미국의 의약품 약효동등성 관리

서울대학교 의과대학 약리학교실, 서울대학교병원 임상약리실

배균섭, 장인진, 신상구

= Abstract =

Regulation and Management of Generic Drugs to Assure Therapeutic Equivalence in the United States

Kyun-Seop Bae, In-Jin Jang, Sang-Goo Shin

*Department of Pharmacology, Seoul National University College of Medicine
Clinical Pharmacology Unit, Seoul National University Hospital*

Since Jul 1st 2000, generic substitution has been allowed in Korea with the beginning of 'separation of drug dispensing from prescription'. The management and regulation of generic drugs in order to assure the therapeutic equivalence to the brand-name drug is very important in terms of patient safety. In the United States, there is a hierarchy of regulations and many guidances for this purpose. The 'Federal Drug, Food and Cosmetic Act' and 'Food and Drug Administration Modernization Act(1997)' is in the highest position on the regulation of drugs. Sections 21CFR314 and 21CFR320 of 'Code of Federal Regulation Title 21 Food and Drugs' are quite concrete regarding 'New Drug Application/Abbreviated New Drug Application' and 'Bioequivalence'. The guidelines and guidances issued by the FDA CDER are the easiest to understand. Each state has its own regulations for generic substitution and the US FDA has standard operating procedures (SOP), called 'Manual of Policies and Procedures (MAPP)' for the management of drugs. The US FDA requires that a generic drug have the same standard quality as the brand-name drug. Generic drugs should meet the 'Good Manufacturing Practice' standards and show therapeutic equivalence to the 'reference listed drug (brand-name drug)'. A bioequivalence study should be conducted like an ordinary clinical trial, after the approval of IRB. FDA also inspects the bioequivalence study site and manufacturing facilities. After the approval, the applicant of generic drug should report on quality and safety periodically. If this were unmet, FDA would cancel the approval. Therapeutic equivalence is usually proven by bioequivalence, with some exceptions. FDA has clear and strict guidances for the exemption of in vivo bioequivalence study. FDA is trying to be both concrete and flexible for many kinds of drug action modes.

KEY WORDS : Therapeutic Equivalence · Regulation · US FDA · Generic Drug · ANDA.

교신저자 : 신상구

소 속 : 서울대학교의과대학 약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리실

주 소 : 서울시 종로구 연건동 28 ☎ 110-799

전 화 : 02) 760-1910 FAX : 02) 742-9252 E-mail : capmed01@snu.ac.kr

서 론

의약품의 약효동등성(therapeutic equivalence) 관리는 우리나라에서도 대체조제가 법적으로 허용된 현시점에서 국민 건강에 매우 중요한 의미를 가진다. (영어의 'therapeutic equivalence'를 '치료적 동등성' 혹은 '치료동등성'으로 번역하기도 한다.) 약효가 동등하지 않은 제품으로 대체조제하면 치료 실패나, 독성 발현, 심지어는 사망을 초래하는 등 심각한 의료 문제를 야기할 수 있기 때문에 약효동등성에 대해서는 엄격한 관리가 필요하다. 이에 의약품의 약효동등성에 관하여 현재 가장 앞서 있는 미국은 어떻게 이를 관리하고 있는지 살펴봄으로써 우리나라의 복제 의약품의 약효동등성 관리에 도움이 되고자 한다.

현재 시판중인 제품에는 동일 유효성분, 동일 함량, 동일 제형이라도 여러 회사의 제품이 존재하는 것들이 있다. 어떤 회사 제품은 원개발사 의약품(innovator drug, brand-name drug)으로서 소위 '오리지날 약(original drug)'이라 불리며 가격이 높은 반면, 어떤 회사 제품은 복제 의약품(generic drugs), 혹은 '카피 약(copy drugs)'이라 해서 저렴한 가격에 유통되고 있다. 새로운 물질(new chemical entity)이 신약으로 허가받기 위해서는 10여 년의 긴 연구기간과 수 천억원의 막대한 비용이 소요되므로, 정부는 원개발사에게 특허를 주어 일정기간의 독점적 생산, 판매 권한을 준다. 이후 독점 판매시기가 끝나면 타 제약회사들이 동일 유효성분, 동일 함량, 동일 제형, 동일 투여경로의 제품을 생산하여 판매할 수 있는데, 이들 약품을 복제 의약품(generic drugs)이라 부른다. 따라서, 의료비용이 주 관심사인 정부나 보험회사의 입장에서 동등한 '효용'이면서 비용이 저렴한 복제 의약품(generic drugs)의 사용을 권장하고 있다. 이것은 의료비의 상승이 주요한 사회적 문제인 미국이 더욱 그렇지만, 미국은 이러한 복제 의약품에 대해 비교적 엄격히 관리한다고 할 수 있다.

우리나라 '대체조제'의 의미는 미국의 'generic substitution'과 의미가 다르다. 미국의 'generic substitution'은 의사가 원개발사 제품(innovator drug)

을 처방하는 경우 약사가 비용이 더 저렴한 복제 의약품(generic drug)으로 조제하는 것을 의미한다. 미국에서는 복제 의약품(generic drug)의 경우에 성분명(generic name)이 그대로 상품명(trade name)인 경우가 많아(예를 들어, 성분명이 ibuprofen인 많은 복제 의약품의 제품명이 그대로 ibuprofen이다.) 의사가 성분명(generic name)으로 처방하는 경우 약사는 같은 제품명의 많은 복제 의약품(generic drugs)중의 하나로 조제하면 된다. 이 경우는 엄밀한 의미에서 대체조제(generic substitution)라 할 수 없다. 반면, 우리나라에서의 '대체조제'란 복제 의약품간의 대체조제나, 의사의 복제 의약품 제품명 처방에 대하여 약사가 원개발사 의약품으로 변경하는 것을 포함한다.

