

FDA exploratory IND의 기준을 중심으로 본 국내 방사성 의약품 기술개발을 위한 제언

연세대학교 의과대학 영상의학교실 핵의학과¹, 한국원자력의학원 방사선의학연구소 핵의학 RI 연구부
동위원소생산평가기술개발팀²
유영훈¹ · 최태현²

Suggestions for Radiopharmaceutical Drug Development in Korea Focusing on FDA Exploratory IND Guideline

Young Hoon Ryu, M.D., Ph.D.¹ and Tae Hyun Choi, Ph.D.²

¹Department of Nuclear Medicine, Yonsei University, Medical College, Seoul, Korea. ²Radiological and Medical Sciences Research Center, Korea Institute of Radiological and Medical Sciences, Seoul, Korea

Regulation for the radiopharmaceuticals should be reasonably different from that of other drugs. Radiopharmaceuticals are always used by compounding based on the doctor's order, have short half life and very low administration dose. Its pharmacological effect is not from its chemical effect but from radiation. The background for exploratory IND (Investigational New Drug) explained by the FDA was to reduce the time and resources expended on candidate products that are unlikely to succeed, new tools are needed to distinguish earlier in the process those candidates that hold promise from those that do not. In this review, basic concept for exploratory IND and RDRC guideline is summarized and various suggestions for improving and expediting procedure for new radiopharmaceutical development would be described. (Nucl Med Mol Imaging 2007;41(6):525-529)

Key Words: radiopharmaceutical, drug development, investigational new drug, microdose

서 론

최근 우리나라에서도 PET/CT의 증가와 더불어 양전자 방출 방사성동위원소를 생산하는 싸이클로트론의 수가 현저하게 증가하고 있다. 이러한 증가 추세와 더불어 방사화학 분야의 전문 인력의 양성이 시급하며, 향후 급증할 기술 수요에 대응하기 위한 적절한 대책이 필요하다. 국내에서만 아니라 미국에서도 최근까지 새로운 분자 영상법의 출현이나 새로운 방사성의약품을 이용한 영상 진단법의 개발과 적용에 새로운 기준을 적용하지 못하고 기존의 일반 의약품의 개발에 필요한 동일한 규제를 받고 있는 상황이었고 방사선

량에 관한 규제도 1975년에 제정된 이래 한번도 수정되지 않았던 Radioactive Drug Research Committee (RDRC)의 규정을 따라야 했다.¹⁾ 이러한 이유로 신약 개발비용은 기하급수적으로 증가하게 되었고 막대한 비용으로 신약개발 과정을 통과하여도 품목허가를 받는 숫자가 급감하였다. 하지만 2004년 3월에 FDA가 "Critical Path Initiative (CPI)"에 관한 문서 공표에 이어²⁾ 2005년 4월에 간소화된 exploratory IND (eIND)에 관한 지침 문서를 발표하였고 2006년 1월에 수정된 eIND 지침을 발표하는 등 여러 가지 새로운 방사화합물의 임상시험 규제의 벽을 낮출 수 있게 되었다.³⁾

필자는 2005년부터 미국 국립보건원 산하의 National Institute of Mental Health의 Molecular Imaging Branch에서 연수를 할 기회가 있었는데 이 연구소에서는 신경과학 영역에서 사용될 수 있는 새로운 방사화합물을 개발하고 전임상 및 새로운 규제 규정인 eIND를 활발히 적용하여 임상연구를 진행하고 있어 eIND를 적용한 임상시험의 진행 상황을 접할 기회가 주어졌었다. 의약품개발 단계의 여러 후보 물질군에서 성공확률이 높은 물질을 선별함에 있어서 기존의 IND와 비교하여 시간과 경비를 효율적으로 절감할 수 있고

- Received: 2007. 12. 6. • Accepted: 2007. 12. 14.
- Address for reprints: Young Hoon Ryu, M.D., Ph.D., Department of Nuclear Medicine, Yongdong Severance Hospital, College of Medicine, Yonsei University, 146-92 Kangnamgu Dogok-dong, Seoul 135-270, Korea
Tel: 82-2-2019-3510, Fax: 82-2-3462-5472
E-mail: ryuyh@yumc.yonsei.ac.kr

* 이 연구는 2007년 과학기술부 원자력연구개발사업 지원으로 이루어졌음.

