

## 개체 변이가 큰 약물 (highly variable drug)의 생물학적동등성 시험을 위한 실험설계 및 평가방법

백인환<sup>a</sup> · 성수현<sup>a</sup> · 권광일<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>충남대학교 약학대학 임상약학 연구실

(2009년 5월 15일 접수 · 2009년 6월 12일 수정 · 2009년 6월 15일 승인)

### Bioequivalence Approaches for Highly Variable Drugs: Issue and Solution

In-hwan Baek<sup>a</sup>, Soo-hyeon Seong<sup>a</sup>, and Kwang-il Kwon<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>College of Pharmacy, Chungnam National University, Daejeon, Korea

(Received May 15, 2009 · Revised June 12, 2009 · Accepted June 15, 2009)

Highly variable drugs (within-subject variability greater than 30%) have been difficult to meet current regulatory acceptance criteria using a reasonable number of study subjects. In this study, we reviewed previous studies presenting alternative approaches for bioequivalence evaluation of highly variable drugs, and focused on an approach for widening the bioequivalence acceptance limits using within-subject variability. We discussed the suggested five solutions for highly variable drug including the deletion of  $C_{max}$  of the bioequivalence criteria, direct expansion of bioequivalence limit, multiple dose studies in steady state, bioequivalence assessment on the metabolite, add-on study, and widening the bioequivalence acceptance limits based on reference variability. The methods for widening of bioequivalence limits based on reference variability are scaled average bioequivalence containing within-subject variability on reference drug ( $\sigma_{WR}$ ), population bioequivalence derived from total variability on reference drug ( $\sigma_{TR}$ ) and test drug ( $\sigma_{TT}$ ), and individual bioequivalence derived from subject by formulation interaction variability ( $\sigma_D$ ) and within subject variability on reference drug ( $\sigma_{WR}$ ) and test drug ( $\sigma_{TR}$ ). To apply these methods, the switching variability ( $\sigma_0$ ) will have to be set by the regulatory authorities. The proposals of bioequivalence evaluation approach for the highly variable in Korea are presented for both of new drug and reevaluation drug.

□ Key words - Highly variable drug, bioequivalence, within-subject variability, switching variability

국내 KFDA (Korea Food and Drug Administration, 식품의약품안전청) 에서 정의하는 생물학적동등성 (생동성) 시험은 생동성 입증을 위하여 실시하는 생체 내 시험의 일종으로, 주성분이 전신순환혈에 흡수되어 약효를 나타내는 의약품에 대하여 동일 주성분을 함유한 동일 투여경로의 두 제제가 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해 실시하는 시험을 뜻한다.<sup>1)</sup> 시험예수는 최소 군당 12명 이상을 원칙으로 하되 주성분의 특성에 따라 적절히 가감할 수 있으며, 시험대상을 무작위 배열한 후, 2x2 교차시험으로 공복상태에서 시험약 및 대조약을 동일 투약일에 1회 투약함을 원칙으로 하고 있다. 또한 검체가 혈액이고, 1

회 투약한 경우 비교평가항목 혈장 중 농도 곡선 하 면적 (area under the concentration-time curve, AUC)과 최고 혈중 농도 (the peak or maximum concentration,  $C_{max}$ )를 로그 변환하여 통계 처리하였을 때, 로그 변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내이어야 한다.<sup>1)</sup>

위와 같은 국내 일반적인 생동성시험 기준은 세계 주요 각국의 기준과 비교하여도 크게 다른 바가 없다.<sup>2,3)</sup> 일본 NIHS (the National Institute of Health Sciences)의 생동성시험 기준은 국내 기준 조항과 동일하고,<sup>4)</sup> 미국 FDA (Food and Drug Administration)의 기준도 국내 기준과 유사하게 AUC<sub>t</sub>와  $C_{max}$ 를 통계 처리하였을 때 로그 변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내이어야 하며, 이를 미국 FDA에서는 average bioequivalence (ABE)라고 한다.<sup>5)</sup> 또한 미국 FDA에서는 ABE 외에 population bioequivalence (PBE)와 individual bioequivalence (IBE)를 제시하고 있으며, 각 bioequivalence에서 요구하는 시험 디자인이 적합할 경우 PBE 또는 IBE를 적용할 수 있다.<sup>6)</sup> 유럽

Correspondence to : 권광일  
대전광역시 유성구 대학로 79 충남대학교  
305-764  
약학대학 406호 임상약학실  
Tel: +82-42-821-7310, Fax: +82-42-823-6781  
E-mail: kwon@cnu.ac.kr

EMA (European Medicines Agency)에서도 국내 기준과 유사하게  $AUC_t$ 와  $C_{max}$ 를 통계 처리하였을 때 로그 변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로 규정하고 있다. 다만,  $C_{max}$ 가 안전성 또는 약효에 영향을 미치지 않는다면 90% 신뢰구간을 log 0.75에서 log 1.33 이내로 변경하여 확장할 수 있다.<sup>7)</sup> 캐나다 HFPB의 경우 비교평가 항목 중  $AUC_t$ 는 대조약과 시험약의 로그 변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25로 국내 규정과 동일하나,  $C_{max}$ 는 90% 신뢰구간 범위에 대한 규정 없이 대조약과 시험약의 로그 변환한 평균치의 비율 (the Geometric Mean Ratio, GMR)이 80%에서 125%이내이면 두 제제가 동등한 것으로 판정하고 있다.<sup>8)</sup>

그러나 상기에서 제시하는 일반적인 생동성시험 기준이 모든 약물에 대하여 적용될 수 없다. 즉, 식이 실험이 필요한 약물, 서방성 제제의 약물 및 개인에 따라 생체이용률의 차이가 큰 약물 (highly variable drug, HVD) 등은 대조약과 시험약이 실제 동일함에도 불구하고, 위 일반적인 생동성시험 기준을 적용하였을 때 두 약물이 통계학적으로 동등하지 않다고 나올 가능성이 크다. 따라서 위와 같은 특수한 경우에는 약물 및 시험의 특이적인 상황을 고려하여 규정된 특별 기준에 따라 생동성시험이 수행되어야 한다. 현재 미국 FDA는 특수한 경우에 대한 기준을 포함한 생물학적동등성 시험 관련 기준을 15가지로 구분하여 가이드라인을 마련하고 있고, 이 외에도 기타 항목에 대한 15가지의 가이드라인을 추가로 마련하고 있다.<sup>9,10)</sup> 유럽 EMA에서도 생물학적동등성시험 관련 기준을 7개의 대분류로 나누어 총 40여 개의 가이드라인을 공식적 문헌으로 제공하고 있다.<sup>9,11)</sup> 캐나다 HFPB도 역시 생물학적동등성시험 기준을 특수한 경우를 고려하여 총 17가지로 나누어 가이드라인을 제공하고 있다.<sup>9,12)</sup>

본 논문은 위 특별 생동 기준이 필요한 경우 중 개체 변이가 큰 약물 (highly variable drug, HVD)에 중점을 두고 HVD에 대한 국·내외 규정과 세계적으로 제시되고 있는 HVD에 대한 특별 생동 기준(안)을 조사하여 기술하고자 한다. 또한 제시되는 기준(안) 중 가장 경제적이고 효율적인 scaled average bioequivalence (SABE), population bioequivalence (PBE) 및 individual bioequivalence (IBE)의 적용 방법을 소개하고, 국내 상황을 고려하여 작성되어야 할 HVD의 특별 생동 기준 방향을 제시하고자 한다.

