

## 서방성 경구제형의 개발과 평가 및 생체내·외 상관성 연구를 위한 가이드라인

최선옥\* · 정성희 · 엄소영 · 정서정 · 김주일 · 김옥희

국립독성연구원 약리연구부 대사약리팀  
(2005년 9월 26일 접수 · 2005년 11월 1일 승인)

### Guideline for Extended Release Oral Dosage Forms : Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations

Sun Ok Choi\*, Sung Hee Jung, So Young Um, Seo Jeong Jung, Joo Il Kim and Ok Hee Kim

Drug Metabolism Team, Pharmacological Research Department, National Institute of Toxicological Research,  
Korea Food and Drug Administration, Seoul 122-704, Korea

(Received September 26, 2005 · Accepted November 1, 2005)

**ABSTRACT**—In Korea, generic drug and bioequivalence test are the hot issues since a new medical system of separation of dispensary from medical practice was started in 2000. The KFDA(Korea FDA) had revised several times 「Guidance for bioequivalence test」. *In vitro* dissolution test has been extensively used as a quality control tool for solid oral dosage forms. In an effort to minimize unnecessary human testing, *in vitro/in vivo* correlations (IVIVC) between *in vitro* dissolution and *in vivo* bioavailability are increasingly becoming an integral part on extended release drug product development. The recently published US guidance, 「Extended release oral dosage forms : development, evaluation, and application of *in vitro/in vivo* correlations」 will be helpful for us to make our own guideline.

**Key words**—Extended release oral dosage forms, *In vitro/In vivo* correlations (IVIVC), Bioequivalence

2000년 의약분업 이후 국내에서는 대체조제와 의약분업 정착을 위하여 생물학적동등성시험이 활발하게 이루어지고 있으며 이에 따라 식약청에서는 생물학적동등성시험을 과학적 기반하에 합리적으로 관리하기 위하여, 식품의약품안전청고시로 관리되고 있는 기준을 수차례에 걸쳐서 외국의 규정과 가이드라인을 참조하여 국제화하는 작업을 수행하고 있다.<sup>1,2)</sup> 최근에 사람을 대상으로 실시하는 시험에서 불필요한 인체시험을 줄이고자 과학적 근거 하에 생체내 시험을 생체의 시험으로 대체하고자 하는 노력이 국내·외적으로 활발하게 이루어지고 있다.

그러나, 생체내 용출과정은 다양한 생리적인 물질들을 포함한 복잡한 시스템에서 일어나며, 약물의 흡수에 미치는 생체내 영향인자는 매우 다양하기 때문에 약물의 생체내 동태를 생체의 시험방법만으로 평가하는 데는 한계가 있다. 따라서, 생체내·외 상관성 연구를 통하여 생체내의 상태를 가장 적절하게 반영할 수 있는 생체의 시험조건에 대한 연구가 필요하다. 최근 발표된 미국 FDA의 가이드라인에

따르면 IVIVC를 연구하는 목적은 용출, 용해도 및 장관막 투과도 시험을 생체이용률시험에 대한 대체방법으로 사용할 수 있도록 하는데 있다. 즉, IVIVC가 확립되면, 의약품 허가 후 생산량 확대시나 첨가제의 변경시에 두 제제간의 생물학적동등성 확보가 용출시험으로도 가능하다. 한편 국내 시험기관에서 경구고형제제의 품질관리를 위하여 용출 시험이 광범위하게 사용되고 있으나, 이러한 생체의 용출 시험 데이터만으로는 생체내 동태를 정확히 예측하지 못하는 경우가 많다.

이처럼 IVIVC의 확립은 용출과 생체이용률을 연결할 수 있으며, 미국, 한국 등에서는 생체내 생물학적동등성시험의 면제근거로 용해도, 장관막 투과도 및 용출률을 고려하는 생물약제학적분류체계(Biopharmaceutics Classification System)을 도입하고 있다.<sup>3)</sup>

본 정보의 본문에서는 최근 1997년 9월에 미국에서 발표된 「서방성 경구제형의 개발과 평가 및 생체내·외 상관성 연구를 위한 가이드라인」을 소개하고자 하며,<sup>4)</sup> 본 정보의 내용을 향후 우리 실정에 맞는 가이드라인 제정의 토대로 삼고자 하였다.

\*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 02)380-1774,5, E-mail : sochoi@kfda.go.kr

## 본 문

### 1장. 도입

본 가이드라인은 제약업체에서 신약신청(new drug applications : NDA), 약식화된 신약신청(abbreviated new drug applications : ANDAs), 또는 항생물질제제 의약품 신청(AADA) 자료 제출 시 경구용 서방성 제형에 대한 생체내의 상관성(*in vitro/in vivo correlation*; IVIVC)을 입증하는 서류를 작성하고자 하는 경우에 필요한 가이드라인을 제공하는 데 그 목적이 있다. 본 가이드라인은 (1) IVIVC 개발 방법과 예측력을 평가하는 방법, (2) 용출시험 기준을 설정하기 위하여 IVIVC를 이용하는 방법, (3) 최초 허가과정 중, 허가 전 또는 허가 후의 변경(예를 들면, 제형, 시설, 제조방법, 제조처의 변경) 때문에 생물학적동등성을 입증하는 서류를 제출할 필요성이 있을 때, 그리고 생체내 생물학적동등성에 대한 대리 지표로서 IVIVC를 적용하는 방법에 대한 견해를 제공하고자 하였다.

### 2장. 배경

IVIVC의 개념은, 특히 서방성 경구제형의 경우 약제학 자들에 의해서 광범위하게 논의되어 온 것으로, 서방성 경구제형의 용출 양상 특성으로부터 생체이용률 특성을 정확하고, 정밀하게 예측하고자 한 것이다. 이러한 목표를 달성하기 위해 많은 워크샵이나 간행물을 통해 수많은 정보가 제공되어 왔으며 현재 논의되고 있는 내용을 요약하면 다음과 같다:

- 1987년 ASCPT/DIA/APS/FDA가 후원한 「서방성 경구제형에 대한 워크샵 보고서: 주요 쟁점 및 논의사항(1987)」라는 제목의 워크샵 보고서에 따르면 그 당시의 과학과 기술로는 서방성 경구제형에 대한 IVIVC를 승인하지 않았고 미래의 화두로서 IVIVC를 권장한다고 기술되어 있다. 공정관리, 안정성, 경미한 제형 변경과 제조처 변경에만 용출시험을 수행하는 것이 유용한 것으로 되어 있다.
- 1988년 7월의 USP PF Stimuli article에 따르면, 현재 사용되고 있는 A, B, C의 IVIVC 분류를 확립하였다.
- 1990년 ASCPT/DIA/A/FDA가 후원한 「경구용 서방성 제형의 생체내의 상관성(1990)」이라는 제목의 워크샵 보고서에 따르면 당시의 과학기술이 IVIVC를 항상 허용하지는 않지만, 각 제품별로 IVIVC를 수립하는 것이

중요한 목표라는 결론을 내렸다. 상한과 하한 용출 규격을 가지는 두 배치 제품으로 생물학적동등성시험에 의한 용출 규격의 발리데이션을 실시하는 것이 제안되었다.

