

약물의 생물학적 동등성 평가

1999~2000년 의약분업 파동 때 쟁점의 하나로 떠오른 것이 대체조제 허용 여부에 관한 것이었다. 당시 약사법으로는 의사의 처방이 상품명으로 될 경우 성분 함량이 같은 다른 제품으로 바꾸어 조제하는 것, 즉 대체조제가 허용되도록 되어 있었다. 이에 대해 의사협회와 관련 학회에서는 이론적 근거 하에 대체조제를 받아들일 수 없다고 반론을 제기하였다.

결국 이러한 과학적 논리에 근거한 주장에 따라 약사법 제23조의 2(대체조제)는 개정되어 처방전 발행 의사의 동의 없이 다른 의약품으로 대체하여 조제할 수 없다고 못박았다(①항). 다만 식품의약품 안전청장이 약효 동등성을 인정한 의약품으로 대체조제할 것(③항 2)을 준수하게 하였다.

이 과정에서 약리학자들이나 주로 사용하던 약효 동등성, 생물학적 동등성, 비교용출시험 등 일반 의사에게는 다소 생소하던 용어가 널리 알려지고 이에 대한 관심을 가지게 되었다. 이에 관하여 그 내용을 정확히 알리고자 대한임상약리학회에서는 2000년 추계학회에 “대체조제와 의약품 분류”라는 심포지움을 개최하였고(2000년 10월 25일) 그 내용을 임상약리학회지 8권 2호에 특집으로 게재하였다. 또한 의사협회에서도 대한의사협회지 42권 8호(1999년 8월호)에 ‘약효동등성과 생물학적 동등성’이란 의학강좌를 게재하였다. 이 때까지만 해도 보건당국은 약효 동등성을 대부분 비교용출시험으로 인정하고 심지어는 미국 FDA에서 분류한 B code(아래 참조)에 해당하는 41개 품목(성분)만을 생물학적 동등성(생동성) 시험대상 품



김 경 환

연세의대 약리학교실

서울 서대문구 신촌동 134

hwan444@yumc.yonsei.ac.kr

□ **핵심용어** : 생물학적 동등성, 대체조제, 생물학적 동등성 시험 기준

목으로 고시하는 오류를 범하였다.

그동안 당연히 받아져야 할 생물학적 동등성과 약효 동등성, 나아가 대체조제에 관하여 의학계는 너무나 많은 시간을 써 가면서 보건당국의 잘못된 기준을 바로 잡도록 노력하였다. 그동안 약사법 개정, 생물학적 동등성 시험 기준과 생물학적 동등성 시험 관리 규정 등이 개정되어 완전하지는 않으나 제대로 시행만 된다면 우리나라에서 주류를 이루고 있는 복제 의약품 관리가 궤도에 오르리라고 본다.

앞서 밝힌 대로 약효 동등성과 생물학적 동등성에 관하여 99년에 신상구, 손동렬 교수의 의학강좌가 의협지에 게재되고 2000년 임상약리학회지에 특집으로 다룬 바 있다. 따라서 여기에서는 그동안 개정된 국내 관련 법, 규정을 중심으로 서술하고자 하나 원칙적인 내용의 상당 부분은 중복될 수 밖에 없음을 양해하여 주시길 바란다.

생물학적 동등성과 관련한 용어의 정의

• 약제 동등성 (pharmaceutical equivalence)

약제 동등성이란 동일한 활성약물 성분을 포함(예 ; aspirin 500mg) 하고, 동일한 제형(예 ; 정제)이며 투여경로가 같고 함량 또는 농도가 같은 것을 말한다.

• 약제 대용성 (pharmaceutical alternatives)

약제 대용성이란 치료효과를 나타내는 약물의 화학성분(moiety)은 같지만 염, 에스터 등이 다르거나 제형 또는 함량이 차이가 있는 것을 말한다. 예를 들면 tetracycline hydrochloride 250mg 캡슐과 tetracycline phosphate 250mg 캡슐, quinidine sulfate 200mg 정제와 quinidine sulfate 200mg 캡슐

• 약효 동등성 (therapeutic equivalence)

약효 동등성은 약제 동등성을 가진 약물이 주어진 조건에 따라 투여하였을 때 동일한 임상효과와 안전성을 나타내는 것을 말한다.

