제 6차 임상약리학회 추계학술대회

ICH회의 및 ICH-GCP 가이드라인

서울대학교 의과대학 임상약리/약리

신 상 구

ICH회의는 의약품 개발과정의 신약의 품질(quality), 전임상(safety) 및 임상평가(efficacy)에 관련하여 1991년부터 진행되어온 EU, 미국, 일본 등의 신약개발 주도 3개지역간의 신약등록전 평가법 및 자료구축에 관한 의견차이를 좁혀나가는 일련의 과정으로 지난 7월의 4차 회의로 제1기 회의가 일단락 되었다.

ICH회의는 현재 국내 신약개발기업, 복지부 및 관련 연구인사들에 낯선 단어는 아니나 이에 대한 보다 폭넓은 이해가 중요하다. 왜냐하면 ICH회의는 단지 표면적인 이해 당사국인, EU, 미국 및 일본만에 국한된 것이 아니고 ICH회의에서 합의된 내용은 전세계적으로 의약품의 등록 및 각국의 시판허가제도 등에 변화를 요구하게 되어 갈 것이기 때문이다. 초록에 첨부한 지면에 최근까지 진행되어온 ICH회의의 배경, ICH회의에서 주요 논점으로 다루어지고 있는 내용과 향후 ICH회의의 방향 등을 간략히 기술하였다.

ICH회의에서 제시한 ICH-GCP는 헬싱키 선언의 정신에 입각하여 1981년 미국의 Current GCPs를 시발로 EU 및 일본에서 시행하고 있는 GCP의 여러 상이점을 보완함으로서 3개 지역에서 행해지는 임상시험 자료를 상호인정 가능토록 함에 그 근본적인 목적을 두고 있다. ICH-GCP는 현재 Step 5 단계로서, 즉 3개 국가 또는 지역에서 이미 ICH-GCP를 기본 Guidance로 자국의 GCP를 수정/시행을 하고 있는 단계이다. GCP 내용이 가장 빈약 했던 일본도 GCP 수정안을 공고하고 새 GCP를 내년 4월부터 시행예정이다.

ICH-GCP는 크게 8장으로 구성되어 있으며(1. Glossary, 2. Principles, 3. Institutional Review Board, 4. Investigator, 5. Sponsor, 6. Clinical Trial Protocol and Protocol Amendment(s), 7. Investigator's Brochure, 8. Essential Documents), 기존의 각국 GCPs와 형식상의 큰 차이점은 Investigator's Brochure의 내용과 임상시험 진행과 관련한 Documents를 명확히 하고 있는 점이다. 본 연제에서 ICH-GCP 각장의 기본원칙과 특징에 대해서 발표할 예정이다.

《첨 부》

제 1기 ICH(International Conference on Hormonization)를 통해 본 의약품 개발평가의 변화

지난 7월 16일부터 18일까지 벨기에 브루셀에서 전세계적으로 약 2500명이 참가한 제 4차 ICH회의가 있었으며, 이회의로 의약품 개발과정의 신약의 품질(quality), 전임상(safety) 및 임상평가(efficacy)에 관련하여 1991년부터 진행되어온 EU, 미국, 일본 등의 신약개발 주도 3개지역간의 신약등록전 평가법 및 자료구축에 관한 의견차이를 좁혀나가는 일련의 과정이 일단락 되었다.

ICH회의는 현재 국내 신약개발기업, 복지부 및 관련 연구인사들에 낯선 단어는 아니나 이에 대한 보다 폭넓은 이해가 중요하다. 왜냐하면 ICH회의는 단지 표면적인 이해 당사국인, EU, 미국 및 일본만에 국한된 것이 아니고 ICH회의에서 합의된 내용은 전세계적으로 의약품의 등록 및 각국의 시판허가제도 등에 변화를 요구하게 되어 갈 것이기 때문이다. 이에 본 지면을 빌어 최근 진행되어온 ICH회의의 배경, ICH회의에서 주요 논점으로 다루어지고 있는 내용과 향후 ICH회의의 방향 등을 정리하고자 한다.

