



Statin 계열 약물의 제네릭 및 브랜드 제품 간 임상 치료결과 비교를 위한 체계적 문헌 고찰

심해리^{1,2} · 이인향^{2*}

¹울산대학교병원 약제팀, ²영남대학교 약학대학
(2017년 4월 10일 접수 · 2017년 6월 20일 수정 · 2017년 6월 20일 승인)

Systematic Review on Clinical Equivalence of Generic and Brand-name Drugs in Statin Therapy

Haeri Shim^{1,2} and Iyn-Hyang Lee^{2*}

¹Department of Pharmacy, Ulsan University Hospital, Ulsan 44033, Republic of Korea
²College of Pharmacy, Yeungnam University, Gyeongsan 38541, Republic of Korea
(Received April 10, 2017 · Revised June 20, 2017 · Accepted June 20, 2017)

ABSTRACT

Background: Generic medications are approved on the basis of bioequivalence with brand medications in healthy volunteers rather than the target population, there remains a substantial uncertainty regarding their clinical effectiveness and safety. The object of this paper is to compare the clinical equivalence of generic statin drugs in patients. **Methods:** Literature published before September 2016, which is indexed in PubMed, EMBASE, RISS, comparing generic to brand products in statins. Outcomes included blood lipid level, proportion of days covered (adherence), hospitalization and mortality. **Results:** 511 citations were screened, of which 11 studies met eligibility criteria (6 randomized clinical trials, 5 observational studies). Generic atorvastatin was clinical equivalent with brand drugs in blood lipid level (3 RCTs) and generic simvastatin was also clinical equivalent with brand drugs (2 RCTs). 2 of 3 studies reported no significant difference in proportion of days covered except 1 study which reported generic statin significantly enhance proportion of days covered ($p < 0.001$). Hospitalization was no significant difference in all studies ($p > 0.05$). 1 study reported that all cause of mortality was significantly low in generic drugs ($p < 0.0001$). **Conclusion:** Published data on comparing clinical efficacy of generic and brand statins were insufficient in both quantity and quality. This systematic review suggests that additional studies on clinical equivalence and safety of generic medications in patients would be needed.

KEY WORDS: Generics, brand drug, statin, clinical equivalence, adherence

2014년 OECD 통계에 의하면 우리나라 국민 1인당 연 약제비 지출은 대략 487.4달러이다.¹⁾ 지난 10년동안 1.9배 증가한 금액이다. 전체 의료비중에 약제비가 차지하는 비중은 그간 여러 정책과 노력의 결과로 2014년에는 20.64%로 10년전 25.57%에 비하면 감소하는 추세지만 전체 36개 OECD국가 중 7번째로 여전히 약제비 지출 비중이 높은 국가이다.¹⁾ Simoens는 건강 보험 재정의 지속 가능성을 제고하기 위해 약제비를 효과적으로 관리할 필요성을 역설하였으며, 약제비의 절감을 위해 제네릭 제품 사용을 장려하여야 함을 언급하였다.²⁾ 이는 현재 국제 사회에서 의약품 정책의 보편적 기조로 받아들여져

고 있으며, 국가마다 다양한 정책을 통하여 제네릭 제품 사용을 활성화함으로써 약제비 절감에 노력하고 있다.^{3,4)}

이러한 정책들의 기본적인 전제는 제네릭이 브랜드 제품과 질병의 치료에 있어 동등한 결과를 나타낸다는 것이다. 제네릭은 최초로 개발된 의약품(브랜드 의약품)과 성분, 효능, 제형, 투여 형태가 동일함을 법적 절차에 의해 인정 받은 의약품을 말한다.⁵⁾ 제네릭은 신약의 특허 만료기간이 끝나고 의약품동등성 시험 자료를 통해 두 제제 간에 동등성이 입증되면 생산, 시판허가를 받게 된다. 생물학적 동등성 시험은 의약품 동등성을 입증할 수 있는 시험으로 건강한 지원자를 대상으로 약

*Correspondence to: Iyn-Hyang Lee, College of Pharmacy, Yeungnam University 280 Daehak-ro, Gyeongsan 38541, Republic of Korea
Tel: +82-53-810-2829, Fax: +82-53-810-4654
E-mail: leehyang@yhu.ac.kr

효를 나타내는 주 성분이 전신에 흡수되어 생체 이용률이 통계적으로 동등하다는 것을 입증하기 위한 시험이다.⁶⁾

그러나 생물학적 동등성이 입증된 의약품이 임상에서도 같은 치료 효과를 낸다는 것에 부정적인 시각도 있다. 그 원인으로 생물학적 동등성 시험에 대한 정보 부족, 실제 임상 결과 효능이 동등하지 않다는 판단, 예상하지 못한 부작용과 최근 FDA에서 제네릭으로 승인 받은 후에 더 많은 연구 결과 치료학적으로 동등하지 않아 취소된 사례 등이 전문가와 환자들에게 제네릭에 대한 불신을 가지게 하는 것으로 여러 연구에서 조사되었다.⁷⁻¹¹⁾

외국에서는 이런 제한점을 극복하려는 노력의 일환으로 의약품 동등성시험에 머물지 않고 여러 임상시험을 실시하고 있다. 특히 치료역이 좁은 warfarin이나 면역 억제제, 항전간 약물에서도 관련 연구가 수행되었고 그 외에도 사용량이 많은 심혈관계 약물, 항생제도 제네릭 수의 증가와 함께 연구의 필요성이 높아지고 있다.

