다국가 임상시험 참여에 관한 소고

서울대학교 의과대학 약리학교실, 서울대학교병원 임상시험센터장

신 상 구

The Globalization of Clinical Trials

Sang-Goo Shin

Department of Pharmacology, Seoul National University College of Medicine, Clinical Center, SNUH

국내에서 의약품 임상시험으로서 시판 후 진행되는 제 4상 임상시험을 제외하고 적어도 국내 시판허가 전, 즉 의약품의 국내 사용 전 임상시험을 법적으로 규정하고(1992년) 이러한 임상시험을 보건복지부 안전국을 거쳐 식품의약품안전청에서 관리를 시작한지 10년이 넘었다. 그동안 국내 임상시험을 위한 여건은 1993년 임상시험 실시기관의 지정, 1995년 10월 국내 임상시험 관리기준(KGCP)의 전면적 실시, 1998년 보건복지부로부터 식품의약품안전청의 분리 등을 통하여 선진국에서 70년대부터 오랜 시간을 거쳐 겪어왔던 변화를 10년 이내에 겪게 되었다. 이러한 국내 신약의 허가과 임상시험에 관련한 법적 제도화에 따라 다국적 제약기업들은 자사제품의 국내 시판허가와 관련하여 지속적으로 전략의 변화가 필요했고, 80년도 중반부터 신약개발의 의지와 R&D투자를 시작한 국내 제약기업들은 위에 언급한 제도적 변화에 맞추어 신약임상개발을 시작하며 국내에서 수행되는 임상시험

의 틀을 다지는데 큰 역할을 하였다고 본다.

임상시험을 직접 담당하는 의료기관 특히 대학병원급에서는 이러한 환경적 변화에 대해 적어도 KGCP 기준에 합당한 임상시험을 수행할 여건을 갖추기 위해 임상시험심사위원회(IRB)를 설치하였고 서울대학교병원을 위시한 몇 개 대학병원에서는 임상시험 효율화를 위해 임상시험센터를 개설하였으며, 많은 의료기관들이 복잡한 국내 진료 환경 속에서도 임상시험의 여건 개선을 위한 행정적 지원체제의 구축에 힘썼다고 본다.

또한 대한임상약리학회, 제약학회, 임상시험연구회 등 관련학회들은 국내 임상시험의 질적 향상을 위해 IRB 연수교육, 임상시험 워크샵의 지속적인 개최와 2000년 아시아지역 DIA 컨퍼런스의 유치 등 꾸준히 많은 노력을 해왔고, 이러한 노력은 국내 임상시험 인프라 구축에 큰 역할을 했으며 아시아지역 국가에서 양적 및 질적으로 일본 다음의 임상시험 인프라가 구축되었다고 볼 수 있다.

교신저자 : 신상구

소 속 : 서울대학교 의과대학 약리학교실, 서울대학교병원 임상시험센터장

주 소 : 서울 종로구 연건동 28, 110-744

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

그러나, 우리는 지금까지의 변화에 안주해서는 안되며 최근의 국내 임상시험의 여건이 급변하는 21세기의 글로벌 환경에 적응해 나가기에 문제가 없는가를 다시한번 짚어보아야 할 것이다.