1) ICH의 배경

의약품의 등록 및 시판허가를 정부에서 법적으로 규제하고 관장하는 제도는 그 역사가 그리 오래되지 않았다. 미국의 경우 1938년 sulfonamide의 소아용 시럽제에 용매로 diethylene glycol 첨가에 따라 발생한 109명의 소아 사망 약화사고후 시작되었으며, 일본의 경우 1950년대에 시판허가 제도를 구축하였다. EU국가의 경우에는 수면제인 thalidomide에 의한 대규모의 기형아 출생(phocomelia)약화사건 이후에 시작된것이며, 이후 1960년대와 70년대에걸쳐서 세계각국은 신약의 시판허가와 관련하여 신약의 물화학적 특성, 안전성 및 유효성 평가에 관한 법규, 규정 및 지침을 기본원칙은 유사하나 그 내용면에서는 약간씩의 차이를 보이는 많은 규제를 갖게 되었다.

그러나, 신약 특히 합성화학 약품의 경우 이 시기에 개발의 급성장을 보였으며, 자연히 신약 개발을 주도하는 제약기업들을 신의약품의 시장을 자국내에서 전세계적으로 확대해 나가게되었고, 다국적 기업으로 발전해 나갔다. 그러나 국가간에 상이한 신약의 물성, 안전성 및 유효성 평가 기법 및 요구자료의 상이성, 제출자료 형태의 차이등은 제약기업의 입장으로는 전임상 및 임상시험 등에서 불필요하다고 여겨질수 있는 반복평가, 불필요한 시간 및 개발 경비의 소모 등에 직면하게 되었으며, 이는 해가감에 따라 요구자료의 증가로 그 심각성이 점차 심화되었다. 또한 각 국가간의 신약허가와 관련한 자료요구의 다양성은 보건의료비의 상승과 효과적인 질병치료제의 임상적용 지연의 역작용을 나타내었고, 1980년대에 와서는 신약허가와 관련한 각국의 제도적 상이성을 보완해야할 필요성이 크게 부각되기에 이르렀다.

2) ICH회의 및 과정

1980년대 유럽공동체 움직임은 의약품 또한 단일허가과정을 통한 공동시장화가 요구되었으며, 이러한 단일허가 과정으로의 통일작업을 성공적으로 이룰수가 있었다. 이러한 유럽내 의약품허가 과정의 통일작

업은 미국과 일본과의 등록 및 허가와 관련된 사안들의 통일화작업의 가능성을 시사하게 되었고, 1989년 파리에서 열린 WHO 의약품관리회의(ICDRA)에서 이를 위한 구체방안이 처음 논의 되었다. 이후 1990년 벨기에 브루셀에서 EFPIA(European Federation of Pharmaceutical Industries' Association)의 유럽, 미국, 일본의 정부 및 업계대표자 초청회의에서 제 1차 ICH회의를 구체화하게 되었으며, ICH회의의 운영위원회가 3개지역의 정부 및 제약협회 대표자 각 2명씩의 총 12명으로 구성되었다. ICH운영위원회는 의약품 등록 및 시판허가와 관련하여 통일화 작업이 필요한 주제를 품질(quality), 전임상(safety), 임상평가(efficacy)의 3개부분으로 나누고 과학적, 기술적 측면의 통일화 작업논의를 위해 전문분과 그룹(EWGs : Expert Working Groups)을 구성토록하여 세부작업을 진행하고 운영위원회의 검토를 받는 방식의 운영방안을 세웠다.

