가교자료생성 임상시험 한국인만을 대상으로 한 추가 3상 임상시험이 필요한가?

한국와이어스(주) 의학사업부

최 성 준

=Abstract=

Clinical Trials for Generation of Bridging Data

Do we Need “Koreans only” Additional Phase III Trials for Generation of Bridging Data?

Seong-Choon Choe, M.D., Ph.D.

Medical Affairs, Wyeth Korea

The registration of new drug is more difficult every year because health authority requests more data on efficacy and safety, especially in long-term clinical trials. In Korea, health authority usually requests bridging data in Korean subjects in order to evaluate the possibility of extrapolation of foreign data to Korean population. But multinational developmental clinical trials from phase 1 to 3 in Korea are ongoing increasingly and it is the time to evaluate the clinical data in the viewpoint of global drug development. Sometimes phase 3 trial for Koreans only may be the waste of resources and the barrier to delay the access for Korean patients even though the drug is available in other countries some years earlier. In scientific point of view, other methods such as Pharmacokinetics / Pharmacodynamics simulation and modeling may be the one of the options to evaluate the ethnic sensitivity. In this article, I explain the issues in the generation of bridging data using additional Koreans only phase 3 trial and the possible alternative for the future.

Key Words: Bridging data, Phase 3 clinical trial, Ethnic sensitivity.

서 론

현재 대한민국 식약청에서 가교자료 생성에 3상 임상시험을 요구하는 경우는 다음과 같다. 1) PK-PD, PD-임상적 유효성/안전성 관계가 불명확한 경우, 2) 적절한 약리학적 대리변수가 없는 경우, 3) 한국인에서 최종 임상 결과변수에 의한 임상시험 자료를 확보하려는 경우, 4) 민족 외적요

인의 차이가 안전성/유효성에 명백히 영향을 미친다고 판단되는 경우, 5) 해당 개발국 약물의 국내 적용경험이 부족한 경우, 6) 유사계열 약물의 적용경험이 부족한 경우이다.

이러한 경우 주로 3상중에 안전성·유효성 확증시험을 선택하게 되는 경우가 대부분이며, 이 때 고려해야 할 사항은 1) 한국인을 대상으로 단독으로 안전성/유효성 확증시험을 실시하여 가교자료

교신저자: 최성준

소 속: 한국와이어스(주) 의학사업부

주 소: 서울특별시 강남구 역삼동 823번지 풍림빌딩 4층(135-784)

전화번호: (02) 3468-7110, 팩스: (02) 3468-7179, E-mail: scchoejr@gmail.com

접수일자: 09. 07. 06 게재일자: 09. 07. 28

를 얻은 경우 이 시험성적 자체를 평가 및 외국에서 시행된 3상 임상시험을 비교할 수 있어야 하고, 따라서 이러한 경우 시험디자인 및 시험대상자의 성격이 유사해야 비교적 합리적인 비교가 가능하다는 것이고, 2) 또한 다국가 임상시험에 한국인 피험자가 참여한 경우 해당 다국가 임상시험 전체의 성적과 한국인 소집단 (subgroup) 의 성적을 비교분석하도록 하고 있다.

그러나 가교자료 생성 및 그 해석에 여러 가지 논의점이 있다. 본 소고에서는 가교자료 생성 및 한국인만의 추가적인 3상 임상시험이 필요한 것인가에 대한 논의를 하도록 하겠다.

본 론

가교자료 생성시험 중 제약회사가 3상 임상시험을 선택하는 이유는 주로 1, 2상 시험과 3상 시험과 비교하여 볼 때, 1, 2상 시험에서 얻을 수 있는 결과의 변이성이 3상 시험보다 크기 때문이다. 그리고 결국 3상 임상시험을 통하여 허가 적용증에 맞는 궁극적인 1차 결과변수로 정하는 것이 보통이기 때문이다. 특히 다국적 제약기업의 현실에서 지금까지 대개 다른 나라에서 시행한 3상 임상시험의 계획서 또는 이미 결과가 있는 상태에서는 한국인에서 추가적인 3상 시험을 하는 것이 PK, PD 결과변수의 변화에 비하여 가교자료 생성의 위험이 낮다고 판단하였던 경향이 있었다.