## 개체 변이가 큰 약물 (highly variable drug)

개체 변이가 큰 약물 (highly variable drug, HVD)의 정의는 생물학적동등성시험의 동등성 입증에 사용되는 약물동태학적 파라미터  $AUC_t$ 와  $C_{max}$ 의 개체 내의 변이 (within-subject variability 또는 intra-subject variability)가 30% 이상인 경우를 말한다.<sup>13,14,15)</sup> 일부 문헌에서는  $AUC_t$ 와  $C_{max}$ 의 within-subject variability가 25% 이상인 경우를 HVD라고 정

의하고 있으나,<sup>16)</sup> 현재 미국 FDA가 주관하는 국제 학회 *American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPPS)*를 포함한 여러 학술대회 발표 및 각 나라의 의약품 관련 국가 기관에서 발행하는 가이드라인에 따라  $AUC_t$ 와  $C_{max}$ 의 within-subject variability가 30% 이상인 경우를 HVD로 정의하는 것이 일반적이다.<sup>7,17-19)</sup>

미국 FDA가 2003년에서 2005년 동안 ANDAs (Abbreviated New Drug Applications)의 승인을 얻은 FDA 통과 제네릭 의약품 중  $AUC_t$ 와  $C_{max}$ 의 within-subject variability가 30% 이상인 경우를 조사한 결과, 성분을 기준으로 분류하였을 때 약 32% (180개 성분 중 57개 성분), 상품명으로 분류하였을 때 약 19% (524개의 상품 중 101개의 상품), 식이실험과 공복실험을 포함하는 총 실험 횟수를 기준으로 분류하였을 때 약 11% (1010번의 실험 중 111번)가 HVD로 분류되었다고 2008년에 발표하였다.<sup>20)</sup>

위와 같은 연구 결과는 제네릭 의약품 중 HVD가 차지하는 비율을 확인할 수 있으며, 이 외에 HVD에 대한 두 가지의 특징을 추가로 예측할 수 있다. 예측할 수 있는 HVD의 특징 중 하나는 시험 디자인 및 피험자의 수를 포함한 복합적인 실험 상황에 따라 HVD로 판정될 수 있으며, 특정 성분명만으로 HVD를 구분할 수 없다는 것이다. 문헌 보고에 따라 HVD로 알려진 주요 성분에는 클로르프로마진 (chlorpromazine), 프로파페논 (propafenone), 베라파밀 (verapamil), 나돌롤 (nadolol) 및 심바스타틴 (simvastatin) 등이 있으나,<sup>18,19,37,42,59)</sup> 위와 같이 식이 실험을 수행하거나 피험자 수를 늘이는 등 생동성 시험 수행 방법 및 정교함에 따라 HVD로 분류될 수도 있고, 분류되지 않을 수도 있으므로 성분에 따른 HVD 분류 연구는 의미가 없으며, 이에 따라 성분에 따른 HVD 분류 연구에 대한 국내·외 문헌 및 학술 발표는 현재까지 수행된 바 없다.

위 FDA에서 발표한 제네릭 의약품 중 HVD가 차지하는 비율 연구에서 확인할 수 있는 또 다른 하나는 성분명을 기준으로 HVD를 분류할 때보다 상품명으로 분류할 때 HVD 비율이 낮으며, 공복 실험과 식이 실험 모두를 포함하는 실험 횟수를 기준으로 분류할 때 HVD가 차지하는 비율이 더 낮으므로 이는 일반 생물학적동등성 기준에 규정된 실험 디자인과 피험자 수, BE limit을 적용하여 HVD의 동등성을 입증할 경우 실패할 확률이 더 높음을 알 수 있다.

## 생물학적동등성시험 관련 변이성 (variation)

생물학적동등성시험과 관련된 변이성 (variation)은 크게 생동성 시험에서 불가피하게 발생하는 변이성 (inescapable variation)과 실험자 또는 수행자에 의해 변이성의 크기와 발생 유무를 조절할 수 있는 변이성 (controllable variation)으로 나눌 수 있다. 생동성 시험에서 불가피하게 발생하는 변이성의 종류 중 피험자의 차이에 의해 발생하는 변이성은 개체

**Table 1. Source of variation in bioequivalence studies**

Inescapable variation	Controllable variation
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Subject differences                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Between-subject variation</li> <li>- Within-subject variation</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carryover effects                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Drug metabolite residue</li> <li>- Induction or inhibition</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genetic polymorphism</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Time factor                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sampling time</li> <li>- Storage factors</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Formulation differences</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Subject-by formulation interactions</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Physiological factors                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gastric emptying</li> <li>- Food fluid and other drugs</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Random error</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diurnal variation</li> </ul>

간의 변이성 (between-subject variability 또는 inter-subject variability)과 개체 내의 변이성 (within-subject variability 또는 intra-subject variability)이 있다 (Table 1).<sup>21,22</sup> 개체 간의 변이성과 개체 내의 변이성을 통틀어 총 변이성 (total variance)으로 정의할 수 있으며, HVD의 구분 기준이 되는 within-subject variability는 2×3 또는 2×4 교차 반복 시험 디자인 (replicated design) 수행 후 다음과 같은 식을 통해 산출할 수 있다 (eq.1).

$$\sigma_{WI}^2 = \frac{1}{2(n_1 + n_2 - 2)} \sum_{k=1}^2 \sum_{i=1}^{n_k} (\chi_{ilk} - \bar{\chi}_{lk})^2 \quad (eq.1)$$

$n_k$  = k그룹의 n수

$i$  = 피험자 ( $i=1, 2, \dots, n_k$ )

$l$  = drug ( $l$ =test drug 또는 reference drug)

Within-subject variability의 원인은 제형의 붕해도, 용해도, 투과도 및 난용성 제제 (BCS class IV), 제형의 불량 등을 포함하는 제형적인 원인과 약물의 흡수, 소화액 분비, 약물의 대사 관련, 배설 및 유전적인 다형성 (genetic polymorphism) 등과 같은 비제형적인 원인으로 구분할 수 있다.<sup>20,23-26</sup>

일반적인 생물학적동등성시험에 사용되는 2×2 교차 시험은 동일한 피험자에게 각 다른 제형의 약물 (대조약 또는 시험약)을 1회만 투여하는 비반복 시험 디자인 (non-replicated design)이므로 eq. 1을 통해 직접적인 within-subject variability를 산출할 수 없다. 이런 경우에는 기타 변이 (residual variance)를 통해 산출한 ANOVA-CV 값을 within-subject variability로 간주한다 (eq.2).<sup>18,21,27</sup>

$$\text{Within - subject variability} \approx \text{ANOVA - CV} = \sqrt{\text{ANOVA - CV} \times 100\%} \quad (eq. 2)$$

위와 같이 2×2 교차 시험에서 residual variance는 약물동태학적으로 나타나는 개체 내의 변이로 간주하고 있지만, 실제로는 개체 내의 variation외에 분석 시 또는 임상 시험 수

행 시 예기치 못하게 발생하는 변이 (unexplained random variation)를 모두 포함한다.<sup>18,28,29</sup>

현재 residual variance를 통한 ANOVA-CV 값의 의미와 중요성이 증가함에 따라 국내 식품의약품안전청 주관 아래 개발한 공식 생물학적동등성 평가 프로그램 “K-BE test 2007 (ver 1.1.0)”을 이용하여 생동성 시험 결과에 대한 ANOVA-CV 값을 쉽게 확인할 수 있게 되었다. 이와 같은 국내 시스템은 앞으로 수행되어야 할 HVD 관련 연구와 HVD 관련 생동성 기준 방향을 설정하고 활용함에 있어서 제약업체 및 생동 관련 업무 종사자에게 긍정적인 효과를 가져다 줄 것으로 사료된다.

