해외개발 의약품의 국내 시판전 평가

방 영 주

= Abstract =

Acceptance of Foreign Clinical Data

Yung-Jue Bang

Department of Internal Medicine, Seoul National University, College of Medicine, Seoul, Korea

현대의학의 발전으로 각종 질병의 치료가 크게 개선되었으나 아직도 인류를 질병으로부터 해방시키기에는 요원한 실정이다. 보다 나은 의료를 위해서는 보다 나은 의약품의 개발은 필수적이며, 신약의 개발은 환자 치료성적의 개선이라는 측면은 물론 부가가치가 큰 상품으로서의 가치로 인하여 여러 나라에서 커다란 노력을 경주하고 있는 실정이다. 불행하게도 국내의 신약개발 수준은 아직 유아기에 머물고 있어 선진국과는 커다란 격차가 있는 실정이다. 따라서 대부분의 의약품은 해외에서 개발되어 국내로 수입되고 있는 것이 현실이며, 이러한 해외개발 의약품의 국내 시판을 허가함에 있어 어떠한 임상시험자료를 요구할 것인지 하는 점은 매우 중요한 문제가 아닐 수 없다.

신약을 시판하도록 허용하기 전에 요구되는 자료는 약품의 제조공정이나 질적관리에 관한 자료, 일반약리시험, 동물독성시험 등의 전임상자료 및 인체를 대상으로 한 임상시험자료 등이다. 다른 나라에서 개발된 의약품이라도 약품의 질적관리에 관한 자료나 전임상시험에 관한 자료는 그 내용이 충실하면 그대로 인정하는 것이 세계적인 추세이다. 그러나, 임상시험자료에 관한 한 일반적으로 보다 엄격한 입장을 취하고 있는데, 이는 약물대사에 있어서 인종이나 식이습관에 따른 차이가 있고,

또한 각 나라마다 의료문화에는 커다란 차이가 있어 약물에 따라 적정 투여용량이나 부작용의 발생빈도는 크게 달라질 수 있기 때문이다. 또한 각 나라마다 임상시험지침이나 관리에 적지 않은 차이가 있어 한 나라에서 시행된 임상시험을 다른 나라에서 무조건 받아들이기에 어려운 법적 문제도 있다. 따라서 우리나라에서도 우리 국민의 건강을 보호한다는 측면에서 우리 국민을 대상으로 일정한 임상시험을 요구하는 것은 너무도 당연하다. 한편, 최근의 우루과이 라운드와 더불어 약품시장의 개방을 요구하는 입김도 점차 거세지고 있고, 유럽 국가들을 중심으로 국내에서 임상시험을 거치지 않거나 최소한의 임상시험후에 국내시판을 허용받을 수 있도록 압력이 점차 증가할 것으로 예측되므로 이에 대한 대책이 필요한 시점이다.

우리나라의 정책방향을 논하기에 앞서 현재 전 세계의 3대 약품시장을 이루고 있는 유럽, 미국 및 일본 등이 외국에서 개발된 신약품의 수입에 대하여 취하고 있는 정책을 살펴보고자 한다.

유럽의 국가들은 EEC의 기치아래 다른 분야와 마찬가지로 의약품에 관해서도 공동의 정책을 취하고 있는데 약품이 개발된 국가나 임상시험이 수행된 국가 또는 인종에 대해서는 전혀 제한을 두고 있지 않다. 즉, 해외에서 개발된 의약품이라도 적절한 전임상시험 자료가 있고, EEC의 임상시험 지침에 따라 적절한 연구자에 의해 적절히 수행되었으면 그 임상시험자료를 그대로 인정하여 자

서울대학교 의과대학 내과학교실

교신저자: 방영주, 서울시 종로구 연건동 28 110-744

국내 시판을 허용하고 있다. 유럽이 이렇듯이 관대한 정책을 취하고 있는데는 그동안 의약품의 개발이 주로 유럽의 제약회사들에 의해 이루어져 왔다는 사실과 무관하지만은 아닌 것 같다. 실제로 유럽은 미국, 일본 등에 대해서도 비슷한 정책을 취할 것을 강력히 요구하고 있는 상황이다.

미국의 경우는 미국의 인증분포와 동일한 집단을 대상으로 한 임상시험을 반드시 요구하고 있어 미국내에서의 임상시험을 거치지 않고 미국내 시판은 불가능한 실정이다. 또한 미국의 FDA는 관행적으로 위약-대조군 비교시험과 용량-반응시험을 요구하고 있으며, 일반적으로 효능이 기존의 약제보다 우수함을 명확히 증명해야 하고 다른 나라에 비해 고용량의 약제를 사용하는 의료관행 등으로 인해 미국내 의료기관에 의한 임상시험이 필수적인 현실이다.

