

## Investigation of New Drug Submission Documents for the Safety and Efficacy Evaluation of Stereoisomeric Drugs

Kwang Joon Kim<sup>1</sup>, In Choi<sup>2</sup>, Beom-Gyu Lee<sup>3</sup>, Hong Seop Moon<sup>4</sup>, Hyo-Kyung Han<sup>5</sup>, Eun Joo Choi<sup>1</sup> and Wonjae Lee<sup>1†</sup>

### 광학이성질체 의약품의 안전성과 유효성 측면에서 의약품 허가신청 자료에 대한 비교연구

김광준<sup>1</sup> · 최 인<sup>2</sup> · 이범규<sup>3</sup> · 문홍섭<sup>4</sup> · 한효경<sup>5</sup> · 최은주<sup>1</sup> · 이원재<sup>1†</sup>

#### Abstract

This study was performed to investigate the current regulatory guidances of safety and efficacy evaluation for the approval of stereoisomeric drugs in Korea and US. According to the regulatory guidelines in major countries (EU, Canada, US), the important categories for the development of stereoisomeric drugs are classified as 1) development of a single enantiomer as a new active substances 2) development of a racemate as a new active substance 3) development of a new single enantiomer from an approved racemate. For this study, domestic regulatory documents for current guidelines of stereoisomeric drugs were investigated. Also four typical stereoisomeric drugs for three categories were chosen to investigate the new drug submission documents of KFDA and FDA for the safety and efficacy evaluation of stereoisomeric drugs. It is expected that these comparative results between KFDA and FDA will be useful for the safety and efficacy for the regulatory approval of stereoisomeric drugs in Korea.

**Key words** : Stereoisomeric Drugs, Regulatory Guideline, Safety, Efficacy

## 1. 서 론

거울상이성질체는 광학이성질체 가운데 공간상 배열의 차이로 인하여 구조식은 동일하지만 서로 겹쳐지지 않는 거울상 관계에 있는 두 이성질체를 뜻하며, 한 쌍의 거울상이성질체는 물리적, 화학적 특성은 동일하고 편광면을 각각 정반대로 회전시키는 성질을 가져서 구

별하거나 분리하기가 어려운 물질이다. 그러나 이들 거울상이성질체 화합물들은 키랄성 환경을 제공하는 생체 내에서는 서로 다른 약리적 효과와 약물의 동태학적 특성을 나타낼 수 있다<sup>[1,2]</sup>. 대표적인 예로는, 1960년대 수면, 진정 효과로 임산부의 입덧치료제로 주로 사용되었던 탈리도마이드(thalidomide)를 들 수 있으며, 탈리도마이드 화합물 중 R-이성질체는 약효를 나타내는 반면, S-이성질체는 기형아 출산의 원인이 되는 특성을 나타낸다. 이와 같은 키랄성으로 인해 실제로 입덧완화를 위해 탈리도마이드를 복용했던 임산부에서 기형아 출산이라는 약화사고를 유발하여 사회적으로 커다란 파장을 일으킨 바 있다. 1980년대에 들어서 이러한 약화사고의 원인이 의약품의 키랄성으로 인한 것이 밝혀진 이후, 의약품 허가과정의 규제적인 측면에서 거울상이성질체에 대한 연구의 필요성이 대두되었고 그에 관한 연구가 활발히 진행되어 왔다<sup>[1,3]</sup>. 실제로 미국과 유럽 등의 관계당국과 함께 이들의 제약업계는

<sup>1</sup>조선대학교 약학대학 약학과(College of Pharmacy, Chosun University, Gwangju, Korea)

<sup>2</sup>조선대학교병원 약제부(Department of Pharmacy, Chosun University Hospital, Gwangju, Korea)

<sup>3</sup>조선대학교 자연과학대학 화학과(Department of Chemistry, Chosun University, Gwangju, Korea)

<sup>4</sup>목포대학교 약학대학 약학과(College of Pharmacy, Mokpo National University, Muan Guan, Jeonnam, Korea)

<sup>5</sup>동국대학교 약학대학 약학과(College of Pharmacy, Dongguk University, Seoul, Korea)

<sup>†</sup>Corresponding author : wlee@chosun.ac.kr

(Received : September 20, 2011, Revised : December 15, 2011,

Accepted : December 22, 2011)