그러나 한국인만의 추가적인 3상 임상시험에 많은 논란이 있었던 것도 사실이다. 이런 이견들로 인하여 제약기업과 허가 관청 사이에 이견을 좁히기 위한 많은 논의들이 있었지만 합의에 도달하기 쉽지 않았던 것도 현실이다. 다음은 논란이 있었던 몇 가지 사항에 대하여 고찰하고 일부는

해결 방안을 제시하도록 하려 한다.

1) 항상 피험자 수에 대한 이견들이 있었다. 가교시험 (정확하게 기술하면 가교자료 생성시험)에 몇 명의 한국인인 환자를 포함시키면 충분한 지에 대한 명확한 가이드라인이 없는 점이 없고, 해석이 분분하다. 즉 사안에 따라서 다른 것인데, 이는 합리적인 수도 있지만 해석의 차이로 제약기업과 허가 관청 간의 합의가 어려운 경우도 있다. 또한 허가 관청 담당자의 생각에 따라 때로는 거의 비슷한 사안의 경우에도 피험자 수가 매우 많은 차이를 보이기도 한다.

이 시점에서 가교자료 생성시험이 탐색적 (Learning) 임상시험인지 확증적 (Confirming) 임상시험에 대하여 재고하여야 할 필요성을 느낀다 (표 1). 가교자료 생성시험은 탐색적 임상시험으로 기본적으로는 외삽 (extrapolation)이 논거가 되는 임상시험으로 여러 가지 가정이 선행되어야 한다. 즉 가교자료 생성시험을 통하여 얻어진 자료를 다른 인종에서 시행된 임상시험의 자료에 외삽이 가능하여, 전체 임상자료 패키지를 인정할 것인가를 판단하는 것이다. 즉 통계적인 power, 표본수, 유의성에 대한 논의는 탐색적 임상시험의 기본 정신에 부합하지 않는다고 하겠다. 그러므로 외삽이 가능한 정도의 피험자 수는 무조건 확증적 임상시험에 쓰이는 통계적인 방법이 아닌, 외삽에 가능한 지에 대한 과학적 의문에 근거하여 정하는 것이 바람직하다고 생각한다.

2) 인종간의 차이와 개인간의 차이를 구별할 수 있는가? 최근에 다문화 사회로 가는 우리 나라의 상황을 한 번 생각해보자. 전 인구의 1.8%가 외국에서 이주한 결과로 우리 나라 인구 50명중 1명은 국적으로 그 사람이 아시아인인지 서양인인지 판

단이 현실적으로 어려워졌다. 그래서 한국인에서 임상시험을 했다고 하더라도 개인간의 차이인지 인종간의 차이인지 결론을 내릴 수 없는 상황이 발생할 수도 있다. 특히 탐색적 임상시험인 가교자료 생성시험에서 가교자료의 초점은 대상 집단의 평균적인 유효성 및 안전성 프로파일이다. 즉 개인간의 차이 때문에 가교자료와 모 임상시험 자료에 외삽이 가능하지 않은 차이가 있는지 판단하기는 쉽지 않다. 즉 선택 비뚤림 (Selection bias)의 가능성이 있는지 고려하여야 한다면 이는 가교의 논점에서 벗어난 것이다. 또한 약물대사/반응의 유전적 다형성도 역시 가교의 논점에서 벗어난 것이다. 예로 시판된 지 수십 년이 지나서 발견된 Warfarin 용량이 CYP2C9 와 VKORC1 유전자의 개인적인 차이에 따라서 35~50% 차이가 날 수 있다는 것이 2007년에야 허가에 반영되었다는 것과 최근 clopidogrel에 대한 효과가 CYP2C19*1 대립유전자를 가진 경우와 CYP2C19*2와 CYP2C19*3를 가진 경우에 달라서 이 역시 올해 허가 사항에 반영된 것으로 보아, 인종적인 차이보다는 개인이 가진 유전자의 차이에 의한 것으로 생각되며, 최근 대두되는 개인화 의료 (individualized medicine)의 관점에서 전환점 역할을 할 것으로 보인다.