FDA는 약효 동등성의 조건을 다음과 같이 정하고 있다.

1. 안전성과 유효성이 증명되어야 한다.
2. ㉠ 동일한 양의 활성 성분이 동일한 제형에 함유되어 있으며 투여경로가 같아야 하며, ㉡ 동일한 함량기준, 질 및 순도를 가진 약제 동등성이 있어야 하며,
3. ㉠ 생물학적 동등성에 문제가 없고 시험관 표준 시험법에 적합하여야 하며, ㉡ 만약 이에 문제가 있을 경우 적절한 생물학적 동등성 기준에 적합하여야 하며,
4. 용법 등 제품 설명이 적절히 표기되어야 하며
5. 현행 제조시설기준(current good manufacturing practice, CGMP)을 만족하여야 한다.

• 생체 이용률(bioavailability)

약제에 함유된 활성 성분 또는 활성 화학분자(moiety)가 흡수되어 작용부위에 도달하는 속도 및 그 정도를 말한다.

• 생물학적 동등성(bioequivalence)

생물학적 동등성은 ① 약동학적 연구(pharmacokinetic study), ② 약력학적 연구(pharmacodynamic study), ③ 비교 임상시험(comparative clinical studies), ④ 시관관 시험(in vitro studies)으로 입증할 수 있으나 일반적으로는 약동학적 연구로 생물학적 동등성을 입증한다. 즉 대조약(reference drug)과 동일한 용량의 치료성분을 가진 시험약을 유사시험 조건에서 1회 또는 반복 투여시 시험약의 흡수속

도와 흡수 정도가 대조약과 뚜렷한 차이를 보이지 않는 것을 말한다. 생물학적 동등성은 시험관에서 시험하여 증명할 수 있으나 이는 시험관 방법이 사람의 생체 이용률과 상관성이 입증되어야 한다.

대체조제의 필요성

의약분업이 되기 전 의사는 자기가 사용하고 있던 약품(제품)에 대하여 나름대로 용량의 기준을 갖고 있어 개개 환자에 대하여 적절한 용량을 처방 투여하였다. 즉 의사의 personalized drug만을 처방하였고 일정한 치료효과를 확신하고 있었으므로 그 용량은 교과서의 용량과 차이가 나더라도 문제가 없었다. 그러나 의약분업이 실시됨에 따라 대체조제가 될 경우 대체되는 약(상품)과 의사가 이제까지 쓰고 있던 약(상품)의 치료효과가 동일하다는 보장이 없게 된다. 이로 인해 자칫하면 효과가 강하게 또는 약하게 나타날 수 있다는 것이다. 이를 방지하기 위하여 필요한 것이 약효 동등성 입증제도인 것이다.

즉, 기준이 되는 약(상품)을 정하고 그 약에 대하여 효과가 일정범위 이내인 경우 동일한 효과를 나타낸다고 인정한다는 것이다. 기준이 되는 약, 즉 대조약은 대부분 개발회사 제품(innovator drug, original drug)으로 정하고 있으며 우리나라에서는 개발회사 제품이 국내에 없을 경우 종합병원에서 가장 많이 쓰이고 있는 제품(다빈도제품)을 대조약으로 인정하고 있다.

대체조제는 대부분의 나라에서는 치료약에 대한 환자의 경제적 부담을 줄이기 위하여 도입되었다. 즉 개발사 제품에 비해 복제 의약품(copy drug, generic drug)은 상대적으로 값이 싸므로 환자, 특히 장기간 약을 복용하여야 하는 만성 질환 환

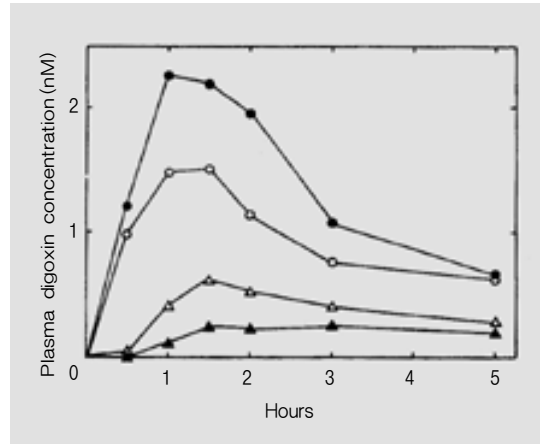


그림 1. 4가지 digoxin 정제(각 0.5mg 함유)의 경우 투여 후 시간에 따른 혈중농도 변동. 제품에 따라 함유량이 동일한 데도 흡수 속도, 흡수 정도 및 최고 혈중농도가 많은 차이를 보이고 있다(Lindenbaum 등 1971).