이웃 일본의 경우 해외개발 의약품에 대해서는 Table 1에서와 같이 약리학, 내약용량, 임상약리학, open trial 자료 등은 인정하나 약동학적 시험, 적정용량 결정시험 및 대조군과의 비교 시험을 반드시 일본내에서 시행할 것을 요구하고 있어 상대적으로 해외의약품의 자국내 판매를 제한하고 있는 정책을 취하고 있다. 일본은 이러한 정책의 근거로 인증적 차이나 의료문화의 차이로 일본인과 서구인 사이에 적정 약제 용량의 차이가 클 수 있음을 들고 있는데 실제로 적지 않은 의약품에 있어 구미 각국과 일본과는 적정 약제투여량이 크게 달라 두배 이상 차이가 나는 경우도 알려지고 있다(Table 2). 일본의 엄격한 정책은 유럽이나 미국으로부터 적지

않은 비판을 받고 있지만, 이러한 정책이 오늘날 일본이 최고수준의 신약개발능력을 지니게 되는데 크게 기여를 한 것이 틀림없다.

이렇듯이 미국이나 일본같은 나라들은 해외개발 의약품의 자국내 시판허용에 앞서 자국내 임상시험을 비교적 까다롭게 요구하고 있는데 이는 자국민의 보호측면과 외국약품의 수입억제 측면을 동시에 가지고 있다. 최근에는 유럽국가들의 주도하에 이러한 의약품의 수입억제 장벽을 제거하기 위한 움직임이 활발히 진행되고 있어 앞으로 이러한 압력이 우리나라에게도 거세게 몰려올 것은 자명한 사실이다. 이미 유럽의 주도로 'International Conference on Harmonization'이라는 국제회의가 1차로 1991년 유럽의 브뤼셀에서, 2차로 1993년 미국의 올란드에서 열렸고 3차회의가 1995년에 일본의 요코하마에서 열릴 예정인데 이 회의의 궁극적인 목표는 약품시장의 완전 개방에 있는 것이다.

앞서 지적하였듯이 대부분의 의약품이 해외에서 개발되어 국내로 수입되는 현실과 외국의 시장개방 압력이 점점 거세질 것을 감안할 때 앞으로 외국의 의약품이 국내로 물밀듯이 밀려들 것은 자명한 사실이다. 보다 효과적인 의약품을 보다 빨리 국민의 질병치료에 이용하여 국민 건강 증진에 기여해야 된다는 측면과 다른 한편 약제의 과용 또는 남용으로 인한 위해로부터 국민을 보호해야 한다는

Table 1. Acceptance of foreign clinical data in Japan

	Acceptable	Data in Japan are necessary
Pharmacology	○	
ADME		○
Tolerance Dose	○	
Determination of administration & dosage	○	
Clinical pharmacology	○	
Open trial	○	
Controlled trial		○

Table 2. Differences in registered dose

	Japan	EUROPE
	EUROPE/US	US
Cefotaxime	0.33	
Labetalol	0.50	
Diltiazem	0.50	
Verapamil	0.50	
Disopyramide	0.33	
Mexilitine	0.50	
Quinidine	0.28	
Guanabenz	0.25	
Maprotiline	0.33	
Cholestyramine	0.33	
Probuco	0.55	
Amiodarone		0.5
Midazolam		0.5

Fig. 1. Proposal.

측면을 모두 고려한 정책이 필요하다. 또한 이제 막 태동된 국내의 신약개발 노력을 보호 육성해야 된다는 측면도 결코 무시할 수 없다.

이러한 점을 모두 고려하여 다음과 같은 제언을 하고자 한다. Fig. 1에서 보는 바와 같이 해외에서 들여오는 의약품의 경우 일단 약동학적 연구와 dose-finding study를 시행하여 그 결과와 외국의 임상시험자료가 일치하면 더 이상의 시험 없이 시판을 허용하고, 만약 일치하지 않는 경우에는 controlled study를 하도록 해야 할 것이다. 한편 항암제나 기타 사용이 긴급하다고 판단되는 약제들은 fast-track drug으로 분류하여 약동학적 연구를 생략하고 바로 dose-finding study를 시행하도록 한다. 에이즈 치료약과 같이 사용이 매우 긴급하거나 그

적응증이 희귀한 경우에는 orphan drug으로 분류하여 국내에서 임상시험 없이 곧 바로 시판을 허용하고 추후 그 치료효과 등을 검증하도록 한다. 한편 외국의 임상시험자료를 받아들임에 있어 그러한 자료는 우리나라의 임상시험지침에 어긋나지 않아야만 하며, 필요에 따라 raw data를 요구할 수 있는 권리가 있음을 규정해야만 할 것이다. 이러한 규정은 앞으로 후발국에서 약품이 수입될 가능성을 고려할 때 그 필요성은 더욱 절실하다.