심혈관계 약물 중 고가에 속하는 statin계열 약물은 2016년에 전 성분에 대해 제네릭 제품이 출시되었다. 또한, 국내 복용자수도 급속히 늘어나고 있는 추세로 건강보험심사평가원 자료에 따르면 2016년 이상지질혈증으로 진료를 받은 사람은 185만여 명이다.¹²⁾ 고지혈증 환자의 대부분(95.6%)은 statin 계열의 단일제를 복용하고 있었고, 2014년 기준 고지혈증 치료제 처방액 7,869억원 중 statin 처방액은 7,193억원으로 대략 91%를 차지하고 있다.¹³⁾ 국내에서 실시 중인 동일성분 동일가격 약가정책 하에서는 브랜드 의약품의 제네릭 제품 전환으로 인한 약제비 인하를 기대하기는 어려워졌지만, 국내 제약기업 활성화를 위해 제네릭 제품의 임상적 동등성을 확인하는 일은 여전히 중요성이 높다 할 것이다.

실제 임상에서 statin계열의 제네릭과 브랜드 제품의 임상적 동등성에 대해 수행된 체계적 문헌 고찰은 2008년에 심혈관 질환 약물을 전반적으로 연구한 Kesselheim 등의 논문에 언급된 것이 처음이었다.¹⁴⁾ Simvastatin을 연구한 2편의 논문을 메타분석한 결과 제네릭과 브랜드 제품의 효과에 유의한 차이가 없음을 보여주었다. 그러나 포함된 연구의 수가 2편에 그쳤고, 국내 연구는 포함되지 못했으며, 체계적 문헌고찰 연구가 수행된 이후로 10년이 경과되었으므로, 이후 출간된 연구논문을 포함하여 정보를 최신화할 필요성이 크다고 하겠다. 이에, 본 연구에서는 2008년 이후 발표된 최신 연구를 보완하여 statin 계열의 제네릭과 브랜드 제품의 임상에서 치료 동등성에 관한 체계적 문헌 고찰을 수행하였다.

연구 방법

Search strategy

PUBMED, EMBASE, RISS에서 2016년 9월까지 출간된 논문을 검색하였다. 출판 일자의 시작 시점은 제한을 두지 않았다.

Table 1. Definition of outcomes.

	Outcome	Definition
Blood lipid level	LDL-C	mg/dl Low-density lipoprotein cholesterol
	HDL-C	mg/dl High-density lipoprotein cholesterol
	TG	mg/dl Triglyceride
	TC	mg/dl Total cholesterol
Adherence	PDC	% Proportion of days covered =the number of days of medication supplied / the number of days of given interval
Hospitalization		All cause of hospitalization Hospitalization for an ACS
Mortality		All cause of mortality

ACS = acute coronary syndrome

검색식에 사용한 핵심 단어는 generic, nonproprietary, brand, reference drug, proprietary drug, patent drug, original, HMG-CoA inhibitor, statin이다. RISS에서는 국문 ‘제네릭’을 추가로 검색하였다. 자료의 민감도를 높이기 위해서 statin의 성분명(atorvastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, lovastatin)을 활용하여 검색하였고, 결과변수는 제한하지 않았다. 선행연구 및 선택된 연구의 참고 문헌을 이용하여 추가적인 수작업 검색을 실시하였다.

Study selection criteria

Inclusion criteria

제네릭 또는 브랜드 statin을 복용하는 환자의 임상결과를 비교한 논문을 본 연구의 대상으로 설정하였다(시험군: 제네릭군 vs. 대조군: 브랜드군). 임상결과를 비교하는 지표는 혈중지질농도를 측정하는 임상검사 지표인 low-density lipoprotein cholesterol(LDL-C, mg/dl), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C, mg/dl), triglyceride(TG, mg/dl), total cholesterol(mg/dl) 과 복용순응도(proportion of days covered, PDC)등의 중간 지표와 입원율과 사망률 등의 최종 지표를 포함하였다(Table 1). 연구 디자인은 무작위배정 비교임상시험(randomized controlled trials, RCT)과 무작위배정 연구에 포함 되기 어려운 환자 집단의 관찰 연구를 포함하기 위해서 비무작위배정시험(non-randomized studies, NRS), 비교군 전후 연구(controlled before-after study, CBA)로 범위를 설정하였다. 그리고 영어 또는 한국어로 출간된 논문을 포함하였다.