### Highly variable drug의 일반생동기준을 만족하기 위해 필요한 지원자 수

개체 변이가 큰 약물 (HVD)이 일반생동기준 적용 시 가장 큰 문제점은 대조약과 시험약의 두 제제가 실제로 동일한 경우에도 통계적으로 이를 입증하기 위해서는 매우 많은 피험자의 수가 필요하다는 것이다.<sup>14,30</sup> 즉, within-subject variability가 35%인 HVD인 경우 대조약과 시험약의 두 제제가 100% 동일하다고 가정하여도 현 일반생동규정인 AUC<sub>t</sub>와 C<sub>max</sub>의 90% 신뢰 구간 범위가 0.8에서 1.25 이내에 들어오기 위해서는 54명의 지원자가 필요하며, 실제 약물의 차이가 5%씩 증가할수록 HVD 약물의 동등성 입증을 위한 피험자 수는 기하급수적으로 증가한다 (Table 2).<sup>31</sup>

### 국내 · 외 highly variable drug의 생동성 기준 조사

위와 같이 개체 변이가 큰 약물 (HVD)에 대해 일반생동 기준을 적용하는 것은 비합리적이므로 국 · 내외에서 HVD에 대하여 여러가지 생동성 시험 방법을 제시하고 있다.

국내의 경우 식품의약품안전청에서 제공하는 생물학적동등성기준 (고시 제 2008-22호)에 따르면, HVD에 대한 정의는 확립되어 있지 않으나 개인에 따라 생체이용률의 차이가 큰

**Table 2. The needed number of subjects to conclude average bioequivalence (2×2 non-replication design)**

Within subject variability (ANOVA-CV%)	Relative bioavailability (real difference)			
	1.00	1.05	1.10	1.15
25	30	36	66	152
30	40	52	92	214
35	54	68	124	288
40	68	86	158	368
42	84	106	196	456
50	100	168	236	552

경우 약제를 반복 투약하여 정상상태 (steady-state)에 도달시켜 시험 적용할 수 있다.<sup>1)</sup> 실제 이 기준을 활용하기 위해서는 개인에 따라 생체이용률의 차이가 큰 경우에 대한 정의가 명확할 필요가 있으며, 또한 위 기준이 HVD에 적용하기에 타당하며, 세계적인 연구 방향을 따르고 있는지 검토하여야 한다. 일본의 경우도 국내와 유사하게 HVD에 대하여 반복교차실험을 할 수 있다고 고시하고 있으며, 필요에 따라 초기 피험자의 반수를 통해 추가 실험 (add-on study), 반복 투여 실험 (multiple dose study), 동위원소 study를 할 수 있다고 제시하고 있다.<sup>4)</sup>

미국의 경우 이미 학회 및 FDA 발표 문헌을 통해 HVD에 대한 일반생동기준 적용의 문제점과 해결 방안에 대하여 여러 차례 논의된 바 있으며, 이에 따라 HVD에 대한 생동성 기준 또한 국내보다 발전된 형태이다. 우선 미국은 가이드라인을 통해 세계적으로 사용하고 있는 일반생동기준을 average bioequivalence로 명명하고 있으며, 이 외에 추가로 population bioequivalence (PBE)와 individual bioequivalence (IBE)를 소개하고 있다. PBE와 IBE는 생동 기준 (BE limit)을 설정하는 방법에 따라 각각 대조약의 변이성을 이용하는 reference-scaled method와 국가기관에서 정하는 상수를 이용하는 constant-scaled method로 나눌 수 있으며, 개체 변이가 큰 약물의 경우 reference-scaled method와 constant-scaled method를 모두 적용한 후, 생동 기준의 범위가 더 넓은 방법 (동등성 입증에 더 유리한 방법)을 채택하여 적용할 수 있다 (mixed-scaled method).<sup>6)</sup> 이와 같은 통계적 방법 외에 매우 많은 지원자 수를 통한 2x2 교차 시험 또는 4기 반복 교차 시험 (replicated design)을 통해서도 HVD의 동등성을 입증할 수 있다.<sup>32)</sup> 이 외에 scaled average bioequivalence (SABE)와 같은 새로운 통계 방법을 제시하고 있으며, SABE가 가지는 경제적인 효율성을 고려하여 적용가능성을 검토 중이다.<sup>33,34)</sup>

유럽은 2006년 “BA/BE for HVDs/HVDPs” 가이드라인을 통해 HVD를  $AUC_t$  또는  $C_{max}$ 의 within-subject variability가 30% 이상인 약물로 정의하였으며,<sup>35)</sup> 이후 2008년 7월 가이드라인을 개정하여  $C_{max}$ 가 약효 및 안전성에 영향을 주지 않고, 반드시 반복 시험을 통한 대조약의 within-subject variability가 30% 이상이며, 시험계획서에  $C_{max}$ 를 넓혀겠다고 명시한 경우에 90% 신뢰 구간을 75~133%로 확장하여 적용할 수 있다고 고시하고 있다.<sup>7)</sup>

캐나다의 경우는 일반생동규정에서 이미  $C_{max}$ 에 대하여 90% 신뢰 구간 범위를 규정하지 않고, 단지 기하평균비율 (GMR)만을 80~125% 규정하여 생동성을 판정하고 있으므로 HVD에 대한 특별생동기준을 따로 고시하지 않고 있다.<sup>8)</sup> 다만, 가이드라인 항목 중에 HVD에 대한 discussion 항목을 별도로 하여 variability의 종류와 정의, 세계적으로 제시되는 HVD의 일반생동기준 적용의 문제점, HVD 성분의 예 (chlorpromazine) 및 국제적으로 제시되는 HVD의 특별생동

**Table 3. Alternative approaches bioequivalence evaluation of highly variable drugs**

Method	Reasonability	Efficiency
Deletion of $C_{max}$	Low	High
Direct expansion of BE limit	Low	High
Multiple dose studies for steady state	High	Low
Assessment bioequivalence on the metabolite	Medium	Medium
Add-on study	Medium	Low
The widening of BE limits based on reference variability	High	High

기준(안) 등을 설명하고 있다.<sup>18)</sup>

### 국제적으로 제시되는 highly variable drug 특별생동기준

현재 HVD의 생동성 연구의 중요성이 점차 증가함에 반해 가이드라인을 통해 실제 적용되는 특별생동기준이 마련되어 있지 않거나 미흡함에 따라 HVD에 적용 가능한 특별생동기준(안)이 미국FDA, 유럽 EMEA, 캐나다 HFPB를 중심으로 문헌 및 학술 발표를 통해 제시되고 있다. 국제적으로 제시되는 HVD에 대한 특별생동기준(안)은 크게 6가지로 분류할 수 있다 (Table 3).