광학이성질체 의약품의 승인을 위해 핵심적인 사항인 품질, 안전성 그리고 유효성과 관련되어 의약품 평가에 있어 필요로 되는 규제요건을 제정해왔다<sup>4,7</sup>. 미국에서는 1992년 5월 “새로운 광학이성질체 의약품 개발을 위한 FDA의 정책 (FDA's policy statement for the development of new stereoisomeric drugs)”이 채택되었고, 1997년 1월 개정을 거쳐 2005년 7월 “새로운 광학이성질체 의약품 개발 (Development of new stereoisomeric drugs)”로 다시 개정되어 현재에 이르고 있다<sup>8,9</sup>. 유럽에서는 광학이성질체 의약품들에 대한 최초의 지침서라고 할 수 있는 문서가 “유럽 특허의약품 위원회 (Committee on Proprietary Medical Products)”에 의해 “키랄 활성 물질의 연구 (Investigation of chiral active substances)”라는 이름의 지침서로서 발표되었으며, 이 지침서를 1994년 10월 채택하여 현재까지 시행되고 있다<sup>10</sup>. 캐나다에서는 1994년에 “키랄 의약품 연구에서 입체화학적 이슈 (Stereochemical issues in chiral drug investigation)”라는 이름의 지침서를 발표하였고, 최종적으로는 2000년 2월 캐나다 보건부에서 광학이성질체 의약품 개발을 위한 제약회사를 위한 안내서를 “키랄 의약품에서의 입체화학적 문제 (Stereochemical issues in chiral drug development)”라는 이름으로 채택하여 시행해 오고 있다<sup>11</sup>. 미국 FDA 정책 성명의 경우에는 라세미체 개발과 라세미체 연구 후 단일 거울상이성질체의 개발에 대해 주로 초점을 맞추고 있으며<sup>12</sup>, 유럽과 캐나다의 지침서에서는 몇 가지 영역으로 광학이성질체 의약품 개발을 분류하여 기술하고 있는 차이점을 보인다<sup>10,11</sup>. 위와 같은 미국과 유럽, 캐나다 등의 주요 선진국에서 제정된 규제요건 가이드라인에 따르면, 광학이성질체 의약품 개발을 위하여 가장 중요하게 다루고 있는 주된 카테고리는 크게 3가지로 구분된다<sup>8-11</sup>. 즉, 1) 신규 단일 이성질체 의약품개발, 2) 신규 라세미체의 의약품개발, 3) 승인된 라세미체 의약품으로부터 새로운 단일 거울상이성질체를 개발로 나뉜다. 국내에서도 신약을 개발하거나 허가 신청시 이러한 광학이성질체 의약품의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 가이드라인에 대하여 지속적인 관심이 있는 것으로 알려져 있다<sup>13</sup>. 그러나 아직까지는 미국이나 유럽 등의 선진국과 같은 세부적인 평가 가이드라인이 정립되지 않은 상황이며, 향후 선진국과 동등한 평가 기준을 유지하기 위한 가이드라인 정립의 필요성이 대두되고 있다. 따라서 본 연구에서는 위의 3가지 카테고리 중에서 KFDA와 FDA에서 모두 승인이 되어 현재 시판되고 있는 4가지 대표적인 광학이성질체 의약품을 선정하고, KFDA와 FDA에서 의약품 허가신청시 안전성과 유효

성의 평가를 위해 제출되었던 자료들을 비교, 검토해 보고자 한다. 거울상이성질체가 약물로서 잘못 사용되거나 오용될 경우 우리의 건강과 안전에 중요한 영향을 끼칠 수가 있기 때문에, 이런 연구나 조사를 연속적으로 실시하여 우리나라 자체의 안내지침서를 확보하는 것이 중요하다. 따라서 본 연구에서 조사된 결과를 향후 국내에서 승인되어지는 광학이성질체 의약품의 안전성과 유효성 평가를 위해 요구되는 가이드라인 정립을 위한 기초자료로 삼고자 한다.