우리나라 약사법(개정 1999년3월31일) 23조 1항에서는 '藥師 또는 韓藥師는 그 處方箋을 발행한 醫師 · 齒科醫師 · 韓醫師 또는 獸醫師의 同意없이 處方を 變更하거나 修正하여 調劑할 수 없다.(개정 1994년1월7일)'라고 명시하고 있는데, 보건복지부령인 약사법 시행규칙(2000. 6. 16공표) 13조의 4에서 환자의 동의만으로 대체조제를 허용함으로써 '대체조제는 처방변경이나 수정에 해당하지 않는다'는 것을 간접적으로 의미하고 있다. 또한 동 시행규칙에서는 식품의약품안전청이 고시한 '약효동등성시험 관리지침'에 따라 약효동등성이 인정된 제품에 한하여 대체조제가 가능하도록 하고 있다. 약사법, 약사법 시행규칙, 약효동등성시험 관리지침 어디에도 대체조제 자체에 대한 정의는 없지만, 이 세 가지를 종합해서 판단하면 '대체조제는 변경조제나 수정조제에 해당하지 않으며, 주성분, 함량 및 제형이 동일하면서 약효동등성이 입증된 다른 제품으로 조제하는 것'을 의미한다고 할 수 있다.

논문으로 발표된 조사들에 의하면 미국의 어느 주에서는 1979년에는 전체 처방의 6.7%에서 대체조제(generic substitution)가 있었는데, 1987년에는 14.2%, 1997년에는 30%까지 증가하였다^{1,2)}. 이러한 경향은 의사의 사전동의하에서만 대체조제가 이루어짐에도 불구하고 HMO(Health Maintenance Orga-

nization)의 출현등 의료환경의 변화가 주요인이었다고 분석된다. 그런데, 미국에서도 의약품허가 관리제도 시행초기부터 대체조제가 허용된 것은 아니었다. 대체조제는 비교적 최근의 일이며, 대체조제가 허용되기 이전에는 오히려 대체조제금지법(antissubstitution law)이 있었는데, 이것은 아이러니컬하게도 미국 약사회에서 먼저 요청한 것이었다. 그 이유는 (1) 비도덕적인 제조자들의 위험한 모조약(counterfeit drug) 제조판매를 방지하고, (2) 시민들을 모조약으로부터 보호하며, (3) 그런 모조약이 존재한다는 것에 대한 정부, 시민 및 전문가 단체의 분노를 가라앉히기 위해서였다. 이런 복제 의약품에 대한 문제(biological inequivalence) 제기로 인하여 제약기술이 전반적으로 향상되었다. 세월이 흘러 현재는, 복제 의약품(generic drugs)의 생물학적 비동등성 문제로 인한 위험은 감소한 반면, 의료비용이 많이 치솟게 되어 이것이 더 큰 사회적 문제가 되었다. 의료비용을 절감하는 방법으로 의사, 약사의 서비스 비용을 낮추는 것보다, 약품과 같이 눈에 보이는 물질의 가격을 낮추는 것이 더 쉬웠다. 이러한 주위 여건은 대체조제금지법의 서서한 폐기를 유도하여, 1972년 Kentucky주를 시작으로 1978년까지 10개 주를 제외한 모든 주에서 대체조제금지법을 폐기하였다³⁾.

미국의 신약허가 과정은 크게 NDA(New Drug Application)와 ANDA(Abbreviated New Drug Application)로 나눌 수 있다. NDA란 새로운 신약으로서 안전성(safety), 유효성(effectiveness), 품질(quality) 자료를 모두 제출하여 허가받는 과정이고, ANDA란 특허가 만료된 기존의 제품(기준제제, Reference Listed Drug)과 동일 유효성분, 동일 함량, 동일 제형의 제품에 대한 생산, 판매 허가를 받는 것이다. 따라서, ANDA에서는 안전성, 유효성에 대한 자료의 제출을 면제받는 대신 기준제제와의 생물학적동등성(bioequivalence) 또는 약효동등성(therapeutic equivalence)을 입증하고, 품질(Quality)이 일정 수준의 제조관리기준(Good Manufacturing Practice, GMP)에 부합함을 보여 허가받는 과정을 의미한다. 이 과정에서 원개발사 의약품과의 약효동등

성 비교 결과를 나타내는 약효동등성 평가코드(Therapeutic Equivalence Evaluation Code, TEE Code)를 부여받으며, 이 정보는 매년 미국 FDA CDER(Center for Drug Evaluation and Research)에서 발간하는 'Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations' (일명 Orange book)에 수록되어 있다. 원개발사의 약품(innovator drugs)은 안전성, 유효성, 품질의 3가지 측면을 모두 만족해야 신약으로 인정받지만, 복제 의약품(generic drug)은 품질(quality)과 약효동등성(therapeutic equivalence)만 입증하기 때문에 개발에 드는 비용과 시간이 절약되어 낮은 가격에 판매될 수 있는 것이다.

미국에서 신약허가규정의 변천을 간략히 살펴보면 다음과 같다. 1906년 미국에서는 최초로 약품의 함량과 순도에 대한 표준을 지키도록 하는 Food and Drug Act가 시행되었다. 이때 미국 식품의약품안전청(FDA)은 제품 설명서(label)에 잘못이 있는 것을 가려내는 것이 주된 일이었다. 1937년 Elixir Sulfanilamide로 107명이 사망하는 사건이 발생하였는데, 이 사건에 대하여 FDA는 고작 solution을 elixir로 잘못 표기한 것에 대해서만 제재를 가할 수 있었다. 이것을 계기로 기존의 법률을 대폭 개정한 Federal Food, Drug and Cosmetic Act가 1938년 제정되었고, 이 법에서는 제조사가 시판전에 안전성(safety)을 입증하도록 하였다. 서유럽에서 thalidomide 사건으로 수 천 명의 기형아가 발생하자 이를 계기로 미국에서는 의약품에 대한 규정을 강화하였는데 이것이 1962년 Kefauver-Harris Drug Amendment이다. 이 법에 의해 처음으로 모든 의약품은 안전성(safety) 뿐 아니라 유효성(effectiveness)을 함께 입증하여야 했다. 이 법은 이상반응보고(adverse reaction report)와 임상시험 대상자에 대한 동의(informed consent)를 의무화하였으며, 1938년부터 1962년 사이에 안전성 입증만으로 시판허가 받은 많은 약들의 유효성도 입증하도록 하였다⁴⁾. 그러나, 미국 FDA가 이 모든 약에 대해 유효성을 심사하기에는 너무나 부담이 컸으므로, National Academy of Science