Table 1. 일반의약품과 방사성의약품 사이의 차이점

	일반 의약품	방사성의약품
물리적 차이점	일반적으로 1회 사용량이 수 mmol(10 ⁻³ 몰)단위의 양 사용, 화합물에 따른 독성이 있을 수 있다.	1회 사용량이 수 nmol-pmol(10 ⁻⁹ ~10 ⁻¹² 몰) 단위의 양 사용, 화합물에 따른 독성은 거의 없다
구입 및 사용방법	의사의 처방 또는 일부 일반 의약품의 경우 약국에서 처방 없이 구입 가능	의사의 처방에 의해서만 사용 가능하며 병원 내에서도 특정 장소에서만 사용가능
사용장소	병원 및 일상 생활 주변	병원내의 장소로 국한
생산 공급 방법	제약회사에서 대량 생산 공급	제약회사 또는 병원에서 주문에 따라 소량 생산 공급

후보 물질을 더 빠른 시간 안에 인체에 적용하여 동일한 안전성을 확보하면서 선별해 낼 수 있다는 점이 큰 장점으로 생각되었다. 귀국한 이후에 이전부터 관심이 있었던 새로운 방사화합물의 임상적용을 위한 허가 단계에 있어서 국내 식약청의 규제는 이전과 동일한 일반적인 의약품에 관한 지침이 핵의학회사 동위원소협회등의 그간의 노력에도 불구하고 전혀 바뀌지 않고 있음을 알게 되었다. 예를 들어 연구자 임상시험 단계의 허가를 위하여도 설치류 및 비설치류 두 가지 종에서의 단회 독성 시험 결과를 첨부하여야 하며 단회 독성 시험 또한 현실적인 인체투여량의 1,000배 환산 용량등으로 효율적으로 규정되어 있지 않은 상황이어서 시간과 비용 측면에서 불필요한 비효율성이 개선되고 있지 않은 현실이다.

그동안 국내에서 2003년의 과기부 과제인 “방사성의약품 기술개발촉진 및 관리제도 수립에 관한 연구” 및 2005년의 식약청 용역과제로 “방사성의약품 제조관리 지침서 발간 및 평가기준 설정”에 관한 연구 결과가 보고 된 바 있고 2006년에 핵의학회 차원에서 “방사성의약품 제조관리 지침서 발간 및 평가기준 설정”을 단행본으로 발행한 바가 있다.⁴⁾ 현재 우리나라에서는 방사성의약품 역시 환자의 치료에 사용되는 일반의약품으로 취급하여 식품의약품안전청에서 모든 인, 허가 업무 및 방사성의약품에 관련된 행위에 대한 규제 및 관련 업무를 관장하고 있으며, 국민의 건강을 지키기 위해 사용되는 의약품 유통의 안전을 보장하기 위하여 대중에게 상품화를 전제로 하는 일반 의약품으로서 신약의 경우 그 개발과정에서의 환자에 대한 신약의 임상시험 요건을 강화하는 것은 당연하다. 그러나 방사성의약품 역시 일반 의약품으로 취급하여 신약으로서 방사성의약품의 개발과정에서의 임상시험 역시 일반 의약품과 동일한 규제로 취급하는 것은 다소 논쟁의 소지가 있다. 방사성의약품과 일반 의약품은 추구하고자 하는 목표는 환자의 진단 및 치료로서 동일하지만 그 개발단계 및 적용 대상은 완전히 다른 성격을 가지고 있으며, 이러한 내용이 Table 1에 제시되어 있다. Table 1에서 제시된 것과 같이 방사성의약품은 일반의약품과 완전히 다른 성질과 특성을 가지고 있으므로 일반의약품과 동일하게 취급

급하여 사용 및 임상시험 등 진료행위와 관련하여 일반의약품과 동일한 규제 및 절차를 다루는 것은 방사성의약품을 이용한 진료 및 치료의 활성화에 어려움이 따를 수 있다.⁴⁾ 또한 이전에 인체에 활발히 이용되어 왔던 I-123 beta-CIT나 IPT등도 새로운 일반의약품과 마찬가지로 연구자 임상시험 단계를 거치거나 정규 IND를 거쳐야 임상 사용이 가능하고 의료보험 급여도 가능한 상황이다. 이를 극복하기 위한 노력으로 방사성의약품 특별법을 제정하기 위한 핵의학회사 동위원소협회 차원의 노력이 경주되어지고 있으나 시간이 필요한 작업으로 빠른 시간내에 현실적인 대안이 되기에는 제한점이 있는 상황이다.