#### 생물학적동등성 비교평가항목인 $C_{max}$ 의 삭제

개체변이가 큰 약물 (HVD)은 대부분 생물학적동등성 비교평가항목인  $C_{max}$ 가  $AUC_t$ 보다 더 큰 변이성(variability)을 가진다.<sup>36,37)</sup> 이에 따라  $C_{max}$ 가 HVD의 생물학적동등성을 판단하는 기준이 될 수 없다고 가정하여  $AUC_t$ 만을 가지고 HVD의 생물학적동등성을 판단하는 특별생동기준(안)이 제시되었다. 이 때  $AUC_t$ 의 생동 기준 (BE limit)은 원래 규정과 마찬가지로 90% 신뢰 구간 범위를 0.8에서 1.25 이내로 수행하는 것을 기본으로 한다.<sup>38)</sup>

#### 생물학적동등성 비교평가항목인 $C_{max}$ 의 생동 기준 (BE limit)의 단순 확장

제시되는 특별생동기준(안)도 위와 같이 개체변이가 큰 약물 (HVD)이 대부분 생물학적동등성 비교평가항목인  $C_{max}$ 가  $AUC_t$ 보다 더 큰 변이성(variability)을 가짐을 근거로 하고 있다.<sup>36,37)</sup> 따라서  $AUC_t$ 에 대한 BE limit은 90% 신뢰 구간 범위 0.8에서 1.25 이내로 설정하고,  $C_{max}$ 에 대한 BE limit의 범위를 더 넓게 설정함으로써 생동성 시험에 필요한 피험자 수를 줄일 수 있을 뿐만 아니라 생물학적동등성 기준에도 적합할 수 있다.<sup>39,40)</sup> 이와 같은 특별생동기준(안)은 현재 유럽 EMEA에서 사용하고 있으며, EMEA의 경우 HVD에 대한 특별생동기준으로  $C_{max}$ 에 대한 90% 신뢰구간범위

를 0.75에서 1.33 이내로 규정하고 있다.<sup>7)</sup>

**반복투여를 통한 정상상태 (steady state)에서의 시험**

반복투여에 의해 정상상태에 도달시킴으로써 HVD의 개체 내 또는 개체 간의 차이에 따른 변이성을 줄일 수 있다는 가설을 바탕으로 HVD의 생물학적동등성 입증에 발생하는 문제점을 극복하려는 연구가 일부에서 수행되고 있다.<sup>41,42)</sup> 이와 같은 방법은 현재 국내에서 개체 변이가 높은 약물에 대하여 적용되고 있는 방법이다.<sup>1)</sup>

그러나 이와 같은 특별생동기준(안)은 모든 HVD의 해결 방안으로 적용될 수 없다는 문제점이 제기 되고 있다. 대표 적으로 el-Tahtawy AA는 반복투여 하였을 때 청소율과 분포 용적의 차이에 따라 HVD의  $C_{max}$ 의 변이성을 monte carlo simulation을 통해 예측하였다. 그 결과, 단회 투여에 비해 반복 투여 하였을 때 분포용적에 따른  $C_{max}$ 의 변이성이 현 저히 줄어든 반면, 소실율에 따른  $C_{max}$ 의 변이성은 단회 투 여에 비해 반복 투여 하였을 때 줄어들지 않았다.<sup>41)</sup> 즉 반복 투여를 통한 정상상태 도달 시험은 HVD의 동등성을 입증하 는 특별생동기준(안)으로써 한계가 있다고 사료된다.

**약물의 대사체 (metabolite) 측정을 통한 시험**

약물이 체내에서 대부분 대사된 형태로 존재하여 parent 약물을 검출할 수 없는 상황이거나 주요 대사체를 가지는 HVD 약물의 경우에 parent 약물 대신 대사체를 측정함으로 써 생물학적동등성을 판단하는 방법이 제기되고 있다.<sup>43)</sup> 특 히 terfenadine의 생동성 입증의 경우 parent 약물인 terfenadine의  $AUC_t$  및  $C_{max}$ 의 within-subject variability가 48.3% 이지만, 그 대사체의  $AUC_t$  및  $C_{max}$ 의 within-subject variability는 14.7%로 크게 줄어들었으며, 약물의 대사체 측 정을 통한 HVD 생동성 입증 방안의 대표적인 예로 활용되 고 있다.<sup>43,44)</sup>

그러나 이와 같은 특별생동기준(안)이 모든 약물에 적용

할 수 없다는 문제점이 제기 되고 있다. 즉, 대사체를 가 지는 HVD에만 적용할 수 있으며, 대사체의 생리학적 특 성상 간 초회 통과 효과가 큰 영향을 미친다는 단점 때문 에 대사체 측정을 통한 동등성 입증의 결과가 신뢰성이 떨 어진다.<sup>40,43)</sup> 따라서 약물의 대사체 측정을 통한 HVD의 동등성 입증 방법은 실제 적용하기에 한계가 있다고 해석 할 수 있다.

**부가 시험 (add-on study)을 통한 시험**

국내를 비롯한 미국, 캐나다에서 개체 변이가 큰 약물 (HVD)에 대한 일반생동규정 적용의 해결 방안으로 쉽게 제 한하는 방법은 더 많은 지원자를 통해 생동성 시험을 수행 함으로써 within-subject variability를 줄이는 것이다. 이와 같 은 맥락의 특별생동기준(안)이 부가 시험을 통한 해결 방안 이다. 같은 생동성 시험 디자인을 통해 부가 시험을 수행함 으로써 결국 동등성 입증을 위한 총 피험자의 수가 증가하 여 within-subject variability를 감소하는 특별생동기준(안)이 다.<sup>40,45)</sup> 하지만 이처럼 피험자 수를 증가하여 HVD 동등성 입증을 하기 위해서는 매우 많은 피험자 수를 필요로 하는 등 비효율적이며, 동등성 입증 과정도 매우 어렵다는 사실은 Table 2를 통해 이미 상기에서 설명하였다.

**대조약의 변이성 (variability)를 고려한 생동 기준 (BE limit)의 확장**

최근 미국 FDA 및 유럽 EMEA, 캐나다 HFPB 등 국제적 으로 제시되고 있는 HVD의 특별생동기준방안으로 대조약의 variability를 통해 생동성 BE limit인 90% 신뢰구간의 범위를 0.8에서 1.25보다 넓히는 방법이 있다.<sup>18,27,39,40)</sup> 이와 같이 대조약의 variability를 고려하여 BE limit를 확장하는 방법에는 scaled average bioequivalence (SABE), population bioequivalence (PBE), individual bioequivalence (IBE)가 있 으며, 이 3가지 방법은 공통적으로 약물의 variability를 고려

**Table 4. Variance and study design for average bioequivalence, scaled average bioequivalence, population bioequivalence, and individual bioequivalence**

Bioequivalence		Variation	Study design
Average bioequivalence	No variation		2×2 non-replication design
Scaled average bioequivalence	Within-subject variability on reference drug or residual variance		2×2 non-replication design
	Switching variance		2×3, 2×4 replication design
Population bioequivalence	Within-subject variability on reference drug or residual variance		2×2 non-replication design
	Total variance		2×3, 2×4 replication design
	Switching variance		
Individual bioequivalence	Within-subject variability on reference drug		2×3, 2×4 replication design
	Within-subject variability on test drug		
	Subject by formulation interaction variance		
	Switching variance		

함과 동시에 switching variance (국가기관에서 정하는 상수)를 사용하여 BE limit의 범위를 조절할 수 있다(Table 4).<sup>38,40,47)</sup> 생동 기준을 확장하는 통계적인 방법은 다른 특별 생동기준(안)에 비해 경제적이고 효율적이며, 결과를 가지고 데이터를 처리하는 방법이므로 생동성 시험 과정의 영향을 덜 받는 장점이 있다.<sup>6,16,46)</sup>

**Scaled average bioequivalence (SABE)**

일반적으로 2x2 교차시험을 통해 얻어진 AUC<sub>t</sub>와 C<sub>max</sub>의 평균값을 통해 생동 기준 (BE limit)을 0.8에서 1.25 이내로 규정하는 방법을 average bioequivalence라고 하며, 다음과 같이 나타낼 수 있다 (eq.3).<sup>6,48)</sup>

$$0.8 \leq \frac{mean_T}{mean_R} \leq 1.25 \tag{eq. 3}$$

위 식을 로그 변환하여 표현한 식은 다음과 같이 표현할 수 있다 (eq. 4).