(NAS)/National Research Council(NRC)이 이런 심사업무를 협조하였다. 여기서 DESI(Drug Efficacy Study Implementation)라는 용어가 나왔으며, 약 15,000개의 제품이 1966년부터 1969년 사이에 NAS/NRC 전문가 패널에 의해 심사되어 약 12%만이 당시 설명서(label)에 대하여 유효판정을 받았다. 유효판정을 받지 못한 약품들은 자료를 제출하여 소명할 기회를 주었다. 하지만 아직도 몇몇 DESI 의약품이 존재하며 그것들은 다음과 같다³⁾.

1. 아직 유효성 자료를 제출하지 못했지만 소명기회를 가진 것 : Librax®, Donnatal®
2. 유효성 확증을 위한 임상시험이 끝나지 않은 경우 : nitroglycerin transdermal patch
3. 의약품으로 허가된 적은 없으나 효과가 있는 것으로 추정되는 경우 : Naldecon®

1984년 미국은 복제 의약품 허가 과정에 있어서 과거의 임상자료를 요구하던 제도를 획기적으로 간소화하는 방안을 마련, 즉 Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act를 만들었고 그에 의해 ANDA에 필요한 비용과 시간을 줄여주었으며, 1992년 Generic Drug Enforcement Act에 의해 ANDA과정에 대해 원개발사가 특허나 독점판매권 관련 소송으로 복제 의약품 허가를 방해하지 못하도록 법적보호장치를 마련하였다. 또한, 1992년 Prescription Drug User Fee Act는 심사비용의 상당부분을 허가신청자로부터 제공받음으로서 700명 이상의 신규 직원을 고용하여 NDA 심사기간을 단축하였다.

1997년 FDA Modernization Act로 accelerated approval이나 fast-track policy를 명문화 하였다⁴⁾.

1999년 FDA는 'From Test Tube to Patient : Improving Health Through Human Drugs' 라는 일반인을 위한 특별 보고서(Special Report)를 발간하였는데, 여기에서 미국 FDA는 복제 의약품(generic drug)의 관리에 대하여도 설명하고 있다⁵⁾.

본 론

미국 연방 정부의 Department of Health and Human Services(DHHS) 산하에 Food and Drug Administration(FDA)의 Center for Drug Evaluation and Research(CDER)에서 연방 정부 차원의 의약품 관리를 맡고 있다. 복제의약품에 대해서는 CDER내의 Office of Generic Drugs(OGD) 부서에서 담당하고 있다.

미국의 의약품 관련 규정을 살펴보면 Table 1과 같다([http : //www.access.gpo.gov](http://www.access.gpo.gov)). 미국에는 연방법(federal regulation)이 있고, 각 주마다 독자적인 법률을 가지고 있다. 의약품에 관한 가장 상위법은 Federal Food, Drug, and Cosmetic Act와 FDA Modernization Act이며, 이것의 하위 규정으로서 Code of Federal Regulation(CFR) Title 21 Food and Drugs이 있다. 규정으로서 가장 하위는 CDER에서 정한 각종 guideline(지침, 공고)과 guidance(권고)가 있다. 각 주별로도 의약품 관리 및 대체조제 대한 법이 있다. 대체조제 및 약효동등성에 대한 규정은 주마다 다르지만 대체적으로 비슷하다. 이외에

Table 1. 미국의 의약품 관련 규정 체계

1. Federal Food, Drug and Cosmetic Act
2. Food and Drug Administration Modernization Act (FDAMA)
3. Code of Federal Regulation Title 21 Food and Drugs (21CFR)
 - a. Regulatory Guideline/Guidance for Industry by FDA CDER
 - b. Manual of the Policies and Procedures (MAPP) by FDA CDER
4. Law of Each State on the Drug and Generic Substitution

Table 2. US FDA CDER 복제 의약품 관련 규정 : Biopharmaceutics

Biopharmaceutics

-
1. Bioanalytical Method Validation (5/2001)
 2. Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products General Considerations (10/2000)
 3. Cholestyramine Powder in Vitro Bioequivalence (Intermin Guidance)
 4. Clozapine Tablets in Vivo Bioequivalence and in Vitro Dissolution Testing (11/15/1996)
 5. Corticosteroids, Dermatologic (topical) In Vivo (6/2/1995)
 6. Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms (8/1997)
 7. Extended Release Oral Dosage Forms : Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations (9/1997)
 8. Metaproterenol Sulfate and Albuterol Metered Dose Inhalers In Vitro (6/27/1989)
 9. Phenytoin/Phenyntion Sodium (capsules, tablets, suspension) In Vivo Bioequivalence and In Vitro Dissolution Testing (3/4/1994)
 10. Potassium Chloride (slow-release tablets and capsules) In Vivo Bioequivalence and In Vitro Dissolution Testing (6/6/1994)
 11. Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence (2/2001)
 12. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System (8/2000)
-

Biopharmaceutics (Draft)

-
13. Bioavailability and Bioequivalence Studies for Nasal Aerosols and Nasal Sprays for Local Action (Issued 6/1999)-Statistical Information for In Vitro Bioequivalence Data (8/1999)
 14. Conjugated Estrogens, USP-LC-MS Method for Both Qualitative Chemical Characterization and Documentation of Qualitative Pharmaceutical Equivalence (3/6/2000)
 15. Food-Effect Bioavailability and Bioequivalence Studies (10/1997)
 16. In Vivo Bioequivalence Studies Based on Population and Individual Bioequivalence Studies (12/10/1997)-Bioequivalence Studies Data and Detailed Statistical Methodology (3/2/1998)
 17. Topical Dermatological Drug Product NDAs and ANDAs-In Vivo Bioavailability, Bioequivalence, In Vitro Release and Associated Studies (6/18/1998)
-