Exclusion criteria

실제 임상에서 제네릭의 효과를 보기 위한 것이므로 건강한 지원자를 대상으로 한 연구는 제외하였다. 작용기전은 같지만 효능

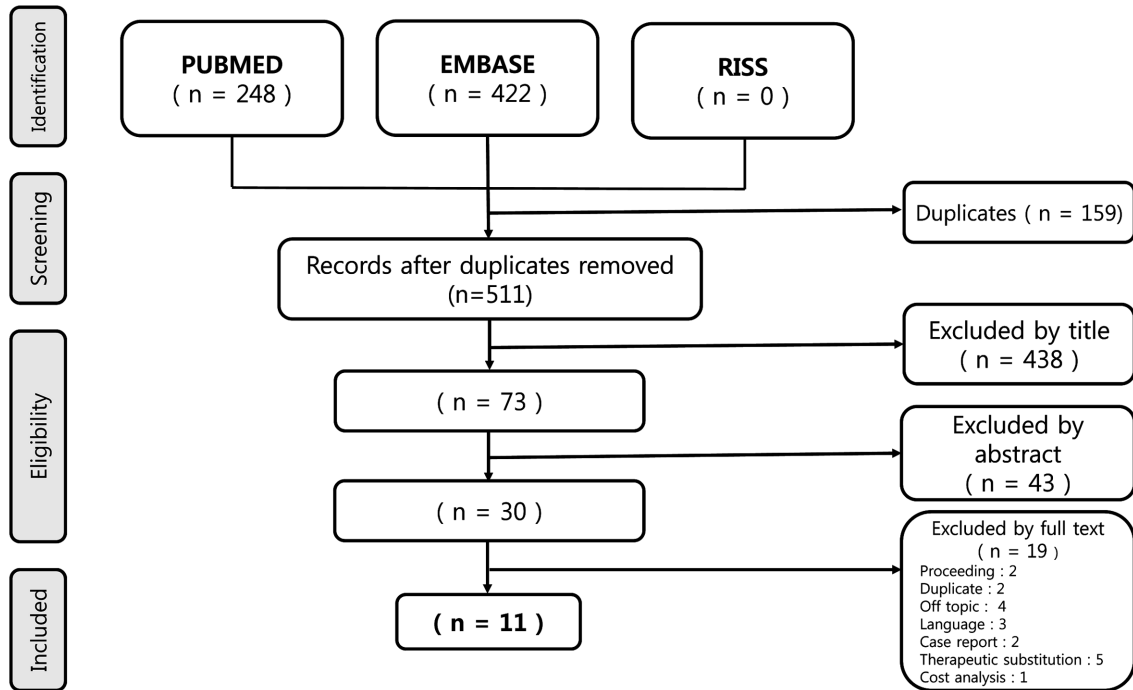


Fig. 1. Selection of studies.

이나 부작용 등이 다르게 나타날 수 있으므로 비교한 제네릭 및 브랜드 statin의 성분이 동일하지 않은 경우 제외하였다. 또한 임상 결과를 비교하는 것이 본 연구의 목적이므로 결과 지표로 화폐를 제시한 논문도 제외하였다. 학술대회 프로시딩(proceeding), 리뷰, 증례연구, 환자군 연구, 경제성평가는 제외하였다.

논문선정 과정은 Fig. 1에 제시하였다. PUBMED, EMBASE, RISS에서 검색된 논문 중에서 중복되는 문헌을 제외한 후 제목 및 초록을 바탕으로 연구 주제와 무관한 연구를 제외하였다. 초록 확인 단계를 완료한 후 남은 문헌은 모두 전문을 찾아 선정 기준에의 부합 여부를 검토하였다. 전문을 읽고 선택하는 과정에서 포함여부의 판단이 불확실한 경우 독립된 제2의 연구자의 판단을 거쳤고, 두 연구자간 이견이 있을 시에는 합의가 이루어질 때까지 토의하여 최종 결정하였다.

Data extraction

연구 설계방법, 연구 수행 국가, 대상 군의 수, 나이, 성별, 중재 방법, 연구 기간 등의 정보를 추출하고 마이크로소프트 엑셀을 활용하여 체계적으로 정리하였다. 시험군과 대조군의 LDL-C(mg/dl), HDL-C(mg/dl), TC(mg/dl), TG(mg/dl)의 평균 값과 표준 편차, 두 군의 혈중지질농도 차이(%)에 대한 p값을 수집하였다. 그리고 PDC(%)의 평균 또는 중앙값(median), 그 차이에 대한 p값을 추출하였다. 사망률 및 입원율은 hazard ratio(HR) 및 95% 신뢰구간을 수집하였다. 시험군과 대조군의 정의와

환자 수, 평균 나이와 표준 편차가 기록되어 있지 않거나 혈액 수치 원시 자료가 필요한 경우 논문의 저자에게 메일을 통하여 데이터를 요청하였다. 저자에게 요청하였음에도 답을 구할 수 없었던 경우는 결과표에 ‘no data’라고 표기하였다.

