

의약품의 동등성/대체 조제: 제제 특성과 생물학적 동등성

손 동 렬

순천향대학교 의과대학 임상약리학교실

보건복지부는 7월 1일 시행될 의약분업을 앞두고 여러 시행방안을 마련하여 법정기한 내 시행을 목표로 추진하고 있다. 합리적인 의약분업 제도는 전문의약품에 대하여 의사의 처방 없이는 약국에서의 구입을 제한하고 의사는 처방을, 약사는 조제를 각각 전문적으로 담당함으로써 의약품의 오·남용과 약화사고를 사전에 예방하고, 과잉투약을 방지하여 약제비의 상승을 억제하는등 국민건강을 증진시키고 의료비를 절감하기 위한 제도이기는 하다. 그러나 의약품은 품목마다 약리효과와 부작용 발현 정도에 차이가 있어 각 의약품의 안전성 및 유효성 차이에 대한 평가가 선행되어야 하며 이에 따라 의사의 처방이 반드시 필요한 치료제나 심각한 부작용의 위험이 있는 의약품에 대해서는 전문적인 관리가 필요하다.

대체조제(generic substitution)란 의사의 상품명 처방에 대하여 약사가 조제시 약효가 동등하다고 인정되는 타 회사 제품으로 바꾸어 조제하는 것을 말한다. 우리보다 먼저 의약분업을 실시한 미국, 유럽, 캐나다와 같은 선진국에서는 대체조제와 관련하여 많은 논란이 있어왔다. 미국의 한 조사에 따르면 현재 전체 처방의 10-20% 정도가 대체조제되고 있다고 한다. 대체조제에 관한 많은 외국의 규정들이 있으며, 일부 국가에서는 약사가 의사의 사전동의를 얻어야 하는 경우도 있으며, 일부는 의사가 '대체조제 불가' 라는 단서를 붙이지 않으면 대체조제할 수 있다. 그러나, 어느 경우이든 약효동등성(therapeutic equivalence)이 입증된 제품(상품, 품목)에 한하여 대체조제를 허용하는데, 이는 제조사 간의 차이에 의한 치료실패나 독성발현등의 문제를 최소화하려는 것이다. 약효동등성 규정 이전에는 제품의 표시 성분, 함량 및 제형이 동일함에도 불구하고 대체조제로 인한 많은 문제가 발생하였다. 이에 선진국에서는 관련 규정을 제정하여 예방에 노력하고 있으며, 최근에는 집단 생물학적동등성(population bioequivalence), 개별 생물학적동등성(individual bioequivalence) 등 더욱 엄격한 규정을 제정하고 있다. 이런 노력에도 불구하고 약효동등성 규정을 통과한 복제 의약품(generic product)으로 대체조제했음에도 불구하고 여러 의약품에서 대체조제의 치료실패를 보고하고 있다. 선진국에서 대체조제의 주요 목적은 약품 미구비로 인한 환자 불편의 해소보다는, 비용이 저렴한 복제 제품(generic product)을 사용함으로써 환자부담을 낮추는 데 있었다. 우리나라는 현재 이와 관련한 규정들을 제정 중이며 그 과정에서 특히 영세한 국내 제약회사를 보호하겠다는 점이 강하게 작용하고 있는 것으로 보인다. 그러나, 이것이 경제 논리나, 잘못된 애국심으로 환자의 건강에 위험을 주는 규정이 되어서는 안되며 과학적이고도, 윤리적인 규정을 마련해야 할 것이다.