Generics

-
18. Alternate Source of the Active Pharmaceutical Ingredient in Pending ANDAs (Posted 12/12/2000)
 19. ANDA's : Impurities in Drug Substances (11/1999)
 20. Court Decisions, ANDA Approvals, and 180-Day Exclusivity Under the Hatch-Waxman Amendments to the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (3/27/2000)
-

21. Letter announcing that the OGD will now accept the ICH long-term storage conditions as well as the stability studies conducted in the past. (3/2/1998)
 22. Letter describing efforts by the CDER and the ORA to clarify the responsibilities of CDER chemistry review scientists and ORA field investigators in the new and abbreviated drug approval process in order to reduce duplication or redundancy in the process (Posted 3/2/1998)
 23. Letter on incomplete Abbreviated Applications, Convictions Under GDEA, Multiple Supplements, Annual Reports for Bulk Antibiotics, Batch Size for Transdermal Drugs, Bioequivalence Protocols, Research, Deviations from OGD Policy (Posted 3/2/1998)
 24. Letter on the Provision of new information pertaining to new bioequivalence guidelines and refuse-to-file letters (Posted 3/2/1998)
 25. Letter on the provision of new procedures and policies affecting the generic drug review process (Posted 3/2/1998)
 26. Letter on the request for cooperation of regulated industry to improve the efficiency and effectiveness of the generic drug review process, by assuring the completeness and accuracy of required information and data submissions (Posted 3/2/1998)
 27. Letter on the response to 12/20/1984 letter from the Pharmaceutical Manufacturers Association about the Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act (Posted 3/2/1998)
 28. Letter to all ANDA and AADA applicants about the Generic Drug Enforcement Act of 1992 (GDEA), and the Office of Generic Drugs intention to refuse-to-file incomplete submissions as required by the new law (Posted 3/2/1998)
 29. Letter to regulated industry notifying interested parties about important detailed information regarding labeling, scale-up, packaging, minor/major amendment criteria and bioequivalence requirements (Posted 3/2/1998)
 30. Major, Minor, FAX, and Telephone Amendments to Original Abbreviated New Drug Applications Revised (5/2000)
 31. Organization of an ANDA (2/1999)
 32. Revising ANDA Labeling Following Revision of the RLD Labeling (4/26/2000)
 33. Skin Irritation and Sensitization Testing of Generic Transdermal Drug Products (12/1999)
 34. Variations in Drug Products that May Be Included in a Single ANDA (12/1998)
-

Generics (Draft)

-
35. ANDAs : Blend Uniformity Analysis (8/1999)
 36. ANDAs : Impurities in Drug Products (12/1998)
 37. Content and Format of an Abbreviated New Drug Application (ANDA) : Positron Emission Tomography (PET) Drug Products With specific information for ANDAs for Fludeoxyglucose F18 Injection (4/1997)
-

Table 3. 약효동등성 평가 코드(Therapeutic Equivalence Evaluation Code)

• **A codes**

Drug Products considered to be therapeutically equivalent to other pharmaceutically equivalent

AA Products in conventional dosage forms not presenting bioequivalence problems

AB Products meeting bioequivalence requirements

AN Solutions and powders for aerosolization

AO Injectable oil solutions

AP Injectable aqueous solutions

AT Topical Products

• **B Codes**

Drug products that the FDA does not consider to be therapeutically equivalent to other pharmaceutically equivalent products

BC Extended-release tablets, extended release capsules, and extended release injectables

BD Active ingredients and dosage forms with documented bioequivalence problems

BE Delayed-release oral dosage forms

BN Products in aerosol-nebulizer drug delivery systems

BP Active ingredients and dosage forms with potential bioequivalence problems

BR Suppositories or enemas for systemic use

BS Products having drug standard deficiencies

BT Topical Products with bioequivalence issues

BX Insufficient data

도 표준업무지침서(Standard Operating Procedure, SOP)에 해당하는 FDA CDER의 Manual of Policies and Procedures(MAPP)가 있다.

Food, Drug and Cosmetic Act 중 신약에 대해서는 Section 505에 기술되어 있다. 505(b)에서는 NDA에 대하여, 505(j)에는 ANDA에 대하여 포괄적으로 규정하고 있다. 이보다 상세하게는 21CFR에 담겨있는데 21CFR part 314 (21CFR14)에서 NDA에 대하여 규정하고 있으며, 그 중 21CFR314.94가 ANDA의 내용과 형식(content and format)을 규정하고 있다. 21CFR320에서는 생물학적동등성에 대하여 규정하고 있다. FDA CDER에서는 이들 규정들을 바탕으로 보다 상세하고 이해하기 쉽게 guideline과 guidance들을 가지고 있다. 이들 중 복제의약품과 관련된 것만 나열하면 Table 2와 같다.

약효동등성에 대하여 가장 포괄적으로 다루고, 실제 허가받은 약품들의 약효동등성 코드를 담고 있는 것은 FDA CDER에서 매년 발간하는 ‘Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations’이다. USP Drug Information Vol 3도 같은 내용을 담고 있다. 여기에서 약효동등성(Therapeutic Equivalent)은 다음의 조건을 모두 만족할 때이다⁵⁾.