- USP 1088장에는 A, B, C 등급의 상관성을 입증하기 위한 적절한 시험방법과 용출시험 규격을 설정하는 방법이 기술되어 있다.
- USP/AAPS/FDA가 후원한 워크샵 개최 후 발표된 보고서인 「워크샵II:경구용 서방성 제형의 스케일업(1993)」에는 IVIVC와 관련된 더 자세한 정보가 제공되어 있다. 이 보고서를 통해 IVIVC의 목적이 용출시험 규격을 결정하는 데 도움을 줄 뿐만 아니라, 생물학적동등성시험 대신에 용출시험을 이용하는 데 있음을 확인하였다. 보고서에서는 용출시험법이 생물학적동등성시험의 대체시험법으로서, 충분히 감도가 우수하고, 신뢰성이 있고, 재현성이 있는 방법이라고 결론지었다. 또한 USP 1088장의 개념을 지지하였고, IVIVC가 의약품 조성, 설비, 제조과정, 제조처와 배치 크기의 경미한 변경이 아닌 변경에 유용함을 추가로 확인하였다.

이에 덧붙여 서방성 경구제형의 생체내 생체이용률 특성을 예측하기 위한 IVIVC에 대한 신뢰가 증가하고 있음을 보고하였다. 이런 견지에서 NDA 제출시 IVIVC 제출건이 증가하고 있으나 구체적인 상황에 상관성을 적용하는 과정이 제대로 정의되어 있지 않아, 여전히 예측력이 좋고 품질 높은 IVIVC를 개발해야 할 필요성이 있다.

이 가이드라인을 만드는 과정에서 IVIVC가 수행된 건수를 알기 위해 서방성 경구제형의 NDA 제출 건수에 대한 조사연구를 수행하였다. 첫 번째 조사에서는 1982-1992년 사이 제출된 NDA 서류 60건 중 9건에서 IVIVC가 연구되었다. 1994년 10월부터 1995년 10월 사이에 제출된 NDA 제출서류를 조사한 결과 12건 제출서류 중 9건에서 IVIVC 연구가 발견되었다.

이 가이드는 FDA의 현재 수준에서의 입장 및 상기의 과거 검토내용, 믿을 만하고 유용한 IVIVC를 개발한 다른 곳에서의 심사숙고한 내용과 간행물에 근거하여 작성되었다. 이 가이드는 유용성 정도에 따라 구분되는 상관성 수준, 생체내와 생체의 실험시 주요 고려사항, 예측능에 주안점을 둔 상관성 평가, 그리고 IVIVC를 이용하여 달성할 수 있는 실제적인 적용에 대한 내용을 기술하고 있다. 제약회사는 용출시험 규격 확립시 본 가이드를 이용할 수 있고, 경우에 따라 제제와 제조방법 변경시 생체내 생물학적동등성 시험을 면제받을 수 있다.

### III. 생체내 · 외 상관성의 분류체계

#### A. 수준 A

수준 A 상관성은 주로 2단계 과정에 의해서 예측될 수 있다: 먼저 deconvolution(데콘볼루션)한 후 약물 용출량에 대한 약물 흡수량을 비교한다. 이러한 종류의 상관성은 일반적으로 선형이고, 생체의 비교용출과 생체내 흡수속도(예를 들면, 의약품 제제로부터 약물의 생체내 용출률) 사이에 점대점 상관관계를 나타낸다. 선형 상관성에서 생체의 용출과 생체내 흡수를 곡선이 직접적으로 겹쳐질 수도 있지만 스케일 인자를 이용함으로써 겹쳐지게 만들 수 있다. 일반적이지는 않지만, 비선형 상관성이 적절할 수도 있다.

수준 A 상관성을 개발하는 다른 접근법도 가능하다. 이것은 1단계 과정으로 시험관 내 용출과 혈장 중 농도 사이의 관계를 모델링하는 convolution(콘볼루션) 과정에 근거한다. 모델로부터 예측된 혈장 농도와 관측치가 직접적으로 비교된다. 이런 방법의 경우 대조제 투약이 바람직하지만, 대조제가 없다고 해서 IVIVC를 개발할 수 없는 것은 아니다.

수준 A IVIVC를 확립하기 위해서 어떤 방법이 사용되었든 간에, 모델은 생체의 데이터로부터 전시간 생체내 약물동태를 예측해야만 한다. 이 자료에서 모델은 서방성 경구제형의 생체의 용출과 혈장내 약물농도 또는 흡수된 의약품의 양과 같은 생체내 반응치 사이의 상관성을 나타내 준다.

#### B. 수준 B

수준 B IVIVC는 통계적인 모멘트 분석의 원칙을 이용한다. 생체의 평균용출시간이 생체내 평균머무름시간 또는 평균용출시간과 비교된다. 수준 B 상관성은 수준 A와 같이 생체의 및 생체내 데이터를 모두 이용하지만 점과 점 사이 상관성으로 간주되지는 않는다. 수준 B 상관성은 특이적으로 생체내 혈중 농도 곡선을 반영하지는 않는다. 왜냐하면 생체내 많은 다른 곡선이 유사한 평균 머무름시간 수치를 가질 수 있기 때문이다.

#### C. 수준 C

수준 C IVIVC는 용출시험 파라메타(예:  $t_{50\%}$  또는 4시간 경과시 용출률)와 약동학적 파라메타(예: AUC,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ )와의 상관성을 한 시점으로 확인할 수 있다. 수준 C 상관성은 서방성 경구제형의 동태를 규정하는 중요한 인자인 혈중 농도-시간 곡선의 모양을 완전하게 반영하지는 않는다.

#### D. 다시점 수준 C

다시점 수준 C 상관성은 용출시험 프로파일 중 여러 시

점에서 용출된 약물량과 연관되는 약동학적 파라메타가 한 개 이상 관련이 있는 것이다.

### IV. 일반적 고려사항

NDA 또는 ANDA/AADA에서의 IVIVC 확립에 있어서 다음의 일반적 원칙이 적용된다.

