

국내 생물학적 동등성 시험 기준 개정 방향

이용복[†]

전남대학교 약학대학 부속 생물학적동등성 및 가교시험연구소
(2009년 8월 10일 접수 · 2009년 8월 12일 수정 · 2009년 8월 12일 승인)

Considering Aspects for the Revision of Current Bioequivalence Guideline

Yong-Bok Lee[†]

College of Pharmacy, Institute of Bioequivalence and Bridging Study, Chonnam National University, Gwangju, 500-757, Korea

(Received August 10, 2009 · Revised August 12, 2009 · Accepted August 12, 2009)

ABSTRACTS – Bioequivalence (BE) studies provide important information in the overall set of data that ensure the availability of safe and effective medicines to patients and practitioners. Thus its determination of proper criterion for assessing BE is very important. BE is frequently expressed or measured by estimating area under the plasma concentration-time curve (AUC) and maximum concentration (C_{max}) that are reflective of systemic exposure. In all countries except Canada, the acceptance criteria of BE is that the 90% confidence interval of difference in the average values of logarithmic AUC and C_{max} between test and reference products is within the acceptable range of $\log(0.8) \sim \log(1.25)$. In Canada, unlike other countries, point estimation instead of applying 90% confidence interval is applied to assess C_{max} which is, in essence, more variable than AUC. We also compared other parts of BE guidelines which include a fed study, average BE (ABE), scaled-ABE, population BE (PBE), individual BE (IBE), dropout & withdrawal, sampling frequency & time and number of subjects. This article reviews the most recent BE guidelines of Korea, USA, Europe, Canada and Japan, highlighting the differences focused on Korean BE guidelines compared to other countries. It will help us to revise BE guideline of Korea reflecting international trends. Finally, it is strongly recommended that the extended acceptance criterion for the highly variable drug among all the considering aspects for the revision of current BE guideline has to be adopted into Korea BE guideline in the nearest future.

Key words – Bioequivalence, Highly variable drug, Acceptance criterion

생물학적 동등성 시험(이하 생동성시험이라 함)은 이미 제 조허가 되어 시판 중인 의약품과 동일한 품목의 제조허가를 받기 위해 생체이용률이 동일함을 증명하는 시험이다. 이러한 생동성시험은 안전하고 유효한 제네릭 의약품의 효용성을 확신시켜주는 중요한 정보를 환자들에게 제공해준다.¹⁾

미국 FDA에서는 1975년 6월 생체이용률, 생물학적 동등성에 관한 규제안을 발표하였고, 유럽에서는 1991년 12월 CPMP(Committee for Proprietary Medical Products)에 의해 최초로 생체이용률 및 생물학적 동등성에 대한 가이드라인이 채택되었다. 우리나라에서도 1988년 10월에 일본의 기준을 참고하여 생물학적동등성시험기준을 제정하였고, 총 12회의 개정을 통하여 현행 생동성시험에는 2008년 5월 7일 개정된 식품의약품안전청 고시 제 2008-22호 “생물학적동등성시험기준”을 적용하고 있다.²⁾

생물학적 동등성과 관련한 Medline 검색 결과, 1968년 투고된 논문을 시작으로 생물학적 동등성에 관한 논문은 꾸준히 증가해 1987년 이후에는 연간 100편 이상, 1997년 이후에는 연간 200편 이상 투고되었으며 최근에는 연간 약 350편의 생물학적 동등성과 관련된 논문이 투고되고 있다. 국내에서도 약제학회지, 임상약학회지, 한국병원약사회지 등을 통해 해마다 10여 편의 생물학적 동등성에 관한 논문이 꾸준히 투고되고 있는 실정이다.

이처럼 생물학적 동등성에 대한 연구가 활발히 진행되고 있는 시점에서 미국, 유럽, 캐나다 및 일본의 생동성시험 기준을 조사하여 우리나라의 기준과 비교해 봄으로써 국내 생동성시험 기준의 개정 시 고려해야 할 사항을 제시하고자 하였다.

생물학적 동등성 시험의 정의 및 현황

“생물학적동등성시험기준”(식품의약품안전청 고시 제2008-22호)에 따르면 생동성시험이란 “생물학적 동등성 입증울 위

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 062)530-2931, E-mail : leeyb@chonnam.ac.kr

하여 실시하는 생체 내 시험의 하나로 주성분이 전신순환혈에 흡수되어 약효를 나타내는 의약품에 대하여 동일 주성분을 함유한 동일 투여경로의 두 제제가 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해 실시하는 시험”으로 정의하고 있다.³⁾ 즉 여러가지 변동요인을 고려한 통계학적 해석방법을 이용하여 제제간의 생체이용률에 차이가 없다는 것을 입증하는 시험이다. 여기서 생체이용률이란 “주성분 또는 그 활성대사체가 제제로부터 전신순환혈로 흡수되는 속도와 양의 비율”을 말한다.³⁾ 같은 투여경로를 갖는 제제 간의 생체이용률을 비교하는 데에는 상대생체이용률이 많이 사용된다. 시험제제와 표준제제의 생체이용률을 서로 비교해 봄으로써 두 제제 간 흡수 양 또는 흡수 속도가 유사하여 생체이용률이 동등하다는 것을 입증하는데 사용될 뿐 아니라 시험제제의 생체이용률이 더 높아 흡수율이 개선된 제제임을 입증하는 데도 사용된다. 그러나 생체이용률은 편차가 큰 값으로 피험자 간 및 피험자 내 변화로 말미암아 제제 간의 차이를 측정하기 어려운 경우가 많이 발생하고 있다. 이와 같이 생동성시험은 여러 가지 변동요인을 고려하여 생체이용률의 차이를 분석하는 시험으로 실제적이고 상대적이며 행정적인 기준으로서의 역할이 강하다.⁴⁾

우리나라에서는 1989년부터 신약과 동일한 의약품의 허가 시 생동성 시험자료 제출을 의무화 하였고 1999년에는 의약품업 시행과 함께 도입된 대체조제와 관련하여 의약품 동등성의 입증방법으로 생동성시험이 선정되었다. 그리고 2001년 8월, 약사법 개정으로 생물학적 동등성이 인정된 품목에 한하여 대체조제가 가능하도록 되면서 생동성시험은 이후 활발히 실시되어 2009년 5월까지 생동성시험으로 동등성이 입증된 품목은 5,828 품목에 달하고 있다.⁵⁾

한편, 생동성시험을 통해 생물학적 동등성을 입증해야 하는 품목은 다음과 같다.