- 1) 안전성, 유효성이 입증된 것 (safe and effective)
 - 2) 제제학적으로 동등할 것 (pharmaceutical equivalent)
- 약효성분이 동일 함량 들어 있으며, 제형 및 투여 경로가 동일할 것

Table 4. 미국 처방약(Rx), OTC 분포

미국분류		OTC	(%)	Rx	(%)	합계	생산중단
단일	정제/캡셀제	107	2.2	4,724	97.8	4,831	3,026
	주사제	-	-	2,441	100.0	2,441	1,443
	기타	154	8.3	1,700	91.7	1,854	741
소계		261	2.9	8,865	97.1	9,126	5,210
복합	정제/캡셀제	25	3.5	686	96.5	711	403
	주사제	-	-	432	100.0	432	153
	기타	23	7.2	298	92.8	321	138
소계		48	3.3	1,416	96.7	1,464	694
총계		309	2.9	10,281	97.1	10,590	5,904

Orange book database포함 총 제품수 16,494. (2000년 10월 10일 기준)

Table 5. 미국 처방약(Rx)에서 약효동등성 코드의 분포

미국 TE 코드	Rx 모든 제형의 품목			Rx 내용고형제 품목		
	단일제	복합제	전체	단일제	복합제	전체
AA	633	217	850	393	160	553
AB	3,505	357	3,862	3,176	338	3,514
AN	75	0	75	0	0	0
AO	37	2	39	0	0	0
AP	1,624	181	1,805	0	0	0
AT	437	130	567	5	0	5
소계	6,311	887	7,198	3,574	498	4,072
BC	52	1	53	46	1	47
BD	10	0	10	10	0	10
BN	7	0	7	0	0	0
BP	131	24	155	107	24	131
BR	5	2	7	0	0	0
BS	7	0	7	0	0	0
BT	2	0	2	0	0	0
BX	75	9	84	33	4	37
소계	289	36	325	196	29	225
표시없음*	2,265	493	2,758	954	160	1,114
총계	8,865	1,416	10,281	4,724	687	5,411

*표시가 없는 경우는 대부분은 기준제제(Reference Listed Drug)이나 아닌 경우도 있음
Orange book database포함 총 제품수 16,494. (2000년 10월 10일 기준)

- Strength, quality, purity, identity가 규정에 맞을 것
- 3) 생물학적으로 동등할 것 (bioequivalent)
 - 생물학적동등성에 잠재적 문제를 일으킬 만한 성분을 함유하고 있지 않으면서 in vitro 조건을 만족하거나
 - 생물학적동등성에 잠재적 문제를 일으킬 만한 경우, 생물학적동등성 기준을 만족할 것
- 4) 적절히 라벨링(제품 설명)이 되어 있을 것
- 5) CGMP(Current Good Manufacturing Practice)를 만족할 것

미국 FDA는 제조회사가 제출한 자료를 근거로 약효동등성 평가코드(Table 3)를 부여하고 이에 따라 대체조제 여부에 참고가 되도록 하고 있다. 약효동등성 평가코드(Therapeutic Equivalence Evaluation Code, TEE Code)는 크게 두 종류가 있는데 하나는 A로 시작하는 것이고, 다른 하나는 B로 시작하는 것이다. A로 시작하는 것은 약효동등성이 인정된다는 것을 의미하고, B로 시작하는 것은 그렇지 않다는 것을 의미한다.

Table 4에는 Orange Book에 수록된 의약품을 처방약(Rx)과 비처방약(OTC)으로 구분하여 각 제형에 해당하는 제품들의 빈도를 나타내었다. Table 5를 보면 A class 코드를 받은 내용고형제(정제, 캡슐제) 처방약(Rx)의 88% 정도가 생물학적동등성을 의미하는 AB코드를 부여받은 것을 알 수 있다.

각 주에서는 Orange Book의 이런 정보를 참고로 하여 각 주의 특성에 맞도록 세부 규정을 가지고 있다. 어떤 경우에는 반드시 A에 있는 것만 대체조제를 허용하고(Kentucky 주), Orange Book에 없는 약물(DESİ drug)간에도 대체조제를 허용하는 경우도 있다(Ohio 주). 또한, 주법률에 반하여 보험회사 등이 의무적으로 대체조제를 하도록 강요하는 것은 불법으로 규정하고 있다. Arkansas 주에는 가격이 더 낮은 제품으로만 대체조제할 수 있도록 되어 있다. 대부분 대체조제 전에 처방자(prescriber, 주로 의사)와

환자의 동의를 받아야 한다. 어떤 주에서나 의사가 'dispense as written'과 같은 내용이 처방전에 있는 경우 대체조제를 허용하지 않는다.

미국의 의약품을 관리하는 US FDA CDER의 조직도는 Fig. 1과 같다(<http://www.fda.gov/cder/cderorg/cder.pdf>). FDA CDER는 신약허가신청(NDA)을 Table 6과 같이 7가지로 분류하여 검토한다⁶⁾.

1번의 경우는 새로운 분자구조식을 가진 경우이고, 2번은 염(salt)만 변경한 경우, 3번은 제형만 변경한 경우, 4번은 복합제, 5번은 복제 의약품, 6번은 새로운 적응증, 7번은 NDA 제도하에서 허가받지 않았지만 시판중인 약물(예를 들어 DESİ)을 의미한다.

복제 의약품은 6번의 경우에 해당하며 이때 OGD(Office of Generic Drug)에서 Fig. 2와 같은 검토 과정을 거친다⁶⁾.

복제 의약품을 제조회가를 받으려는 회사(개인)은 'Organization of ANDA' guideline에 따라 제출자료를 준비해야 하며, FDA CDER OGD(Office of Generic Drug)는 자료의 완전성을 검토한 후 불완전하다고 판단되면 접수를 거부할 수 있다(refusal to file). 접수 후 생물학적동등성(bioequivalence) 검토, 화학/미생물 검토(chemistry/microbiology review), 제품 설명서 검토(labeling review)를 시행한다.

생물학적동등성 검토에서는 다음과 같은 경우로 구분한다⁶⁾.