- IVIVC 규제 측면을 고려하기 위하여 사람에게 대한 자료가 제공되어야 한다.
  - IVIVC 개발을 위한 생체이용률시험은 시험중인 의약품 성능적 특징을 적절하게 나타내기 위해서 충분한 수의 피험자로 수행되어야 한다. 수용할 만한 데이터 세트의 피험자 수는 6에서 36 사이이다. 교차시험이 선호되지만, 평행시험 또는 교차시험 분석도 가능하다. 후자는 일반적인 대조제제로 표준화하는 것을 포함할 수 있다. IVIVC를 개발하는 데 대조제제는 정맥주사액, 경구용 액제 또는 속방성 제제가 될 수 있다.
  - IVIVC는 주로 절식상태에서 개발된다. 의약품이 절식상태에서 복용될 수 없는 경우, 연구는 식이 상태에서 수행될 수도 있다.
  - 다른 생체의 용출시험 방법은 서방성 경구제형의 용출 특성을 알기 위해서 사용될 수도 있다. 시험은 모든 제형에 대하여 동일한 시스템이 이용되어야 한다.
  - 선호되는 용출시험 장치는 공정서에 알려진 회전속도(예를 들면, 바스켓법으로 100 rpm과 패들법으로 50-75 rpm)를 이용한 USP 장치 I(바스켓) 또는 II(패들)이다. 다른 경우에 서방성 경구제형의 용출 특성은 USP 장치 III(회전식 실린더) 또는 IV(flow through cell)로 측정될 수도 있다.
- 다른 종류의 장치를 사용하고자 하는 경우 사전에 CDER 심사자와 논의하여야 한다.
- IVIVC의 개발을 위해 초기 용매로서는 pH 6.8을 초과하지 않는 물 또는 완충액과 같은 수용성 용출액이 추천된다. 그러나 pH 6.8보다 높은 용출액이 사용되려면 충분한 데이터가 제출되어야 한다. 난용성 약물의 경우, 계면활성제(예를 들면, 1% 라우릴황산나트륨)를 적절하게 첨가할 수도 있다. 일반적으로 비수용성이고 수성알코올 시스템은 수용성 용매가 실패한 경우가 아니면 권장되지 않는다. 다른 시스템을 사용하려면 CDER의 심사자로부터 먼저 상담을 받아야 한다.
  - 각 로트로부터 적어도 제제 당 12개의 용출 프로파일이 결정되어야 한다. 적당한 프로파일을 확인하기 위해서는 시료 채취시점을 적절하게 분포하는 것이 필요하며

한 배치의 평균 용출 프로파일에 대한 변동계수가 10% 이하이어야 한다.

- IVIVC는 수준 A의 정보가 가장 많으며, 가능하다면 이 방법이 추천된다.
- 다시점 수준 C 상관성이 수준 A 상관성처럼 유용할 수 있다. 그러나, 다시점 수준 C 상관성이 가능하다면, 수준 A 상관성도 있을 가능성이 크며, 더 선호된다.
- 수준 C 상관성은 예비생산 제제를 선정하는 제제 개발의 초기단계에서 이용될 수 있다.
- 수준 B 상관성은 규제 목적으로는 거의 이용되지 않는다.
- 순서를 매긴 상관성은 정성적이며, 규제적인 목적으로는 유용하지 않다.

## V. 수준 A 생체내 · 외 상관성 개발 및 평가

### A. 상관성 개발

수준 A IVIVC를 개발하기 위한 가장 일반적인 과정은 (1) 저, 중, 고와 같이 서로 다른 방출속도를 가진 제제 또는 용출이 조건에 영향을 받지 않는 경우 하나의 방출 속도를 가진 제제를 만드는 단계, (2) 이러한 제제에 대한 생체외 용출 프로파일과 생체내 혈장 중 농도 프로파일을 얻는 단계, (3) 각 제제와 피험자에 대한 적당한 데컨볼루션 기법(예를 들면, Wagner-Nelson(와그너-넬슨), 수치적 데컨볼루션)을 이용하여 생체내 흡수 또는 용출시간 코스를 추정하는 단계를 거친다. 이런 세 단계를 통해 IVIVC 모델을 확립한다. 수준 A IVIVC를 개발하는 데 다른 접근방법도 가능하다. 좀 더 일반적 정보는 다음과 같다.

- 흡수 프로파일이 상당히 다를 수 있으며 서로 다른 방출속도를 가진 두가지 이상의 제제에 대하여 IVIVC 상관관계가 일치한다는 것이 입증되어야 한다. IVIVC가 다른 방출속도를 가진 최소 두가지 이상의 제제를 가지고 입증하도록 정해져 있지만, 서로 다른 방출물을 가지는 세가지 이상의 제제를 가지고 입증하는 것이 권장된다. 예를 들면 단지 한가지 조성만 이용하는 경우와 같이 예외로서 생체의 용출 양상이 용출액, 교반속도, pH 등 용출시험조건에 따라 달라지지 않는 제제에 대하여 가능하다.
- 이론적으로 제제는 단회투약 시험에서 교차시험 디자인으로 비교 수행하여야 한다.
- 최고 또는 최저 방출속도를 가지는 하나 이상의 제제가 다른 제제와 비교시 생체의 용출과 생체내 양상에 있어서 동일한 상관관계를 나타내지는 않는다면, 상관관계는 나머지 제제의 방출속도의 범위 내에서 이용될 수 있다.

- 생체의 용출 방법은 적절하게 제제 간에 서로 차별화할 수 있어야 한다. 제제 선별 단계에서 제제간의 용출시험은 여러가지 방법을 이용하여 수행될 수 있다. 차별화가 가능한 용출시험법이 개발되고 나면 용출 조건은 상관성을 개발하기 위한 생체내 시험에서 사용된 모든 제제에 대하여 동일해야 하고, 상관성 평가 수행을 위한 다음 단계에 착수하기 이전에 확정되어야 한다.
- 상관성 개발 초기 단계 동안에 생체의 용출 프로파일과 생체내 용출 프로파일 사이에 1 대 1 상관성을 개발하기 위한 시도로 용출 조건을 변경할 수 있다.
- 시간 단위 변환은 모든 제제에 대하여 동일하게 시간 단위를 변환하는 경우 사용될 수 있다. 만일 각 제제에 대하여 서로 다른 시간 단위로 변환하는 경우 이것은 IVIVC가 성립되지 않음을 나타낸다.

### B. 수준 A 상관성의 예측력 평가

생체의 용출률 범위와 제조방법이 변경되더라도 생체의 용출 특성으로부터 제품의 생체내 동태의 예측력이 유지되는 것을 입증하기 위하여 IVIVC가 평가되어야 한다. IVIVC를 개발하는 목적이 생체의 특성과 적절한 생체내 반응 사이에 관계를 설명하는 예측가능한 수학적 모델을 확립하는 데 있으므로, 이를 위해 제안된 평가 방법은 예측적 성능을 추정하거나 반대로 예측 오차를 추정하는 데 초점이 맞춰져 있다. 의약품의 IVIVC의 적용 및 약물 치료계수에 근거하여 내부적 또는 외부적으로 예측 오차를 평가하는 것이 적절할 수도 있다. 내부 예측력의 평가는 IVIVC 모델을 확정하기 위하여 사용된 내부 데이터를 토대로 수행된다. 외부 예측력의 평가는 IVIVC 모델을 정의하기 위해서 사용된 초기 데이터에 근거하며 부가적인 데이터 세트에 근거한다. IVIVC 모델링 과정에 하나 또는 그 이상의 이런 과정을 적용하여 예측력을 평가한다.

처음 IVIVC를 개발하고 예측력을 평가하기 위해서 사용되는 데이터가 적을 경우 IVIVC의 예측력을 완전히 확증하기 위하여 더 많은 부가적인 데이터가 필요할 수도 있다. 다른 용출률을 나타내는 세가지 이상의 제제를 부분조합 하는 것이 가장 적절한 것으로 간주된다.