Quality assessment

논문의 근거 수준 평가를 위해서 무작위배정 비교임상시험에는 코크란 그룹의 risk of bias (RoB)를 사용 하였다.¹⁵⁾ 그 외 비무작위배정시험에는 ROBINS-I (The Risk Of Bias In Non-randomized Studies-of Interventions)를 적용하여 평가하였다.¹⁶⁾

연구 결과

Eligible studies

PUBMED, EMBASE, RISS를 통하여 검색된 문헌은 511개이다(Fig. 1). RISS에는 검색된 논문이 없었다. 511개 논문을 제목과 초록으로 선별한 결과 481개가 제외되고 30개가 남았다. 비 영어권 논문 3편, 서로 다른 성분의 statin의 동등성을 연구한 논문 5편, 그 외에 선택 기준과 부합하지 않는 19편을 제외하고 최종 11편이 분석에 포함되었다.

Characteristics of patients and studies

포함된 11개의 논문은 무작위배정 비교임상시험이 6편(54.5%)

Table 2. Baseline characteristics of the patients included in 11 selected articles.

Study	Study setting	Study drug	Total number of patients	Generic			Brand			Duration	Funding sources
				Number of patients	Age mean(SD)	Sex M/F	Number of patients	Age mean(SD)	Sex M/F		
Czech											
Boh <i>et al.</i> 2011	Republic Poland Slovenia	atorva-statin	117	57	56.3(6.02) ^a	64.9/35.1 ^a	60	56.7(4.65) ^a	53.3/46.7 ^a	12 weeks	No information
Rando-mized study											
Kim <i>et al.</i> 2010	Korea	atorva-statin	235	119	61.0(9.0) [*]	51.3/48.7 [*]	116	62.3(9.3) [*]	50.0/50.0 [*]	8 weeks	Generic company
Kim <i>et al.</i> 2013	Korea	atorva-statin	298	149	62.4(9.2) [*]	45.6/54.4 [*]	149	60.3(8.9) [*]	49.0/51.0 [*]	8 weeks	Generic company
Solangi <i>et al.</i> 2012	Pakistan	simva-statin	264	no data ^b	no data	no data	no data	no data ^c	no data	12weeks	No information
Rando-mized crossover study											
Assawawit-oonitip <i>et al.</i> 2002	Thailand	simva-statin	48	no data	no data ^c	no data ^c	no data	no data ^c	no data ^c	20weeks	Generic company
Viroj <i>et al.</i> 2002	Thailand	simva-statin	43	no data	no data ^c	no data ^c	no data	no data ^c	no data ^c	16weeks	Generic company
Non-rando-mized study											
Colombo <i>et al.</i> 2013	Italy	simva-statin	91,056	37,565	68.36 [*]	48.3/51.7 [*]	53,491	69.54 [*]	47.2/52.8 [*]	34 months	Generic company
Gagne <i>et al.</i> 2014	USA	statins	12,760	6,380	75.0(6.8) ^{**}	45.9/54.1 ^{**}	6,380	75.1(6.7) ^{**}	46.1/53.9 ^{**}	365 days	Generic company
Jackevicius <i>et al.</i> 2016	Canada	simva-statin	15,726	7,863	76.87(7.67) ^{**}	56.3/43.7 ^{**}	7,863	76.88(7.66) ^{**}	56.3/43.7 ^{**}	365 days	HSF, ICES MOHLTC
Mano <i>et al.</i> 2015	Japan	atorva-statin	282	135	53 ^d	57.8/42.2 [*]	147	52 ^d	57.1/42.9 [*]	180 day	Japan medical data center company
O'Brien <i>et al.</i> 2015	USA	statins	1,421	490	76 ^d	45.3/54.7 [*]	931	76 ^d	45.2/54.8 [*]	365 days	Pharma-ceuticals partnership ^e

^{*}Not significant, ^{**}matched

^a no data for age, sex, BMI(kg/m²), diabetes mellitus, smoker, family history of coronary heart disease, LDL, TG, HDL, TC, blood pressure.

^b no data

^c no data, not significant in age, sex, TC, HDL, TG, LDL, SGOT, SGPT, CPK

^d median

^e Millenium pharmaceuticals, Scheuing-Plough Corporation, Bristol-Myers Squibb/Sanofi pharmaceutical partnership

SD = standard deviation, HSF = Heart and stroke foundation, ICES = the Institute for clinical evaluative sciences, MOHLTC = the Ontario ministry of health and long-term care