1. 경구용액제, 주사제, 점안액과 같이 생물학적동등성 시험 없이 생물학적동등성이 인정되는 경우
2. 생체를 이용한 생물학적동등성 시험결과를 반영할 수 있다고 입증된 비교용출시험 결과를 통하여 동등성을 입증한 경우
3. 일반적인 건강자원을 이용한 생물학적동등성 시험
4. 흡수가 되지 않는 제품으로서 다른 대리표지자(surrogate marker)를 이용하여 동등성을 입증하는 경우

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION

CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH

Prepared by the Division of Management Programs, OHRMS, OMS - 12-13-00

Table 6. FDA CDER Classification of NDA

1. New Molecular Entity
2. New Salt of Previously Approved Drug (not a new molecular entity)
3. New Formulation of Previously Approved Drug (not a new salt OR a new molecular entity)
4. New Combination of Two or More Drugs
5. Already Marketed Drug Product Duplication (i.e., new manufacturer)
6. New Indication (claim) for Already Marketed Drug (includes switch in marketing status from prescription to OTC)
7. Already Marketed Drug Product-No Previously Approved NDA

생물학적동등성 시험은 약효동등성(therapeutic equivalence)을 입증하는 가장 보편적인 방법이지만, 대리표지자를 이용한 시험으로 약효동등성을 입증하면 대체제제가 가능하도록 하고 있다.

화학/미생물 검토에서는 제품이 통제된 환경에서 적절히 생산되는지 확인하기 위하여, 제조공정, 원료 명세 및 관리, 살균 과정과 적절성, 용기 및 포장 시스템, 안정성(stability) 등을 검토한다.

또한, 이를 위해 제조공장 방문 실사를 요청한다.

제품 설명서 검토에서는 제품명, 특허번호, 제조회사 등을 제외한 의약학적 설명의 내용이 기준제제(Reference Listed Drug)와 동일할지 검토한다. 특허관련 문제가 있는 경우도 검토하고 해결한다. 또한 제품명이 기존의 다른 제품과 혼동을 줄 우려가 있는지 검토하여 이를 예방하도록 한다.

위의 모든 검토과정을 성공적으로 통과하게 되면 복제 의약품의 허가를 받을 수 있다.

미국 FDA ANDA의 요구사항 및 조건들을 정리하면,

1. 복제의약품은 이에 대응하는 FDA가 허가한 원 개발사 의약품(brand-name drug, innovator drug)이 있을 것. 즉, 안전성, 유효성을 입증하여 허가받은 약을 기준제제(Reference Listed Drug)로 하여 동일 유효성분, 동일함량, 동일제형, 동일 투여경로이어야 한다.

2. 복제 의약품이 원개발사 의약품과 생물학적으로 동등할 것.

3. 복제 의약품의 제품설명서는 기본적으로 원개발사 의약품의 제품설명서와 동일할 것.

4. 제조회사는 복제의약품의 화학적 성질, 제조 공정, 품질관리 방법 등을 충분히 문서화하고 각 단계에 대하여 FDA의 검토를 받을 것

5. 제조회사는 원재료 및 최종제품이 미국 약전(USP, US Pharmacopoeia)에 명시한 기준을 만족할 것.

6. 제조회사는 온도 습도 등의 극한 조건에서도 제품이 안정성(stability)을 유지함을 입증할 것. 일단 시장에 출시된 후에도 제조회사는 약품의 안정성을 모니터할 것. 제조회사는 포장용기가 복제 의약품과 화학적으로 반응하지 않음을 입증할 것. 무균제품인 경우 무균성을 입증하는 자료를 제출할 것.

7. 제조회사는 제조, 처리, 시험, 포장, 표기, 품질 관리에 사용되는 모든 시설에 대해 자세히 기술할 것. 현재의 GMP(good manufacturing practice)기준을 만족할 것. 또한 이에 대한 FDA의 실사(inspection)를 받을 것.

8. 동일 제조회사라도 제품별로 FDA 실사가 이루어지며, FDA는 제조회사가 지속적으로 동일한 품질의 제품을 생산할 수 있는지를 확인한다. 실례로 미국 FDA는 이번 2001년 2월 2일자로

Fig. 2. ANDA Review process

허가후 보고를 소홀히 한 125개의 복제약품에 대한 허가를 취소하였다⁷⁾.

따라서, Table 7에서 보듯이 원개발사 의약품과 복제 의약품 사이에는 품질의 차이가 없도록, 거의 모든 원개발사와 요구사항이 동일하다.

현재 미국의 생물학적동등성 시험 자체에 대한 전반적인 규정은 2000년 10월의 FDA CDER의 'Guidance for Industry : Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products General Considerations'이다. 이 규정은 주로 시험설계와 생물학적 동등성에 대한 면제, 서방정, 음식물에 대한 효과 등 여러 경우에서의 고려사항

들에 대한 것이고, 입원, 피험자 관리, 투약 등 진행 (conduct) 자체에 대한 것을 기술하고 있지 않다. 그 이유는 생물학적동등성 시험도 인간을 대상으로 하는 시험이므로 당연히 다른 임상시험과 동일하게 IRB를 통과하고 GCP에 따라 시행되므로 따로 피험자 관리와 같은 내용을 포함할 필요가 없는 것이다. 패취, 분무흡입제, 서방형제제, Cholestyramine과 같이 흡수가 안되는 제제 등 특수제제에 대해서는 모두 별도의 시험방법 및 자료처리 guidance를 가지고 있다. 생물학적동등성시험의 설계에 대한 참고용으로 USP 24/NF 19 (United States Pharmacopoeia 24/National Formulary 19)에는 수십 개 성분제제에 대한 시험계획서의 예시가 있으며, US FDA CDER의

Table 7. 원개발사 의약품과 복제 의약품의 FDA 요구항목 비교

요구 항목	원개발사 의약품 (Brand-Name Drug)	복제 의약품 (Generic Drugs)
안전성, 유효성을 입증한 원개발사 제품과 다른 제품을 원개발사가 생산하거나(Scale Up and Post-Approval Change, SUPAC), 복제 의약품의 경우 이에 대한 생물학적 동등성의 검토	√	√
시판전에 제조자의 GMP준수 여부	√	√
유효성분 및 비활성 성분에 대한 검토	√	√
유효성분 및 비활성 성분에 대한 검사 결과의 검토	√	√
제품에 대한 검사 결과의 검토	√	√
제품 설명서의 검토	√	√
주요한 제조과정의 변화나 제형변화시의 사전 승인	√	√
제조회사의 이상반응(adverse reaction) 보고의무	√	√
FDA의 제조시설에 대한 주기적 실사	√	√
FDA의 시판 승인 후 품질 모니터링	√	√

guidance 홈페이지에는 일부 비교적 최근에 시행된 약물의 생물학적동등성 시험계획서도 공개되어 있다.

