의 전신이용률에 크게 영향을 미칠 것으로 예상되는 식단 또는 대조약과 시험약의 약동학적 파라메타의 차이를 극대화할 것으로 예상되는 식단을 선정하여 수행할 것을 권장한다. 일반적으로 권장되는 식단은 하기와 같으며, 과학적 근거를 토대로 한 정당한 사유가 있는 경우 변경이 가능하다.

(1) 저지방 식단

제네릭의약품 허가를 위한 자료 제출시 속방성제제 및 장용성제제 중 식후 생동성시험이 요구되는 경우 저지방식단 (700 Kcal 이하, 지방 20% 이하)이 권장된다. 한국인 피험자에 적절한 저지방식단 예시자료는 Table 1과 같다.

(2) 고지방 식단

신약 개발시 모든 제제 및 생동성시험시 서방성제제에 대

한 음식물 영향을 평가하는 경우 일반적으로 고지방식단 (900 Kcal 이상, 지방 35% 이상)이 권장된다. 한국인 피험자에 적절한 고지방식단 예시자료는 Table 1과 같다.

Table 1에 제시된 식단과 칼로리와 지방함량이 유사한 다른 식단으로 변경이 가능하나, 표준 식사의 칼로리 내역이 결과보고서에 기술되어야 한다. 만약 식사의 칼로리 내역이 상기된 것과 상당히 다르다면, 그 사유에 대한 과학적 근거를 제시하여야 한다. 신약 허가시 제약회사에서 라벨의 용법·기술할 목적으로 지방, 탄수화물, 단백질의 칼로리 배합이 서로 다른 식사를 이용해서 생체이용률시험을 수행하는 것도 가능하다. 그러나, 생체이용률에 미치는 음식물 영향 시험시 식단 중 하나는 상기 기술한 표준 식단을 이용하도록 한다.

마. 투약

원칙적으로 투약방법은 하기와 같이 수행하나, 과학적 근거를 토대로 한 정당한 사유가 있는 경우 변경이 가능하다.

(1) 공복시 투약 : 적어도 전날 10시간 이상 절식한 후 피험자는 물 240 mL와 함께 의약품을 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.

(2) 저지방식 투약 : 최소 10시간 이상 절식한 후, 피험자는 저지방식을 20분 이내에 섭취하고, 식사 종료후 30분 경과시 240 mL의 물과 함께 의약품을 복용해야 한다. 투약후

Table 1. 생체이용률에 미치는 음식물 영향 및 식후 생동성시험을 위한 저지방 식단 및 고지방식단 예시

구분	저지방식단 (700kcal이하, 지방 20%이하)			고지방식단 (900kcal이상, 지방 35%이상)		
	음식명	재료명	중량(g)	음식명	재료명	중량(g)
식단제시	쌀밥	쌀	90	쌀밥	쌀	90
	건새우	건새우	20	쇠고기	건미역	6
	미역국	건미역	5	미역국	쇠고기	30
	조기구이	조기	70	조기튀김	조기	70
					콩기름	5
	계란찜	계란	50	계란말이	계란	50
		참기름	1		콩기름	3
	무생채	무	70	시금치나물	시금치	70
					참기름	1
					콩기름	1
열량 및 지방 함량 ^a	배추김치		60	배추김치		60
	사과		100	크래커, 땅콩샌드		32
3대영양소 열량비율	당질 : 단백질 : 지방 = 56.3 : 23.9 : 19.9			당질 : 단백질 : 지방 = 45.5 : 19.0 : 35.5		

^a한국식품영양재단(<http://www.nutritionkorea.com>)에서 제공하는 영양소검색 프로그램을 이용하여 열량 및 지방함량 산출 위 식단은 충남대학교 약학대학 권광일 교수팀에서 2001년 국민건강영양조사(보건복지부) 및 2003년 한국인의 대표식단 중 오염물질 섭취량 및 위해도 평가(한국보건산업진흥원)에서 발췌하여 구성한 식단임. 상기 제시된 식단과 칼로리와 지방함량이 유사한 식단으로 대체 가능

적어도 4시간 후까지는 음식을 섭취할 수 없다. 투약 1시간 전후를 제외하고는 물의 섭취는 허용된다. 피험자는 시험 기간 동안 동시에 표준화된 식사를 제공받아야 한다.²⁾ 단, 신약 개발시 식단간 생체이용률의 영향을 평가하고자 하는 경우 고지방식 투약과 동일한 방법으로 투약한다.

