

S-5 [16:10~16:40]

생물학적동등성시험 활성화 방안 Bioequivalence Policy in Korea

식품의약품안전청 의약품안전과
이상열

Sang Yeul Lee, Ph. D.

Division of Pharmaceutical Safety, Korea Food and Drug Administration
5 Nokbun-Dong, Eunpyung-ku, Seoul, 122-704, Korea

I. 추진배경

생물학적동등성(Bioequivalence, BE)시험의 정의

- 건강인을 대상으로 동일한 조건하에서 대조약과 시험약을 투여하고 일정 시간마다 혈액을 채취, 약물의 혈중농도를 분석한 후, 통계처리하여 생체이용율의 동등성을 평가하는 방법
- ※ 생체이용율(Bioavailability, BA) : 약물이 제제로부터 용해되어 장관막을 투과, 전신 순환혈로 흡수되는 속도와 양의 비율

외국의 생동성시험 도입배경

- '70년대 페니토인 중독(오스트리아) 및 디곡신 중독(영국) 사건 발생으로 이화학적 동등성(주성분의 함량 및 제제의 물리화학적 규격 동일)이 임상효과의 동등성과 직결되는 것이 아님을 인식하여 생체이용율이 의약품 품질 평가의 주요요인으로 대두
- ※ 미국은 '77년부터 의약품 허가시 BA 자료 제출 의무화

우리나라의 생동성시험 도입배경

- '89. 1. 1 이후 허가된 신약과 동일 품목 허가시 생동성시험 의무화
- 신약개발사의 이익 보호 및 신약개발 장려 목적으로 도입

- '99. 5. 10 의약분업 관련 의·약계 및 시민대책위 합의
 - 의약분업 실시전 약효동등성 확보 완료 요구
 - 가급적 용출시험법을 쓰되, 필요시 생동성시험 실시
 - ※ 미국 USP DI의 B code 해당품목만 생동성시험 실시(황산알부테롤 등 41개 성분)
- '00. 6. 16자 약사법 시행규칙 개정으로 의약품 허가시 동등성시험자료 제출 의무화
 - 생동성시험 또는 비교용출시험 등 의약품동등성시험자료 제출
- '01. 8. 14자 약사법 개정으로 생동성시험 확대
 - 대체조제 허용범위를 비교용출시험에 의한 동등성입증품목에서 생동성 인정품목으로 제한
 - ※ 의약분업 조기정착과 대체조제를 통한 보험재정 절감을 위하여 생동성시험 조기 활성화 필요성이 제기됨

II. 그간 추진경위

- 1차년도 생동성시험 실시('01. 9. 1 ~ '02. 8. 31)
 - 대상 : 보험급여액이 많고 보험약가 차이가 큰 품목(레보설피리드 등 24성분 405품목)
 - 기관 : 의·약학대학, 분석기관 등 85개 기관을 25개 그룹으로 특화하고 그룹별 1~5개 성분 배정
- 제약업소·시험기관 지도방문 및 정책설명, 애로사항 청취 등 실시('01.10.~'02.6)
 - 91개 대상 제약업소 및 25개 실시그룹에 대한 지도방문('01. 10. 16 ~ 11. 8)
 - 우리청 주관 민원설명회('01. 12. 14)
 - 복지부장관 초청 간담회('02. 1. 16)
 - 실시기관 및 업소간 간담회('02.2.27, 3.15, 3.29, 4.12 총 4회)
 - 실시 미진업소 간담회('02.5.23, 6.4 총 2회)
- 보건복지부에 생동성시험 활성화방안 건의('01. 12. 21)
 - 생동성시험 실시품목에 대한 보험약가 차등지급 및 보험약가 신속심사
 - 국·공립병원 및 대학병원 등의 생동성 입증품목 우선구매

- 지역처방의약품목록에 생동성 입증품목 자동등재 및 적극사용 권장
- 성분명 처방실시 유도 등

2, 3차년도 생동성시험 대상성분 선정('02. 1. 9)

- '01. 1/4 ~ 3/4분기중 보험청구액이 많은 성분중 업소의 실시의향 조사 결과를 토대로 결정
- 제2차년도 대상 : 오픈록사신 등 31개 성분
- 제3차년도 대상 : 레보플록사신 등 21개 성분
- ※ 2, 3차년도 대상 52개 성분에 대한 표준 프로토콜 개발 연구용역사업중('02. 12월 종료)