모든 고형 경구제제(solid oral dosage form)는 생물학적동등성 시험의 대상이다. 경구고형제가 아닌 흡입분무제, 패취제제이라도 전신 흡수를 목적으로 한다면 생물학적동등성 시험을 실시할 수 있으며, 국소제형인 경우 생물학적동등성시험이 아니라도 대리표시자를 이용한 약효동등성시험을 가능하게 하고 있다. 경구용액제, 주사제, 점안액 등은 원천적으로 생물학적동등성 시험의 대상이 되지 않는다. 또한, 21CFR320.22(d)에서는 BA(bioavailability, 생체이용율) 또는 BE(bioequivalence, 생물학적동등성) 시험을 면제해주는 조건으로 (1) 동일 제조회사 동일 제형의 다른 용량 (2) in vivo 자료와 관련성이 입증된 경우의 in vitro 자료 (3) 동일 제조회사에서 제형의 색과 향을 바꾼 경우 등이 명시되어 있고, 'Guidance for Industry : Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products General Considerations'에는 대체로 고용량에 대해 생물학적동등성시험을 통과한 경우 저용량

에 대해서는 용출시험만으로 약효동등성을 인정해준다. 그러나, 저용량에 대해서 생물학적동등성 시험을 통과한 경우에 고용량에서 생물학적동등성 시험을 면제 받으려면 다음의 조건을 만족해야 한다. (1) 선형적 약동학 특성 (2) 비교용출시험통과(similarity factor f2 비교) (3) 근무일(working day) 기준으로 기준제제 고용량 시판허가 5일 이내에 저용량의 생물학적동등성 시험이 '시작'된 경우 등이다. 여기에서 '시작'이라 함은 첫 자원자에게 투약한 것을 말한다⁸⁾.

2000년 8월에는 새로운 규정(Guidance for Industry : Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification)에 의해 고형 경구제제의 경우에도 생물학적동등성시험의 면제가능성을 주고 있다⁹⁾. 이 규정에서 면제의 조건을 살펴보면 수용성이 높고(highly water soluble), 장점막을 잘 투과하며(highly permeable), 신속히 용출되는(rapidly dissolving) 제품에 한하여 in vivo 생물학적동등성 시험을 면제할 수 있도록 하고 있다. 물론 이의 전제조건으로 이

약물의 1) 안전역(therapeutic index)이 좁지 않을 것, 2) 흡수에 영향을 줄 비활성성분(inactive ingredient)이 없을 것, 3) 구강(oral cavity)에서 흡수를 목적으로 하지 않을 것 등이 있다. 앞의 두 가지 성질인 '수용성'과 '투과성'은 유효성분 자체의 고유 성질로 제조회사와 무관한 것인 반면, 뒤의 '용출 특성'은 제제학적인 것으로 제조회사간에 차이를 보일 수 있다. 각 조건에 대해 좀 더 구체적으로 살펴보면, 수용성이 높다는 것의 정의는 최고 용량의 제형이 37°C, pH 1~7.5인 모든 범위의 250 ml의 수용액에서 모두 용해되어야 한다는 것이고, 장점막 투과성이 우수하다는 것은 생체이용률이 90% 이상이며, 인체 또는 세포배양이나, 기관(organ)을 이용한 다른 생체 실험에서 투과성이 높아야 한다는 것이다. 이 과정에서 P-glycoprotein의 효과, 장에서의 안정성도 고려해야 한다. 즉, 면제 받으려는 약물은 그 성분의 특성상 선행적 약동학 특성을 가지며, 수동적으로 투과하는 약물이어야 한다. 신속한 용출이란 USP의 100 rpm apparatus I 이나 50 rpm apparatus II에서 30분 이내에 85% 이상이 용출되어야 하며, 그 때 용액의 부피는 900 ml을 사용한다. 용액의 pH는 0.1 N HCl용액, pH 4.5 버퍼용액, pH 6.8 버퍼용액을 사용한다. 이 guidance에는 훨씬 상세한 사항들을 기술하고 있어, 이를 준수하려면 반드시 guidance를 참고해야 한다.

생물학적동등성 시험이 면제되는 경우는 이외에도, 아스피린이 함유된 일부 복합제 등과 같이 안전역이 넓은 몇몇 의약품에 대해서는 용출시험특성만으로 면제가 가능(TEE AA 코드에 해당)하였고, 용출시험에서 실패한 경우에만 인체에서의 생물학적동등성 시험을 하도록 요구하고 있었다.

생물학적동등성 시험에서는 시험의 진행 못지않게 약물농도분석에 대한 질 보증(Quality Assurance)이 중요하므로, 미국 FDA 및 ICH guideline인 Bioanalytical Method Validation^{10,11)}에 따라 Assay Method validation 후 농도 분석이 진행되어야 한다. 또한, 생물학적동등성 시험도 사람을 대상으

로 한 것이므로 일반적인 임상시험 관리기준(GCP)에 따라서 시행되어야 하는데, 이는 ICH-GCP에서도 명시하고 있는 사항이며, EU의 생물학적동등성 guideline은 “설계 및 실시는……윤리위원회(EC/IRB) 회부를 포함하여, EC-GCP에 준한다”고 되어 있다^{12,13)}. 미국 FDA는 CDER OGD(Office of Generic Drug)에도 모든 임상시험의 질 보증 프로그램인 Bioresearch Monitoring Program에 따라 ‘Inspection of Clinical Facilities and Analytical Laboratories Conducting Bioequivalence Studies Submitted in ANDAs’ 라는 매뉴얼(Manual of Policies and Procedures, MAPP 5210.7)에 따라 질 보증을 시행하며, 이러한 체계는 일반 임상시험의 질 보증 표준업무지침(standard operating procedure, SOP)과 동일하다.

