국내 가교시험 2년간의 경험

서울대학교 의과대학 약리학교실 및
서울대학교병원 임상약리실

신 상 구

Two Years Experience on Bridging Studies in Korea

Sang-Goo Shin

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

서 론

1999년 2월 ICH-E5 가이드라인이 확정된 이후, 곧이어 미국, 구라파 및 일본은 해외 개발신약의 자국내 허가과정에서 해외 임상자료의 검토에 있어 가교개념을 적용하기 시작하였다. 한국의 경우에도 ICH 회의의 제 3 지역에 해당하나, 기존의 해외 개발신약에 대한 국내 임상시험의 요구기준이 과학적 근거가 미흡하다 판단하여 1999년 12월 “안전성/유효성 심사기준”을 개정하였다. 즉 해외 개발신약의 임상자료 검토에 있어 ICH-E5의 기본 골격을 유지하는 가교개념을 도입하였고, 2000년 1월부터 해외 개발신약의 평가에 이를 준용하여 2000년 6월까지의 과도기적으로 기업의 선택에 의해 기존의 안유심 심사기준 또는 새로운 가교개념에 의한 신약허가 검토를 병행하였다. 또한 새로운 안유심에서는 해외에서 개발중인 신약후보의약품

의 국내 임상평가를 그간 확보된 임상자료에 근거하여 임상 개발과정의 해당단계의 임상시험에 진입할 수 있는 근거를 마련하였다.

2000년 이후 국내 신약허가 규정의 변화와 개발과정에서 다국적 임상시험의 참여허용 등의 기본 원칙에 큰 변화를 가져왔지만 해외 임상자료의 검토와 가교시험의 필요성 여부는 기업, 학계, 식품의약품안전청의 관련 심의자들 간에 가교시험의 추가 필요성 등을 인식하는 정도에는 많은 시각차가 있었으며 이를 좀 더 구체화 하기 위해 식품의약품안전청 및 관련 중앙약사심의위원회는 2000년 12월 가교시험과 관련한 가이드라인을 개발하였다. 그럼에도 최근까지 가교시험의 필요성과 가장 합당한 가교시험의 종류에 대해서는 여전히 그 구체화에 미흡한 점을 안고 있다고 본다. 또한 개정 안전성, 유효성 심사기준에서 원칙적으로 해외신약의 개발과정 중 국내 임상시험의 허용에 있어서도 관

교신저자 : 신상구

소 속 : 서울대학교 의과대학 약리학교실, 서울대학교병원 임상약리실

주 소 : 서울 종로구 연건동 28, 110-799

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

련 세부규정 및 IND/NDA 개념의 불확실한 정립으로 한국의 다국적 임상시험에 참여는 많은 걸림돌들이 남아 있는 상태이었다. 다행히 최근 식품의약품안전청의 약사법 관련 법규 및 규정에 있어 선진국형태의 IND/NDA 명확한 제도분리형태로 세부규정 개정이 되고 있어 향후 2003년부터는 국내의 가교시험과 다국적 임상시험의 참여가 진일보한 형태로 발전될 가능성을 보인다. 이러한 시점에서 그간 2년여(2001.1-2002. 9) 국내에서 진행되어 온 가교시험들에 대한 검토와 그 진행, 시험자료의 해석 및 승인사항을 검토해 봄은 향후 국내 신약허가 및 가교자료 생성을 위한 임상시험 등의 발전에 매우 도움이 될 것으로 생각하여 관련 자료를 소개하고자 한다.

1. 해외 개발신약의 국내 시판허가 관련 Tracks (2001.1 -2002. 9)

2000년 1월 이후 최근까지 약 25개의 약물이 국내 시판허가와 관련하여 가교관련 서류를 제출하였다. 그 중 10개의 의약품은 가교시험의 면제를 요청하였으며 그 중 8개의 의약품이 사유의 타당성을 인정받아 시판허가 되었다.(표 1참조)

가교시험 면제를 받은 의약품중 6개는 안유심에 명기된 면제사유에 해당되는 약물이었으며, 이외의 약물중 하나는 항응고제로써 제출자료로 부터 ethnic insensitivity를 인정받고 또한 국내 유사약물의 사용경험을 토대로 시판허가를 받았다. 다른 가교시험면제 의약품으로서는 국내 임상분리 군주에 대한 in vitro 감수성 시험성적을 제출한 항균제로서 이 약물의 체내 소실특성이 혈중에서 자연적인 수화(hydralysis) 과정에 의하며 기존 제출자료중의 종족간에 차이가 없음을 제시함으로써 시판승인을 받았다. 최근까지 기업에서 가교시험 면제요청을 하고 관련 자료를 제출하였으나 그 타당성이 인정받지 않은 의약품은 2개 품목으로 내

분비계 약물이었다.