Assessment of study quality

Randomized trials – 포함된 6편 중 이중 맹검 연구(double blind randomized trial) 3편, 이중 맹검 교차시험(double blind crossover study) 2편, 오픈 라벨 스터디(open-label study) 1편 이었다. 이중 맹검 연구^{17, 20, 21)}의 경우, 선택 비뿔림, 실행 비뿔림, 탈락 비뿔림, 결과 확인 비뿔림, 결과 보고 비뿔림을 종합적으로 판단하였을 때 비뿔림 위험이 낮은 것으로 평가되었다 (Fig. 2). Solangi *et al.* 2012¹⁸⁾는 연구 방법, 통계에 대한 구체적인 설명이 없고, 연구 대상의 특성과 원시 자료를 제시하지 않았기 때문에 비뿔림 가능성이 클 것이 염려되었다. 교차시험 연구에서는 무작위 배정 할당 방법을 구체적으로 기술하지 않았지만 그 외 연구 수행과 보고, 통계 방법에서의 비뿔림 위험은 적은 것으로 판단되었다. 반면 오픈 라벨 스터디²²⁾에서는 환자의 무작위 배정에 관한 자료를 충분하게 제시하지 않아 무작위 배정과 눈가림 수행, 불완전 보고 영역에서 비뿔림 가능성이 있는 것으로 판단되었다.

Non-randomized studies 포함연구 5편 중 후향적 코호트 연구(retrospective cohort study)가 2편, 관찰연구(observational study)가 3편이다. 이들은 Table 3에 제시된 바와 같이 대부분의 항목에서 낮은 비뿔림 위험도를 가졌다. 교란 변수의 가능성에 대해서 설명하고, 보정 작업을 한 연구는 3편이었다. 그 중 2편^{23, 24)}은 성향점수매칭방법을 사용하였고 1편²⁵⁾은 환자군을 여러 단계의 하위그룹으로 만들어서 각각의 결과를 비교하였다.

Outcomes

Table 4. Changes in blood lipid level.

Study		Change in LDL-C	Change in LDL-C of	p
		of generic group,% Mean(SD)	brand group,% Mean(SD)	
Boh <i>et al.</i> 2011	LDL-C	-37.8*	-38.4*	NS
	HDL-C	3.3*	3.5*	-
	TC	-30.3*	-29.2*	-
	TG	-20.4*	-16.8*	-
Kim <i>et al.</i> 2010	LDL-C	-41.1(19.5)	-42.6(17.7)	NS
	HDL-C	5.9(15.9)	3.1(15.8)	NS
	TC	-30.5(14.9)	-31.6(13.9)	NS
	TG	-13.2(48.7)	-15.0(41.2)	NS
Kim <i>et al.</i> 2013	LDL-C	-44.0(17.2)	-45.4(16.9)	NS
	HDL-C	3.8(18.0)	1.9(12.6)	NS
	TC	-31.3(12.9)	-32.2(12.3)	NS
	TG	-9.6(42.7)	14.8(36.4)	NS

SD = standard deviation, LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol, HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol, TC = total cholesterol, TG = triglyceride, NS = not significant, *no data of SD

Table 5. Proportion of days covered.

Study	Generic (PDC, %)	Brand (PDC, %)	p
Gagne <i>et al.</i> 2014	77	71	<0.001
O'brien <i>et al.</i> 2015	86	84.1	0.97
	Changed to generic (PDC difference, %)	Continued brand (PDC difference, %)	p
Mano <i>et al.</i> 2015	-8.6*	-10.3*	0.443

PDC = proportion of days covered, median
*PDC difference from pre- to post-index date

Table 6. Hospitalization and mortality.

Outcome	Study	Hazard ratio (95% CI)	p
Hospitalization	Gagne <i>et al.</i> 2014	ACS 0.92 (0.85-0.99) Stroke 0.96 (0.78-1.18)	<0.05 NS
	Jackevicius <i>et al.</i> 2016	MI or angina 1.00 (0.89-1.12) Heart failure 1.03 (0.91-1.16) Stroke 1.20 (0.93-1.56)	0.96 0.67 0.14
	Colombo <i>et al.</i> 2013	All cause	.* NS
	Gagne <i>et al.</i> 2014		0.95 (0.69-1.30) NS
	Jackevicius <i>et al.</i> 2016		0.99 (0.90-1.09) 0.84
Mortality	Colombo <i>et al.</i> 2013		.* <0.0001

CI = confidence interval, ACS = acute coronary syndrome, MI = myocardial infarction, NS = not significant
*Only p value is available in Colombo *et al.* 2013.

Blood lipid level Atorvastatin을 연구한 3편의 무작위배정 비교임상시험²⁰⁻²²⁾에서 제네릭군과 브랜드군 간에 복용 전후 LDL-C, HDL-C, TC, TG 농도 변화에 유의한 차이가 없었다 (Table 4).

Simvastatin을 연구한 교차 시험 Assawawitoontip *et al.* 2002¹⁷⁾(Unpaired t-test, $\alpha=0.05$), Viroj *et al.* 2002¹⁹⁾(Unpaired t-test, $p>0.05$, CIs=90%) 에서 두 실험군의 교차 복용 전 후 혈중지질농도에 유의한 차이가 없음을 보여주었다. Solangi *et al.* 2012¹⁸⁾에서 마찬가지로 브랜드 제품을 복용한 군과 다른 두 종류의 제네릭을 복용한 세 군 간에 혈중지질농도의 유의한 차이가 없다는 것을 확인하였다.