ICH 통합회의에 따른 의약품 개발 및 시판허가 개념의 변화

전세계 의약품 개발의 3개 국가 또 지역의 주역인 미국, EU, 일본은 각 지역의 의약품허가와 관련한 전임상 및 임상시험의 요구조건과 전임상/임상개발 형태의 상이함들이 의약품의 개발과 글로벌 마케팅에 많은 재정적 낭비와 불합리성을 낳는다 생각하고, 1991년 벨기에 브루셀에서 제 1차 International Conference on Harmonization(ICH)이라는 명칭의 마라톤 회의를 시작하였다. 이러한 글로벌 회의에서 자연스럽게 그간의 국가 또는 지역간 개발의약품의 시판허가 과정에서 해당 인종(민족)그룹에 대한 임상자료 요구의 합리성 여부가 주요 주제로 떠오르게 되었고 이는 수년간의 삼자협의, 과학적 타당성 검토 등을 거쳐 의약품의 효능 등의 민족적 특성평가의 합리적인 방안으로 1998년도에 ICH-E5 가이드라인(의약품 시판허가를 위한 해외개발 의약품의 임상자료검토에 관한 가이드라인)으로 공표 되었고 그해 3월 EU, 8월 일본 및 9월 미국의 FDA가 이를 공식적으로 채택하게 되었다. 그러나 ICH 회의의 삼자간 회의는 단지 이들 국가나 지역에 국한되는 것이 아니며 WHO 등을 통해 전세계에 정착을 목표로 하는 것이다. 따라서 국내에서도 ICH 회의의 진전에 따라 90년대 초부터 해외개발 의약품의 허가과정에서 일부 특수 의약품을 제외하고 해외시판 경험인 2개국 3년 이내의 신약에 대해서 한국인을 대상으로 하는 임상시험 자료의 제출을 의무화했던 허가규정을 ICH-E5 가이드라인에 따른 가교개념을 도입하지 않을 수 없었다.(1999.12 안전성/유효성 심

사기준 개정). 현재까지 국내와 같이 그 국가 고유의 신약시판 허가를 위한 조건을 가지고 있던 많은 국가가 ICH-E5에 따른 가교개념의 신약허가형태로 제도를 변경했으며, ICH 회의체는 제 3세계에 가교제도의 합리적인 제도정착을 위해 최근 GCG(ICH Global Cooperation Group)를 결성해 통상 압력을 더 가할 자세이다. 일본을 제외한 아시아 국가들 중에 해외개발 신약에 대해 자국에서의 임상시험 자료를 의무적으로 요구했던 국가는 한국, 중국, 타이완 정도이었으며 중국을 제외하고 한국과 타이완은 원칙적으로 가교개념에 의한 해외개발 신약의 허가제도로 전환하였다.

ICH-E5 가이드라인의 공표는 신약 개발의 근본개념을 글로벌 마케팅으로 전환하는 시발점이 되었고 거대 다국적 제약기업은 전임상 종료후 임상개발과정에 있어서는 인종간의 약효/독성의 판정을 삽입해가며 포괄적 개념으로 접근해 가기 시작했다. 이러한 개념은 ICH-E8 가이드라인(global considerations)에 잘 정립되었으며 과거의 시기적인 개념의 임상 제1,2,3상과 같은 용어 보다는 임상약리(Human pharmacology), 탐색적 임상시험(Therapeutic exploratory)등으로 임상시험을 특성에 따라 분류하는 방식을 택하고 있는 것이다. 따라서 최근에 와서 다국적 제약기업은 특히 과거의 3상 임상시험의 일종인 확인임상시험(confirmatory trial)을 복미와 유럽을 중심으로 시행한 다국가, 다기관 임상시험에서 아시아 국가를 중심으로 하는 임상시험을 늘려가고 있으며, 그 수행시기도 앞당기고 있는 추세이고, 개발 의약품의 인종간 차이의 가능성을 조기 임상개발 단계에서 검토키 위해 아시아 지역의 우수한 임상시험기관의 발굴에 많은 관심을 기울이고 있으며, 일부 임상개발 초기 단계에서 의약품의 민족적 감수성 차이를 검토하기 위한 연구가 다양한 인종에서 검토하는 형태를 취하고 있다. 이러한 움직임은 의약품 허가를 관장하는 허가당국에서도 그 변화를 읽을 수 있으며

최근 다양한 인종으로 구성된 미국의 경우 FDA는 신약허가를 위한 임상개발과정에서 다양한 인종(민족)에 대한 임상자료의 요구에 대한 FDA의 입장을 표명하는 지침을 공표하고 있다.

다국적 의약품의 임상개발 과정에서 시험기관이 갖추어야 될 요건은 무엇인가?