- ① 1989년 1월 1일 이후 제조판매·수입 품목허가를 받은 전문의약품으로서 신약에 해당하는 의약품
- ② ①에 해당하는 품목을 제외한 전문의약품으로서 이미 제조판매·수입 품목허가를 받은 것과 성분이 동일한 정제, 캡슐제 또는 좌제
- ③ 전문의약품으로서 정제, 캡슐제, 좌제 및 일반의약품 단일제 중 정제, 캡슐제, 좌제에 해당하는 의약품의 허가(신고)사항 중 원료약품 및 분량, 제조방법, 제조소를 변경하고자 하는 경우⁶⁾

생물학적 동등성 시험 결과의 판정기준

생동성시험 결과의 판정에 있어서 가장 중요한 파라미터는 혈중약물농도-시간 곡선 하 면적(AUC)과 최고혈중농도

(C_{max})이다. AUC는 약물의 흡수량을 나타내는 파라미터로 통상 투여량에 비례하며 AUC(시간 0부터 농도를 측정할 수 있는 마지막 시점 t 까지의 AUC)를 비교하여 두 제제의 양적 측면에서의 동등성을 판정한다. C_{max} 는 흡수속도를 나타내는 파라미터로서 두 제제의 속도적인 측면에서의 동등성을 판정한다.⁴⁾

한국 식품의약품안전청의 고시에 따르면 두 제제가 생물학적으로 동등하다고 판정되기 위해서는 t_{max} 를 제외한 대조약과 시험약의 비교평가 항목치를 로그변환하여 통계처리 하였을 때, 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 $\log(0.8)$ 에서 $\log(1.25)$ 이내에 귀속하여야 한다. 한국뿐만 아니라 미국, 유럽 및 일본에서도 제제 간의 동등성을 판정하는데 이와 동일한 기준을 적용하고 있다.^{3,7-9)} 캐나다 역시 AUC는 이와 동일한 기준을 적용하고 있지만 C_{max} 의 경우 신뢰구간을 고려하지 않는 대신에 점추정을 적용하여, 대조약과 시험약의 로그변환한 C_{max} 평균치의 비율(GMR)이 80~125% 이내인 경우에 동등성을 인정하고 있다.¹⁰⁾

각국의 생물학적 동등성 시험 기준 비교

한국, 미국, 유럽, 캐나다 및 일본의 생동성시험 기준을 살펴보면 앞에서 언급한 AUC와 C_{max} 외에도 각국의 기준에서 공통적으로 다루고 있는 내용과 각국마다 타국과는 다른 특이적인 내용이 존재한다. 이들 각각의 항목에 대하여 국가별로 비교함으로써 각국의 생동성시험 기준이 우리나라의 현행 기준과 어떠한 차이가 존재하는지를 알아보고 이를 토대로 국내 생동성시험 기준의 개정 시 최우선적으로 고려해야 할 사항이 무엇인가를 밝혀내고자 하였다.

생동성시험의 주요 비교 평가 항목은 다음과 같다.

- ① 생물통계학적 판정기준
- ② 추가로 명시된 판정기준
- ③ 식이 실험
- ④ 개체 내 변동이 큰 약물(highly variable drug, HVD)
- ⑤ ABE(average bioequivalence)
- ⑥ Scaled-ABE
- ⑦ IBE(individual bioequivalence)
- ⑧ PBE(population bioequivalence)
- ⑨ 추가시험
- ⑩ 중도탈락자 및 시험포기자
- ⑪ 채혈 횟수 및 시점
- ⑫ 시험 예수

1. 생물통계학적 판정기준

앞에서 언급한 것처럼 AUC와 C_{max} 는 생동성시험의 판정

기준이 되는 중요한 파라미터가 된다. 한국, 미국, 유럽, 캐나다 및 일본의 생동성시험 기준 중 AUC와 C_{max}에 관한 내용을 Table I에 나타내었다.^{3,7-10)}

이 Table I을 살펴보면, 캐나다를 제외한 모든 국가가 동등성 판정을 AUC와 C_{max}의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log(0.8)~log(1.25)이내인 경우로 규정하고 있음을 알 수 있다. 캐나다의 경우, C_{max}에 한하여 예외적으로 90% 신뢰구간 대신에 점추정을 적용하여 로그변환한 시험약과 대조약의 C_{max} 평균치의 비율이 80~125%인 경우 생물학적 동등성을 인정하고 있다.

한편, 유럽과 일본에서는 C_{max}에 한하여 특정한 경우에는 확장된 신뢰구간을 적용하기도 하는데 이는 C_{max}가 AUC에 비해 본질적으로 편차가 크게 나타나는 경향이 있기 때문이다.¹¹⁾

2. 추가로 명시된 판정기준

한국과 일본에서는 AUC와 C_{max}의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log(0.8)~log(1.25) 이내를 만족하지 못할 경우 추가로 명시된 생물학적 동등성 판정 요건을 적용할 수 있으며 그 판정 요건은 Table II에 나타내었다.^{3,9)}

한국과 일본의 추가로 명시된 생물학적 동등성 판정 요건은 피험자의 수를 제외하면 그 내용에 있어서는 거의 동일하며, 이 규정은 결국 추후 언급할 HVD 약물의 생물학적 동등성 판정을 위한 일종의 보완책으로도 생각할 수 있다.¹²⁾

3. 식이실험

음식물은 의약품의 생체이용률을 변경하고, 시험약과 대

조약과의 생물학적 동등성에 영향을 미칠 수 있다. 생체이용률에 관한 음식물의 영향은 임상적으로 유의한 결과를 나타낼 수 있고, 위 배출 지연, 담즙 배출 촉진, 위장관 pH 변경, 내장관내 혈류 증가, 주성분의 장관 대사 변경, 의약품

Table II-Additional Acceptance Criteria for Bioequivalence Test

추가로 명시된 판정기준	
한국 (KFDA)	· 로그변환한 시험약과 대조약의 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log(0.9) ~ log(1.11) 이내이고, 비교용출시험 시 규정된 모든 조건 하에서 동등하며 피험자 수가 각 군당 12명 이상
미국 (FDA)	· 관련 규정 없음
유럽 (EMA)	· 관련 규정 없음
캐나다 (Health-Canada)	· 관련 규정 없음
일본 (NIHS)	· 초기 피험자 수가 각 군당 10명 이상 또는 추가 시험을 합한 총 피험자 수가 30명 이상이고, 로그변환한 시험약과 대조약의 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log(0.9) ~ log(1.11) 이내이며 비교용출시험 시 규정된 모든 조건 하에서 동등

Table III-Fed-study Conditions for Bioequivalence Test

식이실험 기준	
한국 (KFDA)	· 서방성 제제는 공복실험 외에 식이실험을 추가로 시행
미국 (FDA)	· IR제제: 공복실험과 식이실험 병행 · 예외: BCS Class I 약물, 공복시 복용해야만 하는 약물, 식이와 상관성이 없는 약물 · MR제제: 공복실험과 식이실험 병행 · BA 및 BE에 영향을 끼치는 음식물의 특성을 6가지로 설명
유럽 (EMA)	· SPC(summary of product characteristics) 언급이 있거나, 식이실험이 BA를 높일 경우, 또는 부작용을 낮추거나 내약성을 증가시키는 경우 식이실험 시행 · ER 및 MR제제: 공복실험과 식이실험 모두 시행 · 단회투여, 4기 교차 시험을 단회투여, 2x2 교차 시험보다 더 선호
캐나다 (Health-Canada)	· IR제제 1. 단일성분약: 공복상태에서 단회 투여실험 만약 공복시 약물의 단회 투여로 피험자의 안전상에 문제가 발생한다면 독성을 막을 수 있는 충분한 음식물의 존재하에 BE실험 시행 2. 복합성분약: 공복실험과 식이실험 병행 · MR제제(좁은 치료영역, 강한 독성, 비선형성 나타내는 약물): 공복실험과 식이실험 병행
일본 (NIHS)	· IR제제: 투여법에 식후 복용이 명시되어 있는 경우 또는 공복상태에서 BA가 낮거나 부작용이 심할 경우 식이실험을 시행 · CR제제: 공복실험과 식이실험 병행