(3) 고지방식 투약 : 최소 10시간 이상 절식한 후, 피험자는 고지방식을 20분 이내에 섭취하고, 식사 시작후 30분 경과시 240 mL의 물과 함께 의약품을 복용해야 한다. 투약후 적어도 4시간 후까지는 음식을 섭취할 수 없다. 투약 1시간 전후를 제외하고는 물의 섭취는 허용된다. 시험기간 동안 표준화된 식사를 피험자에게 제공하도록 한다.⁹⁾

바. 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, 생물학적동등성시험기준을 참조하도록 한다.⁷⁾ 의약품을 음식물과 함께 투약할 경우 시간별 혈중 약물 농도가 달라질 수 있으므로, 공복 상태와 식후 투약시 시료 채취 시간 변경에 대해 충분히 고려하도록 한다.

데이터 분석 및 라벨

생체이용률에 미치는 음식물 영향 연구는 단순히 연구나 보고용으로 수행될 수도 있고, 회사에서 라벨에 수재하기 위해 수행할 수도 있다. 생체이용률에 미치는 음식물 영향 시험 및 식후 생동성시험 결과 얻어진 시험약과 대조약의 혈중농도-시간 곡선으로부터 다음의 측정치 및 약물동태학적 파라미터를 구하도록 하고 있다.

- 혈중농도-시간곡선하 전체 또는 t시간까지 면적 (AUC_{0-inf} , AUC_{0-t})
- 최고혈중농도 (C_{max})
- 최고혈중농도 도달시간 (T_{max})
- 경우에 따라 서방성제제의 경우 지연시간 (t_{lag})
- 최종상 소실반감기 ($t_{1/2}$)
- 기타 관련된 약물동태학적 파라미터

각 피험자별 측정치가 요약된 통계자료(예를 들면, 집단의 평균, 표준편차, 변동계수)와 함께 기술되어야 한다. 생체이용률에 미치는 음식물 영향 시험과 식후 생동성시험에서 음식물에 의한 영향이 없다고 기술하기 위해서는 평균치를 이용한 데이터 분석을 하도록 권장한다. 데이터 분석 전에 파라미터(AUC 와 C_{max})를 로그변환하도록 권장한다. AUC_{0-inf} , AUC_{0-t} 및 C_{max} 와 같은 약동학적 파라미터에 대해서 시험약과 대조약의 로그변환한 기하평균치의 비에 대한 90% 신뢰구간을 계산하여 제출하도록 한다. 임상시험용의약품 허가

신청 및 신약 허가 신청시 생체이용률에 미치는 음식물 영향에 대한 시험자료는 공복상태에서 투약한 결과를 기준으로 평가한다. 제네릭의약품 허가 신청시 식후 생동성시험 자료는 식후 조건에서 대조약을 투약한 결과를 기준으로 평가한다.

의약품제제의 흡수와 생체이용률에 미치는 음식물의 영향은 라벨 중 사용상의 주의사항에 기술하도록 권장한다. 또한, 라벨 중 용법·용량에는 임상 결과에 근거하여 음식물과 관련된 약물 투약방법에 대한 지시사항을 기술하도록 권장한다(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).

신약 허가 신청시 공복 상태와 식이 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 미치는 음식물 영향이 없다는 것이 인정되지 않으며, 이 경우 회사에서는 약물의 용량-반응 관계 및 약물동태학적-약물동력학적 관계에 대한 전체 임상 자료로부터 관찰된 사항을 토대로 음식물이 미치는 임상적 중요성에 대하여 특별한 권장사항을 명시한다. T_{max} 와 t_{lag} 가 달라짐으로서 나타나는 임상적 관련성에 대하여 기술한다. 생체이용률에 미치는 음식물 영향 연구 결과는 라벨 중 사용상의 주의사항 부분에 기술하고, 라벨 중 용법·용량·부작용 부분은 권장 복용방법(예. 공복시 복용)을 기재하는 근거가 된다. 다음은 라벨에 기술된 예이다.

