

생물학적 동등성 평가의 향후 전망 - Population, Individual Bioequivalence 의 개념을 중심으로

임 동 석

가천의대

현재까지의 생물학적 동등성은 시험제제 (test drug)의 Cmax, AUC, Tmax 등 주요 지표들의 평균값이 기준제제 (reference drug)와 비교하여 일정 범위 내에 든다는 것을 보여주지만 하면 되는 방식으로 수행되어 왔다. 그러나 이와 같이 평균치만을 비교하는 방법으로는 실제 약물요법에 있어 generic drug들이 innovator drug와 같은 효과와 안전성을 보장할 수 있는지에 관해서는 개선의 여지가 있다고 할 수 있다. 이러한 문제점을 보완하기 위해 1980년대부터 실제로 새로운 환자에게 기존의 innovator drug 대신 generic drug을 처방할 수 있는지 (prescribability), 또, 이미 innovator drug으로 치료 받고 있던 환자에게 generic drug으로 처방을 바꿀 수 있는지 (switchability)를 검증하는 것이 필요함이 주장되고 있다. 미국의 FDA는 앞으로 생물학적 동등성의 개념을 이와 같이 인구집단과 환자 개개인에서의 동등성까지도 보장할 수 있는 좀더 엄격한 검증으로 방향을 바꿀 것을 예고하는 새로운 규정을 만들 것을 고려하고 있으며 이에 대한 각계의 의견을 청취하고 있는 중이다. 이에 따르면 동등성 시험을 지금의 2 period의 교차시험으로 끝내는 것과는 달리 3, 4회 실시하여 개개인에서 관찰될 수 있는 reference formulation과 test formulation의 변이값 (intraindividual variance)들을 구하여 각 제형의 평균 AUC의 차이 및 각 제형별 변이값의 차이, subject-by-formulation interaction (서로 다른 피험자에서 제형간의 AUC 차의 변이값) 등을 모두 감안하여 동등성을 판단하게 된다. 이렇게 제도가 개정될 경우 동등성 검증을 위한 임상 시험 자체에서도 현 제도하에서보다 더 많은 시간과 인력이 필요하게 되며 제약기업에게는 제형의 개인간 변이가 개발사 제품의 수준을 따라갈 수 있어야 한다는 점이 또 다른 기술적 부담이 될 것이다. 미주, 유럽 등지에서도 이와 같이 이상적인 동등성 검증 기준의 실효성과 적용의 방법론을 둘러싸고 적지 않은 논란이 있으며 생체이용률의 변이나 therapeutic range의 대·소와 같은 약물 자체의 성격에 따라 규정을 달리 적용하는 안도 제시되고 있고 통계처리로써 지금처럼 2×2 교차시험의 결과만으로도 prescribability와 switchability를 검증하는 방법도 소개된 바 있다. 새로운 개념들을 만족시키는 생물학적 동등성을 인정 받기 위하여 어떤 구체적인 통계 기법으로, 어떤 시험 디자인으로 동등성 시험을 시행해야 한다는 확정된 법령은 아직 어느 나라에서도 공표되지 않은 상태이다. 그러나 미국을 비롯한 제약 선진국들을 중심으로 기존의 동등성 관련 규정의 문제점을 극복하고 좀 더 신뢰성 있는 generic drug의 이용을 가능하게 하기 위한 제도적 변화는 이미 예고되어 있다. 이에 따라 그 동안 조기 임상시험 등에 비해 학술적, 제도적으로 비교적 소홀히 다뤄져 왔던 우리나라의 관련 법규도 이러한 조류를 참고하여 국내 여건에 맞는 개선의 여지를 살펴야 할 것이다. 이와 함께 연구자, 제약회사, 관계 당국의 관련자 모두가 동등성 시험을 보는 기존의 인식을 전환해야 할 시점에서 있다 할 수 있을 것이다.