Table I-Biostatistical Criteria for Bioequivalence Test

생물통계학적 판정기준	
한국 (KFDA)	· AUC와 C _{max} 의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log(0.8) ~ log(1.25) 이내
미국 (FDA)	· AUC와 C _{max} 의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log(0.8) ~ log(1.25) 이내
유럽 (EMA)	· AUC와 C _{max} 의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log(0.8) ~ log(1.25) 이내 · C _{max} 가 안전성과 약효에 영향을 미치지 않는다면 log(0.75) ~ log(1.33)으로 확장가능 · 신뢰구간이 축소되어야 하는 경우 log(0.9) ~ log(1.11)로 축소 가능
캐나다 (Health-Canada)	· AUC의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log(0.8) ~ log(1.25) 이내 · 신뢰구간을 고려하지 않고, 로그변환한 시험약과 대조약의 C _{max} 평균치의 비율(GMR)이 80 ~ 125% 이내
일본 (NIHS)	· AUC와 C _{max} 의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log(0.8) ~ log(1.25) 이내

또는 주성분과의 물리화학적 상호작용 등의 기전에 의해 생체이용률을 변경시킬 수 있다.¹³⁾ 따라서, 각국의 규정에는 식이실험과 관련된 내용이 포함되어 있으며 이를 Table III에 나타내었다.^{3,8-10,14-15)}

한국의 경우 서방성 제제에 한해서만 식이실험을 시행하도록 규정되어 있으나, 미국이나 캐나다 및 일본의 경우에는 특정 조건에 해당하는 IR(immediate release) 제제도 식이실험을 병행하도록 하고 있다. 미국의 경우, IR제제 중 BCS(biopharmaceutics classification system) class 1에 해당하는 약물은 식이실험을 시행하지 않는데 이는 높은 용해도와 투과율을 지닌 BCS class 1 약물의 흡수는 pH와 흡수부위에 영향을 거의 받지 않아 그 용출률에는 거의 차이가 나타나지 않기 때문이다.¹³⁾

4. 개체 내 변동이 큰 약물

HVD란 일반적으로 낮은 용량-반응 곡선을 그리는 안전한 약물이지만 개체 내 변동이 커서(분산분석-변동계수 즉, analysis of variance-coefficient of variation(ANOVA-CV) 개념에서 개체 내 변동이 30% 이상) 일반적인 약물과는 다른 통계적 고려가 필요한 약물을 의미한다.^{12,16)} HVD에 해당하는 약물의 생물학적 동등성에 대해서는 오랜 기간 동안 논의되어 왔으며 이를 주제로 여러 회의들이 개최되었다.¹⁶⁻¹⁷⁾ 이와 같은 과정을 통해 수립된 개체 내 변동이 큰 약물들에 대한 생동성 판정기준과 관련한 각국 규정들을 Table IV에 나타내었다.^{3,7-9,19)}

Table IV를 보면, 현재 한국에는 HVD에 대한 정의 및 관련규정이 도입되지 않았으나, 한국을 제외한 다른 국가들은 모두 HVD의 정의 및 HVD에 해당하는 약물 취급의 보완책에 대한 규정이 도입되어 있는 실정이다. 미국의 경우, ABE를 대신하여 PBE와 IBE를 적용하고 있으며, 유럽과 캐나다의 경우에는 신뢰구간을 확장하는 방법을 이용한다. 또한, 일본의 경우에는 multiple dose study나 동위원소를 이용한 study를 추천하고 있다. 우리나라 역시 다른 국가들의 규정을 참고하여 이를 국내 실정에 맞게 시급히 도입함으로써 우리나라 기준의 국제화와 함께 HVD 약물과 관련한 생동성시험의 효율성을 제고시켜야 할 것이다.

5. ABE(average bioequivalence)

ABE는 대부분의 국가가 일반적으로 사용하고 있는 생동성시험 결과 파라미터의 사용(BE limit)을 규정하고 있는 방법을 말하고 있다. 건강한 피험자를 무작위 배열한 후, 2군 2기 교차시험으로 대조약과 시험약을 투여하여 약물동태학적 측정치를 구해 상호 비교한다. 이 때 두 제제가 생물학

Table IV-Criteria of Highly Variable Drug for Bioequivalence Test

HVD에 대한 생동성 판정기준	
한국 (KFDA)	· 개인에 따라 생체이용률의 차이가 큰 경우 약물을 반복 투약하여 정상상태농도에서 시험 · HVD에 대한 정의 및 관련규정이 정확히 명시되지 않음
미국 (FDA)	· PBE와 IBE의 reference scaling과 constant scaling을 함께 사용하는 mixed scaling 사용 · 보통 reference scaling으로도 충분하지만 단독으로 쓸 경우, 변동이 적거나 치료영역이 넓은 약물의 BE limit을 필요 이상으로 줄일 수 있으므로 mixed scaling 사용 · 대조약이 HVD의 경우 reference scaling을, 그렇지 않은 경우 constant scaling을 사용 · 많은 지원자를 통한 2제제, 2x2 교차시험 또는 2제제, 반복, 2x4 교차시험 시행
유럽 (EMA)	· C _{max} 가 AUC에 비해 임상적 효과와 안전성에 미치는 영향이 적은 경우 C _{max} 에 대한 신뢰구간은 다음에 주어진 모든 사항을 만족한다는 가정하에 log(0.75) ~ log(1.33)로 확장가능 1. 신뢰구간 확장이 실험 계획서에 정의 2. C _{max} 신뢰구간 확장이 임상적 효과와 안전에 영향을 미치지 않음 3. 반복시험에서 대조약의 C _{max} 개체 내 변동이 > 30% · 이 방법은 AUC에는 적용하지 않으며, 반복시험에서 3기 또는 4기 교차 시험가능
캐나다 (Health-Canada)	· 다수의 피험자를 이용하여 시험을 반복 · HVD, HVDP(highly variable drug product)를 처리하는 방법 1. Uncomplicated drug로 취급, C _{max} 의 90% 신뢰구간 삭제 2. HVD의 BE limit 확장 3. 대조약의 WSV(within subject variability)에 따른 BE limit 확장
일본 (NIHS)	· CI _t 의 개체 내 변동이 커서 다수의 피험자를 필요로 하는 HVD시험의 경우, multiple dose study 또는 안정한 동위원소를 이용한 study가 유용

적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서는 약물동태학적 측정치인 AUC와 C_{max}의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log(0.8)~log(1.25) 이내이어야 한다.⁷⁾ 이를 식으로 표현하면 다음 1) 식과 같으며, 각국 규정은 Table V에 나타내었다.^{3,7-10)}

$$0.8 \leq GMR \leq 1.25 \text{ 또는 } -0.223 \leq \mu_T - \mu_R \leq 0.223 \quad 1)$$

이 때, GMR은 기하학적 평균의 비(ratio of the geometric mean), μ_T 는 시험약의 AUC 또는 C_{max}의 로그변환한 평균값, μ_R 는 대조약의 AUC 또는 C_{max}의 로그변환한 평균값을 의미한다.