공복 상태와 고지방 식사 후 건강한 피험자에 의약품을 투약하여 실시한 생체이용률에 미치는 음식물 영향 시험의 결과, 식후 조건에서 C_{max} 와 AUC 는 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).

공복 상태와 고지방 식사 후 건강한 피험자에 의약품을 투약하여 실시한 생체이용률에 미치는 음식물 영향 시험의 결과, 식후 C_{max} 는 15% 감소했고 AUC 는 변화되지 않았다. 이러한 감소는 임상적으로 유의하지 않으므로, 이 약은 식사와 관계없이 복용하는 것이 가능하다.

생체이용률에 미치는 음식물의 영향이 없다는 것은 식후 및 공복 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 공복조건과 식후조건에서의 T_{max} 차가 임상적으로 크게 상관성이 없다면, 라벨의 사용상의 주의사항과 용법·용량부분에 생체이용률에 음식물에 의한 영향이 없다고 기술할 수 있다. 다음은 라벨에 기술된 예이다.

공복 상태와 고지방 식사 후에 건강한 피험자에 의약품 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.

제네릭의약품 허가 신청시 식후 조건에서 대조약에 대한 시험약의 AUC_{0-inf} (적절한 경우, AUC_{0-t}) 또는 C_{max} 의 로그 변환한 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, 대조약과 시험약의 T_{max} 와 임상적 연관성을 기준으로 판단한다. 식후 조건에서 생물학적으로 동등하다고 함은 시험약의 라벨 기재 사항이 대조약과 동일하다는 점을 시사한다.

기 타

가. 스프링클제제 (Sprinkles)

신약 허가 신청시 비드를 함유한 방출제어식 캡슐과 같은 특수 의약품제제의 라벨에는 의약품을 사과소스와 같은 부드러운 음식에 흩뿌려서, 씹지 않고 삼킬 것을 권장하고 있다. 의약품을 부드러운 음식에 흩뿌릴 수 있다고 라벨에 기재된 경우 생체내 상대 생체이용률에 대한 추가적인 연구를 다음과 같이 수행하도록 하고 있다. 시험조건으로서 라벨에 기재된 부드러운 음식 위에 의약품을 흩뿌려서 수행하여, 대조조건으로서 흩뿌리지 않고 투약했을 때와 비교한다. 공복 상태에서 시험하도록 한다.

제네릭의약품 허가 신청시 대조약에 대한 시험약의 생동성을 단회투약 교차시험으로 입증하도록 권장한다. 대조약과 시험약 투약시 주로 사과소스와 같이 라벨에 기재된 부드러운 음식에 흩뿌린다. 생동성시험자료는 평균치를 이용한 생동성 방법을 통해 분석하며, 90% 신뢰구간에서 생동성을 입증한다.

나. 특수 매체 (Special vehicles)

신약 허가 신청시 서방성제제인 사이클로스포린 내복액과 같은 특수 경구용 액제의 라벨에는 투약전에 음료수와 함께 섞어서 투약하도록 권장한다. 이러한 제제의 생체이용률은 다른 음료수와 투약시 복합체가 형성되고, 다른 이화학적, 생리학적 인자에 의해 변경을 초래할 수 있기 때문이다.

제네릭의약품 허가 신청시 대조약에 대한 시험약의 생동성을 단회투약 교차시험으로 입증한다. 대조약과 시험약 투약시 라벨에 기재된 음료수 중 한 가지와 섞어서 투약하도록 권장한다. 회사측에서는 기술된 다른 매체와 복용시에도 생동성에 차이가 없음을 입증하도록 권장한다. 생동성시험자료

는 평균치를 이용한 생동성 평가법을 통해 분석되어지며, 90% 신뢰구간에서 생동성을 입증한다.