Adherence 세 개의 논문에서 복용순응도를 제시하였다. Gagne *et al.* 2014²⁴⁾는 제네릭 복용군이 브랜드 제품 복용군보다 유의하게 복용순응도가 높았다(77% vs. 71%, $p<0.001$) (Table 5). 다른 두 편의 연구에서는 통계적으로 유의한 차이를 발견할 수 없었다($p>0.05$).

Hospitalization/ mortality 3개 논문^{23, 24, 26}에서 입원율과 사망률을 비교하였다(Table 6). Colombo *et al.* 2013²⁶에서는 모든 원인으로 인한 입원율을 조사하였고, 다른 2개 논문에서는 심장 질환에 한하여 입원율을 조사하였다. 결과는 Gagne *et al.* 2014²⁴에서 제네릭 복용군의 입원율이 브랜드 복용군보다 낮고(HR, 0.92[95% CI, 0.85-0.99] 나머지 2개 논문에서는 입원율에 유의한 차이가 없는 것으로 확인되었다. 사망률은 Colombo *et al.* 2013²⁶에서 제네릭 복용군의 사망률이 브랜드 복용군보다 유의하게 낮게 나왔다(mean difference: -1.35%, $p < 0.0001$). 그 외 두 연구에서는 사망률에 유의한 차이가 없다는 결론을 보고하였다.

고찰 및 결론

본 연구는 제네릭 statin과 브랜드 statin의 임상에서 치료 동등성을 확인하기 위하여 11개의 문헌을 선정하고, 체계적 문헌 고찰을 수행하였다. 혈중지질농도(LDL-C, HDL-C, TC, TG)의 변화와 복용순응도, 심혈관 질환으로 인한 입원율과 사망률을 비교한 결과 통계적으로 유의한 차이가 없음을 알 수 있었다.

Atorvastatin, simvastatin에 관한 연구가 각각 5편으로 가장 많았고 pravastatin, lovastatin은 각 성분의 개별 연구는 찾을 수 없었고, 다른 성분의 statin과 같이 분석된 논문이 2편 포함되었다. 2012년에서 2013년 사이에 특허가 만료된 pitavastatin과 fluvastatin에 관한 연구는 본 연구의 선정 기준에 부합하는 연구가 없었고, rosuvastatin은 2016년에 특허가 만료 되어 본 연구의 자료 수집기간(16년 9월)까지 환자들이 임상에서 이용한 제네릭에 관한 연구가 이루어지지 못했을 것으로 생각된다.

모든 무작위배정 비교임상시험에서 두 시험군의 혈중지질농도가 유의하게 다르지 않다는 결과를 보여주고 있지만 일부 논문은 연구 방법의 신뢰도가 낮아 결과를 해석함에 있어 주의가 요했다. 비무작위배정시험 연구에서 복용순응도와 입원율 측면에서는 대부분의 논문이 비열등성을 입증하였고 연구의 질이 높다고 판단된 성향점수매칭방법 사용 연구에서 제네릭군의 복용순응도가 유의하게 크고, 급성관상동맥증후군으로 인한 입원율이 제네릭군에서 유의하게 작음을 보고하였다.²⁴ 사망률이 유의하게 작다는 결과의 논문이 있지만, 사망 원인에 제한을 두지 않았기 때문에 statin과 직접적인 연관이 없는 경우까지 포함되어 있을 수 있다고 판단하였다.²⁶

선택된 논문 총 11개 중 7개^{17, 19, 21, 22, 24-26}의 연구가 제네릭 제약회사의 지원을 받고 2개^{23, 27}의 연구는 관련 학회의 지원을 받았다. 나머지 2개^{18, 20} 연구는 연구비에 대한 정보를 밝히지 않았다. 연구비의 출처를 밝힌 9개의 연구에서 모두 연구비 후원자가 연구에 개입하지 않았고, 연구 결과에 영향을 주지 않았음을 기술하였다. 연구의 출처를 밝히지 않은 논문 2편과

나머지 논문의 결과가 상이하지 않으므로 연구비 출처에 따른 결과 차이는 없을 것으로 판단된다.

Kesselheim¹⁴의 연구 이후 10년 동안 발표된 논문을 추가 검색하였지만 여전히 메타분석을 하기에 연구 수와 자료가 부족하였다. 건강한 지원자가 아닌 환자를 대상으로 하는 포함연구 조건과 최근에 특허가 만료된 statin들은 연구 기간이 충분하지 않은 한계점이 있었다. 검색대상 데이터베이스를 PUBMED와 EMBASE로 한정된 것이 포함기준에 해당하는 연구물을 제한하였을 수 있으나, 본 연구에서는 이를 보완하기 위해 관련 논문의 참고문헌 목록을 수작업 검색하였다. 또한, 우리나라에서 실시된 연구를 찾을 수 없었다는 점이 본 연구결과의 외적타당도에 가장 큰 한계점이었다. 그러나 본 연구는 기존의 체계적 문헌 고찰에서 다루었던 simvastatin뿐 아니라 더 많은 종류의 statin이 포함되어 statin계열 전반의 경향을 알 수 있었다는 것에 의의가 있다. 또한 혈중지질농도 외에 복용순응도와 복합적인 결과변수에 대한 비교로 제네릭과 브랜드 제품의 동등성을 여러 측면에서 분석한 점, 기존 체계적 문헌 고찰보다 대규모 코호트 연구와 타당도 높은 논문이 다수 포함되었다는 점, 국내에서 실시된 연구논문도 2편 포함되었다는 점도 본 연구의 의의이라 하겠다.