‘생물학적동등성(bioequivalence)이 과연 약효동등성(therapeutic equivalence)을 보장하는가?’ 하는 것에도 많은 의학자들이 문제를 제기하여 왔다. 따라서, 생물학적동등성을 통과한 제품을 사용하였음에도 불구하고 치료실패나 독성발현의 예를 쉽게 논문으로 찾아볼 수 있다¹⁴⁻¹⁶⁾. 체계적으로 ‘생물학적 동등성이 그 임상적 약효동등성을 보증하는가?’에 대한 확인 임상시험은 그 시험의 규모, 의약품의 개별특성(안전역 등의 차이) 등으로 임무를 내기 힘들며, 복제약을 생산하는 후발주자 제약기업의 능력으로는 더욱 입증하기 어렵다. 그러나 생물학적동등성 입증으로 시판허가된 복제약으로의 대체조제에서 보고되는 상당 건수의 치료실패 또는 독성발현 보고는 미국 FDA로 하여금 2001년 1월에 기존의 생물학적동등성 시험 자료의 통계처리 기준을 대체하는 새로운 규정을 발표하였는데¹⁷⁾, 여기에는 기존의 생물학적동등성 판정기준인 ‘평균 생물학적동등성(Average BE)’ 뿐 아니라, ‘집단 생물학적동등성(Population BE)’과 ‘개인 생물학적동등성(Individual BE)’의 기준까지 제시하고 있다. 하지만, 모든 약이 세 가지 기준을 모두 만족해야 하는 것은 아니며, 경우에 따라서 FDA가 전문가들의 의견을 들어 요구할 수 있는데, 특히 안전역이

좁은 약물의 경우 강화된 기준을 따라야 할 것으로 보인다. 이런 개념의 전반적인 것에 대해서는 대부분의 학계/제약계 인사들이 동의하지만, 구체적인 통계 처리방법에 대해서는 아직도 이견이 존재한다¹⁸⁾.

결 론

미국의 경우 Orange Book에도 기준제제가 여러 개인 경우가 있는데, 이 경우 A코드를 부여 받은 복제의약품이 어느 제제와 동등성을 입증했는지 표시하지 않고 있어 대체조제시 불안감을 주고 있다. 또한, Orange Book에 기재된 제품이 생산자가 사용하는 제품명(trade name)만 나와있으므로 배포자(distributor)가 제품명을 바꾼 경우 이를 쉽게 알아볼 수 없는 점이 있다.

우리나라에서는 생물학적동등성 시험의 기준제제가 미국과 같이 안전성, 유효성 자료를 제출하여 입증받은 것이 아닌 경우가 많으며, 복제약끼리의 대체조제도 이루어 지고 있는 데, 이는 지양되어야 할 사항이다. 또한 국내에서의 생물학적동등성 시험에서는 농도 분석에 대한 사전의 assay validation, 측정시의 quality control, 임상시험관리기준(KGCP)에 준한 시행, 시행 후 실사를 통한 철저한 사후관리 등이 필요하다.

또 다른 미국 규정 및 운용의 특징은 약의 작용기전, 투여경로, 흡수양상이 다양하므로 이들 경우에 합당한 많은 규정들을 가지고 있지만, 현 규정에 없는 경우에도 과학적으로 타당하면 동등성을 인정해주는 풍토이다. 이는 '규정에 없으면 안된다'라는 입장이 아니라, 규정이 미흡하더라도 과학적으로 타당하면 이를 인정하는 유연한 자세를 보이고, 또한 과학에 기반을 둔 규정을 마련해가는 자세이다.

참 고 문 헌

1. Culkin TT, Mendell S. 'Generic substitution' in New Jersey, 1979-87. Am Pharm 1989;NS29

(2):25-30

2. Suh DC. Trends of Generic Substitution in Community Pharmacies. Pharm World Sci 1999;21(6):260-5
3. Justice J. Understanding Generic Substitution. Ohio State Board of Pharmacy for Continuing Education (OHIO 036-309-99-001-H03) 1999
4. US FDA CDER. Special Report-From Test Tube to Patient:Improving Health through Human Drugs. 1999
5. US FDA CDER. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. 2001 Apr (<http://www.fda.gov/cder/ob>)
6. US FDA CDER. The CDER Handbook. 1998 (<http://www.fda.gov/cder/handbook>)
7. US DHHS FDA. Withdrawal of Approval of 125 Abbreviated New Drug Applications. Federal Register 2001 Feb. 2;66(23):8801-8805
8. US FDA CDER. Guidance for Industry-Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products-General Considerations. 2000
9. US FDA CDER. Guidance for Industry-Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification. 2000
10. ICH. Validation of Analytical Procedures: Methodology (Q2B). 1996
11. US FDA CDER. Guidance for Industry Bioanalytical Method Validation. 2001
12. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Investigation of Bioavailability and Bioequivalence(3CC15a). p. 235, 1992
13. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Note for Guidance on Investiga-

- tion of Bioavailability and Bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98)*. p. 4-5, 2000
14. Welty TE, Pickering PR, Hale BC, Arazi R. Loss of Seizure Control Associated with Generic Substitutions of Carbamazepine. *Ann Pharmacother* 1992;26(6):775-7
15. MacDonald JT. *Breakthrough seizure following substitution of Depakene capsules (Abbott) with a generic product. Neurology*. 1987;37(12):1885
16. Gilman JT, Alvarez LA, Duchowny M. *Carbamazepine toxicity resulting from generic substitution*. *Neurology* 1993;43(12):2696-7
17. US FDA CDER. *Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence*. 2001
18. Chow SC. *Individual Bioequivalence A Review of the FDA Draft Guidance*. *Drug Info J* 1999;33:435-44