ABE의 경우에는 시험약과 대조약의 변동은 고려치 않고

Table V—Bioequivalence Test Criteria with respect to Average Bioequivalence

ABE(average bioequivalence)에 따른 기준	
한국 (KFDA)	· AUC와 C _{max} 의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log(0.8) ~ log(1.25) 이내
미국 (FDA)	· 대조약과 시험약의 로그변환한 평균값(AUC, C _{max}) 차가 ±0.223 이내 · ABE연구 데이터를 얻기 위해 2제제, 비 반복, 2×2 교차 시험 시행 · 비 반복 교차 시험의 경우 일반 선형 모델을 선호 · 반복 교차 시험도 이용 가능하며 반복 교차 시험의 경우 선형 혼합 효과 모델을 이용 · 평행 시험 시 로그변환한 평균치 차의 신뢰구간은 총 개체 간 변동을 이용하여 구함
유럽 (EMA)	· AUC와 C _{max} 의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log(0.8) ~ log(1.25) 이내 · 치료영역이 좁은 경우 신뢰구간을 축소가능
캐나다 (Health-Canada)	· AUC의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log(0.8) ~ log(1.25) 이내 · 로그변환한 시험약과 대조약의 C _{max} 평균치의 비율이 80 ~ 125% 이내
일본 (NIHS)	· AUC와 C _{max} 의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log(0.8) ~ log(1.25) 이내

평균치 비교에 중점을 두고 있기 때문에 HVD에 해당하는 약물의 생물학적 동등성을 ABE로 입증하기 위해서는 다수의 피험자를 필요로 하게 된다.^{12,20)}

6. Scaled-ABE

Scaled-ABE는 ABE에서 대조약의 개인 내 변동성(within-subject variability, WSV)을 고려하여 BE limit을 확장하는 방법이다. 일반적으로 IBE(individual BE)를 적용하는 것이 HVD에 해당하는 약물의 생물학적 동등성 판정에 적합하다고 생각되었다. 그러나 IBE의 경우, 3기 혹은 4기의 반복실험을 필요로 하기 때문에 실제로 적용하기에는 많은 문제점이 발생하고 있다.²¹⁻²⁵⁾ 이에 따라, IBE를 대체할 방법으로 scaled-ABE가 제안되었다.²⁶⁾

Scaled-ABE는 IBE에 비해 피험자 수를 적게 필요로 하는 등의 선호되는 특성을 나타내고, 2기 또는 4기 시험에 모두 적용할 수 있는 장점을 지닌다.²¹⁾ 현재 미국과 캐나다에서만 Scaled-ABE에 관한 규정을 다루고 있으며 다른 국가에는 이와 관련된 규정이 없는 실정이다. Scaled-ABE는 다음 식 2)와 같이 표현될 수 있으며 각국 규정은 Table VI에 나타내었다.^{7,19,27)}

$$\frac{-0.223}{\sigma_{wo}} \times \sigma_{WR} \leq \mu_T - \mu_R \leq \frac{0.223}{\sigma_{wo}} \times \sigma_{WR} \quad 2)$$

이 때, σ_{wo} 는 switching variance(문헌에 기초해 각국 기

Table VI—Bioequivalence Test Criteria with respect to Scaled-Average Bioequivalence

Scaled-ABE에 따른 기준	
한국 (KFDA)	· 관련 규정 없음
미국 (FDA)	· 변동이 큰 대조약의 경우에 reference scaling 사용 · 대조약의 변동에 비례시켜 BE limit을 확장 · σ_{wo} (switching variance, 각 기관에서 규정하는 상수) = 0.20로 정의
유럽 (EMA)	· 관련 규정 없음 · Concept paper for addendum to the note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence에서 scaled-ABE 언급
캐나다 (Health-Canada)	· 반복 시험 시 대조약의 WSV 또는 2기 시험의 잔차 분산에 비례시켜 BE limit을 확장 · ABE의 BE limit을 WSV로 나누고, 대조약과 시험약의 평균치 차이를 대조약의 개체 내 표준편차로 나누어 정리하면 scaled-ABE limit 범위 계산가능 · $\sigma_{wo} = 0.25$ 로 정의
일본 (NIHS)	· 관련 규정 없음

관에서 정한 상수)이고 σ_{WR} 는 대조약의 within-subject variability이다.

7. IBE(individual bioequivalence)

IBE는 대조약과 시험약의 within-subject variance와

Table VII—Bioequivalence Test Criteria with respect to Individual Bioequivalence

IBE(individual bioequivalence)에 따른 기준	
한국 (KFDA)	· 관련 규정 없음
미국 (FDA)	· 2제제, 2×4 시험 및 반복, 3기 교차 시험 가능 · Mixed scaling을 사용(대조약의 개체 내 변동 > switching variance이면 reference scaling 사용, 대조약의 개체 내 변동 ≤ switching variance이면 constant scaling 사용) · BE limit을 규정하는데 3가지 항목 고려 1. 대조약과 시험약 평균값의 차 2. 제형에 따른 피험자에서의 상호작용 3. 대조약과 시험약 개체 내 변동의 차 · IDR(individual difference ration) 최대허용값인 1.25를 고려해 switching variance를 0.2로 규정
유럽 (EMA)	· 관련 규정 없음 · Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence에서 IBE 언급
캐나다 (Health-Canada)	· 관련 규정 없음
일본 (NIHS)	· 관련 규정 없음

subject-by-formulation interaction variance(σ_D)를 고려하여 BE limit을 규정하는 방법이다. 이는 ABE의 단점을 보완하기 위한 방법 중 하나로서 미국의 FDA 및 그 밖의 연구자들에 의해 활발히 연구된 바가 있다.²⁸⁻⁴²⁾ 여기서 subject-by-formulation interaction이란 두 제형에 대하여 생체이용률 평균값의 비율이 각 개인마다 다르게 나타나는 현상을 의미한다.⁴³⁾ 이와 같은 variance를 산출해 내기 위해서는 반드시 반복실험(2×3 또는 2×4 교차시험)이 이루어져야 한다. IBE의 BE limit을 구하기 위한 방법으로 reference scaled method와 constant scaled method가 혼합된 mixed scaling method를 사용하여 $\sigma_{WR} > \sigma_{WO}$ 이면 reference scaled method를, $\sigma_{WR} \leq \sigma_{WO}$ 이면 constant scaled method를 사용한다. IBE는 다음 식 3~6)과 같이 표현될 수 있으며 각국 규정은 Table VII에 나타내었다.^{7,44)}

Reference scaled method:

$$\frac{(\mu_T - \mu_R)^2 + \sigma_D^2 + (\sigma_{WT}^2 - \sigma_{WR}^2)}{\sigma_{WR}^2} \leq \theta_t \tag{3)}$$

Constant scaled method:

$$\frac{(\mu_T - \mu_R)^2 + \sigma_D^2 + (\sigma_{WT}^2 - \sigma_{WR}^2)}{\sigma_{WO}^2} \leq \theta_t \tag{4)}$$

$$\theta_t = \frac{(\ln 1.25)^2 + \varepsilon_t}{\sigma_{WO}^2} \tag{5)}$$

$$\varepsilon_t = \sigma_D^2 + (\sigma_{WT}^2 - \sigma_{WR}^2) \tag{6)}$$

이 때, σ_D 는 subject-by-formulation interaction variance, σ_{WT} 는 시험약의 within-subject variability, σ_{WR} 는 대조약의 within-subject variability, σ_{WO} 는 switching variance(문헌에 기초해 각국 기관에서 정한 상수)이고 θ_t 는 BE limit이다.