## 2. 연구 결과 및 토의

### 2.1. 국내의 광학이성질체 의약품 허가신청을 위한 안전성 유효성 평가 제출서류의 범위

EU, 캐나다, 미국 등 선진국에서 광학이성질체 의약품 개발을 위해 허가, 신청하는데 가장 중요한 카테고리로서 다음의 3가지 영역으로 분류하여 구분할 수 있다. 즉, 1) 새로운 활성물질로서 단일 광학이성질체의 개발, 2) 새로운 활성물질로서 라세미체의 개발, 3) 허가된 라세미체로부터 신규 단일 광학이성질체의 개발로 구분한다. 그러나 국내에서는 위와 같은 영역으로 구분되어 있지 않고, 국내 광학이성질체 의약품 개발을 위한 식품의약품 안전청 공고에 따르면, 이들 3가지 영역에서 첫 번째와 두 번째의 경우는 화학적 구조 또는 본질적인 조성이 전혀 새로운 신물질 의약품을 뜻하는 신약 개발의 범주로 구분하고 있다.

반면에 세 번째의 경우는 새로운 이성체를 유효성 분으로 함유한 의약품을 뜻하는 “자료제출 의약품”으로 구분하고 있다<sup>16,17</sup>. 국내에서의 안전성과 유효성 평가를 위한 제출 자료의 범위는 독성에 관한 자료, 약리 작용에 관한 자료, 그리고 임상시험 성적에 관한 자료를 포함한다. 이들 의약품 등의 안전성·유효성 심사를 위한 제출 자료의 세부적인 항목의 범위를 표 1, 2에 보여주고 있다<sup>14,15</sup>. EU, 캐나다, 미국 등 선진국의 광학이성질체 의약품 허가신청을 위한 안전성 유효성 평가 가이드라인과 국내에서 요구하는 관련된 허가에 필요한 제출서류를 비교해보면, 일반적인 의약품의 안전성 유효성과 관련된 항목은 유사하게 보이나, 광학이성질체 의약품에 대한 과학적 이해가 국내의 경우 상당히 부족하여 광학이성질체 의약품의 키랄성과 관련된 항목은 거의 언급되어 있지 않음이 알 수 있다<sup>8-11</sup>.

표 1. KFDA에서 광학이성질체 의약품의 종류 및 제출자료의 범위

Table 1. Category of regulatory submission documents for stereoisomeric drugs classified in KFDA

구분	제출자료	자료번호											
		독성에 관한 자료						약리자료				임상자료	
		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나
<b>I. 신약</b>													
- 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품													
- (새로운 단일 광학이성질체 개발, 라세미체의 개발)													
		○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○
<b>II. 자료제출의약품</b>													
- 새로운 이성체를 유효성분으로 함유한 의약품													
- (허가된 라세미체로부터 신규 단일 광학이성질체의 개발)													
		○	×	×	×	×	1) △ 2) △ 3) △	○	△	△		○	×

○ : 자료제출을 하여야 하는 것

△ : 개개 의약품에 따라 판단하여 제출하는 것이 무의미하거나 불가능하여 면제할 수 있는 것

× : 자료가 면제되는 것

표 2. KFDA에서 광학이성질체 의약품의 종류 및 제출자료의 범위의 해설

Table 2. Commentary for regulatory submission documents of stereoisomeric drugs classified in KFDA

자료 항목	<b>I. 신약</b> - 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품 - (새로운 단일 광학이성질체 개발, 라세미체의 개발)	<b>II. 자료제출의약품</b> - 새로운 이성체를 유효성분으로 함유한 의약품 - (허가된 라세미체로부터 신규 단일 광학이성질체의 개발)
독성에 관한 자료	가. 단회투여독성 시험자료 (○) 나. 반복투여독성 시험자료 (○) 다. 유전독성 시험자료 (○) 라. 생식발생독성 시험자료 (○) 마. 발암성 시험자료 (△) 바. 기타독성 시험자료 : (△) 1) 국소독성시험(국소내성 시험포함) 2) 의존성 3) 항원성 및 면역독성 4) 작용기전 독성 5) 대사물 6) 불순물 7) 기타	가. 단회투여독성 시험자료 (○) 나. 반복투여독성 시험자료 (×) 다. 유전독성 시험자료 (×) 라. 생식발생독성 시험자료 (×) 마. 발암성 시험자료 (×) 바. 기타독성 시험자료 : 1) 국소독성시험(국소내성 시험포함) (△) 2) 의존성 (△) 3) 항원성 및 면역독성 (△)
약리작용에 관한 자료	가. 효력 시험자료 (○) 나. 일반약리 시험자료 또는 안전성약리 시험자료 (○) 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설 시험자료 (○)	가. 효력 시험자료 (○) 나. 일반약리 시험자료 또는 안전성약리 시험자료 (△) 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설 시험자료 (△)
임상시험 성적자료	가. 임상시험자료집 (○) 나. 가교자료 (○)	가. 임상시험자료집 (○) 나. 가교자료 (×)