가교시험의 필요성이 인지되어 국내시판허가를 위한 가교자료 생성을 위해서 현재까지는 두가지 형태의 임상시험만을 선택하고 있으며 6개의 의약품이 그 약물의 특성에 따라 단회투여 증량시험 또는 반복투여 증량시험 형태의 약동학 및 내약성 검토시험을 선택하여 임상시험을 종료하였고 이들 중 1개 의약품의 임상시험은 해외에서 한국인을 대상으로 진행되었으며, 현재까지 이들 6개 약물 중 3개 의약품은 식약청에 의해 자료심의 후 시판허가를 받았다. 약동학 및 내약성 검토시험을 국내에서 진행하고 이 결과를 개발과정에서 획득한 타 ethnic group의 자료와 비교 검토하는 형태의 가교자료 생성시험은 현재 국내에서 비교적 흔한 형태의 track으로서 현재 5개 다국적기업에서 표1에 보는 바와 같은 접근법을 시도하고 있다.

2002년 1월 이후 특히 초기기간 중에 가교시험의 선택에 관해서 기업들에서는 가교시험의 가이드라인 조차 없는 상황으로 많은 가교시험은 기존의 비교적 적은 규모의 제 3상 형태의 임상시험을 많이 선택한 것으로 본다. 현재까지 11개의 의약품(표 1. 참조)이 이러한 형태의 가교시험을 선택하여 진행중이며 2002년 11월까지 시험이 종료되어 식품의약품안전청에 보고된 예는 없다. 대부분의 시험은 대조군을 갖는 맹검시험으로 진행되고 있으며 피험자 수는 30예의 규모에서부터 284예를 목표로 하고 있는 시험까지 다양하다.

2. 개발과정에 있는 의약품의 다국가 임상시험 참여

해외개발중인 의약품의 다국가 임상시험에 국내 연구진의 참여가 허용된 이후 일부 제한점이 있었음에도 2년여 동안 약 23개 임상시험에 국내 연구진이 참여하게 되었으며 해당 의약품은 19개 품목이었다. 참여 임상시험은 대부분 3상시험이었고 일

표 1. 해외 개발신약의 국내 시판허가 관련 tracks (2001. 1 - 2002. 9)

- Track for “Waiver Without bridging data”; 8 drugs
 - 1 for life-threatening condition (Aspergillosis),
 - 4 orphan drugs,
 - 1 diagnostics (MRI dye),
 - 1 topically acting drug,
 - 1 anticogulant
 - low molecular heparin, ethnic insensitivity / similar experience
 - 1 antibiotics only with clinical microbiological data
 - ethnic insensitivity (Spontaneous hydrolysis)
 - 2 failed to waiver without domestic bridging data
 - insulin analogue and one more endocrine drug
- Track of Pharmacokinetic / Tolerance study; 6 drugs
 - Three products were approved with Korean Pharmacokinetic / Tolerance data.
 - Two antidiabetics, Drug for IBS
 - IBS drug study was done in Koreans living oversea
 - Three companies finished PK studies
 - ED, IBS, Antimuscarinic,
 - More than 5 products are being planned to do PK study for bridging data generation
 - BPH/alopecia, diuretic, vascular, antihyperlipidemic, hormonal gent
- Track for Phase 3 type Clinical Study ; 11 drugs, (12 indications)
 - None approved yet
 - Open trial: 3, Blinded trial: 9
 - Placebo control: 2, Active control: 7
 - Sample size: 30 (open)~284 (142 x 2)
 - Therapeutic class
 - Analgesics (1), Antibiotic (1), Erectile dysfunction (1),
Endocrine (3), Glaucoma (1), Antipsychotic (1), Respiratory (1), Rheumatic (2)

부 2상시험에 참여한 경우도 있다. 23개 임상시험은 대부분 대조 임상시험이었고 국내 피험자 목표수는 16명의 항암제 임상시험에서부터 98명까지 다양하며, 현재까지 이들 의약품이 국내허가를 위한 과정을 밟고 있지 않아 이들 자료들만으로 가교자료를 충족시킬 수 있을지에 대해서는 미지수인 상태다. 최근의 국내 관련법규의 IND/NDA의 완전 분리 및 CSA제도에 의한 임상시험 전 제출자료의 간소화가 이루어질 2003년 이후에는 다국가 임상시험에 한국의 참여는 급격히 늘어날 것으

로 예상되며 지금까지 대부분의 retrospective bridging study에서 prospective bridging study로의 전환도 많을 것으로 기대된다.

