

국내 생물학적 동등성 규정 어떻게 변해야 하나?

신재국

인제대학교 의과대학 약리학교실 및 부산백병원/일산백병원 임상약리센터

생물학적 동등성의 개념은 1959년 Morrison 등이 화학적으로 동일한 함량 (chemical equivalence)의 비타민 제들을 동일한 개체에 투여 후 생체이용률 (bioavailability)이 제형에 따라 14.81%까지 다양한 차이를 보임을 밝혀낸 이후부터 시작되었다. 하지만, 실제 generic drug의 생물학적 동등성 차이가 임상효과의 차이를 유발할 수 있다는 것은 60년대 및 70년대에 걸쳐 동일한 함량 투여 후 제형에 따른 phenytoin 중독사건, 낮은 혈중농도를 보인 chloramphenicol 캡셀제제의 시장수거 조치, 그리고 digoxin 제제 중독사건 등이 문제로 부각되면서 부터이다. 이후 미국의 경우 일련의 노력을 통해 1977년에는 generic drug의 시판허가 신청 시에 생물학적 동등성 평가자료를 요구하는 연방규제안의 확정을 통해 generic drug의 대체투여에 따른 안전성과 효능을 간접적으로 확보하고자 하였다. 국내에서는 1988년 10월 28일자로 새로운 generic drug의 시판허가 승인 (약식신약시판승인, ANDA) 과정에 요구되는 생물학적 동등성 시험의 기준을 고시 시행하였으며, 이후 1998년 8월에 다시 개정안이 시행되고 있다. 하지만, 미국의 경우와는 달리, 국내 생물학적 동등성 규정의 경우 이 법안 시행 이전에 등록된 generic drug에 대해서는 동등성 평가가 면제되어 있어서 국내에 시판되는 많은 generic drug들의 동등성에 대하여서는 자료가 없는 실정으로 이에 대한 별도의 조치가 있어야 할 것으로 기대된다.

생물학적 동등성 시험의 목적이 두 제품간에 치료효과가 임상적으로 문제가 될 정도의 차이가 없을 것으로 기대되므로 서로 대체하여 사용할 수 있는 근거를 제공 하자는 데 있지만, original drug의 연구를 통해 효능과 안정성에 대한 자료가 잘 확립되어 약물의 경우에는, generic drug에 대한 시판승인과정에서 임상시험의 반복에 따른 막대한 재원의 소요 및 불필요한 약물노출에 대한 피험자의 윤리적 문제 등을 고려하여 이를 최소화 하자는 점을 고려하여 임상시험을 대신해서 보다 용이하게 체내 유입된 활성형 약물에 대한 생체이용률에 대한 동등성 평가만으로 generic drug의 치료효과를 간접적으로 인정해보자 하는 노력의 하나이다. 따라서, 생물학적 동등성 시험은 또 다른 형태의 임상시험이라고 할 수 있다.

우선, 이러한 관점에서 유럽 및 미국의 생물학적 동등성 규정 등을 비교하여 국내 생물학적 동등성 시험기준의 바람직한 변화의 필요성을 논하여 보고자 한다. 아주 특별한 경우를 제외하고는, 실제로는 거의 발생하지 않지만, 동물을 이용한 생물학적 동등성 시험의 가능성은 거의 없다는 점에서 생물학적 동등성 시험은 인체를 대상으로 하는 시험이라고 할 수 있다. 이와 같이 인체를 대상으로 하는 시험의 경우, 국내에서 이미 국제적 협약체인 ICH (International Conference on Harmonization)의 기준에 따라 제정된 국내 의약품임상시험관리 기준 (Korean Good Clinical Practice; KGCP)이 확립되어 있으므로 국내에서 실시하는 모든 임상시험의 경우 이 기준에 따라야 하는 것이 바람직할 것이다. 현재의 생물학적 동등성 시험기준은 이러한 점에서 시험기관 및 시험책임자 등의 선정에 있어서 시험참여에 따른 피험자의 안전성에 대한 고려가 충분하지 않으며, 유럽의 생물학적 동등성 기준에 명시되어 있는 생물학적 동등성 시험의 계획 및 수행은 모두 GCP 기준에 따른다는 내용과 다소 차이가 있다. 이와 연계하여, 국내 기준의 경우 별도의 시험기관내에 생물학적 동등성 심사위원회 설치에 관한 규정이 있는데 이의 주 업무가 임상시험심사위원회와 유사하다는 점에서 생물학적 동등성 시험

이 임상시험관리 기준을 제대로 따른다고 할 경우 이는 중복되는 불필요한 기구가 된다는 점이 고려되어야 할 것이다. 국내 생물학적 동등성 규정은 서방형 제제, 국소도포 제제, 흡입제제 등 특수제형에 대한 규정이 아직 포함되어 있지 않은 실정으로 국내에서 이들 제제가 많이 개발 시판되고 있다는 점에서 이들에 대한 규정의 도입이 시급한 실정이다. 뿐만 아니라, 최근에는 두 제품간에 생물학적 동등성 평가 파라미터인 AUC 및 Cmax 등의 비교 시에 평균값에 대한 통계적 평가가 이루어지는 기존의 평균 생물학적 동등성 (average bioequivalence; ABE) 뿐만 아니라 이 방법이 가지는 일부 단점을 보완하기 위해 집단 생물학적 동등성 (population bioequivalence; PBE) 및 개인별 생물학적 동등성 (individual bioequivalence; IBE) 등도 소개되고 있다. PBE의 경우 의사가 환자들에게 처음 환자에게 약물을 처방시 original drug 혹은 생물학적 동등성이 입증된 generic drug을 임상적으로 문제없이 이중 하나를 마음대로 선택해서 처방할 수 있는가 하는 가능성 (prescribability)의 척도로서 활용될 수 있으며 또한 IBE의 경우에는 투약을 받고 있는 개인 환자에서 두 약물을 서로 바꾸어 처방을 할 수 있는가 하는 대체 처방의 가능성 (switchability)의 척도가 될 수 있다는 점에서 ABE와 함께 약물의 특성에 따라서 이러한 생물학적 동등성 평가법의 도입 가능성에 대한 고려가 필요한 시점이다. 마찬가지로 enantiomer 약물 및 활성대사물이 있는 약물에 대한 생물학적 동등성 평가의 필요성, 그리고 최근 약물유전학의 발전과 더불어 피험자 선정에 있어서 개체간 변이를 줄이기 위한 일환으로 체중의 고려뿐만 아니라, 유전적 다형성을 보이는 효소에 의해 대사 되는 약물의 경우에는 피험자 선정 시 약물대사에 관여하는 효소의 유전형 혹은 표현형에 대한 사전평가가 필요할 것으로 기대된다. 이외, 동등성을 평가하기 위한 통계적 평가 방법의 기준 등 몇 가지 문제들에 대해서 향후의 발전방안을 함께 논의하여 보고자 한다.