○ : 자료제출을 하여야 하는 것

△ : 개개 의약품에 따라 판단하여 제출하는 것이 무의미하거나 불가능하여 면제할 수 있는 것

× : 자료가 면제되는 것

## 2.2. KFDA와 FDA에 제출된 안전성, 유효성 평가자료의 비교 연구

현재 시판되고 있는 4가지의 대표적인 광학이성질체 의약품을 선진국에서 주된 사항으로 분류한 3가지 개발 카테고리 별로 각각의 의약품 선정하여 KFDA와 FDA에서 의약품 허가신청시 안전성과 유효성의 평가를 위해 제출되었던 자료들을 비교, 검토 하였다. 신규 단일 이성질체 의약품 개발의 예로, Plavix® (Clopidogrel) 를, 신규 라세미체 의약품개발의 예는 Actos® (Pioglitazone) 및 Factive® (Gemifloxacin mesylate) 두 가지 의

약품, 그리고 승인된 라세미체 의약품으로부터 새로운 단일 이성질체 개발의 예로는 Nexium® (Esomeprazole magnesium trihydrate)을 선정하여 조사하였다.

### 2.2.1. 신규 단일 이성질체 의약품 개발

Plavix®는 1개의 키랄 센터를 갖고 있고, (주)사노피-신데라보에서 제조한 의약품이며, 동맥경화증(뇌졸중, 심근경색 또는 말초동맥성 질환)이 있는 환자에서 죽상동맥경화성 증상의 개선을 목적으로 사용되는 의약품이다. Plavix®는 1997년 11월 17일에 FDA에 등재되

표 3. KFDA와 FDA의 제출자료 비교, 검토를 위해 선정된 광학이성질체 의약품의 구조식

Table 3. Structures of selected stereoisomeric drugs to compare new drug submission documents in KFDA and FDA

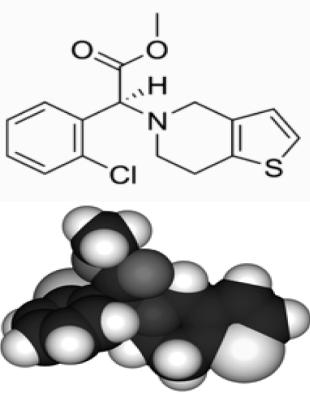
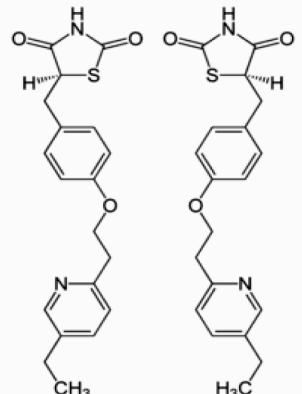
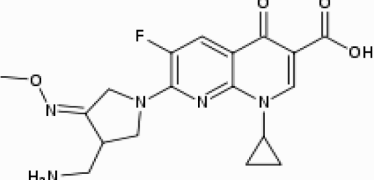
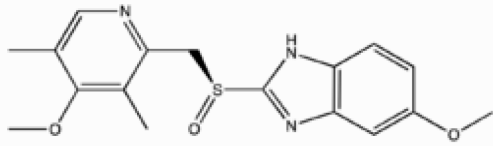
1] 신규 단일 이성질체 의약품 개발 Plavix® (Clopidogrel)	2] 신규 라세미체 의약품개발 Actos® (Pioglitazone)
<p style="text-align: center;"><b>Clopidogrel</b></p>  <p style="text-align: center;"><b>Systematic (IUPAC) name</b> (+)-(S)-methyl 2-(2-chlorophenyl)-2-(6,7-dihydrothieno[3,2-c]pyridin-5(4H)-yl)acetate</p>	<p style="text-align: center;"><b>Pioglitazone</b></p>  <p style="text-align: center;"><b>Systematic (IUPAC) name</b> (RS)-5-(4-[2-(5-ethylpyridin-2-yl)ethoxy]benzyl)thiazolidine-2,4-dione</p>
2] 신규 라세미체 의약품개발 Factive® (Gemifloxacin mesylate)	3] 승인된 라세미체 의약품으로부터 새로운 단일 이성질체 개발 Nexium® (Esomeprazole magnesium trihydrate)
<p style="text-align: center;"><b>Gemifloxacin</b></p>  <p style="text-align: center;"><b>Systematic (IUPAC) name</b> 7-[(4Z)-3-(aminomethyl)-4-methoxyimino-pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid</p>	<p style="text-align: center;"><b>Esomeprazole</b></p>  <p style="text-align: center;"><b>Systematic (IUPAC) name</b> (S)-5-methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methylsulfinyl]-3H-benzimidazole</p>