3. 가교시험으로서의 약동학/내약성 시험의 허가 예시

가교자료 생성을 위해 한국인들을 대상으로 기존의 외국에서의 허가용량 범위를 대상으로 증량 시험 형태의 약동학/내약성 시험을 거쳐 국내시판

표 2. 개발과정에 있는 의약품의 다국가 임상시험 참여 (2001. - 2002. 9)

- Multi national phase 2/3 clinical study for prospective bridging (?) ; 19 drugs, (23 trials)
- None of the drugs are approved yet
 - Open trial: 7, Blinded: 12
 - Placebo control: 8, Active control: 12
 - Sample size: 16, 30/630, 98, 20/700, etc.
 - Therapeutic class
 - Antibiotic (3), Anticancer (7), Antifungal (1), Antihypertensive (2), Antiviral (2), ED (1), Dementia Thrombolytic (1), CNS (1)

표 3. Point Estimates and 90% Confidence Intervals of Pharmacokinetic Parameters in Korean vs Caucasian

Endpoint	Comparison	Dose (mg)	Point Estimate	90% Confidence Interval
AUC(o-inf)	K:W1	2	1.48	(1.25, 1.74)
		4	1.48	(1.24, 1.77)
		8	1.61	(1.36, 1.90)
Cmax	K:W1	2	1.36	(1.16, 1.60)
		4	1.37	(1.15, 1.63)
		8	1.37	(1.16, 1.60)
T1/2	k-W2	2	1.41h	(0.82h, 2.00h)
		4	0.69h	(0.06h, 1.32h)
			0.86h	(0.27h, 1.44h)

1 presented as the ratio of geometric means.

2 presented as the arithmetic mean difference

K Korean Volunteers (each dose group : n= 8

W Caucasian Volunteers (2mg n=51; 4mg n=25; 8mg n=53)

허가를 받은 의약품은 현재 3개 품목이다. 이러한 가교자료 생성 접근법을 시도한 약물의 특성은 기존 임상자료 검토시에 약동-약력-임상반응/독성, 부작용의 관계가 비교적 잘 정립되어 있고 안전역이 넓은 편인 특성을 가지고 있다. 이 중 동일 약물의 분류에 속하여 같은 디자인에 의해 진행되어 가교자료를 생성한 2개 의약품의 예를 소개하고자 한다.

예시하는 두 의약품은 인슐린 수용체의 감수성을 증가시키는 기전을 갖는 당뇨병 치료제로써 rosiglitazone(주대사경로; CYP2C8 및 3A4) pioglitazone(주대사경로; CYP2C8 및 2C9)이다.

먼저 rosiglitazone의 경우 2mg, 4mg, 8mg 일회투여 증량시험 형태의 약동학/내약성 검토를 시행하

였다. Rosiglitazone의 한국인에서의 내약성은 서양인과 차이를 관찰할 수 없었으며, 한국인에서 얻은 약동학적 결과를 서양인에서 시행한 약동학 자료 pool과 비교하였다.(표3. 및 표4. 참조)

Rosiglitazone의 한국인에서의 약동학적 특성은 표3 예시와 같이 AUC의 경우 서양인의 1.48배 내지 1.61배 큰 특성을 보였고 이는 피험자의 체중을 고려시에도 한국인이 서양인에 비해 청소율이 낮은 특성을 보였으며, Cmax도 1.36~1.37배 이었다.

