

가교시험 경험사례

고재욱

한국노바티스㈜

젤막정(『tegaserod, HTF 919, 3-(5-methoxy-1H-indole-3-ylmethylene)-N-pentylcarbazimidamide hydrogen maleate』는 selective 5-HT₄ receptor partial agonist로서 새로운 약물 범주에 속하며, 위장관의 기능적 운동 장애를 치료하기 위하여 개발되었다. 젤막정(은 위장관의 운동을 상부 및 하부 모두에서 촉진시키는 한 편 장의 민감성을 조절하는 것으로 관찰되었으며, 임상시험들을 통하여 변비형 과민성대장 증후군(C-IBS)의 치료에 효과적이며 안전한 것으로 밝혀졌고, 개발국 및 미국을 포함한 주요 국가들에서 여성에서 변비가 주증상인 과민성대장증후군을 적응증으로 허가되었다.

외국임상자료의 국내적용은 기본적으로 ICH E5 권고사항을 수용하고 있으며, 그 기본 개념은 'No Bridging Study -만일 약제가 민족간 비감수성이고, 두 지역간에 임상시험의 실시와 의료행태와 같은 외적 요인이 유사한 경우'로 요약된다. 그러나, 현행 '의약품등의안전성(유효성심사에관한규정'은 희귀의약품 등 특수한 경우를 제외하고는 외국임상자료에 더하여 '한국인을 대상으로 얻어진' 자료를 기본 요건으로 하여 규정된 세 가지 '가교시험 면제' 경우 중 최소 한 가지가 충족되어야 가교시험이 면제됨을 규정하고 있다.

ICH E5 Appendix D의 민족간 차이에 대한 민감성 요인을 분석한 결과, tegaserod는 linear PK, not steep dose-response, wide therapeutic range, multiple metabolic pathways, insignificant drug-drug interaction, target tissue selective, prescribed monotherapy for C-IBS 등 감수성 요인들에서는 명백히 민족적 감수성의 가능성이 낮은 profile을 가지고 있다. 비록 bioavailability가 10%정도로 낮으나 치료용량 범위에서 흡수율이 투여 용량과 무관하며 음식물에 의한 영향이 없고 국소 작용 기전을 가지고 있는 등 민족적 감수성의 가능성이 낮다. 또한, 단백 결합률이 98%지만 단백결합률이 높은 다른 약물들과 상호작용이 없었으며, 상대적으로 큰 분포용적 및 낮은 혈중 분포, 치료농도 범위에서 포화상태를 나타내지 않는 점 등을 고려할 때, 민족적 감수성의 가능성은 낮다. 따라서, 전제적으로 tegaserod는 민족적 감수성이 낮은 약물로 평가되었다.

그러나, 한국인의 자료가 뒷받침되지 않으면 가교시험 면제를 받기 어려운 현행 제도를 감안하여, 가교자료 생성을 위한 국내 임상시험을 시도하였다. 민족적 감수성의 가능성이 낮은 약물 특성을 고려하여 한국인에서의 PK가 서양인과 유사한 양상을 보인다면 이를 임상적 유효성 및 안전성으로 extrapolation 하는데 무리가 없다고 판단하였다. PK study는 double-blind, placebo controlled (3:1), multiple-dose (2mg and 6 mg, bid), sequential study 로 남녀 각각 16명이 배정되었다. PK study 결과는 서양인의 자료와 유사하였고, 안전성 측면에서도 주의할 만한 소견은 관찰되지 않았다.

이와는 별도로, 가교자료 생성을 목적으로 시도된 것은 아니었지만, 아태지역 10개국에 참여하는 비설사형 과민성장증후군에 대한 젤막정(6mg bid의 유효성 및 안전성 시험(ZAP trial : double-blind, placebo controlled, randomized, phase IIIb)에 국내 15개 임상시험실시기관이 참여하였으며, 한국인이

139례로 26.7%를 차지하였다. 유효성에서는 pivotal study 들을 상회하는 유효율을 보였으며, 안전성 측면에서도 유사한 결과를 나타내었다.

젤막정(의 등록시점에서 본사의 NDA(New Drug Application) dossier이외에 가용한 최대한의 자료들을 수집하였고, 필요하다고 판단되는 자료들을 생성하였다. 즉, 가교자료설명서에 더하여, 한국인에서의 PK 연구 결과보고서, 일본(중국(대만의 PK 결과 및 아시아 4개국의 PK와 서양인 PK간에 분석된 ethnic insensitivity report, ZAP trial의 유효성 및 안전성 자료 기초분석결과, ZAP trial에서 관찰된 한국인에서의 안전성 결과 등이 추가로 식품의약품안전청에 제출되었다.

2002년 9월 식품의약품안전청과의 평가협의회에서 한국인과 서양인 및 다른 아시아인의 PK 양상들이 서로 다르지 않다는 점에는 쉽게 동의가 되었다. 그러나, '임상적 안전성 및 유효성에 대한 확증적 시험 결과를 대신하여 PK 유사성을 토대로 임상적 안전성 및 유효성을 담보할 수 있는가?' 라는 논점이 여전히 상존함을 확인할 수 있었다. 본래 등록용으로서의 용도를 크게 기대하지 않고 참여하였던 다국가 제3상 임상시험으로부터 도출된 결과가 결과적으로 민족적 감수성 평가시 참고 자료로 활용되었다.