표 4. 신규 단일 이성질체 의약품 개발 (사례 : Plavix)

Table 4. Development of a single enantiomer as a new active substance (example : Plavix)

자료 항목	KFDA 제출 자료	FDA 제출 자료
독성에 관한 자료	가. 단회투여독성시험자료 (○) 나. 반복투여독성시험자료 (○) 다. 유전독성시험자료 (○) 라. 생식발생독성시험자료 (○) 마. 발암성시험자료 (○) 바. 기타독성시험자료 : 1) 국소독성시험(국소내성시험 포함) (×) 2) 의존성 (×) 3) 항원성 및 면역독성 (○)	가. 단회투여독성시험자료 (○) 나. 반복투여독성시험자료 (○) 다. 유전독성시험자료 (○) 라. 생식발생독성시험자료 (○) 마. 발암성시험자료 (×) 바. 기타독성시험자료 : 1) 국소독성시험(국소내성시험 포함) (×) 2) 의존성 (×) 3) 항원성 및 면역독성 (○)
약리작용에 관한 자료	가. 효력시험자료 (○) 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료 (○) 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료 (○)	가. 효력시험자료 (○) 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료 (○) 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료 (○)
임상시험 성적자료	가. 임상시험자료집(○) 나. 가교자료 (×)	가. 임상시험자료집 (○) 나. 가교자료 (×)

○ : 자료제출이 된 것

× : 자료가 제출되지 않은 것

었고, KFDA에는 1999년 7월 7일에 승인이 되었다. 아래의 표 4에서 볼 수 있듯이, 제출된 자료 중 발암성 자료가 KFDA에는 제출되었으나 FDA에서는 제출되지 않았으며, 이를 제외하고는 항목별로 제출된 자료의 범위가 유사하였다. 세부적인 차이가 있다면, 약리작용에 관한 자료에서 FDA에는 S-이성질체에서 R-이성질체로의 전환에 관한 *in vivo* 시험자료가 제출이 되어져 있으나, KFDA에는 그러한 자료가 제출되지 않았다. 국소 독성시험의 경우 KFDA에서는 면제사유로 자료 제출이 면제되었으며, FDA에서는 특별한 사유 없이 자료가 제출되지 않았다. 임상시험 성적에 관한 자료 중 가교시험 자료는 KFDA, FDA 모두 제출되지 않았다<sup>[16]</sup>.

### 2.2.2. 신규 라세미체 의약품 개발

Actos<sup>®</sup>와 Factive<sup>®</sup>는 모두 1개의 키랄센터를 갖고 있는 라세미체 의약품이다. Actos<sup>®</sup>는 Takeda / Eli Lilly Company에서 제조한 의약품으로, 제 2형 당뇨병의 주요한 원인인 인슐린 저항성을 개선하고, 췌장의 인슐린 분비 세포를 보존시킴으로써 근본적인 치료를 가능하게 하는 혈당 강하제이며, 제2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 위하여 식사요법 및 운동요법과 함께 보조치료제로 사용되는 의약품이다. 1999년 7월 16일에 FDA에 등재되었고 KFDA에는 2002년 3월 6일에 승인이 되었다. Factive는 LG 생명과학에서 제조한 새로운 Quinolon 계 항생제로 만성 호흡기 질환(만성 기관지염)의 급성