References

- 1) Guarino RA(ed). *New Drug Approval Process : Clinical and Regulatory Management*. Marcel Dekker Inc, New York, 1987
- 2) Jones G. *Acceptance of foreign clinical data*. *Drug Information J* 1988 ; 22 : 95-98
- 3) Uchida K. *Acceptability of foreign clinical trial data in Japan*. *Drug Information J* 1988 ; 22 : 103-108
- 4) Murao N. *Regulatory requirements and practices for clinical studies in Japan*. *Drug Information J* 1992 ; 26 : 333-339
- 5) Kawahara A. *Present and future aspects of the Japanese pharmaceutical affairs administration*. *Drug Information J* 1990 ; 24 : 153-167
- 6) Miller LL. *Pitfalls in the drug approval process : dose-effect, experimental design and risk-benefit issues*. *Drug Information J* 1992 ; 26 : 251-260
- 7) Knabe B. *Acceptance of foreign clinical data in industry*. *Drug Information J* 1988 ; 22 : 137-142

1. 원고의 종류는 원저, 임상 및 증례보고, 중설, 논평 등으로 한다.
2. 타지(誌)에 이미 게재된 내용의 원고는 게재하지 않으며, 본지에 게재된 것은 임의로 타지에 게재할 수 없다.
3. 원저 또는 임상 및 증례보고에 있어서 국문 원고에는 영문 초록을 첨부하며 국문을 원칙으로 하나 외국어 원고인 경우에는 국문초록을 첨부하여야 한다.
4. 원고는 컴퓨터 디스켓으로 제출하는 것을 원칙으로 하며 원고제출시 컴퓨터 디스켓 1개와 행간을 두줄 간격으로 인쇄하여 2부를 첨부한다. 컴퓨터 디스켓은 원고심의 종료후 제출한다. 원고지로 제출할 경우는 200자 원고용지에 형서하여 원본과 복사본 1부를 첨부하여 제출한다.
5. 학술용어는 대한의학협회 발행 의학용어집에 준하여 국문으로 쓰고 번역이 곤란할 때에만 외국어로 쓰도록 한다.
6. 약물의 명칭으로 code명은 가급적 피하고 일반명(USAN, BAN, INN 기준)이나 화학명을 사용하며 상품명은 괄호안에 포함시킬 수 있다.
7. 인명, 지명, 그밖에 고유명사는 그 원자(原子)를, 숫자는 아라비아 숫자를, 도량형은 미터법을 사용하고, 검사실 성적의 단위는 가급적 SI단위를 사용한다.
8. 원저의 경우 작성요령은 다음과 같다.
 - 1) 논문순서는 1) 제목(요약된 제목 포함), 2) 영문초록 및 중심단어, 3) 본문(서론, 연구대상 및 방법, 결과, 고안, 요약), 4) 감사의 글, 5) 인용문헌, 6) 표, 7) 그림으로 한다.
 - 2) 초록은 연구배경, 방법, 결과, 결론(Background, Methods, Results, Conclusion)의 4항목으로 나눈 규정된 형식을 사용한다.
 - 3) 본문의 고안 다음에 요약은 초록과 같은 형식인 연구배경, 방법, 결과, 결론의 4가지 항목으로 작성한다.
 - 4) 제목페이지에는 교신저자(correspondence)를 소속, 주소, FAX 및 전화번호와 함께 표기하고 제목부터 각장에 페이지 번호를 부여한다.
 9. 그림은 흑색으로 정밀하게, 표는 간단하게 그리며 그림에는 설명을, 표에는 제목을 각각 붙여야 하며 사진은 선명한 것이어야 한다.
 10. 원고의 내용상 중요한 중심단어(Key Word)를 2~5개 정하여 초록에 첨부한다.
 11. 참고문헌은 원고말미에 인용 순서대로 기재하고 본문에는 "어깨번호"를 붙이되 다음 양식으로 기재하여야 한다.
 - 1) 잡지 : 저자, 제목, 잡지명 발행년도 ; 권수 : 면수(시작~끝)(공저인 경우에는 모든 공저자를 기입하고 영문 성명은 last name을 앞으로 내고 기타는 initial만 표시한다).
예)
국문 : 이웅구, 윤정환, 조승연, 심원흠, 김성순, 정남식. 고지혈증에 대한 Lovastatin(Mevacor®)의 임상적 효과. 순환기 1991 ; 21 : 567-572
영문 : Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham Study. Ann Intern Med 1979 ; 90 : 85-91
 - 2) 단행본 : 저자명. 도서명. 판. 발행, 발행지, 면수(시작~끝), 발행년도
예) Snedecor, GW, Cochran, WG. Statistical Methods. 6th ed. Iowa State University Press, Ames, IA, 342-343, 1967
 12. 원저 또는 임상 및 증례보고에 있어서는 소정의 논문게재심사료를 받는다. 도안료 및 재판비와 그림의 특수 인쇄를 필요로 할 때에는 그 실비를 저자가 부담하여야 한다.
 13. 원고 중 필요할 때에는 원문에 영향을 미치지 않는 범위내에서 자구와 체제를 편집방침에 따라 편집위원이 이를 고칠 수 있으며 꼭 필요한 학술용어를 제외하고는 한글로 고칠 수 있다.
 14. 원고의 게재여부는 원고심사 후 편집위원회에서 결정하며, 본 규정에 맞지 않는 원고는 개정을 권유하거나 게재를 보류할 수 있다.