자는 경제적 부담을 줄일 수 있다는 의료 소비자 중심의 논리이었다. 그러나 우리나라는 의약분업을 시행하면서 내세운 근거가 이와는 완전히 다르다. 즉 우리나라는 복제의약품이 워낙 많아 약국이 수 많은 약을 모두 갖추는 것이 현실적으로 어렵고 국내 제약회사를 보호한다는 의약품 공급자 중심의 성급한 논리이었다.

약효 동등성과 생물학적 동등성이 임상의학에서 문제가 된 것은 무분별한 대체조제로 digoxin, phenytoin 등의 이상반응(부작용) 빈도가 증가한 1970년부터이다. 실제로 digoxin의 경우 회사별 제품에 따라 흡수 속도, 흡수 정도 및 최고 혈중농도의 차이가 큰 것으로 보고되었다. 즉 제품에 따라 최고 혈중농도가 7배의 차이를 나타내었으며 동일회사 제품이라도 생산 batch에 따라 4배의 농도 차이가 있음이 보고된 바 있다(그림 1).

이를 계기로 미국 FDA는 약물의 생체 이용률에 관한 지침을 제정하고 생물학적 동등성 개념을 확립하였다. 현재 미국 FDA는 약효 동등성 평가기호(therapeutic equivalence evaluation code)를 각 제품마다 부여하고 대조약(reference drug)도 표시하여 의약품 평가 및 연구센터(Center for drug evaluation and research, CDER) orange book에 공개하여 의사의 처방과 약사의 대체조제에 참고자료로 제공하고 있다(www.fda.gov/cder/ob).

약효 동등성 평가 기호는 2자리 알파벳으로 표시하며 크게 첫 자리 A와 B 기호로 분류하고 있어서 A는 약효 동등성이 인정된 제품이고 B는 동등성이 인정되지 못한 제품을 의미한다. A 중에 AB는 생물학적 동등성 시험을 통하여 약효 동등성이 입증된 것을 의미하며 기타 AN, AO, AP, AT는 제형에 따라 분류한 것이다. B 중에는 제형에 따라 BC, BD, BE, BN, BP, BR, BS, BT, BX 등으로 분류한다.

우리나라 의약품 동등성 시험 관리규정(식약청 고시 제2001-71호, 2001. 11. 23) (이전에 공표된 의약품 동등성 시험 관리 지침 및 대체조제 의약품 지정(식약청 고시 제2001-49호, 2001. 8. 16)를 개정 대체한 규정임)에는 41개 성분만을 생동성 시험 해당 품목으로 고시하고 있다. 이들 성분은 미국 B 기호 품목 중 국내에서 생산되지 않는 성분을 표시하고 있다고 하나 이는 제품마다 주는 B 기호를 성분별로 주는 것으로 잘못 이해한 것으로 본다. 그러나 현재로서는 상위법인 약사법 제23조 2의 약효 동등성이 입증된 의약품만이 대체조제가 가능하다. 따라서 41개 품목은 현재 규정에 고시되어 있기는 하나 실제로는 아무런 의미가 없고 모든 복제 의약품은 생동성 시험을 거쳐야만 식약청으로부터 인정받아 생동성 인

정품목으로 공고되어 대체조제 허용품목으로 인정된다. 식약청은 2001. 11. 24. 현재 184개 품목(상품명)을 생물학적 동등성 인정 품목으로 공고하였으며 추가, 변경되는 품목은 식약청 인터넷 홈페이지(www.kfda.go.kr)에 공고한다.