약효동등성이란 원제품과 copy 의약품이 동일한 활성물질 또는 치료물질을 동량 함유하고 있으면서 임상적으로 동일한 효과와 안전성을 나타낼 때를 말한다. 그러나 통상의 임상시험에 의해서 약효동등성을 입증할 경우에는 많은 환자(200명 이상)를 대상으로 하는 비교임상시험이 필요하다. 또한 임상효과의 동등성을 입증하는데 있어서 임상효과 판정에 이용되는 파라미터(end-point)는 예민한 변수가 아닌 경우가 많아 copy 의약품의 치료적 동등성을 비교임상시험에 의해서 입증하는 데는 많은 투자와 시간등을 요하는 문제가 있다. 따라서 약물의 투여 후 시간에 따른 혈중농도의 양상이 치료효과를 반영한다는 가정으로 생물학적 동등성을 치료 효

과 동등성의 일반적인 대체 파라메타로 하며, 생물학적 동등성이 입증되는 경우 copy품목의 시판을 허가하게 된다. 생물학적 동등성이란 현재 우리나라 식품의약품안전청의 규정에 의하면 제제학적으로 동등한 두 제제 또는 제형이 다른 동일 투여 경로의 제제가 생체 이용률에 있어서 통계학적으로 동등할 때를 의미하며 이때의 비교 평가 항목은 원칙적으로 약물 투여 후 경시적인 혈장농도의 총합 즉, 혈중농도-시간 곡선하면적(AUC: area under the plasma concentration-time curve)과, 최고혈중농도(Cmax)를 주비교 항목으로 검토한다. 대조약과 시험약의 비교 항목 평균치의 차는 대조약의 $\pm 20\%$ 이내 (평균치의 분포가 로그 스케일 이어 80%-125%를 적용하게 됨)이어야 생물학적 동등성이 인정되는 것이다.

생물학적동등성시험은 어떤 두 제품이 같은 정도(extent, amount)와 속도(rate)로 전신순환에 도달하는가를 측정하는 것이다. 약물이 전신순환에 도달하기 위해서는 경구투여의 경우 분해(disintegration)와 용출(dissolution) 과정을 거쳐 용액(solution)상태가 된 후 장점막을 투과(permeation)한다. 장점막에서 흡수된 후에도 간, 폐를 지나면서 초회통과 효과(first pass effect)에 의해 상당량이 대사된다. 약물이 흡수되기 위해서는 반드시 액체(solution) 상태이어야 하며, 이런 흡수 가능한 전단계까지를 생체 외에서 시험하는 것이 용출시험(in vitro dissolution test)이다.

따라서, 두 제품의 약효성분이 동등한 양이 동등한 속도로 전신순환에 도달하였다는 것은 약효가 어느 정도 같다는 것이 보장될 수 있지만, 흡수에는 많은 복잡한 변수들이 작용하고, in vivo 상황과 in vitro 상태는 많은 면에서 차이가 나므로 흡수 전단계인 용출시험(in vitro dissolution test)으로는 두 제제의 생물학적동등성을 입증할 수 없다는 점은 이미 여러 교과서에 나와 있으며, 학술적으로도 이미 널리 알려진 사실이다. 미국 FDA에서도 high solubility, high permeability, rapid dissolving 조건을 엄격히 정해놓고 이를 모두 만족하는 제품(품목)에 한해서만 생물학적동등성 시험을 면제해주고 있다. 따라서, 생물학적동등성시험의 대상은 투여경로, 제형에 상관없이 전신순환에서 측정될 수 있는 모든 허가된 품목을 대상으로 한다. 미국의 경우 제조회사가 생물학적동등성시험자료, 제제학적 자료, GMP자료 등 약효동등성에 관한 자료를 제출하면 여기에 대하여 약효동등성 코드(Therapeutic Equivalence Evaluation Code)를 부여하고 공개하고 있다. 의사나 약사는 이러한 정보를 바탕으로 대체처방과 대체조제를 하고 있다. 그러나, 우리의 경우 관련 지침이 전무하다. 이외에도 우리나라에는 서방형제제의 생물학적동등성 판정기준이 없으며, 경피제제, 흡입, 분무제 등의 약효동등성에 관한 규정들도 없으므로 이에 대한 제정이 시급한 실정이다.