결 론

이상에서는 국내에서 발표한 「생체이용률에 미치는 음식물 영향 및 식후 생물학적동등성시험」 가이드라인에 대하여 소개하였다. 본 가이드라인의 경우 신약 허가시 경우, 기본적으로 미국의 현행 가이드라인⁹⁾과 투약방법, 시험디자인, 평가파라메타, 통계처리방법 등이 동일하나, 국내 성인 남녀의 1일 섭취하는 평균 칼로리와 변동폭을 고려하여 고지방 식단 구성은 900 Kcal 이상, 지방 35% 이상으로 미국 식단에서 정하고 있는 50%이상에 비해 지방 함량이 낮은 편이며, 일본 가이드라인과 유사하다. 제네릭의약품 허가의 경우, 모든 의약품에 대해 원칙적으로 공복 시험뿐만 아니라 음식물 영향 시험을 요구하는 미국과는 달리, 국내의 경우 일본과 유사하게 원칙적으로 공복상태에서 투약하도록 하고 있다. 일본의 가이드라인²⁾에서 기재된 바와 같이 국내에서 제네릭 허가를 받고자 하는 속방성제제 또는 장용성제제 중 공복시 약물을 투여할 때 라벨의 용법용량에 식후투여가 명시되어 있거나, 공복투여시 약물유해반응이 우려되거나, 생체이용률이 현저하게 떨어질 것으로 우려되는 경우, 두 제제간의 차이를 현저하게 나타내게 하기 위해 고지방식단보다 지방함량이 낮은 저지방식단(700 Kcal, 지방 20% 미만)을 선정하고 투약시간도 위장관내 저류시간을 고려하여 식사 종료후 30분으로 정하였다. 본 가이드라인을 활용하여 식이 영향에 대한 연구를 수행함으로써 국내 생물학적동등성시험결과의 국제적 인정을 도모할 수 있으리라 사료된다.

참고문헌

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. 의약심제 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. 의약품등의 안전성유효성 심사에 관한 규정. 식약청고시제 2003-17호, 2003. 4. 14.

7. 생물학적동등성시험기준. 식약청고시 제 2005-31 호, 2005. 6. 7.
8. 약사관계법령집, 2002.
9. Guidance for Industry. Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies. CDER, US FDA, 2002. 12.
10. 권광일. Fenofibrate 서방성 캡셀의 생체이용률에 대한 식이효과연구 및 식이 생물학적동등성시험 표준지침 작성. 식약청 용역연구개발 최종보고서, 2004.
11. 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.
12. 의약품동등성관리규정. 식약청고시 제2002-61호, 2002. 11. 22.
13. Aoyagi N, Ogata H, Kaniwa N and Ejima, A. Effect of food on the bioavailability of griseofulvin from microsize and PEG ultramicrosize (GRIS-PEG) plain tablets. *J. Pharmacobiodyn.* 5(2): 1982; 120-124.
14. Ogata H, Aoyagi N, Kaniwa N and Ejima A. Effect of food on bioavailability of metronidazole from sugar-coated tablets having different dissolution rates in subjects with low gastric acidity. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 24(6): 1986; 279-282.
15. Hamaguchi T, Shinkuma D, Yamanaka Y and Mizuno N. Effects of food on absorption of mefenamic acid from two commercial capsules differing in bioavailability under the fasting state. *J. Pharmacobiodyn.* 10(1): 1987; 21-25.
16. Kaniwa N, Ogata H, Aoyagi N, Ejima A, Takahashi T, Uezono Y and Imazato Y. Effects of food on the bioavailability of cyclandelate from commercial capsules. *Clin. Pharmacol. Ther.* 49(6): 1991; 641-647.
17. Karim A, Burns T, Wearley L, Streicher J. and Palmer M. Food-induced changes in theophylline absorption from controlled-release formulations. Part I. Substantial increased and decreased absorption with Uniphyl tablets and Theodor Sprinkle. *Clin. Pharmacol. Ther.* 38(1): 1985; 77-83.
18. Maturu PK, Prasad VK, Worsley WN, Shiu GK and Skelly JP, Influence of a high fat breakfast on the bioavailability of theophylline controlled-release formulations : an in vitro demonstration of an in vivo observation. *J. Pharm Sci.* 75(12): 1986; 1205-1206.
19. Katori N, Ma WS, Aoyagi N and Kojima S. Effects of destruction force on drug release from multiple unit controlled release dosage forms in humans. *Pharm. Res.* 13(10): 1996; 1541-1546.