

Regulatory Perspectives on Pharmacogenomics

이 윤 숙

식품의약품안전청 국립독성과학원 임상약리과

2001년 약물유전체에 관한 US FDA-industry collaboration을 계기로, 또한 2005년 *US FDA Guidance for Industry: Pharmacogenomics Data Submission*의 발표로 약물유전체 연구가 활발히 진행되고 있다. 그러나, 약물유전체 연구가 기초연구에서는 상당한 발전을 이루었음에도 불구하고, 의약품의 개발이나 임상적 사용에 있어 약물유전정보를 이용하는 진단이 적용되는 예는 매우 드물다. 특히 개인 맞춤형 약물요법을 위한 궁극적인 의사소통 방법으로서 의사나 환자가 유용하게 활용할 수 있는 구체적이고 적용 가능한 권고 사항 - 예를 들면 유전형에 따른 용량 조절과 같은 - 의 개발은 아직도 갈 길이 멀다 할 것이다. 이러한 상황은 우리나라에서도 비슷하여 약물유전체 기초연구는 활발하게 진행되고 있지만, 의사나 환자에게 사용상의 주의 사항을 통하여 권고할 수 있을 정도의 과학적 근거를 생산해 내지는 못하고 있는 것이 현실이다.

약물유전체 및 다른 “-omics” 연구의 궁극적인 목적이 의사나 환자에게 활용 가능한 정보를 제공하는 것임을 생각하면, 개인맞춤형 의약품의 사용이 당장이라도 실현될 것 같았던 초기 희망과 달리 아직도 요원한 꿈인 듯 실제 임상에서 적용되지 못하는 이유를 파악하고 이를 극복하기 위한 방안을 모색하는 것이 필요할 것이다.

결론부터 얘기하면, 수많은 약물유전체 연구가 사용상의 주의 사항에 반영되지 못하는 것은 후보 유전자들이 진정으로 약물의 반응을 예측할 수 있는 유용한 지표인가 하는 것을 검증(qualification)하는 것이 어렵기 때문이다. 약물유전체 연구는 환자 유전자 정보의 보호, 충분한 환자 수 확보의 어려움 등 연구외적 이슈로 수행 자체가 어려운 점, 연구내적으로도 유전자 검사의 표준화 및 밸리데이션 등의 문제점이 있지만, 후보 유전자의 확증에 있어 가장 어려운 점은 역시 임상시험 및 약물유전역학에 관한 전문적 식견이라고 할 수 있을 것이다. 왜냐하면 사용상의 주의 사항에 연구결과를 반영하거나 유전자 검사를 통한 진단의 보험 적용 여부 등의 정책적 의사결정은 주로 잘 고안된 임상 시험이나 약물유전역학 연구 결과에 근거하기 때문이다. 약물유전체 연구 디자인이 복잡하고 어려운 것은 유전자간 상호작용이나 유전자-환경요인간 상호작용, 여러 교란인자의 작용, 통계적 문제(특히 변이 유전형의 빈도가 낮을 때) 등 여러 가지가 있지만, 실제로 이들은 모두 임상 시험이나 역학 연구의 일반 원리에 해당하는 문제점들이다. 인간 유전자 분석기술이 약물유전체 연구의 획기적인 발전을 가져온 것은 사실이지만, 이제는 약물유전체 연구에서, 특히 임상적 결과(clinical outcome)와 유전형과의 상관성 연구 혹은 유전형으로부터 임상적

결과를 예측하는 연구에서, 연구의 질을 결정하는 것은 유전자 분석이라기 보다는 임상시험 및 역학연구의 기본으로 회귀된다고 할 수 있다. 그러므로, 약물유전체 연구의 특수성을 고려하는 임상 및 역학연구의 방법론적 문제들을 개선하는 것이 정책적 결정 및 이를 통한 개인맞춤형 약물요법을 앞당기기 위한 선결 과제가 될 것이다.

본 발표에서는 약물유전적 정보가 정책적 결정(사용상의 주의사항)에 궁극적으로 반영된 의약품의 예를 통하여 약물유전체 연구의 질적 향상과 정책결정에 있어 임상 및 역학연구의 기본 원리(연구 디자인 등)가 어떻게 작용되었는지를 보이고, 우리나라에서 개인맞춤형 약물요법이라는 궁극적 목적을 위하여 약물유전체 연구 분야에서 더 발전시켜야 할 분야에 대한 논의를 하고자 한다.