동등한 질의 저렴한 제네릭 제품 사용이 보험재정 절감에 도움을 줄 수 있다는 것은 이미 여러 연구를 통해 밝혀져 있다.^{3, 4, 28} 국내에서도 제네릭 제품을 활성화 시키기 위해서 몇몇 정책을 시도하고 있지만 좋은 성과를 얻지 못하고 있고, 일부 정책은 도입에 대한 사회적 저항을 겪고 있다.^{29, 30} 예를 들면, 의약분업 초기부터 시행하고 있는 '저가약 대체조제'는 조제 건수가 미미하고, 사후 통보 시스템 때문에 약사들이 적극적으로 활용하지 않고 있다.³¹ '성분명 처방'의 경우 제네릭 제품 활성화에 큰 기점이 될 수 있겠지만 아직 사회적 저항이 커 도입되기까지 많은 시간과 논의가 필요해 보인다.³² 이 같은 사회적 저항의 기저요인 중 가장 주목되는 것은 제네릭 제품에 대한 부정적인 인식과 낮은 신뢰도를 들 수 있다. 낮은 가격의 약은 질도 낮은 것이라고 인식, 일반의약품(over-the-counter drugs, OTC)약품의 경우 제네릭 사용량이 많지만 중증 질환에 사용되는 약품일수록 브랜드 제품을 선호하는 경향이 제네릭 제품 관련 인식 조사에서 보고 되었다.⁹ 이와 같은 전문가 및 환자들의 부정적 인식을 개선하고 올바른 정보를 제공하기 위해서 본 연구에 포함된 연구와 같이 제네릭과 브랜드 제품의 임상 결과를 직접 비교하는 연구가 활발히 이루어져야 할 필요가 있다.

감사의 말씀

본 연구는 영남대학교 연구비 지원(과제번호: 216A380090)을 받았기에 감사 드립니다.