3) 아시아인을 위한 3상 임상시험을 시행한 경우 전체 임상시험 자체도 통계학적으로 유의하고, 여기서 한국인 자료를 추출하여 다국가 3상 개발 임상시험과 비교하였을 때도 유의하여야 하는가? 궁극적으로는 아시아인 자료 전체를 가교자료로 받아들여 주어야 하는 것이 아닌가?

대한민국 식약청 의약품평가부에서 마련한 가교자료평가 가이드라인에 따르면 ‘외국 임상시험 중 주요 임상시험 결과와 비교하는 것, 뿐만 아니

라 참여한 임상시험에서 전체 피험자 vs. 한국인, 비한국인 vs. 한국인, 아시아인 vs. 한국인, 전체 피험자 vs. 아시아인의 결과 비교가 필요하다.’ 을 만족시키도록 하고 있다. 그러나 이는 앞에서 언급한 것처럼 가교자료 생성시험은 탐색적 임상시험이라는 의미에서 판단해보면, 각각의 자료를 기술하고 이에 대한 과학적 사유를 통하여 판단하는 것이 옳다고 본다. 만일 통계적인 분석을 원한다면 탐색적 임상시험의 기본 정신에 부합하지 않는다고 하겠다. 이러한 부분들을 허가관청이 고려한다면 가교자료의 해석에 유연성이 부여될 수 있다고 생각한다.

4) 대리변수 (surrogate marker)를 사용할 수 있는가? 생존율이나 사망률 등을 대리할 변수를 찾지 못한다면 어떠한 방법이 있는가?

대부분의 확증적 3상 임상시험에서 생존률 또는 사망률과 같은 특정 결과변수를 원한다. 그러나 신약의 개발과정에서 이러한 임상시험을 하기는 쉽지 않다. 이러한 임상시험은 많은 예산과 시간을 필요로 하기 때문에 제약기업들은 생표지자 (biomarker)를 포함하는 대리변수를 찾게 된다. 이미 잘 정립된 고혈압, 당뇨병 등의 질환에서는 각각 혈압, 또는 HbA_{1c}로 3상 임상시험을 진행하고, 이에 따라서 허가를 얻고 있으나, 최근에는 이러한 대리변수 설정 및 평가에 여러 가지 의문이 제기되고 있다. 즉 대리변수에서는 유의한 차이를 보여 기존 치료법 보다 우월하다는 결과를 보이거나, 장기간 사용시 오히려 질병에 의한 사망이 증가한다는 모순의 결과를 보인다고 하여, 논쟁이 되고 있는 약제들이 점점 증가하고 있다. 즉 한국인만의 3상 임상시험을 대리변수를 이용하여 한다고 하더라도 이러한 장기 임상시험 결과에 배치되는 결과를 나중에 얻을 수 있는 가능성도 완전히

Table 1. Confirming or Learning?

Confirming or Learning? Sheiner LB. Clinical Pharmacol her 1997;61(3):275-91	
Confirming	Learning
Making sure	Exploration
Analysis Assumptions Minimized	Assumption rich analysis
Randomized Treatment Assignment	PK/PD model
'Yes/No' Questions for Drug Approval	'How Much' Questions for Drug Science
Does the drug work?	How big an effect does the drug have?
Can it be used safely in renal failure?	What is the clearance in renal failure?
Modified from NHG Holford, Clinical Trial Simulation Confirming Objective Use of The Randomization Test, 2002	

배제하기 어렵게 되었다. 따라서 어떠한 대리변수가 궁극적으로 가교에 적합한 지를 판단하는 기준과 근거를 마련하는 것도 중요한 역할 중에 하나라고 생각한다. 최근에는 삶의 질을 평가하는 많은 도구들이 최종 결과변수로 사용되면서 이러한 의문을 더욱 증폭시키고 있는 것도 사실이다.

5) 궁극적으로는 임상시험이외에 다른 방법은 없는가(예, PK/PD 모델링 및 시뮬레이션 등)?

이미 미국 FDA에서는 이러한 PK/PD 모델링 및 시뮬레이션 자료를 가교에 사용하는 것을 긍정적으로 검토하고 있고, 이는 ICH 가이드라인의 정신에도 잘 맞는다고 생각한다. 즉 ICH 가이드라인은 각 허가당국에서 필요한 것보다 많은 자료를 요구하여 필요 이상의 임상시험을 시행하고, 이로 인하여 전 세계적으로 자원 및 시간의 낭비를 가져오고, 또한 피험자에게 필요 이상의 임상시험약에 대한 노출을 초래하게 되는 것을 미연에 방지하는데 그 의미가 있다고 볼 수 있다. 이는 우리 허가당국과 대한임상약리학회 및 각 의학회

가 공동으로 연구하여 더 발전시킬 당위성이 있다고 생각한다.