그러나, rosiglitazone의 flat pharmacodynamic 특성과 용량증가에 따라 부작용 빈도가 증가하지 않는 양상을 보이는 점 등은 한국인과 서양인 간의 상기 약동학적 차이가 갖는 임상적 유의성이 매우 적다고 판단하게 되었고 허가심의과정에서 개발국

표 4. Dose normalized pharmacokinetic parameters of rosiglitazone in Caucasian and Korean healthy subjects

Pharmacokinetic Parameters	Geometric Mean		Ratio (Korean/ Caucasian)		
	Korean Male (n=24)	Caucasian Male (n=79)	Point Estimate	90% CI	NONMEN Point Estimate
Dose Normalized AUCinf (hr · ng/mL)	512.77	344.21	1.49	1.38~1.61	1.47
Dose Normalized Cmax (ng/mL)	90.13	68.03	1.32	1.22~1.42	1.29
T1/2 (hr)	4.56	3.63	1.25	1.13~1.35	1.29

표 5. Pioglitazone의 약동학/내약성 시험의 디자인 요약

<ul style="list-style-type: none"> • 3 dose parallel group, single ascending dose • Both sex included • Placebo controlled, randomized 		
Dose	Pioglitazone	Placebo
15mg	6 Male + 3 Female	2 Male + Female
30mg	6 Male + 3 Female	2 Male + Female
45mg	6 Male + 3 Female	2 Male + Female

에서 부여한 용법/용량을 그대로 받아들였다.

작용기전에 있어 rosiglitazone과 같은 계열의 당뇨병 치료제인 pioglitazone의 경우에는 서양인에서 얻은 약동학 자료와의 비교성을 고려하여 표5와 같이 성인남녀 2:1의 비율로 한국인을 대상으로

하는 약동학/내약성 시험을 15mg, 30mg, 45mg 일회투여로 시행되었다.

Pioglitazone의 경우 한국인에서의 약동학적 특성은 rosiglitazone에 비해 더욱 두드러지게 서양인에 비해 대사 청소율이 낮은 특성을 보였으며, 그림 1에서와 같이 개개인에서의 AUC는 대조 자료인 서

Fig. 1. Comparison of AUC distribution in Koreans vs caucasian.

Fig 2. Blood glucose-AUC relationships from global data supports 15 and 30mg as efficacious doses in Koreans.

Fig. 3. Simulated glucose lowering effects of pioglitazone in Koreans were compared with those in caucasian.

양인에 비해 현저히 큰 양상을 보이고, 그 분포를 볼 때 한국인 15mg 투여군은 서양인 30mg 투여군과 한국인 30mg 투여군은 서양인 45mg 투여군과 유사한 양상을 보였다. 이러한 시험결과 자료는 심의과정에서 검토자 간에 다양한 의견을 제시하게 되었고, 이에 따라 해당 기업과 임상 연구진은 그림2의 기존 임상시험 자료를 토대로 구축한 혈당 강하효과 - AUC 상관성을 토대로 modeling & simulation technology를 이용하여 500회의 임상시험 시뮬레이션 결과로부터 그림 3과 같은 한국인에서의 용량에 따른 예상 혈당 강하효과를 서양인의 실제 임상시험 자료와 비교 분석한 자료를 제

출하였다. 이러한 약동학적 결과 및 비교 자료와 modeling & simulation 결과부터 식품의약품안전청은 서양의 허가 용량범위는 15-45mg이지만 국내에서는 15-30mg을 허가하게 되었다.

맺 음 말

최근 국내의 해외개발 의약품의 허가제도의 개정은 국내 관련법규를 과학화하는 주요 계기가 되었다 생각한다. 그러나, 가교의 개념은 선진국에서도 그 개념이 명확하지 못하고 보다 더 구체화하고 있는 과정이고, 새로운 가교개념의 국내 도입은 아직 경험이 일천한 상태이어서 국내 기업, 학계 및 허가 정부부처 간에 그 개념 및 가교제도의 활용/해석에 있어 이견을 보이고 있는 상황이라 여겨진다. 향후 관련 임상시험 및 허가제도의 발전을 위해서는 가교의 개념을 보다 더 확고히 과학적으로 정립하고 가교시험의 디자인, 피험자 수 산정, 가교자료의 해석 및 타 ethnic group과의 비교 등에 기존에 흔히 이용되는 일상적인 접근방법 보다도 가교개념에 부합하는 과학적 접근법 및 해석법의 개발이 절실하다 생각된다. 또한 2002년 12월에 발간한 가교시험 가이드라인에 대한 보다 구체적인 개정작업도 시도하며 이를 가교개념의 정립의 발판으로 삼는 것도 좋은 방향이라 생각한다.