$$-0.223 \leq (\mu_T - \mu_R) \leq 0.223 \tag{eq. 4}$$

μ<sub>T</sub>: 시험약의 로그변환된 비교평가항목 평균값  
 μ<sub>R</sub>: 대조약의 로그변환된 비교평가항목 평균값

SABE는 위 ABE의 식을 대조약의 within-subject variability (σ<sub>WR</sub>)와 국가에서 지정하는 상수 switching variance (σ<sub>W0</sub>)를 고려하여 변형한 식이며, (eq. 5) 2x2 교차시험 (non-replication study design)과 2x3 또는 2x4 교차 시험 (replication study design)에 모두 적용 가능하다. 단, 2x2 교차 시험에 적용할 경우 within-subject variability (σ<sub>WR</sub>)를 residual variance를 통해 산출한 ANOVA-CV 값을 사용한다.<sup>46,49,50)</sup>

$$-\frac{0.223}{\sigma_{W0}} \times \sigma_{WR} \leq (\mu_T - \mu_R) \leq \frac{0.223}{\sigma_{W0}} \times \sigma_{WR} \tag{eq. 5}$$

σ<sub>W0</sub>: 국가 기관에서 정하는 상수 (switching variance)  
 σ<sub>WR</sub>: within-subject variability  
 μ<sub>T</sub>: 시험약의 로그변환된 비교평가항목 평균값  
 μ<sub>R</sub>: 대조약의 로그변환된 비교평가항목 평균값

**Population bioequivalence (PBE)**

PBE는 평균과 분산을 모두 고려한 생물학적동등성 통계 방법으로 대조약과 시험약의 total variance (σ<sub>TR</sub>, σ<sub>TT</sub>)를 통해 BE limit의 범위를 설정하는 방법이다.<sup>6,51,52)</sup> Total variance는 개체 내 변이성 (within-subject variability)과 개체 간 변이성 (between-subject variability) 모두를 합한 개념으로 정확한 값을 구하기 위해서는 2x3 또는 2x4 교차 시험 (replication study design)을 요구하지만, 2x2 교차시험 (non-replication study design)에서도 within-subject variability 대

신 residual variance를 통해 total variance를 산출할 수 있다. PBE에서 규정하는 BE limit (θ<sub>p</sub>)를 구하는 식은 eq. 6과 같다.<sup>6,53)</sup>

$$\theta_p = \frac{(\ln 1.25)^2 + \epsilon_p}{\sigma_{T0}^2}, \epsilon_p = (\sigma_{TT}^2 - \sigma_{TR}^2) \tag{eq. 6}$$

θ<sub>p</sub>: 생동 기준 (BE limit)  
 σ<sub>TT</sub>: 시험약의 total variance  
 σ<sub>TR</sub>: 대조약의 total variance  
 σ<sub>T0</sub>: 국가 기관에서 정하는 상수 (switching variance)

또한 산출된 BE limit에 만족하기 위한 두 제제의 90% 신뢰구간 범위 산출 식은 eq. 7에 의해 계산할 수 있다. 분모를 σ<sub>TR</sub>을 사용하여 나타낸 식이 reference-scaled method이고 σ<sub>T0</sub>를 사용하여 나타낸 식이 constant-scaled method이며, 개체 변이가 큰 약물 (HVD)의 경우 σ<sub>TR</sub>과 σ<sub>T0</sub> 중 더 큰 값을 사용하여 90% 신뢰구간 범위를 산출한다 (mixed-scaled method).

$$\frac{(\mu_T - \mu_R)^2 + (\sigma_{TT}^2 - \sigma_{TR}^2)}{\sigma_{TR}^2} \leq \theta_p \text{ or } \frac{(\mu_T - \mu_R)^2 + (\sigma_{TT}^2 - \sigma_{TR}^2)}{\sigma_{T0}^2} \leq \theta_p \tag{eq. 7}$$

θ<sub>p</sub>= 생동 기준 (BE limit)  
 μ<sub>T</sub>: 시험약의 로그변환된 비교평가항목 평균값  
 μ<sub>R</sub>: 대조약의 로그변환된 비교평가항목 평균값  
 σ<sub>TT</sub>= 시험약의 total variance  
 σ<sub>TR</sub>= 대조약의 total variance  
 σ<sub>T0</sub>: 국가 기관에서 정하는 상수 (switching variance)

대조약과 시험약의 total variance를 이용하여 BE limit의 범위를 규정하는 PBE는 비반복 교차 시험 (2x2 교차시험) 및 반복 교차 시험 디자인 (2x3 또는 2x4 교차 시험) 모두 적용 가능하며 반복 교차 시험에 적용할 경우에는 비반복 시험에 적용할 때보다 동등성 입증 결과의 신뢰성이 커지고, 반면 비반복 시험에 적용할 경우에는 반복 시험에 적용할 때보다 경제성이 높다는 장점을 가진다.

**Individual bioequivalence (IBE)**

IBE는 대조약과 시험약의 로그 변환된 평균의 차이 (μ<sub>T</sub> - μ<sub>R</sub>)에 한 피험자에서 다른 formulation의 약을 투여했을 때 나타날 수 있는 제형에 따른 동일 피험자에서의 상호작용 분산 (σ<sub>D</sub>)과 대조약 및 시험약의 within-subject variability (σ<sub>R</sub>, σ<sub>T</sub>)를 고려하여 BE limit의 범위를 설정하는 방법이다. 따라서 2x2 교차시험 (non-replication study design)을 통해서 는 적용될 수 없고, 반드시 2x3 또는 2x4 교차 시험과 같은

반복 시험 디자인 (replication study design)을 요구한다.<sup>6,54-56</sup> IBE에서 규정하는 BE limit ( $\theta_I$ )를 구하는 식은 eq. 8과 같다.

$$\theta_I = \frac{(\ln 1.25)^2 + \varepsilon_I}{\sigma_{wo}^2}, \varepsilon_I = \sigma_D^2 + (\sigma_{WT}^2 - \sigma_{WR}^2) \quad (\text{eq. 8})$$

- $\theta_I$ : 생동 기준 (BE limit)
- $\sigma_D$ : 제형에 따른 동일 피험자에서의 상호작용 variance
- $\sigma_{WT}$ : 시험약의 within-subject variability
- $\sigma_{WR}$ : 대조약의 within-subject variability
- $\sigma_{wo}$ : 국가 기관에서 정하는 상수 (switching variance)

또한 산출된 BE limit에 만족하기 위한 두 제제의 90% 신뢰구간 범위 산출 식은 eq. 9에 의해 계산할 수 있다. PBE와 마찬가지로 분모를  $\sigma_{TR}$ 을 사용하여 나타낸 식이 reference-scaled method이고  $\sigma_{T0}$ 를 사용하여 나타낸 식이 constant-scaled method이며, 개체 변이가 큰 약물 (HVD)의 경우  $\sigma_{TR}$ 과  $\sigma_{T0}$  중 더 큰 값을 사용하여 90% 신뢰구간 범위를 산출한다 (mixed-scaling method).

$$\frac{(\mu_T - \mu_R)^2 + \sigma_D^2 + (\sigma_{WT}^2 - \sigma_{WR}^2)}{\sigma_{WR}^2} \leq \theta_I \text{ or } \frac{(\mu_T - \mu_R)^2 + \sigma_D^2 + (\sigma_{WT}^2 - \sigma_{WR}^2)}{\sigma_{wo}^2} \leq \theta_I \quad (\text{eq. 7})$$