1차년도 생동성시험 실시의향 재조사 및 후속조치

- 실시의향 재조사('02. 3. 19 ~ 3. 28)
 - 1차년도 대상품목의 생동성시험 계약완료, 상담중 및 실시 포기품목 현황 파악
 - 현재 생동성시험 추진중인 여타 품목 및 향후 계획 등
- 제약업소에 생동성시험 실시관련 협조요청('02. 5. 11)
 - 그룹별 배정성분과 상관없이 어느 기관에서든 시험 실시 가능
 - 2, 3차년도 대상은 가급적 당해 연도에 시험 실시 요청
- 그룹별 실시가능성분 추가배정('02. 5. 13)
 - 21개 그룹에 대하여 실시의향성분 1~9개를 추가배정

III. 현황 및 문제점

대상품목 및 생동성시험 계약 현황

- 대 상 : 국내 유통품목(30,000여개)중 생동성실시 예상 품목은 약 2,000여품목으로 연간 400품목 시험시 4~5년내 완료가능
- 계약현황 : '02. 6. 15 현재 261품목 계약완료(57품목 시험완료)
 - 2, 3차년도 생동시험대상 성분에 대한 표준프로토콜 개발사업에 36개기관 참여 (약 60품목에 대한 생동성시험 실시 효과)

○ 생동성 인정품목 : 45성분 206품목('02.6.15)

□ 문제점

○ 대체조제 실현가능성에 대한 제약업체의 의구심

- 현행 규정으로는 현실적으로 대체조제가 불가능하다고 주장

○ 시험비용 상승으로 매출규모가 적은 품목의 경우 시험실시에 부담

- 시험비용 : 평균 3000만원 → 평균 5000만원으로 상승

○ 대상성분의 생동성시험법에 대한 노하우 보유기관이 적어 제약업소의 시험기관에 대한 신뢰도가 낮음

IV. 추진방안

□ 생동성시험자료 제출 면제범위 확대

○ 위탁제조시 생동성시험 면제

- 대조약 제조업소 또는 생동성 인정품목 허가업소에 전공정 위탁생산시 별도의 생동성시험없이 생동성 인정

※ 동일 처방 및 전성분 원료 공급원이 동일한 경우(착색제 및 착향제 제외)의 전공정 위탁에 한함

※ 완제품 포장 위탁은 자유의사에 따라 실시 가능

○ 생동성시험 공동실시 인정

- 두 개 이상의 업소가 생동성시험 공동실시 업소중 특정 업소에 전공정 위탁을 조건으로 실시한 공동 생동성시험자료 인정

※ 동일 처방 및 전성분 원료 공급원이 동일한 경우(착색제 및 착향제 제외)의 전공정 위탁에 한함

※ 완제품 포장 위탁은 자유의사에 따라 실시 가능

○ 경구용 고형제제의 생동성시험 면제기준(BCS) 마련

- 용해도 및 막투과도가 높고 용출이 잘 되는 제제에 대하여는 생동성시험 자료제출 면제

※ 동 면제기준을 생동성시험기준(우리청 고시)에 반영하여 입안예고중

생동성시험자료 인정범위 확대

- 외국에서 한국인(조선족 포함)을 대상으로 실시한 생동성시험자료 인정
 - 단, 국내의 생동성시험기준에 적합하게 시험한 경우에 한함

생동성시험 대상성분에 대한 표준 프로토콜(시험계획서) 마련

- 2, 3차년도 생동성시험 대상성분에 대한 연구용역사업실시
 - '02. 12월 용역사업 결과를 토대로 '03. 1 표준프로토콜발표
- 치료역이 좁은약물, 난용성약물 등의 표준프로토콜 마련을 위한 연구용역사업 추진('03년)

의약품 재평가 및 복제품 허가시 생동성시험 의무화 추진

- 생동성시험에 의한 재평가는 '07년도부터 년차적으로 실시하되 1차년도 대상성분(24개)부터 순차적으로 실시
- 재평가 공고이후 재평가 대상성분에 대한 복제품 허가시 생동성시험 의무화
- 치료역이 좁은약물, 난용성약물등의 복제품 허가시 표준프로토콜 개발이 완료된 후('03년말) 생동성시험 의무화('04. 7. 1)