우리나라 생물학적 동등성 시험 기준

우리나라는 1988년 처음 생물학적 동등성(생동성) 시험기준을 발표 시행하였다. 이 기준은 1998년 8월 개정되었으나 생동성 시험에 관한 상당부분이 미국이나 유럽연합 기준과 동떨어져 있고 과학적 타당성이 결여된 부분이 적지 않았다. 2000년 8월 약사법이 개정됨에 따라 생동성 시험기준은 입안예고를 통하여 2001. 9. 5 다시 개정되었다(식약청 고시 제2001-57호). 그간 의학계에서 문제점이 있다고 제기했던 조항들이 이번 개정으로 전체적으로 상당부분 과학적 타당성을 갖게 되었다. 그러나 피험자에 대한 보호 및 시험실시 기관에는 여전히 문제점을 내포하고 있다. 즉 생동성 시험도 임상시험과 마찬가지로 피험자 관리 및 시험기관의 책무 등은 원칙적으로 임상시험 관리기준(GCP, Good Clinical Practice)의 국제 공통기준인 ICH GCP를 따라야 한다고 임상약리학회에서는 주장하여 왔다. 그러나 이 부분은 기존의 약학대학에서 시행하던 틀을 완전히 깨지 못하여 그 기준이 엄격하지 못한 편이다. 그러나 다행인 것은 시험 결과에 대하여 식약청이 실시기관(시험기관 및 분석기관), 의료기관, 시험의뢰기관(시험약의 제조 및 관리)에 대한 실태조사를 실시하도록 명문화하고 있는 것이다. 이 실태조사만 잘 운용될 경우 그런대로 피험자를 보호하면서 과학적으로 시험이 진행될 것으로 생각된다.

개정된 생동성 시험기준 중 주요사항과 그 특징

을 요약하면 다음과 같다.

1. 제3조 생동성 시험의 범위에서 제외되는 의약품의 기준을 자세히 구분하였다. 과거 기준에서는 경구용 액제를 모두 시험대상에서 제외하던 것을 유제(乳劑, emulsion) 및 현탁제(懸濁劑, suspension)는 시험대상에 포함하였으며 또한 치료역(治療域)이 좁은 약물 및 서방형(徐放形) 제제 역시 시험대상에 포함시켰다.
2. 제6조 시험기관을 의료시설, 보건 관련 국가연구기관, 의대 및 약대 연구소, 보건 관련 정부 출연 연구기관으로 명시하였던 것을 삭제하고 단지 시설 및 장비 등을 갖추고 시험할 수 있는 자가 있는 기관으로 포괄적 표현만 남겼다. 또한 피험자를 병원 내에 일반 환자와 구분하여 수용관리 하도록 한 조항 등은 삭제하였다. 그러나 모든 투약, 체혈 이상반응 발생의 예방 및 처치 등은 반드시 의료기관에서 실시하여야 한다고 명시하고 있어 시험 책임자의 자격과 상관없이 피험자 관리 및 생동성 시험 자체는 궁극적으로 의료기관에서 실시하여야 한다는 것으로 이해된다. 그러므로 개정기준에 명시되어 있는 생동성 시험 실행조사에서 피험자 관리를 어떻게 하여야 하였는지는 중요한 기준이어야 된다고 본다.
3. 이 기준에서 생동성 시험을 GCP 기준에 의한 임상시험기관에서 시행할 경우에는 계획서, 피험자 관리 등을 임상시험심사위원회(IRB, Institutional Review Board)에서 심사하며 그 이외 기관에서 시행할 경우 별도의 심사위원회를 설치하도록 하고 있는 것은 변함이 없다(제7조). 다만 위원 구성에서는 GCP 기준과 같이 비전문인 1인 이상, 타 기관 소속 1인 이상을 포함하여 5인 이상으로 구성하도록 개정

되었다.