표 1. ICH(International Conference on Hormonization) 일정

1990년 4월	ICH운영위원회 창립회의	벨기에 브루셀
1991년 11월	제1차 ICH	벨기에 브루셀
1993년 10월	제2차 ICH	미 국 올랜도
1995년 11월	제3차 ICH	일 본 요코하마
1997년 7월	제4차 ICH	벨기에 브루셀

제 1차 ICH회의는 벨기에 브루셀에서 1991년 11월에 열렸으며, 이 회의에서 향후 통일화가 필요하다고 인정되는 주제 11개 부분을 선정하였다. 이후 ICH회의는 표 1과 같이 3개 지역에서 순차적으로 2년마다 개최하였으며, 제 1기를 제 4차 브루셀회의까지로 하고 있다. 이러한 회의과정에서 제 2차 회의에서 ICH과정의 투명성의 확보와 후원기구의 참여라는 관점에서 WHO와 카나다의 대표를 입회자(observer)로 운영위원회에 참석시켰다. ICH과정에서 통일화 논의 주제에대한 검토 및 가이드라인 설정과 이후 실제 각 지역 또는 국가의 관련 규정으로의 현실화 작업단계는 1992년 3월 워싱턴에서 열린 운영위원회에서 표 2와 같은 단계로 규정하였다.

표 2. 의약품 등록 및 허가 관련 주제의 통일화 작업의 5단계

Step 1 (제1단계)	정부 부처 및 업계의 전문가 분과 그룹내에서 논의 주제에 대한 과학적 의견일치 도달 단계
Step 2 (제2단계)	제1단계의 전문가 분과 그룹에서 합의된 관련 가이드라인 초(안)의 운영위원회 인준 단계
Step 3 (제3단계)	3개 지역 또는 국가내의 가이드라인 초(안)에 대한 광범위한 논평 또는 자문 단계
Step 4 (제4단계)	최종 가이드라인의 확정 및 ICH운영위원회, 3개 지역 또는 국가 정부 부처로부터 확약 단계
Step 5 (제5단계)	ICH 가이드라인을 3개 지역 또는 국가의 신약등록 및 허가 규정에 삽입, 시행 단계

3) ICH 논의 주제

ICH의 논의 주제는 제 1차 브루셀회의에서 품질 부분(Quality T1-T3) 3개, 전임상 부분(Safety, T1-T4) 4개, 임상 부분(Efficacy, T1-T4)4개 주제로 선정되었으나, 이후 운영위원회 및 전문 분과그룹 회의를 거치면서 ICH회의 차수를 거듭해가며 각 주제별로 세부 토픽으로 분화되어 논의 되었다. 현재까지 가이드라인 확정, 매듭되었거나 논의 중인 세부 토픽수는 총 46개에 달하고 있고, 이중 3개 토픽은 ICH통일화 작업의 새로운 논의 주제로 1994년 10월 운영위원회에서 발표한 것으로 "M-code"로 분류되고 있고, M-code의 주제는 각 지역 또는 국가의 정부부처간 및 정부부처와 기업간의 자료제출, 정보교환 등을 원활히 하기위한 2개 기초작업 주제와 전임상/임상의 통합주제(M3)를 포함하고 있다. 표 3에는 ICH논의 주제를 요약하며 현재 진행 단계를 기술한다.

표 3. ICH 가이드라인의 진행현황 (단계)

부 문	주 제	코드명	부 제
품질(Quality)	안정성 검사	Q1A	신약 등의 안정성 검사 (step 5)
		Q1B	광안정성(photostability)검사 (step 5)
		Q1C	새제형의 안정성검사 (step 5)
	기준 및 시험방법	Q6A	신약 등의 기준화학물질 (step 1)
		Q6B	신약 등의 기준 : 생물공학적 물질 (step 1)
		Q2A	분석절차 확인 : 정의 및 용어 (step 5)
		Q2B	분석법 확인 : 방법론 (step 5)
		Q3A	신물질의 불순물 (step 5)
		Q3B	신약 등의 불순물 (step 5)
		Q3C	불순물 : 잔존용매 (step 5)
	약전 통일화	Q4	약전통일화
	생물공학 제제의 품질	Q5A	생물공학적 제품의 품질 : 바이러스성 안정성 평가 (step 4)
		Q5B	생물공학적 제품의 품질 : 유전학적 안정성 (step 5)
		Q5C	생물공학적 제품의 품질 : 제제의 안정성 (step 5)
		Q5D	생물공학적 제품의 품질 : 세포 기질 (step 3)
전임상(Safety)	발암성 시험	S1A	의약품의 발암성시험의 필요여부에 관한 가이드라인 (step5)
		S1B	의약품의 발암성시험 (step 3)
		S1C	의약품의 발암성시험에서 용량결정 (step 5)
		S1C(R)	의약품의 발암성시험에서 용량결정(종설) (step 5)
	변이원성 시험	S2A	변이원성 시험 : 규정과 관련한 사항 (step 5)
		S2B	변이원성 시험 : 준 시험 법 (step 3)