다른 중요한 인자는 방출속도 범위이다. 각 제제에 대하여 방출속도가 용출률에 의해 측정될때 10% 정도 차이로 적절하게 달라야 한다. 이는 예를 들면, 각 제제 사이에  $C_{max}$  또는 AUC 등의 약동학적 파라메타의 생체내 프로파일에서 10% 정도 유의할 만한 차이를 나타내는 것을 뜻한다.

IVIVC 예측력을 평가하는 방법은 진행중인 연구 분야이므로, 많은 방법이 가능하고 잠정적으로 수용될 수 있다. 적당하고 일관성있게 상관성을 통해 생체내 수행을 예측하여야 한다. 일단 상관성이 성립되고 나면, 생체의 용출이 아래 기술된 상황하에서 서방성 경구제형의 생체내 생물학적동등성시험의 대리시험으로서 확실하게 사용될 수 있다.

1. 실험적 데이터 고려사항

a. 제형의 특성: 실험실적 조건에서 생체의 방출의 의존성 시험조건 비의존적 용출: 생체의 용출이 용출조건(예를 들면, pH와 교반속도)에 의존하지 않고, 생체내 흡수 또는 생체내 용출 프로파일과 같다면, 한가지 방출률을 나타내는 단일 제제의 결과로 그 제형의 용출양상을 예측하기에 충분할 수도 있다. 이 제제에 대한 자료와 부가적인 시험 데이터 군의 평가가 적절하다면, 이것은 내부 그리고/또는 외부 예측력 추정의 목적으로 권장될 수 있다.

조건 의존적 용출: 이 경우 IVIVC 모델이 존재하는 다른 모든 예에서 단일 제제, 단일 방출율로부터 얻은 결과는 불충분한 것으로 간주될 수 있다. 내부 그리고/또는 외부의 예측력을 추정하기 위해서 다른 방출율을 가진 두가지 이상의 제제의 데이터를 평가하는 것이 권장된다.

b. 내부 및 외부 예측력

다음의 두가지 예측이 가능하지만 두가지 모두 추천할만하지는 않다.

내부적 예측 오차의 추정: 첫 번째 예측은 IVIVC를 정의하기 위해서 사용된 데이터가 모델을 얼마나 잘 설명하느냐와 모든 예시에서 적절한지를 평가하는 것과 관계가 있다.

세가지 이상의 방출속도를 가진 제제가 IVIVC 모델을 개발하는 데 사용된다면, 예측 치료역이 좁지 않은 의약품으로서 두 제제 또는 세 제제 방출률이 카테고리 2a와 b를 만족할 경우에는 오차를 처음 추정하는 것 이상의 평가는 필요하지 않을 수 있다. 그러나, 내부 예측 오차 계산의 결과에 근거하여 외부 예측 오차의 결정이 적절할 수도 있다.

다른 방출률을 가진 두 제형만이 사용된다면, 카테고리 2a의 경우 IVIVC의 적용이 더 제한된다. 이같은 환경하에서 IVIVC의 완전한 평가와 적용을 위해서 외부 예측 오차의 결정이 권장된다.

외부 예측오차의 추정: 두 번째 면은 하나 이상의 부가 시험 데이터 군이 상관성을 확인하기 위해서 사용된 것과 다른 데이터 군이 이용되었을 때 모델이 데이터를 얼마나 잘 예측하는지와 관련된 것이다. 이러한 방법은 특정 상황하에

서, 특히 단지 다른 방출속도를 나타내는 두가지 제제가 IVIVC 모델을 개발하기 위해서 사용되었을 때, 내부적으로 예측 오차의 계산이 결론이 나지 않았을 때, 또는 좁은 치료역을 가진 약물이 연구될 때 적절하다.

외부의 예측 오차 계산을 위해서 사용된 부가 시험 데이터 군이 IVIVC 개발에 이용된 데이터 세트와 비교할 때 많은 다른 특징을 가질 수도 있다. 다른 방출속도를 가진 제제가 IVIVC의 예측력에 대한 적절한 시험법을 제공할지라도, 제제는 이러한 목적만을 위해서 만들어질 필요는 없다. 그러한 제제가 없는 경우 다른 종류의 제제로부터 얻은 데이터가 고려될 수도 있다. 각 경우에 생체이용률 데이터를 고려중인 데이터 세트에 이용하여야 한다.

다음은 선호되는 순서이며, 외부적으로 예측 오차를 추정하기 위해서 사용될 수 있는 제제를 나타낸다.

- IVIVC 개발에 사용된 제제와는 다른 방출률을 가진 제제. 시험 제제의 방출률은 IVIVC 관계를 정의하기 위해서 사용된 범위 이내 또는 범위 밖에 있을 수도 있다.
- 방출률이 같거나 유사하나, 제조 배치의 조성, 제조공정, 설비, 제조처 등이 변경된 제제
- 다른 배치/로트에서 만들어진 제제로서 방출속도가 같거나 유사하고 제조의 변경이 없는 제제

a. 의약품의 약물학적 특성(치료계수)

치료역이 좁은 약물: IVIVC 모델이 좁은 치료역을 가진 의약품 제제의 체내 동태를 추정하는 데 사용된다면, 모델의 예측력은 상관성을 정의하기 위해서 사용된 데이터 군과는 다른 데이터 군으로 좀 더 추가 시험이 수행되어야 한다. 다시 말하면 상관성의 외부 예측력이 평가되어야 한다.

치료역이 좁지 않은 약물: IVIVC 모델이 좁은 치료역을 가지지 않은 의약품 제제의 생체내 동태를 평가하는 데 이용된다면, 상관성을 정의하기 위해서 이용된 데이터 군과는 다른 데이터 군으로 시험하는 모델의 예측력을 평가하는 것이 바람직하지만, 좁은 치료역을 가진 의약품처럼 중요하게 고려되지는 않는다.

노트- 좁은 치료역을 가진 의약품으로서 의약품을 분류하기가 불확실하다면, 허가 당국인 식품의약품안전청 의약품평가부의 심사 직원으로부터 자문을 구하여야 한다.

2. 예측력의 평가 방법

IVIVC 평가의 목적은 생체의 용출 데이터로부터 생체내 생체이용률을 예측하는 데 있어서 오차 정도를 예측하는 데 있다. 이러한 목적은 평가방법의 선택과 해석을 가이드하는

데 있다. 목적과 관련된 적절한 접근법이 예측력의 평가를 위해서 이용될 수 있다.

**내부 예측력:** 모든 IVIVC가 내부 예측력과 관련하여 연구되어야 한다. 한가지 권장될 만한 접근법에서는 각 제제의 용출 데이터로부터 각 제제의 혈중농도 프로파일, 다시점 수준 C IVIVC의 경우  $C_{max}$  및 AUC를 예측하기 위한 IVIVC 모델을 이용하는 것을 포함한다. 이는 IVIVC 모델을 개발하기 위해서 사용된 각 제제에 대하여 수행된다. 예측된 생체이용률은 각 제제에 대하여 관찰된 생체이용률과 비교되고, 예측 오차가 결정되어야 한다.

