

제 6차 임상약리학회 추계학술대회

## ICH E5의 도입에 대한 연구자로서 견해

서울의대 임상약리/약리

### 장 인 진

임상시험 연구결과에 대한 국가간 수용에 있어 인종적인 요인은 중요한 쟁점이 되어왔다. 최근 ICH 회의를 통하여 이러한 인종적 요인에 대한 ICH E5(Ethnic Factors in the Assessment of Foreign Clinical Data)가 Step 3단계에 이르러 각 ICH 당사자를 포함한 각국에서 광범위한 논의가 진행 중이다. 국내에서도 이에 대한 구체적인 논의가 요구되며 이에 앞서 몇 가지 고려해야 할 사항들을 제시하고자 한다.

현재 국내 규정에는 약물이 외국으로부터 도입될 때 그 약물의 유효성, 안전성 등 임상약리학적 특성이나 임상시험의 결과보다는 약물이 시판된 기간과 현재 시판되고 있는 국가의 수를 기준으로 국내에서 시판 허가에 필요한 임상시험의 범위가 결정된다. 이 기준에 의하면 개발중인 약물은 제1상 임상시험에서 시작하여 모든 단계의 임상시험이 요구되고 있다. 반면 국외 허가를 얻은 약물은 3년의 시판기간과 2개국 이상의 허가국을 기준으로 오히려 소수의 피험자만을 대상으로 약식의 임상시험만을 수행하거나 전혀 임상시험이 없이 즉 약동학, 약력학, 용량-반응, 유효성 및 안전성에 인종간 차이 등의 확인 과정이 없이 국내 시판허가를 얻고 있다.

이러한 과학적인 측면에서 근거가 희박한 국내 규정을 수정하여 ICH E5를 포함한 ICH의 기본 개념을 수용하게 된다면 우선 외국에서의 허가 여부와 상관없이 임상시험 자료의 완벽성(complete data package)의 개념으로 국내 규정에 맞추어 미흡함이 없는지를 검토하게 된다. 이 자료가 완벽한 경우 즉 국내 인구집단에 적용할 수 있는 집단에서 약동학(가능하면 약력학 및 약력학 지표를 이용한 용량-반응의 관계) 특성을 파악하고 있으면서 국내에서 적용이 가능한 endpoint와 임상적, 진단적 기준에 의한 용량-반응, 효능 및 안전성을 밝힌 적절한 임상시험 결과 등이 있는 경우에는 다음 단계로 이들 국외 임상시험자료의 국내 외삽(extrapolation) 가능성을 인종적인 요인을 고려하여 평가하게 된다. 이를 위해 ICH E5에서는 가교연구(bridging study)의 개념을 적용하여 최소한의 국내 임상시험을 통해 국외의 연구 결과와 비교하고 외삽하여 그에 따라 하나의 가교시험만으로도 허가를 주거나 그렇지 못한 경우 추후 확대 임상시험의 필요성과 범위를 결정할 것을 권고하고 있다. 이외에도 이러한 평가 과정에는 인종적 차이에 대한 약물의 민감성(ethnic sensitivity), 국내에서 유사 약물의 사용 경험 등을 중요한 고려 사항으로 적용하고 있다.

먼저 임상시험의 자료의 완벽성 검토 첫 단계에서 요구되는 국내 인구집단을 반영할 수 있는 국외의 인구집단을 대상으로 수행된 약동학 자료에 대해 논의가 필요할 것이다. 모든 약물에 대해 외국에 거주하는 한국인이(또는 동양인이) 반드시 국내의 인구집단을 대변할 수 있는가 하는 문제가 있으며 더 근본적으로는 약물의 약동학뿐 아니라, 약력학, 효능 및 안전성의 측면에서 같은 문제가 제기될 수 있다. 실제 식이

나 환경요인에 의한 약동학적 차이를 보이는 약물이나 유사한 지정학적인 환경에도 불구하고 인구집단에 서 약물대사 효소의 표현형이나, 유전형의 차이를 보이는 경우를 흔히 접할 수 있기 때문이다.

가교연구에 관해서는 그 범위나 종류가 일률적으로 정해질 수 없으며 대상 약물의 인종적 요인에 대한 민감도, 국내에서의 친숙도 등에 따라 결정되어야 할 것이다. 예를 들어 항균제의 경우라면 약동학적 특성과 국내 임상분리균주에 대한 활성이 중요한 검토 요인이 되어야 할 것이며 심혈관계 작용 약물의 경우 용량-반응의 검토에 중점이 주어져야 할 것이다.

ICH E5 가이드라인에서는 국외의 임상시험 자료가 국내 기준에 완벽하지 못할 때는 이를 충족시키기 위한 임상시험을 요구할 수 있다고 기술하고 있으며, 이는 곧 현재 국외에서 개발중인 약물의 임상시험 자료도 국외에서의 허가 여부와는 상관없이 국내에서 검토될 수 있음을 의미한다. 따라서 국제적인 개발프로그램에 의해 개발중인 약물에 있어서도 각 개발 단계와 약물의 특성 및 인종적 요인에 대한 민감도에 적절한 최소한의 bridging 시험을 수행한다면, 그 결과에 따라서 국내 제약기업이나 임상시험기관이 이들 개발중인 약물의 임상시험에 참여할 수 있도록 해야 할 것이다.

ICH의 국제적인 적용에 맞춰 관·기업·학계가 적절히 준비하고 대처한다면 외국과의 신약 공동개발, 또는 후기 임상시험단계에 참여(multinational trial) 등을 통해 국내 임상시험의 수준을 국제적인 정도로 향상시킬 수 있을 것이며, 이는 곧 국내 신약개발의 기반을 더 튼튼히 할 수 있는 계기가 될 것이다. 다만 과거 많은 약물 부작용이 시판 후 상당한 기간이 지나서 발견되었던 점 등을 고려할 때 ICH 적용에 따른 신속한 외국 개발 약물의 도입에 대처해 국내에서도 PMS 등을 통한 부작용 모니터링을 더욱 활성화하는 것이 시급할 것으로 사료된다.