ICH-E5 가이드라인 공표 이후 다국적 제약기업은 임상개발과정에서 과거의 임상평가의 주축이었던 북미와 서유럽 이외에도 임상시험을 시행하는 지역을 전세계적으로 확대해가고 있으며 러시아, 동구라파 이외에도 라틴 아메리카, 동남아 일부국가 특히 개발단계의 임상시험이 증가하고 있는 추세이다. 이는 미국 FDA 및 EU에서의 신약 시판허가를 위한 임상자료에 다양한 민족의 자료의 확보를 권장하고 있고, 임상시험을 시행함에 있어 법적 규제와 수월성 등에 기인하고 있다. 이러한 근자의 추세에 대해서 1999년 WHO의 열대병연구그룹은 제 3세계에서의 임상시험의 윤리적/질적 보증에 핵심역할을 하는 IRB의 문제점을 검토하는 국제 워크샵에서 제 3세계의 임상시험 여건의 윤리적 문제, 특히 IRB의 질적 문제를 공론화 하였고, 이어 2000년에는 미국의 국가윤리위원회(National Bioethics Advisory Commission)에 의해 미국 FDA에 제출되는 임상시험 자료 및 미국 NIH 지원 연구가 제 3세계에 증가 되는 추세에 있어서 제 3세계의 IRB 및 임상연구자들의 윤리적 자질에 대한 우려를 표명하고, 미국 해당 정부부처의 모니터링의 필요성을 강조하였다. 이후 미국 보건성의 감사과(Office of Inspector General)는 최근의 미국 FDA에 허가과 관련하여 제출된 제 3세계 임상자료를 검토한 바 이들 임상시험에 대한 해당 IRB의 기능, 연구자들의 윤리적/과학적 측면의 질적 보증의 문제점을 제기하기에 이르렀다. 이후 미국 FDA는 임상시험과 관련한 환경 및 관련 기관, 위

원회, 연구자 등의 질적 보증(Quality Assurance)을 강화하기 위해 Office of GCP를 2001년 9월에 개설하여 활동하기 시작하였다.

이러한 국제적인 움직임에 있어 향후 국내 임상시험기관들의 다국적 임상시험에 적절한 기관, 연구자를 참여시키기 위해서는 국내 우수 임상기관의 IRB의 기능 및 역할의 국제화와 국제적 신뢰성의 확보뿐만 아니라 임상연구자들의 ICH-GCP 준수에 대한 철저한 지속적 교육이 매우 중요하며, 임상시험기관 또한 국제적인 임상연구에 대한 지원 및 행정적 대처 또한 세계화해야 할 것으로 본다.

다국적 임상시험에 국내 의료기관의 참여: 임상시험 환경 전반에 대한 개선 전략이 필요

고부가가치 산업인 의약품의 개발은 2000년대에 와서는 과거의 단시안적인 개발전략에서 처음부터 글로벌 마켓/개발 이라는 개념이 확고해졌다. 따라서 국내 제약기업의 R&D도 국내허가 신약이라는 개념에서 벗어나 재정적으로 미흡한 여건을 좋은 후보 물질의 개발과 다국적 기업들과의 전략적 제휴에 의한 개발이라는 관점으로 전환해야 할 것이다. 또한 다국적 기업의 신약의 임상개발 전략이 개발단계에서부터 다양한 인종의 임상평가 자료의 구축이라는 측면을 고려하여 국내 우수 의료기관은 적극적으로 다국가 임상시험에 참여 여건을 만들고 이에 합류하여야 할 것이다. 이는 향후 결국 한국인 환자에서 사용될 신약에 대해서 개발단계에서 많은 한국내 임상시험은 한국인에 필요한 의약정보를 충분히 확보함이 한국인 환자에 크게 이익이 된다는 점이며, 이러한 다국가 임상 참여는 국내 임상시험의 인프라의 질적 향상을 도모하고 이러한 경험의 축적은 국내 제약산업의 국제화의 발판에 크게 기여하게 될 것이며 의학연구의

중요 부분의 국제화 라는 점에서 그 의의가 큰 것이다.