참고문헌

1. OECD. Pharmaceutical spending 2017. Available from <https://data.oecd.org/healthres/pharmaceutical-spending.htm>. Accessed March 2, 2017.
2. Simoens, S. Sustaining generic medicines markets in europe. Research Centre for Pharmaceutical Care and Pharmaco-economics 2006.
3. Generic Pharmaceutical Association. The 2015 generic drug savings in the U.S. Report 2015 seventh annual edition: 2015.
4. Canadian generic pharmaceutical association. The value of generic prescription medicines. 2016. Available from <http://canadiangenerics.ca/resources/reports-submissions/> Accessed April 3, 2017.
5. FDA. Facts about generic drugs. 2016. Available from <http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/UnderstandingGenericDrugs/ucm167991.htm>. Accessed October 27, 2016.
6. Ministry of food and drug safety. Guideline for bioequivalence studies of generic products. 2016. Available from <http://www.mfds.go.kr/index.do?mid=1161&seq=11145&cmd=v>. Accessed September 18, 2016.
7. FDA. Review of therapeutic equivalence generic bupropion xl 300 mg and wellbutrin xl 300 mg 2013. Available from <https://www.fda.gov/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cder/ucm153270.htm>. Accessed March 30, 2017.
8. FDA. Methylphenidate hydrochloride extended release tablets (generic concerta) made by mallinckrodt and kudco 2016. Available from <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm422568.htm>. Accessed March 30, 2017.
9. Dunne, S. S. and Dunne, C. P. What do people really think of generic medicines? A systematic review and critical appraisal of literature on stakeholder perceptions of generic drugs. *BMC Med* 2015;13:173.
10. Wilner, A. N. Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: Results of a survey. *Epilepsy & behavior : E&B* 2004;5:995-8
11. Chong, C. P., Hassali, M. A., Bahari, M. B. and Shafie, A. A. Exploring community pharmacists' views on generic medicines: A nationwide study from malaysia. *Int Journal Clin phar* 2011;33:124-31.
12. HIRA. Disease statistics by korea informative classification of disease (2017) Available from <http://opendata.hira.or.kr/op/opc/olap4thDsInfo.do>. Accessed March 3, 2017.
13. Pharmscore. Hyperlipidemia medicine markets are close to 100billion won. Available from <http://www.pharmscore.com/news/articleView.html?idxno=607>. Accessed April 1, 2017.
14. Kesselheim, A. S., Misono, A. S., Lee, J. L., Stedman, M. R., Brookhart, M. A., Choudhry, N. K., *et al*. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2514-26.
15. Higgins, J. P., Altman, D. G., Gotzsche, P. C., Juni, P., Moher, D., Oxman, A. D., *et al*. The cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928.
16. Sterne, J. A., Hernan, M. A., Reeves, B. C., Savovic, J., Berkman, N. D., Viswanathan, M., *et al*. Robins-i: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919
17. Assawawitoontip, S. and Wiwanitkit, V. A randomized crossover study to evaluate ldl-cholesterol lowering effect of a generic product of simvastatin (unison company) compared to simvastatin (zocor™) in hypercholesterolemic subjects. *J Med Associ Thailand* 2002;85:S118-4.
18. Solangi, N. A., Ahmed, S. P. and Soomro, K. Cholesterol, triglycerides and ldl lowering effects of generic products of simvastatin and hdl effect as compared to original brand of simvastatin in hypercholesterolemic subjects - a randomized study. *Medical Channel* 2012;18:41-4
19. Wiwanitkit, V., Wangsaturaka, D. and Tangphao, O. Ldl-cholesterol lowering effect of a generic product of simvastatin compared to simvastatin (zocor™) in thai hypercholesterolemic subjects - a randomized crossover study, the first report from thailand. *BMC Clinical Pharmacology*. 2002;2.
20. Boh, M., Opolski, G., Poredos, P., Ceska, R. and Jezovnik, M. Therapeutic equivalence of the generic and the reference atorvastatin in patients with increased coronary risk. *International angiology : a journal of the International Union of Angiology* 2011;30:366-4
21. Kim, S. H., Park, K., Hong, S. J., Cho, Y. S., Sung, J. D., Moon, G. W., *et al*. Efficacy and tolerability of a generic and a branded formulation of atorvastatin 20 mg/d in hypercholesterolemic korean adults at high risk for cardiovascular disease: A multicenter, prospective, randomized, double-blind, double-dummy clinical trial. *Clinical Therapeutics* 2010;32:1896-905.
22. Kim, S. H., Seo, M. K., Yoon, M. H., Choi, D. H., Hong, T. J. and Kim, H. S. Assessment of the efficacy and tolerability of 2 formulations of atorvastatin in korean adults with hypercholesterolemia: A multicenter, prospective, open-label, randomized trial. *Clinical Therapeutics* 2013;35:77-86.
23. Jackevicius, C. A., Tu, J. V., Krumholz, H. M., Austin, P. C., Ross, J. S., Stukel, T. A., *et al*. Comparative effectiveness of generic atorvastatin and lipitor in patients hospitalized with an acute coronary syndrome. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003350.
24. Gagne, J. J., Choudhry, N. K., Kesselheim, A. S., Polinski, J. M., Hutchins, D., Matlin, O. S., *et al*. Comparative effectiveness of generic and brand-name statins on patient outcomes: A cohort study. *Ann Intern Med* 2014;161:400-407.
25. O'Brien, E. C., McCoy, L. A., Thomas, L., Peterson, E. D. and Wang, T. Y. Patient adherence to generic versus brand statin therapy after acute myocardial infarction: Insights from the can rapid stratification of unstable angina patients suppress adverse outcomes with early implementation of the american college of cardiology/american heart association guidelines registry. *American Heart Journal* 2015;170:55-61.
26. Colombo, G. L., Agabiti-Rosei, E., Margonato, A., Mencacci, C., Montecucco, C. M. and Trevisan, R. Off-patent generic medicines vs. Off-patent brand medicines for six reference drugs: A retrospective claims data study from five local healthcare units in the lombardy region of italy. *PLoS One* 2013;8:e82990.
27. Mano, Y., Fukushima, S., Kuroda, H., Ohshima, H., Kato, Y., Ohuchi, K., *et al*. Adherence to changing from brand-name to generic atorvastatin in newly treated patients: A retrospective cohort study using health insurance claims. *J Pharm Health Care Sci* 2015;1:12.
28. Cameron, A., Mantel-Teeuwisse, A. K., Leufkens, H. G. and Laing, R. O. Switching from originator brand medicines to generic equivalents in selected developing countries: How much could be saved? *Value in Health* 2012;15:664-73.
29. Kwon, H. Y. and Yang, B. M. Do generics really create savings on drug expenditures? *Korean J Health EconPol* 2011;17:23-42.
30. Kwon, H. Y. and Godman, B. Do newly marketed generic medicines expand markets using descriptive time series analysis and mixed logit models? Korea as an exemplar and its implications. *BMC Health Serv Res* 2016;16:130.
31. Kim, D. S., Bae, S. J. and Jang, S. M. Lessons from generic promotion policies in other countries. *Health Policy and Management* 2013;23:210-23.
32. Duncan, D. Generic prescribing and substitution: The big issues. *Brit J com nursing* 2010;15:248-9.