8. PBE(population bioequivalence)

PBE는 대조약과 시험약의 total variance(within-subject variance + between-subject variance)를 고려하여 BE limit을 규정하는 방법이다. IBE와 마찬가지로 PBE 역시 ABE를 보완하기 위한 하나의 방법으로 다수의 연구가 진행되었다.^{23-24,33-34)}

PBE의 BE limit을 구하기 위한 방법으로 reference scaled method와 constant scaled method가 혼합된 mixed scaling method를 사용하여 $\sigma_{TR} > \sigma_{TO}$ 이면 reference scaled method를, $\sigma_{TR} \leq \sigma_{TO}$ 이면 constant scaled method를 사용한다. PBE는 다음 식 7~10)과 같이 표현될 수 있으며 각국 규정은 Table VIII에 나타내었다.^{7,44)}

Table VIII—Bioequivalence Test Criteria with respect to Population Bioequivalence

PBE(population bioequivalence)에 따른 기준	
한국 (KFDA)	· 관련 규정 없음
미국 (FDA)	· 2제제, 비 반복, 2×2 교차 시험 시행 · Mixed scaling을 사용(대조약의 총 변동 > switching variance이면 reference scaling 사용, 대조약의 총 변동 ≤ switching variance이면 constant scaling 사용) · BE limit을 규정하는데 2가지 항목 고려 1. 대조약과 시험약 평균값의 차 2. 대조약과 시험약 개체 총 변동의 차 · 대조약에 대한 시험약의 평균값의 비율이 80 ~ 125% 이내 · 반복 교차 시험도 이용 가능
유럽 (EMA)	· 관련 규정 없음 · Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence에서 PBE 언급
캐나다 (Health-Canada)	· 관련 규정 없음
일본 (NIHS)	· 관련 규정 없음

Reference scaled method:

$$\frac{(\mu_T - \mu_R)^2 + (\sigma_{TT}^2 - \sigma_{TR}^2)}{\sigma_{TR}^2} \leq \theta_p \tag{7)}$$

Constant scaled method:

$$\frac{(\mu_T - \mu_R)^2 + (\sigma_{TT}^2 - \sigma_{TR}^2)}{\sigma_{TO}^2} \leq \theta_p \tag{8)}$$

$$\theta_p = \frac{(\ln 1.25)^2 + \varepsilon_p}{\sigma_{TO}^2} \tag{9)}$$

$$\varepsilon_p = \sigma_{TT}^2 - \sigma_{TR}^2 \tag{10)}$$

이 때, σ_{TT} 는 시험약의 total variance, σ_{TR} 는 대조약의 total variance, σ_{TO} 는 switching variance (문헌에 기초해 각국 기관에서 정한 상수)이고 θ_p 는 BE limit이다.

9. 추가시험

추가시험(add-on study)이란 충분한 피험자에 대해서 생동성시험을 실시했으나 생물학적 동등성을 입증하지 못한 경우에 한하여 실시하는 추가시험을 의미한다. 추가시험의 결과를 본 실험의 결과와 통합하기 위해서는 본 실험과 동일한 시험 계획서에 따라서 추가시험을 진행해야 하며, 시험 계획서와 SOP의 내용을 엄격히 준수해야 한다.⁴⁵⁾ 현재 한국, 캐나다 및 일본에서 이와 관련된 규정을 다루고 있으며 미국과 유럽에는 관련 규정이 존재하지 않는다. Table IX에 추가시험에 관한 각국 규정을 나타내었다.^{3,9-10)}

Table IX—Criteria of Add-on Study for Bioequivalence Test

추가시험 허용과 관련한 기준	
한국 (KFDA)	<ul style="list-style-type: none"> · 최초 피험자의 수로 생물학적 동등성이 입증되지 못한 경우 1회에 한하여 추가시험 실시가 가능하고 결과는 선행된 결과와 총괄해서 최종 분석 1. 본 시험과 동일한 시험 계획서에 따라 실험 2. 군당 최소 12명 이상 3. 본 시험과의 일관성을 통계적으로 입증하기 위하여 유의수준 0.05이하 다만, 통계적으로 타당성 있는 다른 방법으로 일관성 검증가능 ① 본 시험과 추가시험의 간차 평균 제곱의 비(작은 값을 분모로 취함)의 값이 대응되는 자유도를 갖는 F분포 상위 5%의 값보다 작아야 함 ② 본 시험과 추가 시험 간의 제제효과의 교호작용이 유의수준 0.05에서 존재하지 않아야 함 4. 추가시험 실시 여부를 시험 계획서에 명기
미국 (FDA)	<ul style="list-style-type: none"> · 관련 규정 없음
유럽 (EMEA)	<ul style="list-style-type: none"> · 관련 규정 없음
캐나다 (Health-Canada)	<ul style="list-style-type: none"> · 최초 피험자의 절반 이상의 인원에 대해서 시험 가능 (최소 12명) · 데이터의 통합을 위해서는 동일한 계획서로 실시해야 하며, 일관성 검사에서 5%의 α error rate를 만족시켜야 함
일본 (NIHS)	<ul style="list-style-type: none"> · 최초 피험자의 절반 이상의 인원에 대해서 시험 가능 · 데이터 통합을 위해서는 제제, 제형, 실험 디자인, 시험법 및 피험자에 근본적인 차이가 없어야 함

10. 중도탈락자 및 시험포기자

통상 생동성시험을 진행하는 과정 중에 중도탈락자(dropout) 혹은 시험포기자(withdrawal)가 발생하는 경우가 있기 때문에 실제 시험계획은 요구된 피험자 수보다 다수를 신청하고 이들을 대상으로 실험을 진행한다. 그렇지만, 각국의 기준에는 이에 대처하기 위하여 중도탈락자와 시험포기자의 교체 여부, 해당 피험자의 샘플 처리 방법 등을 포함시켜두고 있다. 생동성시험 도중 발생한 중도탈락자 및 시험포기자의 대처 방안에 대한 각국의 규정을 Table X에 나타내었다.^{3,7,9-10,44)}

한편, 미국과 유럽에서는 outlier(단일 시험 내에서 측정된 피험자의 생체이용률 자료가 이에 상응하는 다른 피험자들의 생체이용률 자료와 다른 양상을 나타낼 수 있는데, 이와 같이 상응하는 자료와 비교하여 다른 양상을 나타내는 자료를 outlier라고 한다)의 정의⁷⁾와 취급방법을 기준 내에 포함하고 있는 점에서 다른 나라들과 차이를 나타내고 있다.