악화, 지역사회감염 폐렴, 부비동염, 중이염 등에 적응증을 가지고 있으며, 2003년 12월 27일에 FDA에 등재되었고 KFDA에는 2002년 12월 27일에 FDA보다 먼저 승인이 되었다. 표 5에서 볼 수 있듯이, 발암성 시험자료의 제출자료와 항원성 및 면역독성에 관해 제출된 자료가 다름을 알 수 있다. 세부적인 차이로, 독성에 관한 제출 자료에서 Factive의 경우 FDA에는 각각의 R, S-이성체의 반복독성 결과와 함께 각각 이성질체의 PK 결과가 제출되었으며, KFDA에는 라세미체를 이용한 반복독성 결과만 제출되었다. 발암성시험자료에서는 Actos의 경우 FDA에 발암성 연구결과가 제출되었으나, Factive의 경우에는 제출되지 않았다. 국소독성시험과 의존성 시험의 경우 KFDA, FDA 모두 제출되지 않았다. 항원성 및 면역독성에 관한 자료에서는 Factive의 경우 KFDA에 면역독성 시험결과가 제출되었으나, Actos의 경우 KFDA, FDA에 자료가 제출되지 않았다. 임상시험성적에 관한 자료 중 가교시험 자료는 KFDA, FDA 모두 제출되지 않았다<sup>[16]</sup>.

### 2.2.3. 승인된 라세미체 의약품으로부터 새로운 단일 이성질체 개발

Nexium<sup>®</sup>은 Omeprazole로부터 2000년 chiral switch 된 의약품이며, 위식도 역류질환(GERD), Helicobacter pylori 박멸을 위한 항생제 병용요법, NSAID 투여와 관련된 위궤양의 치료 등에 적응증을 갖고 있다. Nexium<sup>®</sup>은 스웨덴의 AstraZeneca에서 제조하여 2001

표 5. 신규 라세미체 의약품개발 (사례 : Actos, Factive)

Table 5. Development of a racemate as a new active substance (example : Actos, Factive)

자료 항목	KFDA 제출 자료	FDA 제출 자료
독성에 관한 자료	가. 단회투여독성시험자료 (○) 나. 반복투여독성시험자료 (○) 다. 유전독성시험자료 (○) 라. 생식발생독성시험자료 (○) 마. 발암성시험자료 (○) 바. 기타독성시험자료 : 1) 국소독성시험(국소내성시험 포함) (×) 2) 의존성 (×) 3) 항원성 및 면역독성 (○)	가. 단회투여독성시험자료 (○) 나. 반복투여독성시험자료 (○) 다. 유전독성시험자료 (○) 라. 생식발생독성시험자료 (○) 마. 발암성시험자료 (×) 바. 기타독성시험자료 : 1) 국소독성시험(국소내성시험 포함) (×) 2) 의존성 (×) 3) 항원성 및 면역독성 (○)
약리작용에 관한 자료	가. 효력시험자료 (○) 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료 (○) 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료 (○)	가. 효력시험자료 (○) 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료 (○) 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료 (○)
임상시험 성적자료	가. 임상시험자료집(○) 나. 가교자료 (×)	가. 임상시험자료집 (○) 나. 가교자료 (×)

○ : 자료제출이 된 것

× : 자료가 제출되지 않은 것

표 6. 승인된 라세미체 의약품으로부터 새로운 단일 이성질체 개발 (사례 : Nexium)

Table 6. Development of a new single enantiomer from an approved racemate (example : Nexium)

자료 항목	KFDA 제출 자료	FDA 제출 자료
독성에 관한 자료	가. 단회투여독성시험자료 (○) 나. 반복투여독성시험자료 (○) 다. 유전독성시험자료 (○) 라. 생식발생독성시험자료 (○) 마. 발암성시험자료 (×) 바. 기타독성시험자료 : 1) 국소독성시험(국소내성시험 포함) (×) 2) 의존성 (×) 3) 항원성 및 면역독성 (○/×)	가. 단회투여독성시험자료 (○) 나. 반복투여독성시험자료 (○) 다. 유전독성시험자료 (○) 라. 생식발생독성시험자료 (○) 마. 발암성시험자료 (○/×) 바. 기타독성시험자료 : 1) 국소독성시험(국소내성시험 포함) (×) 2) 의존성 (×) 3) 항원성 및 면역독성 (×)
약리작용에 관한 자료	가. 효력시험자료 (○) 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료 (○) 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험 자료 (○)	가. 효력시험자료 (○) 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료 (○) 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험 자료 (○)
임상시험 성적자료	가. 임상시험자료집 (○) 나. 가교자료 (×)	가. 임상시험자료집 (○) 나. 가교자료 (×)