#### 기준

- $C_{max}$ 와 AUC에 대한 10% 이하의 평균 절대 예측 오차율(%PE: prediction error)인 경우 IVIVC의 예측력이 있다고 본다. 또한, 각 제제에 대한 % PE는 15%를 초과하지 않아야 한다.
- 이러한 기준이 맞지 않다면 즉, IVIVC의 내부 예측력이 결정적이지 않다면, IVIVC의 외부 예측력의 평가가 생물학적동등성의 대리 지표로서 이용될 IVIVC의 성능을 최종 확인하기 위해서 수행되어야 한다.

**외부 예측력:** 생물학적동등성을 위한 대리 지표로서 IVIVC를 이용할 때, IVIVC가 이후에 생산된 의약품 로트의 생체내 동태를 예측할 수 있다고 확신하는 것이 가장 중요하다. 따라서, IVIVC의 외부 예측력을 확립하는 것이 중요할 수도 있다. 이는 IVIVC 모델을 개발하는 데 이용되지 않은 생체이용률이 알려진 제제에 대해 IVIVC를 이용해서 생체내 동태를 예측하는 것을 포함한다.

#### 기준

- $C_{max}$ 와 AUC에 대한 10% 이하의 % PE의 경우 IVIVC의 외부 예측력이 있다고 본다.
- %PE가 10-20%인 경우 예측력이 확정적이지 않으며, 부가적인 데이터 연구에 대한 필요성을 나타낸다. 모든 데이터 군으로부터 PE 예측 결과는 예측력의 일관성에 대해서 평가되어야 한다.
- %PE가 20%인 경우 일반적으로 20%를 초과하는 예측력이 없음을 나타낸다. 치료역이 좁은 약물을 제외하고, IVIVC 평가 과정에서 외부 예측력 단계는 내부 예측력이 인정할 만한 PE%를 나타낸다면 생략될 수 있다. 그러나, 내부 예측력의 평가가 확정적이지 않을 때 외부 예측력의 평가가 권장된다.

## VI. 생체내의 상관관계에 있어서 수준 C의 개발과 평가

한 시점 수준 C 상관성은 특정 시점에서 용출시험 규격을 정하도록 한다. 제제 개발시 한 시점 상관성이 있다면 그 정보가 유용하게 사용될수는 있겠지만, 생체내 생물학적동등성시험의 면제가 일반적으로 가능하지 않다. 만약 용출의 전체 프로파일에 대하여 하나 또는 그 이상의 약동학적 파라메타와 상관성이 있다면, 다시점 수준 C 상관성이 생물학적동등성시험의 면제를 정당화하기 위해서 사용될 수 있다. 다양한 시점에서 용출된 양과  $C_{max}$ , AUC 또는 다른 적당한 파라메타와 연관시킴으로써 이 목적을 달성할 수 있다. 이 상관관계는 각 시점에서 같은 파라메타로 입증되어야 하며, 이를 통해서 용출양상에서 어떠한 변화가 생체내 동태에 미치는 영향을 평가할 수 있다. 다시점 수준 C 상관성이 있다면 수준 A 상관성의 개발이 가능하다. 다중 수준 C 상관성은 용출 양상의 초기, 중간, 마지막 단계를 포함하는 적어도 세 개의 용출 시점에 근거해야 한다. 수준 C 상관성의 예측력을 평가하기 위한 권장사항은 상관성이 활용되는 형태에 따라 다르다. 이러한 방법과 기준은 수준 A 상관성과 같다 (섹션 V B2를 볼 것).

## VII. IVIVC의 적용

생체의 용출시험은 (1) 공정 관리와 품질 보증 제공, (2) 전 시간대에 걸쳐 제품의 안정한 방출 특성 확인, (3) 사소한 제제의 변경 또는 제조처의 변경에서 어떤 규제적인 결정을 하는 데 있어서 중요하다. 특히 서방성 경구제형에 있어서 용출시험은 제조과정에 대한 품질관리를 위해서, 제제의 생체내 동태 양상에 대한 지표로서 관리될 수 있다. 따라서, IVIVC를 개발하고 평가하는 주된 목적은 사람을 대상으로 한 생물학적동등성시험의 대리 지표로서 용출시험을 확립하는 것이다. 이를 토대로 제조 규모 확장 및 허가후 변경 뿐만 아니라 최초 승인 과정에서 수행되어야 할 생물학적동등성시험의 수를 줄일 수가 있다. 그러나, 아래에 기술된 활용 형태의 경우 생체내 시험에 대한 대리 지표로서 생체의 용출시험법을 이용하는 것이 적절한 지 여부는 IVIVC를 통해 예측력이 있음이 입증되어야 한다.

### A. 의약품 제조에 있어서의 변경에 대한 생체시험 면제

#### 1. 범주 1: IVIVC 없이 생체시험 면제

캡셀 중 비드로 구성된 제제에 대하여 비드의 수에 따라

함량이 달라지는 경우 최고함량에 대한 생체이용률 데이터가 있다면, IVIVC 없이 낮은 함량의 허가가 가능하다.

「SUPAC-MR(Scale up and post approval change-modified release drug product)에 대한 가이드선: 서방성 경구제형: 스케일 확장 및 허가후 변경: 화학, 제조방법과 품질 관리, 생체의 용출시험, 생체내 생물학적동등성시험 서류」에서는 생체 연구를 권장하지만, 다음 조건을 만족시킨다면 낮은 함량에 대하여 IVIVC 없이 같은 변경에 대한 생체내 시험의 다음 조건을 만족시킨다면 IVIVC 없이도 낮은 함량의 스케일 확장 및 허가후 변경시 생체내 시험의 면제가 가능하다.

(1) 모든 함량이 조성에 있어서 비례적이거나 정성적으로 동일하다. (2) 생체의 용출 양상이 모든 함량에 있어서 유사하다. (3) 모든 함량이 같은 방출 기전을 가진다. (4) 변경되거나 변경되지 않은 의약품 제제와 비교해서 가장 높은 함량에 대하여 생물학적동등성이 입증되어야 한다. (5) 서방성 경구제형에 대하여 용량에 따라서 비례함이 입증되어야 한다. 마지막 (5)의 경우 SUPAC-MR에서 권장되었듯이 변경된 제제와 변경되지 않은 제제와 비교해서 의약품의 최고 함량과 최저 함량에서 생물학적동등성이 입증된다면 용량 비례에 관한 자료는 필요하지 않을 수도 있다.

위의 상황에 대하여, 허가신청/공정서의 용출액 뿐만 아니라 세가지의 다른 용출액. 예를 들면, 물, 0.1 N 염산, USP pH 6.8 완충액에서 변경전후 의약품을 비교한 용출시험 데이터가 제출된다면 IVIVC 없이 생물학적동등성시험 면제가 인정될 수 있다.