부 문	주 제	코드명	부 제
전임상(Safety)	독성 동태학 및 약동학 시험	S3A	독성동태학 : 독성시험에서 시험약 노출정도 평가에 관한 가이드 (step 5)
		S3B	약동학시험 : 반복투여에 따른 조직분포 시험 가이드 (step 5)
	일반 독성 시험	S4	일회 및 반복 투여 독성 시험 (step 5)
		S4A	비 설치류의 반복 투여 독성 시험 (step 1)
	생식 독성 시험	S5A	의약품의 생식 독성 검정 (step 5)
		A5B	생식독성시험 : 수컷 수태 능력 시험 (step 5)
	생물공학제제	S6	생물공학제제의 안전성 시험 (step 3)
전임상(Safety) /임상(Efficacy)		M3	임상시험 시기와 관련한 전임상 요구자료 (step 3)
임상(Efficacy)		E1	임상적 안전성 평가를 위해 요구되는 피험 환자수 (step 5)
	임상 안전성 자료 관리	E2A	임상 안전성 자료 관리 : 정의 및 신속보고 기준 (step 5)
		E2B	임상 안전성 자료 관리 : 부작용 보고의 자료 요소 (step 3)
		E2C	임상 안전성 자료 관리 : 정기 보고 (step 5)
	임상시험 성적 보고서	E3	임상시험 성적 보고서 : 목차 및 내용 (step 5)
		E4	신약허가를 위한 용량-반응 정보 (step 5)
		E5	해외 임상자료 인정에 있어서 인종차 문제 (step 3)
	임상시험 관리 기준	E6	임상시험 관리 기준(GCP) : 통합 가이드라인 (step 5)
		E6A	GCP : 임상시험 관련 요약집 내용 (step 5) (Addendum on Investigator's Brochure)
		E6B	GCP : 필수 문서내용 (step 5)
	특수 피험자	E7	특수 피험자의 임상시험 : 노인층 (step 5)
		E8	임상시험 일반 지침 (step 3)
		E9	임상시험 디자인과 관련한 통계적 고찰 (step 3)
		E9	임상시험에서의 대조군 선정 (step 1)
	의학 용어	M1	의학 용어
		M2	등록 정보 및 자료의 전송기준

4) ICH의 향후 방향

ICH회의의 초기 진행과정에서는 일차적으로 통일화 가능한 주제를 올해의 4차회의로 종결예정이었으나, 진행과정에서 논제들이 추가되었으며, 향후 신약개발과 관련한 학문적 발달 등에따른 관련규정의 수정을 위한 지속적인 통일화 작업의 필요성을 인지케하였다. 따라서 이번 4차회의에서는 현재까지의 ICH 진행과정을 제 1기 통일화 작업으로 정의하고 현재까지 종료 되었거나 지속되는 관련 가이드라인 등은 3개 지역 또는 국가의 관련 규정에 정착화 시킴은 물론이고, WHO의 활동을 통해 전세계적으로 확산 되기를 기대하고 있다. 향후에도 ICH 운영위원회 및 전문 분과 그룹의 활동을 유지하면서 기존의 ICH 가이드라인의 개정작업을 지속적으로 해나가며, 새로이 등장하게될 논의 주제를 해결해 나간다는 방침이다. 즉 이러한 기본 방침하에 향후에도 필요에 따라 주기적으로 컨퍼런스나 워크샵 형태로 ICH 과정을 유지함으로써 근자에 까지의 국가별로 다변화된 신약평가와 관련 규정 또는 지침의 출현을 미연에 방지해나간다는 것이다.