○ : 자료제출이 된 것

× : 자료가 제출되지 않은 것

년 2월 20일 FDA에 등재되었으며, KFDA에는 2000년 10월 19일 승인이 되었다. 표 6에서 볼 수 있듯이, 독성시험자료에 대해 제출된 사항이 상이했다. 세부적으로는 독성시험자료에서 FDA에는 각각의 R, S-이성체와 라세미체를 이용한 급성, 아급성, 아만성, 만성 독성

시험자료 등 반복투여 독성시험자료가 제출되었으나 KFDA에는 각각의 R, S-이성체와 라세미체를 이용한 단회투여 독성시험 자료만 제출되었다. 임상 시험성적에 관한 자료에서는 KFDA, FDA 모두 임상시험 자료 집과 가교연구 자료가 제출되었다<sup>18)</sup>.

### 3. 결 론

광학이성질체 의약품에 관한 관심은 전 세계적이며, 미국, 유럽, 캐나다와 같은 선진국들에서는 이미 이와 관련된 규제요건에 대한 연구를 활발히 진행하고 있으며 각국의 관련 가이드라인을 발표하고 있는 상황이다<sup>[4-11]</sup>. 또한, 유럽, 일본, 미국 등의 규정당국과 연구 기반 제약업체 대표의 후원을 받는 기관인 “인체용 의약품 등록을 위한 기술적 요구의 조화에 대한 국제 협의회(The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use; ICH)”는 의약품의 승인 규제 요건을 국제적으로 일치하도록 조화 시키는 노력을 하고 있으며, 광학이성질체 의약품에 관련된 자료도 이에 포함이 되어 있다<sup>[17,18]</sup>. 국내에서도 이러한 전 세계적인 추세와 동등한 수준의 규제적 가이드라인 정립의 필요성이 대두되고 있는 상황이다.

본 연구를 통해 조사된 국내의 신약허가신청에 관한 가이드라인의 경우 약품의 분류 체계에서 광학이성질체 의약품에 관한 세부적 분류체계가 마련되지 못한 상황이며, 광학이성질체 의약품에 관한 언급 또한 구체적이지 못한 상황이다. 국내의 분류 체계를 살펴볼 때, 선진국의 주된 분류 체계인 1) 새로운 활성물질로서 단일 광학이성질체의 개발, 2) 새로운 활성물질로서 라세미체의 개발, 3) 허가된 라세미체로부터 신규 단일 광학이성질체의 개발의 3가지 영역에서 1), 2) 경우는 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품을 뜻하는 신약개발의 범주에 해당하며, 세 번째인 3)의 경우는 새로운 이성체를 유효성분으로 함유한 의약품을 뜻하는 “자료제출의약품”으로 분류할 수 있다<sup>[14,15]</sup>. 따라서, 일차적으로 국내에서도 광학이성질체 의약품에 대한 개발 분류체계가 보다 구체적으로 구분지어질 필요가 있을 것으로 보인다. 또한, 4개의 대표적인 광학이성질체 의약품을 위의 세 카테고리별로 분류하여 국내와 미국에서의 허가신청시 제출한 자료들을 비교해 본 결과, 국내에서 허가신청을 위해 제출된 자료의 경우 광학이성질체에 대한 세부적인 연구자료가 부족하며 또한 제출된 자료의 범위도 미국에서의 허가신청 경우보다 좁은 것으로 조사되었다. 앞선 연구자료에서 언급했듯이, 새로운 활성물질로서의 단일 광학이성질체 의약품인 Plavix<sup>®</sup> (Clopidogrel)는 약리작용에 관한 자료에서 FDA에는 S-이성질체에서 R-이성질체로의 전환에 관한 in vivo 시험자료가 제출이 되어져 있으나, KFDA에는 그러한 자료가 제출되지 않았다. 새로운 활성물질로서의 라세미체 의약품인 Actos<sup>®</sup> (Pioglitazone)