그렇다면 우리의 임상시험 인프라와 환경은 어떠한가? 어떠한 개선이 필요한가? 서두에서 언급한 바와 같이 타 국가 특히 아시아 지역에서는 국내 임상시험 인프라의 개선이 최근 10년간 크게 진보한 것은 사실이다. 그러나, 아직은 IRB의 역할과 기능, 임상연구자의 임상시험에 대한 지식 및 이해도 등이 많은 문제를 안고 있으며, 최근 국내에 이러한 여건 개선을 위해 창립된 대한임상연구심의기구협의회(KAIRB)가 조사하여 2003년 1월호 대한의학회지(J. Korea Medical Science)에 발표한 바에 의하면 많은 부분에서 국제적 스탠다드에 미치지 못하고 있는 실정이다. 임상연구자들에 대한 문제점을 포괄적으로 조사한 경우는 1996년의 조사 이후 아직 없으나 크게 개선 되었다고 보지는 않는다. 임상연구자와 각 기관 IRB 및 관련 학회, 협의회 등은 최근의 국제적 동향에 관심을 갖고 지금 이 시점에서 임상시험에 대한 새로운 도약을 마련치 못하면 아마도 아시아 지역에서의 의약품 임상개발 평가에서 한국이 기대 이하의 역할 밖에 못하는 국가로 전락할 것이라는 사실을 명심해야 할 것으로 보며, 이의 획기적인 개선책을 지금 행동으로 옮겨야 할 것이다. 이번에는 시각을 전환하여 임상시험 환경과 관련 부분에 대해 언급하고자 한다.

다국적 임상시험에 국내 연구기관 및 연구자의 참여에 가장 중요한 인자로 영향을 주어왔고 향후에도 중요한 핵심이 될 부분은 우리 정부 해당 부처의 정책방향과 관련 규정, 제도 등의 선진화라 본다. 1999년 12월에 이르러서야 해외개발 의약품의 개발단계에서 임상시험에 참여를 허용한 채국적인 국내 제도가 국내 의료능력에 비해서 임상시험 인프라의 상대적인 발전 지연의 주요 원인이라 볼 수 있다. 그나마 2000년 이후의 다국적 임상시험의 허용은 단기간에 괄목할 숫자의 참여를 유도

하고 있고 다행히 작년 12월의 모든 관련 세부 규정의 재 개선은 그나마 향후 한국의 참여도에 빛을 주는 획기적인 개선이라 볼 수 있다. 그러나 제도적 허용 만으로는 의약품 임상개발에 있어 경쟁력있는 국가로 성장을 보장하는 것은 아니다. ICH 회의에서 공표되는 모든 가이드라인과 스탠다드를 정부차원에서 제도적으로 빨리 수용해야 하며 아마도 가장 시급한 사항은 CTD(Common Technical Document)에 대한 대처와 우선적으로 임상개발과 관련한 Medira(Medial dictionary for Regulatory Activity Terminology)의 빠른 정착이 급한 과제라 생각된다. 임상시험과 관련한 용어 자체를 이제는 구태의연해진 WHO 용어(WHOART)와 COSTART 등을 사용하는 환경에서는 Harmonization에 동참키 어려우리라 본다.

참 고 문 헌

1. 대한임상연구심의기구(IRB)협의회. 연구윤리심의위원회의 설치 및 운영 가이드라인. 2003. 2
2. 신상구, 서홍관, 김옥주, 김계성, 구영모 : 줄기세포 연구 지침 및 IRB 제도 도입을 위한 기획연구. 과학기술부 2002년도 특정연구개발사업보고서. 2002. 9. 4
3. Office of Inspector General HHS. *The globalization of clinical trials ; A growing challenge in protecting human subjects. September 2001*
4. Lee H, Kim CJ, Shin SG, *Changes in clinical trial practice and the working environment in the Korean pharmaceutical industry since the implementation of Good Clinical Practice. Drug Information Journal 35:203-210, 2001*
5. National Bioethics Advisory Commission, *Ethical and policy issues in international research : clinical trials in developing coun-*

- tries. April 2001*
6. Shin SG. *The current status of clinical trials in the Republic of Korea. Drug Information Journal* 32:12 1998
7. WHO's Division of Tropical Disease Research, "Developing the Ethical Review Process. *TDRnews* 61. February 2000.