- $\theta_I$ : 생동 기준 (BE limit)
- $\mu_T$ : 시험약의 로그변환된 비교평가항목 평균값
- $\mu_R$ : 대조약의 로그변환된 비교평가항목 평균값
- $\sigma_D$ : 제형에 따른 동일 피험자에서의 상호작용 variance
- $\sigma_{WT}$ : 시험약의 within-subject variability
- $\sigma_{WR}$ : 대조약의 within-subject variability
- $\sigma_{wo}$ : 국가 기관에서 정하는 상수 (switching variance)

### 국가에서 정하는 상수인 switching variance ( $\sigma_0$ )의 종류

Switching variance는 개체 변이가 큰 약물 (HVD)의 생동

기준 (BE limit)의 범위를 조절하는데 중요한 상수로써 일반적으로  $\sigma_D$ 로 표기하며, 위 통계 방법의 종류에 따라 SABE와 IBE에서는  $\sigma_{wo}$ 로, PBE에서는  $\sigma_{T0}$ 로 표기한다.<sup>6,50</sup>  $\sigma_D$ 의 값이 작을수록 BE limit의 범위는 더욱 넓어지므로 규제하는 기준이 완화되며, 국제적으로 제시되는 switching variance는 0.2, 0.223, 0.25, 0.294로 4가지가 있다(Table 5). 특히 individual bioequivalence criterion (IBC)를 통해 산출하는 0.2와 Health Canada의 Therapeutic Products Directorate (TPD)에서 제안하는 0.25가 많이 제시되고 있다.<sup>8,16,38,47</sup> 이와 같은 switching variance는 개체 변이가 큰 약물의 동등성 입증에 대한 허가 기준을 국가에서 규정할 수 있다는 점에서 매우 큰 의미를 가진다.

### BE limit 확장의 위험성 및 극복 방안

위에서 소개한 SABE, PBE, IBE와 같은 within-subject variability를 고려하여 BE limit의 범위를 확장하는 방법은 다른 HVD의 특별생동기준(안)에 비해 경제적이고 합리적이지만, BE limit을 변경함으로써 생동성에서 발생할 수 있는 제 1형 오류 (type I error) 또는 제 2형 오류 (type II error) 발생의 위험성이 있다.<sup>15</sup> 이때, 제 1형 오류 (type I error)는 대조약과 시험약인 두 의약품이 실제 비동등하지만 생동성 시험에서 동등한 것으로 판정할 오류이며, 제 2형 오류 (type II error)는 실제 두 의약품이 동등한 것을 생동성 시험에서 비동등한 것으로 판정할 오류를 말한다. 이처럼 제 1형 오류 (type I error)와 제 2형 오류 (type II error)는 반비례적 관계에 있으며, 제 1형 오류 (type I error)가 발생할 경우에는 환자가 손해를 입게 되고, 제 2형 오류 (type II error)가 발생할 경우에는 제약회사가 손해를 입게 되며, 두 오류를 최대한 줄이는 것이 생동성 시험에서 해결해야 할 문제 중 하나이다.<sup>57,58</sup>

SABE, PBE 및 IBE를 적용할 경우 BE limit이 확장하면서 제 1형 오류 (type I error)가 발생할 가능성이 커진다. 이에 대한 해결 방안으로 확장된 90% 신뢰 구간 범위와 함께 시험약과 대조약의 로그 변환한 평균치의 비율 (the Geometric Mean Ratio, GMR)을 80%에서 125%로 규제하는

**Table 5. Types of switching variance ( $\sigma_0$ )**

Switching variance	Calculated base
0.2	The constant was calculated by individual bioequivalence criteria. It can be most widen bioequivalence limit.
0.223	The constant was calculated by " $\frac{0.223}{\sigma_0} = 1$ " It is useful for application to scaled average bioequivalence (SABE).
0.25	The constant was suggested by Health Canada.
0.294	The constant was calculated by " $0.3 = \sqrt{\exp(\sigma^2) - 1}$ " The most strict constant for establishment BE limit.

것이다. 이에 대한 비교는 monte carlo simulation을 통해 확인할 수 있다. Within-subject variability가 35%인 HVD를 피험자 24명을 통해 동등성 입증할 경우 실제 두 제제가 동일함에도 불구하고 일반생동기준을 적용할 경우 동등성을 입증할 수 있는 확률은 42.6%인데 반해, 생동 기준 (BE limit)을 70%에서 143% 이내로 확장한 특별생동기준을 적용할 경우 동등성을 입증할 수 있는 확률이 94.1%로 증가한다. 하지만 실제 약물이 35%가 차이가 남에도 불구하고 확장된 특별생동기준을 적용하면 동등성을 입증할 수 있는 확률이 14.9%가 된다. 여기에 시험약과 대조약의 로그 변환한 평균치의 비율 (the Geometric Mean Ratio, GMR)을 80%에서 125%로 규제하게 되면, 두 제제가 동일할 경우에는 94%로 변함이 없지만, 두 제제가 35% 차이가 날 경우에는 동등성을 입증할 수 있는 확률이 6.8%로 낮아진다. 따라서 시험약과 대조약의 로그 변환한 평균치의 비율 (GMR)을 80%에서 125%로 규제하여 90% 신뢰 구간 범위를 확장할 경우 HVD의 동등성을 입증할 수 있을 뿐 아니라 발생할 수 있는 제1형 오류 (type I error)를 줄일 수 있다(Table 6).<sup>15)</sup>

**Table 6. Comparisons of bioequivalence pass rate (%) by geometric mean ratio (GMR) and 90% confidence interval (C.I.).**

Bioequivalence rate (%) (within subject variability=35%, n=24)			
True ratio	GMR 80~125% 90% C.I. 80~125%	No constraint GMR. 90% C.I. 70~143%	GMR 80~125% 90% C.I. 70~143%
1.0	42.6	94.1	94
1.05	38.2	91.4	91.3
1.15	17.2	69.4	67.1
1.25	4.9	37	29.5
1.35	0.9	14.9	6.8
1.45	0.1	3.8	0.8

**Table 7. Bioequivalence study design suggested for HVD of new drug and re-evaluation drug system in Korea**

Biostatistics	New drug			Re-evaluation drug		
	SABE	PBE	IBE	SABE	PBE	IBE
Study design	2×3 reference replicated design or 2×4 replicated design	2×3 reference replicated design or 2×4 replicated design	2×4 replicated design	2×2 non-replicated design	2×2 non-replicated design	2×4 replicated design
Variability	Within subject variability of reference drug	Total variance (within subject variability + between subject variability)	Within subject variability of reference drug and test drug	Residual variance	Total variance (residual variability + between subject variability)	Within subject variability of reference drug and test drug
Switching variance	0.25	0.25	0.25	0.2	0.2	0.2

### 국내 적용 목적으로 한 highly variable drug의 특별생동기준(안)

위 조사 연구를 통하여 개체 변이가 큰 약물의 동등성을 입증하는 방법 중 가장 경제적이고 합리적이며, 국제적 경쟁력을 갖출 수 있는 특별생동기준(안)은 scaled average bioequivalence (SABE), population bioequivalence (PBE), individual bioequivalence를 통해서 동등성 입증을 위한 생동 기준 (BE limit)을 타당하게 확장하는 방법이며, 이 때 반드시 시험약과 대조약의 로그 변환한 평균치의 비율 (GMR)을 80%에서 125%로 규제한다. 또한 국가에서 정하는 상수인 switching variance ( $\sigma_0$ )는 0.2 또는 0.25를 제시할 수 있다. 국내의 경우 동등성을 이미 입증한 약물에 대해 일정 기간이 지나면 다시 동등성 입증을 해야 하는 약효 재평가 제도가 있으며, 이와 같은 국내만의 특수한 상황을 고려하여 HVD에 대한 특별생동기준(안)을 국내에 최초로 도입되는 신약의 경우와 국내에서 이미 시판되어 일정 기간 경과 후 약효 재평가하는 경우로 나누어 제시한다.