SUPAC-MR에서 정의되었듯이, 용출시험 데이터가 제출된다면 치료역이 좁든 좁지 않은 서방성 경구제형이든 간에 허가전 상황에 있어서 생물학적동등성시험 또는 IVIVC에서 필요로 하지 않는 생물학적동등성시험 면제를 인정할 수 있다.

용출 양상의 비교: 모델 비의존적 또는 모델 의존적 방법을 이용해서 용출 양상을 비교할 수 있다. 유사성 인자를 이용한 모델 비의존적 접근과 비교 기준이 SUPAC-MR에서 기술되어 있다.

2. 범주 2: IVIVC를 이용한 생물학적동등성시험 면제 : 치료역이 좁지 않은 의약품

a. 두 제제/ 방출속도

다음과 같은 변경의 경우 서로 다른 방출속도의 두 제제를 가지고, 확립된 IVIVC를 이용해서 서방성 경구제형에 대한 생물학적동등성시험을 면제할 수 있다. (1) SUPAC-MR에서 정의된 수준 3 제조처 변경, (2) SUPAC-MR에서 정

의된 첨가제가 완전히 제거되거나 대체되지 않은 경우 수준 3의 비방출 제어용 첨가제의 변경.

b. 세 제제/방출속도

다음과 같은 변경의 경우 서로 다른 방출속도의 세 제제를 가지고, 확립된 IVIVC를 이용해서 서방성 경구제형에 대한 생물학적동등성시험을 면제할 수 있다. (1) SUPAC-MR에서 정의된 수준 3 제조공정 변경, (2) SUPAC-MR에서 정의된 비방출 제어용 첨가제를 완전히 제거하거나 교체하는 경우, (3) SUPAC-MR에서 정의된 방출제어성 첨가제의 수준 3 변경

c. 저 함량의 생물학적동등성시험 면제

IVIVC가 가장 높은 함량에 개발된 경우, 최고 함량에 대하여 이루어지고, 낮은 함량의 조성이 비례적이거나 정성적으로 동일하고, 모든 함량의 생체의 용출 프로파일이 유사하며 모든 함량이 같은 방출 기전을 가진다면 최고 함량 및 그 이하 함량에서 발생한 변경사항에 대한 생물학적동등성 시험 면제가 가능하다.

d. 새로운 함량의 허가

최고함량보다 낮은 함량에 대하여 안전성과 유효성이 확립된 용량범위 내에서 생물학적동등성시험 면제가 가능하다. 단, 새로운 함량의 제제가 조성에 있어서 비례적이거나 정성적이고, 같은 방출 기전으로, 유사한 생체의 용출 프로파일을 가지며, 이용가능한 생체이용률 자료가 있는 다른 함량의 제제와 같은 제조처에서 같은 종류의 설비와 제조공정을 이용하여 제조되어야만 한다.

제네릭의약품의 생물학적동등성시험 면제를 위해서는 다음 조건 중 한가지를 만족해야 한다.

- 대조약의 모든 함량에서 생물학적동등성이 확립되어야 한다.
- 대조약에 대한 용량 비례성이 확립되어야 하고, 모든 대조약 함량은 조성에 있어서 비례적이거나 정량적으로 같고, 같은 방출기전을 가지고 있으며, 생체의 용출 양상이 모든 함량에서 유사하다.
- 최고함량과 최저함량에서 제네릭의약품과 대조약 사이에 생물학적동등성이 확립되어 있으며, 대조약의 경우 모든 함량은 조성이 비례하거나 정성적으로 동일하고 같은 방출 기전을 가지며 생체의 용출 양상이 유사하다.

카테고리 2d 생물학적동등성시험 면제:  $C_{max}$ 와 AUC의 예측된 평균의 차이는 최고 함량과 저 함량 제제의 용출 프로

파일에 근거해서 10% 이하이어야 한다.

#### e. 방출 제어성 첨가제의 변경

제제내 방출 제어성 첨가제의 변경은 상관성이 확립된 방출 제어성 첨가제의 범위내이어야 한다.

#### f. 카테고리 2a, 2b, 2c의 생물학적동등성시험 면제

$C_{max}$ 와 AUC의 예측된 평균의 차이는 대조약 제제와 비교해서 20% 미만이어야 하고, 적절하다면 새로운 제제는 허가신청/공정서 용출 규격을 만족시켜야 한다.

### 3. 카테고리 3: IVIVC를 이용한 생물학적동등성시험의 면제: 치료역이 좁은 약물

IVIVC의 외부 예측력이 확립되고, 적어도 두가지 서로 다른 방출속도의 제제가 IVIVC의 개발을 위해서 연구되었다면 다음의 면제가 가능하다.

#### a. 생물학적동등성시험의 면제가 당연한 상황

다음과 같은 경우 IVIVC를 이용해서 서방성 경구제형에 대한 생물학적동등성시험 면제가 가능할 것이다. (1) SUPAC-MR에서 정의된 수준 3 공정 변경, (2) SUPAC-MR에서 정의된 비 방출 제어용 첨가제의 완전한 변경 또는 대체, (3) SUPAC-MR에서 정의되었듯이 방출제어용 첨가제의 수준 3 변경

#### b. 저 함량의 생물학적동등성 면제

IVIVC가 최고 함량에서 개발된 경우, 모든 함량에서 조성이 유사하거나 정성적으로 동일하며, 모든 함량의 생체외 용출 양상이 유사하고, 모든 함량에서 같은 방출 메커니즘을 가진다면 최고 함량과 그 이하의 저함량 제제에 나타난 변경사항에 대한 생물학적동등성시험 면제가 가능할 것이다.

#### c. 새로운 함량의 승인

최고 함량보다 낮은 함량에 대하여 용량 범위내에서 안전성, 유효성이 확립되어 있고, 새로운 함량의 조성이 비례적이거나 정성적으로 동일하고, 같은 방출 기전으로 생체의 용출 양상이 유사하고, 같은 종류의 장비를 이용하여 제조되었으며, 생체이용률 데이터가 있는 다른 함량의 제제와 같은 제조처에서 같은 제조공정을 거쳐서 동일한 설비를 이용해서 제조된다면, 최고함량보다 낮은 함량에 대한 생물학적동등성시험의 면제가 가능하다.

제네릭의약품의 생물학적동등성시험 면제를 위해서는 다음조건 중 한 가지를 만족해야 한다.

- 대조약의 모든 함량에서 생물학적동등성이 확립되어야 한다.
- 대조약에 대한 용량 비례성이 확립되어야 하고, 모든 대조약 함량은 조성에 있어서 비례적이거나 정량적으로 같고, 같은 방출기전을 가지고 있으며, 생체의 용출 양상이 모든 함량에서 유사하다.
- 최고함량과 최저함량에서 제네릭의약품과 대조약 사이에 생물학적동등성이 확립되어 있으며, 대조약의 경우 모든 함량은 조성이 비례하거나 정성적으로 동일하고 같은 방출 기전을 가지며 생체의 용출 양상이 유사하다.

카테고리 3c 생물학적동등성시험 면제: 최고함량과 저 함량의 용출 양상을 토대로 한  $C_{max}$ 와 AUC의 예측 평균 차이가 10% 미만이어야 한다.