약물의 반응이 개인별로 차이가 큰 것을 통하여 약물반응에 있어서 유전적 요인이 작용할 것이라는 것은 warfarin이 처음 사용된 50여 년 전부터 지속적으로 예상되었지만, warfarin의 초기 용량 결정에 약물유전정보를 고려할 것을 권고하는 내용이 사용상의 주의 사항에 반영된 것은 최근 1~2년 내에 이루어졌고, 이는 cytochrome P450 2C9이라는 효소를 코딩하는 유전자가 warfarin의 반응에 영향을 미친다는 것을 발견한 연구로부터도 10년 이상 수 많은 연구가 축적된 다음에야 가능하였던 것을 볼 때(그래도 아직 유전형 별 초기 권장 용량에 관한 것은 확증되지 못하였다), 후보 유전자가 확증적 유전자 지표로 규제기관으로부터 인정되고 이것이 실제 임상에 널리 활용되기까지 얼마나 많은 연구가 요구되고, 정책결정에 있어서 인과관계 분석이나 위험-편익간 비교분석이 얼마나 심도있게 논의되었는지를(실제로 정책결정에서는 조금이라도 유용한 정보를 반영하는 것도 중요하지만, 약효의 증진이나 부작용 감소에 그다지 도움이 되지 않는 새로운 기술을 반영하지 않는 것도 중요하다) 볼 수 있을 것이다. 또한 인간의 유전형이 무작위 배정될 수(randomization) 없음을 고려할 때, 약물유전체 연구에서 관찰적 역학연구 방법론이 얼마나 중요한 역할을 하는지 볼 수 있을 것이다. 실제로 약물유전체 관련 임상 연구는 유전자분석으로 독립변수를 측정하는 기술이 새로운 것 일뿐 임상시험 및 약물역학연구의 기본원리에서 새로운 것이 없다고 해도 과언이 아닐 것이다.

현재 국내 약물유전체 연구는 한국인에서 특정 유전형(candidate genotype)의 빈도에 관한 연구, 유전형별 약물대사 및 약물동태에 관한 연구, 특정 유전형과 임상 결과와의 상관성에 관한 한국인에서의 연구(replication study of the presumed association from other ethnic population) 등이 주를 이루고 있는데, 연구의 질적 향상을 위해서는 임상 및 역학연구의 방법론적 개선이 더욱 필요하며, 이러한 연구결과를 정책결정에 반영함으로써 궁극적으로 한국인 환자에게 필요한 개인맞춤형 약물의 사용에 관한 정보를 실제 임상에서 적용 가능한 형태로(actionable recommendation) 제공할 수 있을 것이다.

* 본 발표 내용은 발표자 개인의 견해이며, 식품의약품안전청이나 국립독성과학원의 공식적 견해를 반영하는 것이 아닙니다. 따라서 본 발표 내용을 인용하거나 보도할 경우에는 이를 명시하여 주시기 바랍니다.

◆ Yoonsook Lee, M.P.H. ◆

Clinical Pharmacology Team, National Institute of Toxicological Research, Korea Food and Drug Administration, Seoul 122-704, Korea

EDUCATION

BS in Pharmacy (1988) Seoul National University, School of Pharmacy, Seoul, Korea
MS in Pharmacology (1990) Seoul National University, School of Pharmacy, Seoul, Korea
MPH in Biostatistics (1999) Seoul National University, School of Public Health, Seoul, Korea
Ph.D. candidate in The University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, USA
Epidemiology (1999-2005)

PROFESSIONAL EXPERIENCES (not exceed 5 experiences)

01/1990-08/1992 LG Life Science, Ltd. / R&D (Clinical Development Team), Seoul, Korea
10/1993-07/1999 Korea Food and Drug Administration, Seoul, Korea
05/2005-present Korea Food and Drug Administration, Seoul, Korea

ACADEMIC INTEREST

Research for Clinical Pharmacology and Pharmacoepidemiology

1. Drug Metabolism/Pharmacokinetics and Drug Interaction
2. Pharmacogenetics/pharmacogenomics
3. Genetic Pharmacoepidemiology
4. Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance