가교시험에 대한 식약청의 심사기준

김동섭

식품의약품안전청 국립독성연구소

1. 배경

외국에서 개발된 신약의 경우, 임상시험 단계에서 평가된 민족(ethnic group)과 한국인간의 민족적 차이(ethnic difference)가 약물의 유효성 및 안전성에 영향을 줄 수 있다는 점이 외국임상자료의 국내 적용에 문제가 되어 왔으며, 이러한 문제를 해결하기 위한 방법으로 ICH에서는 약물의 민족적 감수성에 대한 판단근거와 가교시험제도를 골자로 하는 E5 가이드라인을 제안하였다. 즉 가교시험이란 외국 임상자료를 새로운 지역내에 외삽이 가능하도록 하기 위하여 새로운 지역에서 실시된 추가시험으로 정의된다.

식약청도 이러한 취지를 반영하여 1999년 12월 12일자로 "의약품등의안전성·유효성심사에관한규정"을 개정하여 외국개발신약의 평가에 가교시험제도를 도입하고 이러한 제도의 적용 및 평가를 위한 가이드라인을 제시하여 운영중이다.

2. 외국임상자료 및 가교시험 종류의 선택

약물의 민족적 감수성에 영향을 미치는 요인은 민족 내적요인(유전적, 생리학적 요인 등)과 민족 외적요인(환경적요인, 의료행태 등)으로 나누어진다. ICH E5 가이드라인에서는 약물의 민족적 감수성을 예측 평가할 수 있는 지표로 몇가지 항목들을 제시하고 있으며 우리나라의 가교시험을 위한 가이드라인에서도 이들 항목을 제시하고 있다. 이러한 특성들은 약물의 민족적 감수성을 평가함에 있어 중요한 판단요소이기는 하지만 약물의 민족간 차이를 실제 평가함에 있어서는 예측지표일 뿐이다. 즉 약물의 개발과정에서 얻어진 여러 민족간의 약리학적 임상적 변수를 비교한 자료가 이들 예측 지표보다는 직접적인 자료가 되는 것이다.

가교자료 제출면제사유에 해당되지 않거나 기존 가교자료가 없는 경우 혹은 기존 가교자료만으로는 외국임상자료의 국내적용이 어렵다고 판단된 경우에는 국내에서 새로운 가교시험을 실시해야 한다.

ICH E5와 "의약품등의안전성·유효성심사에관한규정"의 기본 취지는 가급적 최소한의 추가적 임상평가로 외국임상자료의 국내적용이 가능하도록 하려는 것이므로 한국인에서의 적정 약물요법을 위해 가장 적절한 정보를 얻을 수 있는 과학적이고 합리적인 내용의 임상시험을 선택해야 할 것이다.

식약청 규정에는 가교시험이 "약동학시험 가교자료의 경우", "약력학 또는 용량·반응시험 가교자료의 경우" 그리고 "안전성·유효성 확증시험 가교자료의 경우"로 나누어져 있으며 가교시험 결과를 이용한 외국임상자료의 효과적인 국내 적용을 위해서는 외국임상자료에 가교시험과 유사한 디자인의 임상시험결과가 존재해야 하므로 가교시험의 세부적인 디자인을 결정할 때는 외국임상자료에 비교 가능한 형

태의 임상시험이 있는가를 우선적으로 고려해야 한다.

3. 가교자료의 평가 및 국내현황

식약청은 가교자료의 평가를 통해 용법 · 용량의 변경 없이 외국임상자료의 국내적용이 가능한 경우, 외국임상자료의 국내적용이 가능하나 용법 · 용량의 변경이 필요한 경우 그리고 현재까지 얻은 가교자료로는 외국임상자료의 국내 적용이 어려워 추가 임상시험이 필요한 경우 등의 결론에 도달할 수 있을 것이다.

가교시험제도가 국내에 도입된 이후 현재까지의 국내 현황을 살펴보면 가교자료 제출면제의 경우, 가교시험으로 약동학시험을 실시하여 적용받은 경우가 있었으며 또한 안전성 · 유효성 확증시험을 위한 임상시험을 실시 중인 경우도 있다. 현재까지 몇몇 제품의 경우 가교시험으로 약동학시험을 실시하여 외국임상자료의 국내적용을 가능하게 하고자 시도하고 있으나 현실적으로 그 결과가 만족스럽지 못하였다.

아직까지 관련업계, 학계, 정부 관계자들 모두에게 가교시험에 대한 경험이 충분하지 않아 어려움이 있으나 앞으로 이러한 경험이 축적됨에 따라 가교시험실시에 대한 가이드라인이 보다 구체화되고 합리적인 가교자료의 범위가 설정될 것이다. 이에 따라 외국임상자료의 국내 적용기준은 점차 완화될 수 있을 것으로 예측된다.

가교자료 제출면제사유 해당 품목

-희귀의약품 또는 희귀의약품 지정이 해제된 품목
-에이즈치료제, 항암제 중 표준요법이 없거나 표준요법에 실패하여 사용하는 항암제와 생명에 위협을 주는 질병에 대한 치료제 등 식품의약품안전청장이 인정하는 경우
-국내 · 외 개발중인 신약으로 국내 임상시험을 실시하고자 하는 경우
-진단용의약품(방사선의약품 포함)
-국소적용 목적으로 사용되는 것으로 전신적인 효과를 나타내지 않는 의약품
-민족적 요인에 차이가 없음을 입증하는 경우
-기타 식품의약품안전청장이 인정하는 경우