11. 채혈 횟수 및 시점

AUC와 C_{max} 값을 계산하는데 있어 적절한 채혈 횟수 및 시점을 선택하는 것은 매우 중요하다. 부적절한 채혈 시점의

Table X—Bioequivalence Test Criteria with respect to Dropout and Withdrawal

중도탈락자 및 시험포기자 관련 기준	
한국 (KFDA)	<ul style="list-style-type: none"> · 시험결과보고서에 중도탈락자와 그 사유를 명기
미국 (FDA)	<ul style="list-style-type: none"> · 중도탈락자는 일반적으로 교체되지 않음 · 만약 교체를 원할 시에는 실험 계획서에 이러한 의도를 명시 · 최초 계획된 사항이 아니면, 추가 피험자를 데이터 분석결과에 추가해서는 안됨 · Outlier의 제외는 일반적으로 인정되지 않음
유럽 (EMEA)	<ul style="list-style-type: none"> · 실험 계획서에 중도탈락자와 outlier에 대한 취급방법을 명시 · Outlier의 사후 제외는 일반적으로 인정되지 않음 · 최종적으로 탈락한 피험자의 데이터는 반드시 결과보고서에 명기 · 중도탈락자와 시험포기자의 사유 반드시 보고
캐나다 (Health-Canada)	<ul style="list-style-type: none"> · 시험포기자의 사유는 반드시 보고해야 하며, 해당 피험자의 모든 샘플을 보고서에 포함 · 다만, 개인적인 사유로 인한 중도탈락자의 경우, 해당 피험자의 혈액 샘플은 분석할 필요가 없음
일본 (NIHS)	<ul style="list-style-type: none"> · 시험결과보고서에 중도탈락자와 그 사유를 명기

선택, 불충분한 채혈 횟수는 측정된 AUC, C_{max} 값과 실제 AUC, C_{max} 값 사이에 오차를 발생시킨다. 물론, 채혈 간격이 조밀해질수록 더욱 정확한 값을 얻을 수 있겠지만, 생동성시험은 인체를 대상으로 하는 시험이기 때문에 시험 결과의 정확성과 더불어 피험자의 인권을 고려하는 것 역시 중요하다. 따라서, 시험 결과의 정확성을 확립할 수 있는 최소한의 채혈 시점을 규정하여 이를 생동성시험에 적용하는 것이 바람직하다고 생각된다. WHO 가이드라인에 따르면, 채혈 기간은 본질적으로 약물의 성질과 제형에 달려 있으며, C_{max} 와 최종상에서의 소실 속도 상수를 정확하게 계산할 수 있도록 설정해야 한다. 일반적으로 채혈 시간은 AUC가 $AUC_{0-\infty}$ 의 80% 이상이 되도록 하거나, 최종상에서의 반감기의 3배 이상으로 설정하며, 해당 약물 또는 그 활성 대사체의 반감기가 매우 긴 경우, 72시간까지 채혈하도록 되어 있다. 채혈 시점의 경우, 보통 약물 투여 전 상태에서 첫 채혈이 이루어지고, C_{max} 전 1~2시점, C_{max} 주위 2시점, 소실상에서 3~4시점으로 최소 7개 시점에서 채혈해야 한다.⁴⁵⁾ 현재 각국의 채혈 횟수와 시점에 대한 규정을 Table XI에 나타내었다.^{3,8-10,46)}

12. 시험 예수

생동성시험의 결과가 신뢰 받기 위해서는 적절한 수 이상의 피험자를 대상으로 시험을 실시해야 한다. 따라서 각국의

Table XI—Bioequivalence Test Criteria with respect to Sampling Schedule

채혈 횟수 및 시점과 관련한 기준	
한국 (KFDA)	<ul style="list-style-type: none"> · 채혈 횟수는 원칙적으로 12회 이상 · T_{max} 도달 전에 적어도 2회 이상 채혈하되, 채혈기간 및 T_{max} 등에 따라 채혈 횟수를 조절 · 채혈 기간은 AUC_T가 AUC_{0-x}의 80% 이상이 되도록 설정(일반적으로 T_{max} 이후 소실 반감기의 3배) · 반감기가 길고 분포와 청소율의 피험자 내 변동이 적은 경우 72시간까지 채혈
미국 (FDA)	<ul style="list-style-type: none"> · 12 ~ 18회의 채혈을 추천 · 정확한 소실 속도 상수를 구하기 위하여 소실상에서 3 ~ 4시점 채혈 · 투여 전 샘플을 포함하여 채혈 기간은 최종 반감기의 최소 3배까지로 설정
유럽 (EMA)	<ul style="list-style-type: none"> · 적합한 C_{max}와 흡수량에 대한 정보를 제공하기에 충분한 채혈 계획이 필요 · 최종 반감기의 추정을 위해 소실상에서 3 ~ 4시점 채혈 · 채혈 기간은 AUC_T가 AUC_{0-x}의 80% 이상이 되도록 설정
캐나다 (Health-Canada)	<ul style="list-style-type: none"> · 12 ~ 18회의 채혈을 추천 · 정확한 소실 속도 상수를 구하기 위하여 소실상에서 4시점 이상 채혈 · 채혈 기간은 AUC_T가 $AUC_{0-\infty}$의 80% 이상이 되도록 설정(일반적으로 약물 최종 반감기의 3배)
일본 (NIHS)	<ul style="list-style-type: none"> · 최소 7시점 이상 채혈 · 채혈 시점은 투여 직전, C_{max} 이전 1시점, C_{max} 주위 2시점, 소실상에서 3시점을 각각 채혈 · 채혈 기간은 AUC_T가 AUC_{0-x}의 80% 이상이 되도록 설정(일반적으로 T_{max} 이후 소실 반감기의 3배) · 해당 약물 또는 활성 대사체의 반감기가 매우 길다면, 적어도 72시간은 채혈

생동성시험을 수행하는데 필요한 최소한의 피험자 수를 정하여 그 이상의 피험자를 모집하여 시험을 실시하도록 하고 있다. 한국의 경우 각군 당 최소 12명 이상, 미국과 유럽 및 캐나다의 경우도 최소 12명 이상으로 규정하고 있으나 일본의 경우에는 시험에 필요한 최소한의 피험자 수가 기재되어 있지 않았다. 이에 더하여 미국과 캐나다의 기준 내에는 생동성시험에 적절한 피험자 수를 산출하는 방법까지도 제시되어 있다.^{7,10)}

먼저 미국의 경우, 생동성시험에 ABE를 적용할 것인지, PBE 또는 IBE를 적용할 것인지에 따라 피험자 수를 산출하는 방법을 다르게 규정하고 있다. ABE를 적용할 때에는 발표된 공식을 이용하여 피험자 수를 산출하며, PBE 또는 IBE를 적용할 때에는 시뮬레이션한 자료를 바탕으로 피험자 수를 산출하게 되어 있으며 피험자 수 산출표도 제시되어 있다.⁷⁾

캐나다의 경우에는 그래프를 이용하여 누구든지 간편하게

피험자 수를 산출할 수 있게 되어 있다. 피험자 수를 산출하기 위해서는 우선 문헌이나 준비 조사를 통해 개체 내 변동계수를 예측하고, 이 변동계수와 가장 근사한 변동계수로 그려진 그래프를 고르게 되어 있다. 그 후, 예상된 시험약과 대조약의 평균 비를 추정하여 x축의 해당 점에서 y축 0.90 probability of acceptance 선까지 직선을 그었을 때, 그래프 중 0.90 선에서 만나는 것이 있다면, 이 그래프의 N값이 산출하고자 하는 피험자 수가 된다. 만약 0.90 선에서 만나는 그래프가 없다면, 근처의 그래프를 이용해 외삽하여 피험자 수를 산출할 수 있도록 하는 방법이다.^{9,12)}

최근에는 국내에서도 의약품의 개체 내 변동성을 알면 2×2 시험계에서 적정 피험자 수를 간단하게 계산하는 방법이 소개⁴⁷⁾ 되기로 하였으니 이를 참고해도 좋다. 다만, 시험예수를 결정하는 모든 방법들이 의약품의 개체 내 변동성에 기초하고 있으니 이를 알아야 시험예수를 정확히 결정할 수 있다. 그렇지만, 일반적인 방법으로는 의약품의 개체 내 변동성을 구할 수 없어 이러한 방법들을 적용하기가 쉽지 않다. 기회가 또 있다면 추후에 이에 대한 의견을 제시하고자 한다.

결론

생동성시험이 시행되어 국민들은 동질의 유효성이 확립된 의약품을 보다 저렴한 가격으로 접할 수 있게 되었다. 또한, 생동성시험의 활성화로 인해 다수의 제네릭 의약품이 시중에 유통됨에 따라, 그 신뢰성 보증이라는 차원에서도 생물학적 동등성 여부를 판정하는 시험 기준의 중요성이 대두되고 있다.

우리나라의 “생물학적동등성시험기준”은 1988년 10월에 일본의 기준을 참고하여 제정된 이래로 지금까지 총 12회의 개정을 거치며 국제적인 수준의 기준으로 도약하기 위해서 노력해왔다. 본문 중에 제시된 각국 기준 상호 비교표에 따르면, 현재의 국내 기준도 상당한 수준으로 국제화가 진행되었음을 알 수 있다. 물론, 몇몇 미흡한 부분도 눈에 띄는 건 사실이다. 가장 눈에 띄는 사항은 HVD와 관련된 기준으로, 우리나라를 제외한 미국, 유럽, 캐나다, 일본 등 모든 국가에서 HVD의 취급 방법을 언급하고 있었다.

우리나라를 포함한 대부분의 국가에서는 생물학적 동등성 판정에 ABE를 적용하고 있었다. ABE 이외에 scaled-ABE, PBE, IBE를 기준 내에 모두 포함하고 있는 나라는 미국이 유일하였으며 캐나다의 경우 ABE와 scaled-ABE를 포함하고 있었다. 아직까지 널리 통용되고 있지는 않지만 이를 주목할만한 이유는 다음과 같다. ABE는 대조약과 시험약의

variance는 고려하지 않고 평균값의 비교에 중점을 두고 있어 개개인 사이에서 나타나는 대조약과 시험약 평균값의 variance를 고려할 수 없는 방법인 반면, scaled-ABE, PBE 및 IBE는 각각 대조약의 WSV, 대조약과 시험약의 within-subject variance와 subject-by-formulation interaction variance (σ_D), 대조약과 시험약의 total variance(within-subject variance + between-subject variance)를 고려하는 BE limit 규정 방법이다. 이러한 variance의 고려 여부는 HVD 약물의 동등성 판정에 있어서 큰 영향을 미치게 된다.

ABE를 적용하여 HVD 약물의 생물학적 동등성을 입증하기 위해서는 일반 약물에 비해 훨씬 많은 수의 피험자가 요구된다. 반면, ABE 대신 scaled-ABE, PBE, IBE를 적용하는 경우에는 약물의 variance 및 기관에서 정하는 switching variance를 통해 BE limit을 조절함으로써 경제적이고 효율적으로 동등성을 입증할 수 있다.⁷⁾ 이와 같은 장점을 생각해 보았을 때, 현재 적용하고 있는 ABE에 더하여 scaled-ABE, PBE 및 IBE를 국내 기준에 도입한다면 추후 HVD 약물의 생동성시험에 많은 도움이 될 것으로 사료된다.

다음으로 눈여겨볼 만한 사항은 현재 미국과 유럽에서 다루고 있는 outlier에 대한 규정이다. 실제로 생동성시험을 수행하고 자료를 통계처리하는 과정 중에 통계적으로 벗어난 자료들이 발생하는 경우가 있는데 최근에 밝혀진 바에 따르면 그 요인으로 약물수송체나 대사효소의 다양성에 따른 효과를 들 수 있다. 이러한 경우, 해당 자료의 처리방법에 대한 정확한 규정이 없어 주관적인 판단에 의해 처리해야 하는데, 이는 추후 논란의 소지가 될 수 있다. 따라서, 정확한 outlier의 정의와 해당 자료의 처리방법을 국내 기준에 도입한다면 생동성시험의 진행에 큰 도움이 될 것으로 사료된다.

지금까지 미국, 유럽, 캐나다 및 일본의 생동성시험 기준을 소개하여 국외 동향을 알아보았으며, 국내 기준과 상호 비교하여 국내 도입이 필요하다고 생각되는 규정들을 제시하였다. 이를 바탕으로 생동성시험 기준을 개정하여 시행한다면, 제약업계의 측면에서는 생동성시험에 소모되는 비용 감소로 인한 생동성시험의 활성화를 기대할 수 있고 정부의 입장에서는 생동성시험의 신뢰성 구축과 더불어 제네릭 의약품의 활성화로 인한 약제비 절감 효과를 거둘 수 있으며 국민의 입장에서는 양질의 의약품을 저렴하게 공급받을 수 있을 것으로 기대된다. 또한, 추후 유럽, 캐나다, 일본 등의 국가와 FTA 체결 시에 국산 의약품의 신속한 해외 시장 진출에도 도움이 될 것으로 기대되는 등 생동성시험 기준의 국제화는 사회 여러 방면에 걸쳐 긍정적인 효과를 나타낼 것이라 예상된다.

감사의 말씀

본 연구는 2008년도 식품의약품안전청 용역연구개발과제의 연구개발비 지원(08092의약안181)에 의해 수행되었으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

- 1) M.L. Chen, V. Shah, R. Patnaik, W. Adams, A. Hussain, D. Conner, M. Mehta, H. Malinowski, J. Lazor, S.M. Huang, D. Hare, L. Lesko, D. Sporn and R. Williams, Bioavailability and Bioequivalence: An FDA Regulatory Overview, *Pharm. Res.*, **18**, 1645-1650 (2001).
- 2) T.M. Yoo, S.W. Yi, I.S. Park, S.K. Suh, M.R. Ahn, H.S. Choi, S. Jin, S.J. Sohn and J.S. Yang, Guidelines of Bioequivalence Studies of Medical Products in Europe, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **30**, 299-307 (2000).
- 3) 생물학적동등성시험기준, 식품의약품안전청 고시 제2008-22호 (2008).
- 4) I.S. Park, K.H. Choi, J.S. Yang and D.S. Kim, The Guidelines of Bioequivalence Test and Present Status in Korea, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **29**, 247-251 (1999).
- 5) 생물학적동등성 인정품목 공고, 식품의약품안전청 (2009).
- 6) 의약품동등성시험관리규정, 식품의약품안전청 고시 제2007-23호 (2007).
- 7) Guidance for Industry: Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence, CDER, US FDA (2001).
- 8) Guideline on the Investigation of Bioequivalence, CHMP, EMEA (2008).
- 9) Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products, NIHS, Japan (2006)
- 10) Guidance for Industry: Conduct and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies - Part A: Oral Dosage Formulations Used for Systemic Effects, Health Canada, Canada (1992).
- 11) S.H. Haidar, B. Davit, M.L. Chen, D. Conner, L. Lee, Q.H. Li, R. Lionberger, F. Makhlof, D. Patel, D.J. Schuirmann, and L.X. Yu, Bioequivalence Approaches for Highly Variable Drugs and Drug Products, *Pharm. Res.*, **25**, 237-241 (2008).
- 12) I.H. Baek, S.H. Seong and K.I. Kwon, Bioequivalence Approaches for Highly Variable Drugs: Issue and Solution, *Kor. J. Clin. Pharm.*, **19**, 50-60 (2009).
- 13) S.O. Choi, S.H. Jung, S.Y. Um, S.J. Jung, J.I. Kim and S.Y. Chung, Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **34**, 223-228 (2004).
- 14) Guideline for Industry: Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies, CDER, US FDA (2002).
- 15) Guidance for Industry: Bioequivalence Requirements: Comparative Bioavailability Studies Conducted in the Fed State, Health Canada, Canada (2005).
- 16) L. Endrenyi and L. Tothfalusi, Regulatory Conditions for the Determination of Bioequivalence of Highly Variable Drugs,