요약 및 제언

이상에서 살펴보았던 것처럼 가교자료 생성시험은 탐색적 임상시험으로서의 한계를 가지고 있으므로, 한국인의 자료뿐만 아니라, 아시아인의 자료 심지어는 타 인종의 자료로부터 합리적인 외삽을 하는 것이 중요하다고 생각한다. 향후에는 과학적 근거가 약한 한국인만의 3상 임상시험을 가지고 가교자료를 만들어 허가를 받게 하는 것 보다는, 1상 초기부터 3상까지 고루 참여하게 되는 신약 임상개발단계에 적극적으로 참여하여 이러한 임상시험에서의 자료를 토대로 허가관청이 판단하는 과학적 리더쉽을 보여주었으면 한다.

또한 한국인에서 신약의 사용은 허가에서 끝나는 것이 아니라, 지속적인 약물의 사용감시 및 연구를 통하여 계속 검토되고 최신의 자료로 갱신되어야만 한다. 즉 한 번 가교자료를 생성하고 끝나

서는 안 된다고 생각한다.

이러한 측면에서 가교자료 생성은 ICH E5 가이드라인에 근거하여, 과학적인 측면에서 시작되었고, 그 영향으로 우리 나라에서 다국가 임상시험을 많이 수행하게 되는 단초가 되었으나, 일부 정치적인 고려도 포함되었던 것도 사실이다. 이제는 더 발전하기 위해서 과학적 외삽 (scientific extrapolation)에 대한 지침을 가지고, 학계, 허가 관청 및 제약업계에서 전향적인 의견이 나오기를 기대한다.

감사문

이 소고를 쓰는데 많은 자료를 제공하여 주시고, 의견을 개진해 주신, UCSF 이 형기 교수님, Pfizer Korea 이 원식 전무님, GSK Korea 이 일섭 부사장님, Abbott Korea 지 동현 부사장님께 감사드립니다.

참고문헌

1. 식품의약품안전청. *가교자료평가 가이드라인 의약품평가 가이드 34*, 2008
2. Sheiner LB. *Learning versus confirming in clinical drug development*. *Clin Pharmacol Ther* 1997;61(3):275-91
3. 김은미, 김지현. *다인종 다민족 사회의 형성과 사회 조직 - 서울의 외국인 마을 사례*. *한국 사회학* 2008;42(2):1-35, 231-232
4. Food and Drug Administration. *Transcript of FDA Press Conference on Warfarin*.

August 16, 2007. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/NewsEvents/What%20s%20NewByTopic/Newsroom/MediaTranscripts/ucm123583.pdf>

5. Food and Drug Administration. *FDA approves updated warfarin (Coumadin) prescribing information [press release]*. August 16, 2007. Available at: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm108967.htm>
6. Bristol-Myers Squibb. *Plavix labeling information*. Available at: http://packageinserts.bms.com/pi/pi_plavix.pdf
7. Vineis P. *The randomized controlled trial in studies using biomarkers*. *Biomarkers*. 2003; 8(1):13-32
8. Margolis DJ, Hoffstad O, Strom BL. *Association between serious ischemic cardiac outcomes and medications used to treat diabetes*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008; 17(8):753-9.
9. Lalonde RL, Kowalski KG, Hutmacher MM, Ewy W, Nichols DJ, Milligan PA, Corrigan BW, Lockwood PA, Marshall SA, Benincosa LJ, Tensfeldt TG, Parivar K, Amantea M, Glue P, Koide H, Miller R. *Model-based drug development*. *Clin Pharmacol Ther*. 2007 ;82(1):21-32
10. Powell JR, Gobburu JV. *Pharmacometrics at FDA: evolution and impact on decisions*. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;82(1):97-102
11. Dixon JR Jr. *The International Conference on Harmonization Good Clinical Practice guideline*. *Qual Assur*. 1998;6(2):65-74