#### d. 방출 제어용 첨가제의 변경

- 제제내 방출 제어용 첨가제의 변경은 상관성이 확립된 방출 제어용 첨가제의 범위내이어야 한다.

#### e. 카테고리 3a 와 3b의 생물학적동등성시험 면제

$C_{max}$ 와 AUC의 예측 평균의 차이는 대조약과 비교하여 20% 이하이어야 한다. 새로운 제제는 허가서류/공정서 용출 기준을 충족시켜야 한다.

### 4. 카테고리 4: 생체의 용출이 용출시험 조건에 따른 변화가 없는 경우 생물학적동등성시험 면제

다음과 같은 경우 치료역이 좁은 약물과 좁지 않은 약물에 대하여 생물학적동등성시험의 면제가 가능할 것이다.

- a. 동일한 방출속도의 한 제제로 확립된 IVIVC를 통해 카테고리 2와 3의 생물학적동등성시험 면제가 가능할 것이다.

허가서류 또는 공정서에 기재된 용출액뿐만 아니라 물, 0.1N염산, pH 6.8 USP 완충액의 세가지 다른 용출액에서 수행된 용출시험 자료가 제출되고, 다음 조건을 만족시킨다면 생물학적동등성시험 면제가 가능하다.

- 의약품 제조에서 변경이 이루어진 후에 생체의 용출시험 조건에 따라 생체의 용출 양상이 변화되지 않음을 입증해야 한다.
- 용출 양상의 비교

용출 양상은 모델 비의존적 또는 모델 의존적 방법을 이용해서 비교될 수 있다. 유사성 인자와 비교 기준을 이용한 모델 비의존적 접근이 SUPAC-MR에 기술되어 있다.



b. 카테고리 4 생물학적동등성시험 면제

$C_{max}$ 와 AUC의 예측 평균 차이는 대조약의 20% 이하이어야 하고, 새로운 제제는 허가서류 또는 공정서 용출 규격을 만족시켜야 한다.

5. 카테고리 5: IVIVC가 권장되지 않는 상황

a. 기허가된 서방성 경구제형과는 다른 방출기전을 가지는 새로운 제제의 허가

b. 임상시험에서 안전하고 유효하다고 입증된 용량보다 높거나 낮은 함량의 허가

c. 같은 방출 제어 기전을 가지는 타제약회사의 서방성 경구제형의 허가

d. 의약품 흡수에 상당한 영향을 미칠지 모르는 비방출제어성 첨가제를 포함하는 제제 변경의 허가

B. 용출 규격 설정

생체의 용출 규격은 일반적으로 임상/생체이용률 로트의 동태에 근거해야만 한다. 안정성시험 로트뿐만 아니라 대규모 생산 로트에서도 임상시험 또는 생체이용률시험을 통해 확인된 용출규격에 부합하도록 하기 위해 때때로 이러한 규격을 보다 넓힐 필요가 있다. 이러한 접근방법은 서방성 경구제형과 같은 경우, 약물의 흡수에서의 율속단계가 제제로부터 약물이 용출되는 단계라 하더라도 임상적 품질관리시험으로서 생체의 용출시험을 이용하도록 하는 근거가 된다. IVIVC는 배치간 품질관리 차원을 넘어서, 생체의 용출 규격에 대한 생체내 상관성을 추가한다. 이러한 접근법에서 생체의 용출 시험은 제제의 생체내 동태를 예측하기 위한 의미 있는 수단이 되고, 생체내 동태가 다른 로트가 출하될 위험성을 최소화하기 위하여 용출규격이 사용될 수 있다.

1. IVIVC없이 용출규격 설정

- 용출 시점 규격의 권장 범위는 임상/생체이용률 로트로부터 얻은 평균 용출 양상의  $\pm 10\%$  편차이다.
- 어떤 경우, 모든 시점에서 25% 범위를 초과하지 않는다면, 10% 범위를 벗어나더라도 정당한 사유가 있는 경우 허용될 수 있다. 규격이 25% 이상인 것은 상한, 하한 규격에서 허용된 평균 용출 프로파일 로트(양끝 배치)가 생물학적으로 동등하다는 증거에 근거해서 허용될 수 있다.
- 규격은 임상/생체이용률 로트에 근거해서 확립되어야 한다. 생체이용률 자료가 없는 대규모 생산로트 또는 안정성 로트 등을 토대로 규격 범위를 확장하는 것은 권장되지 않는다.

- 최소 세 시점이 규격을 설정하기 위해서 권장된다. 이러한 시점은 용출 프로파일의 초기, 중기, 후기를 포괄해야 한다. 마지막 시점은 적어도 의약품의 80%가 용출되는 시점이어야 한다. 최대 용출량이 80% 이하이면, 마지막 시점은 용출 프로파일이 포화에 도달한 시점이어야 한다.

- 규격은 USP 단계 2 시험과 동일한 시험에 따라 얻어진 각 로트의 평균 용출 자료에 근거하여 확립되어야 한다. 단계 1 시험에서 합격한 모든 로트는 USP 단계 2 또는 3에서 이런 규격에 적합한 최적의 생체내 동태에 미치지 못하는 로트가 될 가능성이 있는 규격이 허용된다.

- 용출시험에 대한 USP 적합 기준은 ANDA/NDA에서 별도의 적합 기준이 규정되지 않은 경우 권장된다.

2. IVIVC가 확립된 경우 용출 규격 설정

상한과 하한 규격범위 내에서 용출 양상을 나타내는 모든 로트가 생물학적으로 동등하다면 규격이 최적상태로 확립될 수 있다. 상한 및 하한 용출 범위에서 용출 프로파일을 나타내는 로트가 임상/생체이용률 로트 또는 적절한 대조약과 생물학적으로 동등한 경우 최적은 아니지만 규격 설정이 가능하다.

a. 수준 A 상관성 확립

- 평균 데이터에 근거해서 규격이 확립되어야 한다.
- 적어도 세 시점이 규격을 확립하기 위해서 권장된다. 이러한 시점은 초기, 중기, 후기 용출 양상을 포함해야 한다. 마지막 시점은 의약품의 80%가 용출된 시점이어야 한다. 최대 용출량이 80% 이하이면, 마지막 시점은 용출률이 포화에 도달한 시점이어야 한다.
- 컨볼루션 기법 또는 다른 적절한 모델링 기법을 이용하여 혈중농도 시간 곡선을 구하고, 용출 규격에 의해 허용된 최고 및 최저 방출속도를 가진 로트가  $C_{max}$ 와 AUC 예측치의 최대 20% 차이가 나타나는지를 확인한다.
- 확립된 IVIVC는 더 넓은 용출 규격을 설정하는 것을 허용할 수 있다. 이는 IVIVC를 통한 예측치를 토대로 설정된다. 즉,  $C_{max}$ 와 AUC의 예측치가 20% 차이나는 시점을 기준으로 설정된다.
- ANDA/NDA에서 규정된 다른 허용 범위가 규정되지 않았다면 용출시험에 대한 USP 허용 범위가 권장된다.

b. 다시점 수준 C 상관성

- 다시점 수준 C 상관성이 확립되었다면, 예측된  $C_{max}$ 와

AUC의 예측치가 최대 20%의 차이가 나타나도록 각 시점에서 규격을 정한다.