4. 새 기준에는 시험담당자에 1인 이상의 약사 및 의사가 선임되어야 한다고 되어 있다. 이에 대하여는 입안예고 과정에서 GCP 기준에서와 같이 시험약 관리 약사만 두는 것이 좋다는 의견이 제시되었으나 무시되어 생동성 시험에 약사의 역할을 필요 이상으로 강조한 것으로 본다.
5. 생동성 시험 책임자가 의료기관의 의사가 아니라도 될 수 있다. 그러므로 이 경우 시험에 참여하는 의사의 경우 시험책임자의 지시에 따라 시험과정 중의 의료행위에 관한 모든 업무를 수행하도록 하고 있다. 이는 개정 전의 ‘의료행위에 관한 책임을 져야 한다’를 수정한 것으로 실제 시험 중 심각한 이상약물 반응으로 의료사고가 났을 경우 책임 소재에 대한 문제가 발생할 수 있다고 생각한다. 따라서 약사 등이 시험 책임자로 되어 있는 생동성 시험에 의사가 참여하는 경우 그 책임범위를 분명히 하여야 할 것으로 본다.
6. 피험자 선정에서 20~40세로서 그 연령의 평균체중과의 차가 10% 이내인 사람을 만 19~55세로 범위를 넓히고 체중조건을 없앴다. 이는 유럽연합 기준과 일치하며 미국에서는 18세 이상으로만 되어 있다. 여성 피험자인 경우 비임신 사실을 확인하게 되어 있어 피험자 보호 기준이 강화되었다. 피험자 예수는 통계처리가능한 예수로 명시되어 유럽연합의 12명 이상, 미국의 24~36명 권장에 비해 제한을 두지 않고 있다.
7. 시험중 나타날 수 있는 심각한 이상반응에 대비하여 피험자에 대한 보상을 위한 보험가입을 권장하는 사항이 추가되었다.
8. 시험방법은 2×2 교차시험으로 하는 것을 원칙으로 하되 다른 시험디자인의 경우 타당성있

는 근거를 제시하도록 하여 과거 고정된 시험 방법에서 유연성을 두고 있다.

9. 시험약 생산규모를 최소 10만 단위 이상으로 규정, 대조약과의 함량(역가) 차이를 5% 이내로 규정하여 시험약의 품질기준을 분명히 하였다.
10. 채취하는 대상 검체의 종류에서 실효성이 적은 타액은 제외하였다. 채취시간 역시 반감기의 3배 이상으로 한정할 것을 농도-시간 곡선하 면적의 최소 80% 이상도 가능하게 하였다. 채혈 시점도 7시점 이상에서 12회 이상으로 확대하여 시험시 결과의 정확도를 높이기도 하였다.
11. 결과 분석(평가)에서 대조약과 시험약의 비교 항목치를 과거에는 단순히 평균치의 차로 20% 이내로 하였으나 개정기준에서는 혈중 농도를 log 변환하여 처리한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로 하였다. 이는 미국과 유럽연합에서 시행하고 있는 방법이다.

분산 분석에 의한 검정은 ‘ α (유의수준) = 0.05~0.10로 하고 의약품의 종류에 따라 최소 검출차의 의미를 고찰할 필요가 있다는 것’을 α (유의수준) = 0.05에서 한다는 것으로 하였다.

전체적으로 볼 때 새 시험기준은 미국이나 유럽 연합의 기준을 많이 참고하여 과학적 타당성은 높였다고 볼 수 있다. 그러나 피험자 보호를 위해 의약품 임상시험 관리기준이 실제 시행에 있어 철저히 지켜지도록 지도 감독하는 것이 중요하다고 본다. 또한 임상시험 관리기준에 의한 임상시험기관 이외의 기관에서 생동성 시험에 참여하는 의사인 경우 생동성 시행과정중에 나타날 수 있는 약

물이상 반응 등에 대한 책임을 분명히 알아야 할 것이다.

생동성 시험 결과와 대체조제

원칙적으로 생동성 시험 결과 동등성이 인정된 품목에 대하여는 대체조제가 가능하다. 이는 환자 측면에서 약품 구매의 용이성이나 고가의 개발사 제품 대신 상대적으로 싼 복제 의약품으로 충분한 효과를 볼 수 있다는 점을 볼 때 매우 바람직한 것이다. 특히 장기간 약품을 복용하여야 하는 대부분 만성 질환 환자나 고가약을 쓰는 환자에게는 매우 중요하다.

한편으로 허약한 보험재정을 감안할 때 동등한 효과의 값싼 약을 쓴다는 것은 매우 의미있는 일이다. 또한 막대한 비용으로 생산시설(GMP, Good Manufacturing Practice)을 갖춘 국내 300여개 제약회사의 경쟁력을 높이는데 큰 기여를 하리라고 본다.