와 Factive<sup>®</sup> (Gemifloxacin mesylate)는 독성에 관한 제출 자료에서 Factive의 경우 FDA에는 각각의 R, S-이성체의 반복독성 결과와 함께 각각 이성질체의 PK 결과가 제출되었으며, KFDA에는 라세미체를 이용한 반복독성 결과만 제출되었다. 허가된 라세미체로부터의 신규 단일 광학이성질체 의약품인 Nexium (Esomeprazole magnesium trihydrate)의 경우 FDA에는 각각의 R, S-이성체와 라세미체를 이용한 급성, 아급성, 아만성, 만성 독성시험자료 등 반복투여 독성시험자료가 제출되었으나 KFDA에는 각각의 R, S-이성체와 라세미체를 이용한 단회투여독성시험 자료만 제출된 것을 볼 수 있다. 이러한 연구 결과를 토대로 볼 때, 국내에서도 안전성, 유효성 평가를 위해 제출된 자료에서 필요시 광학이성질체의 R/S 이성질체 상호전환(interconversion)에 관한 내용과 각각 거울상이성질체의 실험결과 등 광학이성질체에 대한 보다 세부적 연구자료의 제출을 요구 사항을 추가할 필요가 있을 것으로 보인다. 전체적으로, 본 연구에서 조사된 결과가 향후 국내에서 승인되어지는 광학이성질체 의약품의 안전성과 유효성 평가를 위한 가이드라인을 세우는데 있어서 기초자료로 삼을 수 있으리라 기대한다.

### 감사의 글

본 연구는 식품의약품안전평가원의 2010년 용역연구개발사업 (10172의약안209)의 지원으로 수행되었다.

### 참고문헌

- [1] C. A. Challener, “Chiral drugs”, Aldershot, Ashgate Publishing, pp. 15-25, 2002.
- [2] L. A. Nguyen, H. He, and C. Pham-Huy, “Chiral drugs, an overview”, *Int. J. Biomed. Sci.*, Vol. 2, pp. 85-100, 2006.
- [3] G. Subramanian, “A practical approach to chiral separations by liquid chromatography”, Weinheim, VCH, pp. 63-70, 1994.
- [4] J. R. Brown, “Regulatory implications and chiral separations, In: A practical approach to chiral separations by liquid chromatography (Ed.: Subramanian, G.)”, Weinheim, VCH, pp. 57-62. 1994,
- [5] J. M. Daniels, E. R. Nestmann, and A. Kerr, “Development of stereoisomeric (chiral) drugs: a brief review of scientific and regulatory considerations”, *J. Drug Infor.*, Vol. 31, pp. 639-646, 1997.
- [6] N. R. Srinivas, R. H. Barbhaiya, and K. K. Midha, “Enantiomeric drug development: issues, consider

- ations, and regulatory requirements”, *J. Pharm. Sci.*, Vol. 90, pp. 1205-1215, 2001.
- [7] I. K. Reddy and R. Mehvar, “Chirality in drug design and development”, Marcel Dekker, New York, pp. 419-432, 2004.
- [8] FDA's policy statement for the development of new stereoisomeric drugs. *Chirality*, Vol. 4, pp. 338-340, 1992.
- [9] FDA Drug guidances, “Development of new stereoisomeric drugs”, July 6, 2005, Internet site : <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm122883.htm>
- [10] Investigation of chiral active substances (CPMP/III/3501/91). Internet site: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002816.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002816.pdf)
- [11] Guidance for Industry : Stereochemical Issues in Chiral Drug Development. Therapeutic Products Programme. Health Canada (May 1, 2000). Internet site: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/chem/stereo-eng.php>
- [12] FDA Drug guidances: Development of new stereoisomeric drugs. (July 6, 2005), Internet site : <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm122883.htm>
- [13] O. C. Sun, H. J. Sung, Y. U. So, J. J. Seo, I. K. Joo, and Y. C. Soo, “tereochemical Issues in Chiral Drug Development”, *J. Kor. Pharm. Sci.*, Vol. 35, pp. 57-63, 2005.
- [14] 식품의약품안전청 공고 제 2008 - 82호, “의약품등의 품목허가신고심사규정”, May 2, 2008, Internet site: <http://kfda.go.kr/index.kfda?mid=54&seq=3742>
- [15] 의약품안전국, “K의약품등의 안전성유효성 심사 관련해설서”, 식품의약품안전청, 2008.
- [16] 미국 식품의약청 안전청 Internet site: <http://www.fda.gov/Drugs/default.htm>
- [17] International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations; IFPMA internet site : [www.ifpma.org](http://www.ifpma.org)
- [18] Q6A International Conference on Harmonisation; Guidance on Q6A International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceutical Human Use, Specifications : Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products : Chemical Substances, May, 2000, (CPMP/ICH/367/96) internet site: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002823.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002823.pdf)