### 새로운 약물 또는 새로운 제제의 허가를 위한 HVD 특별생동기준(안)

새로운 HVD 약물 또는 새로운 HVD 제제의 경우 within-subject variability를 정확히 파악할 필요가 있으며, 규제가 좀 더 엄격한 필요가 있다. 따라서 2×3 또는 2×4 교차 반복 시험 디자인 (replicated design)을 수행하여 대조약의 within-subject variability를 구하고, 동등성 입증을 위한 생동 기준 (BE limit) 설정 방법은 scaled average bioequivalence (SABE) 또는 population bioequivalence (PBE) 또는 individual bioequivalence (IBE) 중 하나를 선택하여 HVD의 동등성을 입증하는 방법이 타당할 것이다. 이 때 국가에서 규정하는 switching variance는 0.2와 0.25 중 좀 더 엄격한 규정을 갖게 하는 0.25를 선택하는 것이 바람직하며, 이 때 위 규정을 적용할 수 있는 개체 변이가 큰 약물 (HVD)의 범위를 within-subject variability가 25% 이상인 약물로 규정



하여야 한다 (Table 7).

### 약효 재평가를 위한 HVD 특별생동기준(안)

약효 재평가를 받는 HVD의 경우 이미 국가에서 동등성 입증에 확인하였으므로, 새로운 약물 또는 새로운 제제의 허가 규정보다는 완화된 규정을 적용할 수 있다. 따라서 2×3 또는 2×4 교차 반복 시험 디자인 (replicated design)을 통한 within-subject variability 대신 2×2 교차 시험 디자인 (non-replicated design)을 통한 residual variance를 적극 활용하는 것이 바람직하다. 이때 사용되는 동등성 입증에 위한 생동기준 (BE limit) 설정 방법은 residual variance를 이용한 scaled average bioequivalence (SABE) 또는 population bioequivalence (PBE) 이어야 한다. 또한 국가에서 규정하는 switching variance는 0.2와 0.25 중 좀 더 완화된 규정을 갖게 하는 0.2를 선택하는 것이 바람직하며, 이에 따라 위 특별생동기준(안)을 적용할 수 있는 개체 변이가 큰 약물의 범위를 within-subject variability 또는 ANOVA-CV (residual variance를 통해 산출할 수 있는 within-subject variability의 근사값이 20% 이상인 약물로 규정할 수 있다. 생동성을 신청하는 제약회사가 원하는 경우 2×3 또는 2×4 교차 반복 시험 디자인을 통한 SABE 또는 PBE 또는 IBE를 적용할 수도 있다 (Table 7).

## 결 론

본 종설 논문은 개체 변이가 큰 약물 (HVD)의 특별생동기준의 필요성과 국제적으로 제시되고 있는 HVD의 특별생동기준(안) 방법을 조사하고 비교 연구함으로써 개체 변이가 큰 약물에 대한 생동성 입증 해결 방안을 제시하였다.

국제적으로 제시되는 6가지의 HVD 특별생동기준(안) 중 가장 합리적이고 경제적인 방법은 대조약의 개체 내 변이성 (within-subject variability)을 통해 90% 신뢰 구간의 범위를 확장하는 방법이며, 이러한 방법에는 scaled average bioequivalence (SABE), population bioequivalence (PBE) 및 individual bioequivalence (IBE) 등 3가지가 있다. 상기의 방법을 사용하기 위해서는 2×3 또는 2×4 교차 반복 시험 디자인 (replicated design)을 통해 산출한 개체 내 변이성 (within-subject variability)을 적용할 수도 있고, 경우에 따라 2×2 교차 시험 디자인 (non-replicated design)을 통한 기타 변이 (residual variance)를 이용하여 ANOVA-CV (within-subject variability의 근사값)를 대신 사용함으로써 보다 경제적으로 활용할 수 있다. 또한 위 방법을 사용하기 위해서는 국가에서 정하는 상수 (switching variance)를 규정하여야 하며, 국제적으로 가장 많이 제시되는 상수는 0.2 또는 0.25가 있다. 국내의 경우 약효 재평가라는 특수한 상황이 있으며, 개체 변이가 큰 약물에 대한 특별생동기준(안)은 앞에서 제시한 연구결과에 따라 적절히 규제하며 허가할 수 있는 방

향을 모색하여야 할 것이다. 이와 같은 연구는 개체 변이가 큰 약물뿐만 아니라 식이 실험이 필요한 생동성 시험, 특수 제형에 대한 생동성 시험, 약효 실험에 의한 생동성 시험 및 약물 유전변이를 고려한 생동성 시험 등 특수생동기준이 필요한 생동성 연구와 함께 수행되어야 하며, 이를 통해 국내 제네릭 의약품 산업을 장려할 뿐만 아니라 세계적인 수준의 생물학적동등성기준 마련을 통해 국가 경쟁력을 확보할 수 있을 것이다.

## 감사의 말씀

본 연구는 2008년도 식품의약품안전청 용역연구개발과제의 연구개발비 지원 (08092의약안185)에 의해 수행되었으며 이에 감사드립니다.

## 참고문헌

1. 식품의약품안전청. 생물학적동등성시험 기준 (고시 제 2008-22호). 서울: 식품의약품안전청, 2008
2. Hauschke D, Steinijans VW, Diletti E. A distribution-free procedure for the statistical analysis of bioequivalence studies. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1990; 28: 72-78.
3. Schulz HU, Steinijans VW. Striving for standards in bioequivalence assessment: a review. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1992; 30: S1-S6.
4. The *National Institute of Health Sciences (NIHS)*. Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Product. Tokyo: The *National Institute of Health Sciences (NIHS)*, 1997
5. The U.S. *Food and Drug Administration (FDA)*. *Guidance for industry: bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products- general considerations*. Rockville: The U.S. *Food and Drug Administration (FDA)*, 2003
6. The U.S. *Food and Drug Administration (FDA)*. *Guidance for industry: statistical Approaches Establishing Bioequivalence*. Rockville: The U.S. *Food and Drug Administration (FDA)*, 2001
7. The *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)*. *Guidance on the Investigation of Bioequivalence*. Rondon: The *European Medicines Agency (EMA)*, 2008
8. Health Canada. *Guidance for Industry, Conduct and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies- Part A*. Minister of Public Works and Government Services Canada, 1992
9. <http://bebac.at/Guidelines.htm>