그러나 약리학적으로 볼 때 동등성은 대조약의 80~125% 범위에 드는 것을 의미한다. 그러므로 개발회사 약(original) 또는 기타 대조약을 동등성이 인정되는 약으로 대체조제되는 데는 아무런 문제가 없다. 그렇지만 이제까지 복제약품을 처방받아 사용하던 환자가 다른 복제약품으로 대체조제받았을 경우 용량에 문제가 생길 수 있다. 극단적인 예를 들면 이제까지 쓰던 복제약의 동등성이 80%인데 125%로 동등성이 인정된 복제약품으로 대체조제된다면 56%나 더 많은 용량을 쓰는 경우가 될 수 있다. 그 반대의 경우는 36%나 적은 64%의 용량을 쓰는 경우가 된다. 물론 약물반응은 개인차가 많고 대부분의 약물의 안전역(安全域, 효과를 나타내는 용량과 독성을 나타내는 용량의 비)이 넓기 때문에 큰 문제는 발생하지 않

을 수 있다. 그러나 안전역이 좁거나 약물 이상반응(부작용)이 잘 나타나서 용량 조절에 세심한 주의를 요하는 약물(중추신경계 약물, 순환계 약물, 혈당조절 약물) 등은 생물학적 동등성이 인정되더라도 유의해야 할 것이다.

Abstract

Bioequivalence Test and Its Significance

Kyung Hwan Kim, M.D., Ph.D.

Department of Pharmacology

Yonsei University, College of Medicine

J. Korean Med. Assoc.

2002 ; January 45(1) : 65~72

Bioequivalence is defined as the absence of a significant difference in the rate and extent to which the active ingredient or active moiety in pharmaceutical equivalents or pharmaceutical alternatives becomes available at the site of drug action when administered at the same molar dose under similar experimental conditions in either a single dose or multiple doses in an appropriately designed study. If a drug is to be bioequivalent to the reference drug, the confidence interval for both pharmacokinetic parameters, AUC(area under the plasma concentration-time curve) and Cmax(maximal plasma concentration), must be entirely within the 80% to 125% of those of the reference drug. Underlying the concept of bioequivalence is the thesis that, if a drug product contains a

drug substance that is chemically identical and is delivered to the site of action at the same rate and extent as another drug product, then it is equivalent and can be substituted for that drug product. The primary concern from the regulatory point of view is the protection of the patient against approval of products that are not bioequivalent.

In this paper the general concept and the practical significance of the bioequivalence is described. The recently revised Korean guideline for bioequivalence test is also discussed.

Key words : Bioequivalence; Generic substitution; Korean guideline for bioequivalence test

참 고 문 헌

1. 식품의약품안전청 고시 제2001-57호 : 생물학적 동등성 시험기준. 2001
2. 식품의약품안전청 고시 제2001-71호 : 의약품 동등성 시험관리규정. 2001
3. 식품의약품안전청 공고 제2001-79호 : 1차년도 생동성 시험실시 대상성분, 그룹구성 및 대조약 선정공고. 2001
4. 배균섭. 대체조제 (generic substitution). 임상약리학회지 2000 ; 8(2) : 262-4
5. 신상구, 손동열. 약효동등성과 생물학적 동등성. 대한의사협회지 1999 ; 42(8) : 775-80
6. 신재국. 국내 생물학적 동등성 규정 어떻게 변해야 하나. 임상약리학회지 2000 ; 8(2) : 272-4
7. 유경상. 비교용출시험이 생물학적 동등성 시험을 대체할 수 있는가? : In vitro-in vivo 상관관계. 임상약리학회지 2000 ; 8(2) : 265-8

8. 임동석. 생물학적 동등성은 약효의 동등성을 보장하는가. 임상약리학회지 2000 ; 8(2) : 269-71
9. EEC. Investigation of bioavailability and bioequivalence, 1991
10. Lindenbaum J. Mellow MH. Blackstone MO. Butler VP : Variation in biologic availability of digoxin from four preparations. N. Eng J Med 1971 ; 285 : 1344-7
11. US FDA. Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry ; Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products—general considerations, 2000
12. US FDA. Food and drug administration center for drug evaluation and research approved drug products : with therapeutic equivalence evaluations.