- 부수적으로 마지막 시점은 적어도 80% 의약품이 용출되는 시점이어야 한다.

### c. 한 시점 수준 C 상관성 확립

AUC와  $C_{max}$  예측치가 20% 이하의 차가 있다면 규격을 확립하기 위해서 한시점이 사용될 수도 있다. 다른 시점에서, 어떤 용출 시점 규격에서 최대 권장 범위가 임상/생체이용률 로트로부터 얻은 평균 용출 프로파일로부터 라벨 요구 편차가  $\pm 10\%$ 이어야 한다. 모든 시점에서의 범위가 25%를 초과하지 않는다면 10%를 벗어나는 차이는 정당한 사유가 있는 한 타당하다.

### 3. 방출속도에 근거한 규격 설정

제형의 방출 특성이 예를 들면, 4-12시간 동안 시간당 5% 용출속도로 영차 속도식으로 설명되고, 용출 프로파일이 그 기간 동안 선형 함수를 만족시킨다면, 방출속도 기준은 제형의 용출 특성을 설명하기 위해서 확립될 수 있다. 방출속도 기준은 선정된 시점에서 누적 용출량에 근거한 규격에 대하여 추가될 수 있다. 반대로, 방출속도 기준은 최소 80%의 약물이 용출되는 시점에서의 규격을 제외한 유일한 규격일 수 있다.

#### 용어정의

콘볼루션(convolution): 콘볼루션 적분에 근거한 수학적 모델을 이용하여 혈중 약물농도를 예측하는 방법. 예를 들면, 다음의 콘볼루션 적분 방정식이 흡수속도 시간 코스( $r_{abs}$ )로부터 혈중 농도( $c(t)$ )를 예측하기 위해서 이용된다:

$$c(t) = \int_0^t C_0(t-u)r_{abs}(u)du$$

$C_0$ 는 약물 단위량에 대한 순간적인 흡수로부터 얻은 농도 시간 코스를 나타내고, 정맥 일시주사, 경구용 액제 또는 현탁액제 빠르게 방출되는 속방성제제로부터 얻은 자료를 통해 예측될 수 있다.

데콘볼루션(deconvolution): 콘볼루션 적분에 근거한 수학적 모델을 이용하여 주로 생체내 흡수 또는 용출과 같은 의약품 주입에 대한 경시적 예측 방법. 예를 들면, 혈중농도에 서부터 얻은 흡수율 시간 곡선( $r_{abs}$ )은  $r_{abs}$ 에 대한 다음의 콘볼루션 적분 방정식을 풀어서 추정될 수 있다.

$$c(t) = \int_0^t C_0(t-u)r_{abs}(u)du$$

$C_0$ 는 약물 단위량을 순간적으로 흡수함으로써 얻어진 경시농도를 나타내고, 정맥 일시주사, 경구용 액제 또는 현탁액제 빠르게 방출되는 속방성제제로부터 얻은 자료를 통해 예측될 수 있다.

평균 흡수시간: 의약품이 투약 시간에서부터 전신순환혈에 도달하기 위해 필요한 평균 시간. 이 용어는 주로 생체내 방출과 흡수과정과 관련된 평균 시간을 말하고, 주입 컴파트먼트에서 나타나고,  $MAT = MRT_{oral} - MRT_{i.v.}$ 으로 예측된다.

생체내 평균 용출시간: 경구고형제에 대한 생체내 평균 용출시간 :  $MDT_{solid} = MRT_{solid} - MRT_{solution}$ . 이는 생체의 용출시험 조건하에서 약물이 용출하는데 소요되는 평균 시간.

비방출 제어성 첨가제(중요하지 않은 조성 변수): 제제의 활성 약물 성분의 방출에 상당한 영향을 미치지 않는 최종제제내 비활성 성분

예측력: 상관성을 개발하기 위해서 사용된 데이터를 이용해 체내 생체이용률 결과를 설명하는 모델의 성능을 확인하는 내부 예측력뿐만 아니라, 생체의 자료의 시험군으로부터 체내 생체이용률 결과를 설명하는 모델 성능을 확인하는 외부 예측력이 있다.

$$\text{예측 오차율: \%PE} = [(관측치 - 예측치)/관측치] \times 100$$

통계적 모멘트: 혈중 및 요 중 배설속도의 경시적 특성을 설명하는 파라메타(혈액의 경우, 면적, 평균 머무름 시간과 평균 머무름시간의 분산).

## 결 론

이상에서는 미국의 「서방성 제제의 개발, 평가와 생체내·외 상관성 연구를 위한 가이드라인」을 소개하였다. 본 가이드라인의 내용에는 의약품 중 특히 서방성 경구제형의 허가, 사전변경 또는 사후변경시 생체내외시험의 상관성 입증을 통하여 생물학적동등성시험을 용출시험으로 대체하는 것과 의약품의 제형과 제조과정 중 품질유지를 확보하기 위한 과학적 근거에 대한 내용이 잘 기술되어 있으며, IVIVC를 이용하여 용출시험 규격 설정도 가능한 것으로 기술되어 있다.

향후 본 가이드라인을 잘 활용하여 방출속도가 다른 세

가지 제제를 제조하여 각 제제별 용출 및 생체이용률시험을 수행하고 데콘볼루션 기법 등을 이용하여 각 제제별 약물의 흡수정도와 용출률의 상관성에 대한 평가가 가능하며, 이를 통하여 생체내외시험의 상관성 평가방법에 대한 가이드라인 작성이 가능할 것으로 사료된다. R. S. Venkata *et al.*의 논문에 의하면,<sup>5)</sup> IVIVC는 일반적으로 약물의 투과도가 높고, 생체의 용출이 약물 흡수의 율속단계인 경우 적용 가능하다고 기술되어 있으며, 현재 미국 가이드라인의 내용에는 경구고형제에 대한 내용만이 포함되어 있으나, 향후에는 비경구제제에도 적용대상이 확대될 수 있을 것으로 전망된다. 이를 통하여 불필요한 생물학적동등성시험을 줄임으로써 제약산업의 비용절감을 유도할 수 있을 것으로 기대된다.

## 참고문헌

- 1) 약사관계법령집 (2002)
- 2) 생물학적동등성시험기준, 식품의약품안전청고시 제 2005-31호, 2005. 6. 7.
- 3) Guidance for Industry: Waiver of *in vivo* Bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutical classification system. CDER, US FDA, August, 2000
- 4) Guidance for Industry: Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of *In Vitro/In Vivo* Correlations, US FDA (1997. 9.)
- 5) R. S. Venkata, M. Uppoor, Regulatory perspectives on *in vitro* (dissolution)/*in vivo*(bioavailability) correlations, *Journal of Controlled Release*, **72**, 127-132 (2001)