10. <http://www.fda.gov/CDER/regulatory/default.htm>
11. <http://www.emea.europa.eu/index/indexh1.htm>
12. <http://www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php>
13. Blume HH, Midha KK. Bio-international '92 Conference on Bioavailability, Bioequivalence and Pharmacokinetic Studies. *Pharm Res* 1993; 10: 1806-1811.
14. Haidar SH, Davit B, Chen ML, *et al.* Bioequivalence approaches for highly variable drugs and drugs products. *Pharm Res* 2008; 25(1): 237-241.
15. Tothfalusi L, Endrenyi L, Midha KK, *et al.* Evaluation of the bioequivalence of highly-variable drugs and drug products. *Pharm Res* 2001; 18(6): 728-733.
16. Boddy AW, Snikeri FC, Kringle RO, *et al.* An approach for widening the bioequivalence acceptance limits in the case of highly variable drugs. *Pharm Res* 1995; 12: 1865-1868.
17. <http://www.aapspharmaceutica.com/>
18. Health Canada, Therapeutic Products Directorate (TPD). Discussion paper on "Bioequivalence requirements - highly variable drugs and highly variable drug products: issues and options". Expert Advisory Committee on Bioavailability and Bioequivalence (EAC-BB) Meeting, June 26-27, 2003.
19. Buice RG, Subramanian VS, Duchin KL, *et al.* Bioequivalence of a highly variable drug: an experience with nadolol. *Pharm Res* 1996; 13(7): 1109-1115.
20. Davit BM, Conner DP, Fabian-Fritsch B, *et al.* Highly Variable Drugs: Observations from Bioequivalence Data Submitted to the FDA for New Generic Drug Applications, *The AAPS Journal* 2008; 10(1): 148-156.
21. Salmon S. Statistical design and evaluation of bioequivalence studies average bioequivalence. WHO Prequalification program workshop, Kiev, Ukraine, June 25-27, 2007
22. Tothfalusi L, Endrenyi L. Evaluation of some properties of individual bioequivalence (IBE) from replicate-design studies. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2001; 39(4): 162-166
23. Welling PG, Tse FL. Factors contributing to variability in drug pharmacokinetics. I. Absorption. *J Clin Hosp Pharm* 1984; 9(3): 163-179
24. Routledge PA. Factors contributing to variability in drug pharmacokinetics. II. Drug distribution. *J Clin Hosp Pharm* 1985; 10(1): 15-23
25. Jack DB. Factors contributing to variability in drug pharmacokinetics. III. Metabolism. *J Clin Hosp Pharm* 1985; 10(1) 25-43
26. Regårdh CG. Factors contributing to variability in drug pharmacokinetics. IV. Renal excretion. *J Clin Hosp Pharm* 1985; 10(4): 337-349
27. Midha KK, Shah VP, Singh GJ, *et al.* Conference report: Bio-International 2005. *J Pharm Sci* 2007; 96(4): 747-754
28. Patnaik R. Highly Variable Drugs and Drug Products: A Rationale for Solution of a Persistent Problem. In: AAPS Workshop on BE, BCS and Beyond, Bethesda, USA, May 21, 2007
29. Schuirmann DJ. A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability. *J. Pharmacokin. Biopharm* 1987; 15: 657-680
30. Patterson SD, Zariffa NM, Montague TH, *et al.* Non-traditional study designs to demonstrate average bioequivalence for highly variable drug products. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57(9): 663-670.
31. García-Arieta A. Highly Variable Drugs. In; *Understanding Bioequivalence of Generic Drugs, A Worldwide Review*, Monte Carlo, June 18, 2006
32. Davit BM, highly variable drugs-bioequivalence issues: FDA proposal under consideration. In; *Advisory Committee for Pharmaceutical Science*, October 6, 2006 [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/slides/2006-4241s2\\_5.htm](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/slides/2006-4241s2_5.htm)
33. Haidar SH, Evaluation of a scaling approach for highly variable drugs. In: *Advisory Committee for Pharmaceutical Science*, Rockville, USA, October 6, 2006
34. Paul Fackler, Bioequivalence for highly variable drugs: session III. *American Association of Pharmaceutical Scientists*, San Diego, USA, November 11-15, 2007
35. Committee for medicinal products for human use (CHMP), 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. *European Medicines Agency (EMA)*, London, April 27, 2006
36. Hauck WW, Parekh A, Lesko LJ, *et al.* Limits of 80%-125% for AUC and 70%-143% for Cmax. What is the impact on bioequivalence studies? *Int J Clin Pharmacol Ther* 2001; 39(8) :350-355
37. Tsang YC, Pop R, Gordon P, *et al.* High variability in drug pharmacokinetics complicates determination of bioequivalence: experience with verapamil. *Pharm Res* 1996; 13(6):846-850
38. Midha KK, Rawson MJ, Hubbard JW. The bioequivalence of highly variable drugs and drug products. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005; 43(10) :485-98
39. Haidar SH, Davit B, Chen ML, *et al.* Bioequivalence approaches for highly variable drugs and drug products.

- Pharm Res 2008; 25(1): 237-41
40. Bélisle M, Highly Variable Drugs and Drug Products (HVD/HVDP) Overview. SFBC Anapharm Symposium, Newark, April 22, 2004
  41. el-Tahtawy AA, Tozer TN, Harrison F, *et al.* Evaluation of bioequivalence of highly variable drugs using clinical trial simulations. II: Comparison of single and multiple-dose trials using AUC and Cmax. Pharm Res. 1998; 15(1): 98-104.
  42. Blume H, Zhong D, Elze M. Advantages of a steady-state crossover design in assessment of bioequivalence of highly variable drugs: propafenone. European journal of pharmaceutical sciences 1994; 2(5): 385-393
  43. Jackson AJ. The role of metabolites in bioequivalency assessment. III. Highly variable drugs with linear kinetics and first-pass effect. Pharm Res 2000; 17(11): 1432-1436.
  44. Lalonde RL, Lessard D, Gaudreault J. Population pharmacokinetics of terfenadine. Pharm Res 1996; 13(6): 832-838.
  45. Patterson SD, Zariffa NM, Montague TH, *et al.* Non-traditional study designs to demonstrate average bioequivalence for highly variable drug products. Eur J Clin Pharmacol 2001; 57(9): 663-670.
  46. Karalis V, Symillides M, Macheras P. Novel scaled average bioequivalence limits based on GMR and variability considerations. Pharm Res 2004; 21(10): 1933-1942
  47. Tothfalusi, L ; Endrenyi, L ; Midha, K K. Scaling or wider bioequivalence limits for highly variable drugs and for the special case of Cmax. International journal of clinical pharmacology and therapeutics 2003; 41(5): 217-225
  48. Pan G, Wang Y. Average bioequivalence evaluation: general methods for pilot trials. J Biopharm Stat. 2006; 16(2): 207-225
  49. Stavchansky S, Interchangeability of Multisource Drug Products Containing Highly Variable Drugs. Kiev, Ukraine, June 25-27, 2007
  50. Tothfalusi, Laszlo ; Endrenyi, Laszlo, Limits for the Scaled Average Bioequivalence of Highly Variable Drugs and Drug Products. Pharm Res, 2003; 20(3): 382-389
  51. Wijnand HP. Assessment of average, population and individual bioequivalence in two- and four-period crossover studies. Comput Methods Programs Biomed 2003; 70(1): 21-35
  52. Nakai K, Fujita M, Tomita M. Comparison of average and population bioequivalence approach. Int J Clin Pharmacol Ther 2002; 40(9): 431-438
  53. Chervoneva I, Hyslop T, Hauck WW. A multivariate test for population bioequivalence. Stat Med 2007; 26(6): 1208-1223.
  54. Canafax DM, Irish WD, Moran HB, *et al.* An individual bioequivalence approach to compare the intrasubject variability of two ciclosporin formulations, SangCya and Neoral. Pharmacology 1999; 59(2): 78-88
  55. Endrenyi L, Tothfalusi L. Subject-by-formulation interaction in determinations of individual bioequivalence: bias and prevalence. Pharm Res 1999; 16(2): 186-190
  56. Chow SC, Shao J, Wang H. Individual bioequivalence testing under 2x3 designs. Stat Med 2002; 21(5): 629-648
  57. Potvin D, DiLiberti CE, Hauck WW, *et al.* Sequential design approaches for bioequivalence studies with crossover designs. Pharm Stat 2008; 7(4): 245-262
  58. Mathew T, Paul G. A p-value for testing the equivalence of the variances of a bivariate normal distribution. J Stat Plan Inference 2008 ;138(12): 3982-3992
  59. Sunkara G, Reynolds CV, Pommier F, *et al.* Evaluation of a pharmacokinetic interaction between valsartan and simvastatin in healthy subjects. Curr Med Res Opin 2007; 23(3): 631-640