- J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, **12**, 138-149 (2009).
- 17) V.P. Shah, A. Yacobi, W.H. Barr, L.Z. Benet, D. Breimer, M.R. Dobrinska, L. Endrenyi, W. Fairweather, W. Gillespie, M.A. Gonzalez, J. Hooper, A. Jackson, L.J. Lesko, K.K. Midha, P.K. Noonan, R. Patnaik and R.L. Williams, Evaluation of Orally Administered Highly Variable Drugs and Drug Formulations, *Pharm. Res.*, **13**, 1590-1594 (1996).
 - 18) K.K. Midha, V.P. Shah, G.J.P. Singh and R. Patnaik, Conference Report: Bio-International 2005, *J. Pharm. Sci.*, **96**, 747-754 (2007).
 - 19) Discussion Paper: Bioequivalence Requirements: Highly Variable Drugs and Highly Variable Drug Products: Issues and Options, Health Canada, Canada (2003).
 - 20) S.D. Patterson, N. Zariffa, T.H. Montague and K. Howland, Non-traditional Study Designs to Demonstrate Average Bioequivalence for Highly Variable Drug Products, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **57**, 663-670 (2001).
 - 21) L. Tothfalusi and L. Endrenyi, Limits for the Scaled Average Bioequivalence of Highly Variable Drugs and Drug Products, *Pharm. Res.*, **20**, 382-389 (2003).
 - 22) L. Endrenyi, G.L. Amidon, K.K. Midha and J.P. Skelly, Individual Bioequivalence: Attractive in Principle, Difficult in Practice, *Pharm. Res.*, **15**, 1321-1325 (1998).
 - 23) A.L. Gould, A Practical Approach for Evaluating Population and Individual Bioequivalence., *Statist. Med.*, **19**, 2721-2740 (2000).
 - 24) J.S. Barrett, V. Batra, A. Chow, J. Cook, A.L. Gould, A.H. Heller, M.W. Lo, S.D. Patterson, B.P. Smith, J.A. Stritar, J.M. Vega and N. Zariffa, PhRMA Perspective on Population and Individual Bioequivalence, *J. Clin. Pharmacol.*, **40**, 561-570 (2000).
 - 25) S. Senn, Statistical Issues in Bioequivalence, *Statist. Med.*, **20**, 2785-2799 (2001).
 - 26) L. Tothfalusi, L. Endrenyi, K.K. Midha, M.J. Rawson and J.W. Hubbard, Evaluation of the Bioequivalence of Highly-Variable Drugs and Drug Products, *Pharm. Res.*, **18**, 728-733 (2001).
 - 27) Concept Paper for an Addendum to the Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence: Evaluation of Bioequivalence of Highly Variable Drugs And Drug Products, CHMP, EMEA (2006).
 - 28) M.L. Chen, R. Patnaik, W.W. Hauck, D.J. Schuirmann, T. Hyslop and R. Williams, An Individual Bioequivalence Criterion: Regulatory Considerations, *Statist. Med.*, **19**, 2821-2842 (2000).
 - 29) G. Ekbohm and H. Melander, The Subject-by-Formulation Interaction as a Criterion of Interchangeability of Drugs, *Biometrics.*, **45**, 1249-1254 (1989).
 - 30) S. Anderson and W.W. Hauck, Consideration of Individual Bioequivalence, *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics.*, **18**, 259-273 (1990).
 - 31) D.J. Holder and F. Hsuan, Moment-Based Criteria for Determining Bioequivalence, *Biometrika.*, **80**, 835-846 (1993).
 - 32) W.W. Hauck and S. Anderson, Measuring Switchability and Prescribability: When is Average Bioequivalence Sufficient?, *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics.*, **22**, 551-564 (1994).
 - 33) R. Schall, Assessment of Individual and Population Bioequivalence Using the Probability that Bioavailabilities are Similar, *Biometrics.*, **51**, 615-626 (1995).
 - 34) D.M. Rom and E.H. Hwang, Testing for Individual and Population Equivalence Based on the Proportion of Similar Responses, *Statist. Med.*, **15**, 1489-1505 (1996).
 - 35) R. Schall and R.L. Williams, Towards a Practical Strategy for Assessing Individual Bioequivalence, *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics.*, **24**, 133-149 (1996).
 - 36) J. Vuorinen and J. Turunen, A Three-Step Procedure for Assessing Bioequivalence in the General Mixed Model Framework, *Statist. Med.*, **15**, 2635-2655 (1996).
 - 37) J.T.G. Hwang and W. Wang, The Validity of the Test of Individual Equivalence Ratios, *Biometrika.*, **84**, 893-900 (1997).
 - 38) E.K. Kimanani and D. Potvin, A Parametric Confidence Interval for a Moment-Based Scaled Criterion for Individual Bioequivalence, *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics.*, **25**, 595-614 (1997).
 - 39) L. Endrenyi and K.K. Midha, Individual Bioequivalence-has its Time Come?, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **6**, 271-277 (1998).
 - 40) L. Endrenyi and L. Tothfalusi, Subject-by-Formulation Interaction in Determinations of Individual Bioequivalence: Bias and Prevalence, *Pharm. Res.*, **16**, 186-190 (1999).
 - 41) T. Hyslop, F. Hsuan and D.J. Holder, A Small Sample Confidence Interval Approach to Assess Individual Bioequivalence, *Statist. Med.*, **19**, 2885-2897 (2000).
 - 42) L. Endrenyi, N. Taback and L. Tothfalusi, Properties of the Estimated Variance Component for Subject-by-Formulation Interaction in Studies of Individual Bioequivalence, *Statist. Med.*, **19**, 2867-2878 (2000).
 - 43) W.W. Hauck, T. Hyslop, M.L. Chen, R. Patnaik and R.L. Williams, Subject-by-Formulation Interaction in Bioequivalence: Conceptual and Statistical Issues, *Pharm. Res.*, **17**, 375-380 (2000).
 - 44) Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence, CPMP, EMEA (2001).
 - 45) Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability, WHO (2005).
 - 46) Guideline for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products-General Considerations, CDER, US FDA (2003).
 - 47) Y.J. Lee, H.J. Yi, H.G. Kim, J.H. Oh, Y.J. Shin, Y.G. Kim and S.N. Kim, One-step Sample Size Determination for 2X2 Bioequivalence Study, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **39**, 217-219 (2009).