본 소고에서는 새로운 방사성의약품의 연구개발과 전임상 및 임상 적용에 있어서 핵의학회에서 발간된 “방사성의약품 제조관리 지침서 발간 및 평가기준 설정” 내용과의 중복을 가능한 피하여 eIND에 관한 내용 중에서 방사성의약품과 관계된 내용을 중심으로 기존의 일반의약품 IND와의 차이점을 알아보고 eIND를 국내에 적용하기 위한 필요한 과정과 선행되어야 할 제도적인 보완점등에 대하여 제안하여 보고자 한다.

Exploratory IND

eIND의 개념에서 가장 중요한 것이 microdose 개념인데 microdose라 함은 시험물질의 약리학적 효과를 보이는 용량을 산출해 낸 값의 1/100 이하 그리고 최대 투여량이 100 마이크로그램 이하로 정의된다. Microdose는 약동력학 연구나 시험물질의 특이표적 영상연구를 목적으로 설계되었으며 약물학적 효과를 유도해서는 안된다. 시험물질이 단백질 산물의 경우에는 30 나노몰이하의 최대 투여량 이하를 의미한다.⁵⁾ 통상적으로 핵의학영역에서 사용되는 주사량은 표1에서와 같이 극미량만을 단회 주사하게 되고 방사화합물의 투여에 따른 독성은 거의 없는 것으로 알려져 있다. 유럽쪽에서 먼저 사용했던 용어인데 미국 FDA에서도 2005년 이후 microdose 개념을 받아들이면서 인체를 대상으로한 새로운

Table 2. Pre-clinical Requirements for Traditional IND vs Exploratory IND Imaging Studies

Traditional IND studies require : - Safety pharmacology studies - Expanded acute toxicity studies in two mammalian species - Standard battery of genotoxicity tests
Exploratory IND imaging studies require: - Expanded acute toxicity study in a single mammalian species

방사화합물의 투여 시험의 역치를 효과적으로 낮출 수 있게 되었다.³⁾ Microdose 개념과 함께 eIND의 전통적인 IND와의 가장 큰 차이점은 독성평가시험의 간소화이다. 기존의 전통적인 IND에서는 두 종류의 포유류에서의 확대된 급성 독성 연구결과를 필요로 했고 표준 유전학적 독성 시험도 필요로 하였음에 반하여 eIND에서는 한 종류의 포유류에서만 중간 시점에 1회 동물희생을 포함한 14일간의 관찰만을 요하는 단회투여독성시험만으로도 첫 인체 투여가 가능하도록 간소화 되었다.³⁾ 또한 연구에 필요한 종의 특성에 따라 최소 독성 용량을 구하는 대신 수학적으로 100배의 안전 투여 용량만을 구하면 되도록 규정하였다.(Table 2, 3) 이는 종의 특성상 동물 실험 결과를 통하여 인간에서의 약리작용을 완벽하게 예측할 수는 없다는 개념을 포함하고 있다. 또한 화학적으로 연관(chemically related) 화합물의 경우에는 이전의 독성시험 결과를 사용 할 수 있다는 차이점이 있다. 이러한 새로운 접근법은 초기 인체 투여에 있어서 부작용등을 막을 수 있는 안전 범위를 확보하면서 연구 개발에 필요한 경비를 경감시키는 효과를 가져 올 수 있게 되었다.

eIND는 early phase 1의, 아주 제한적인 수의 사람을 대상으로 하며 치료나 진단적인 목적으로 하지 않는 약동력학 연구를 목적으로하는 임상 시험에서 적용이 가능하다고 기술되어 있다.³⁾ 또한 가능한 임상 연구의 목적으로 예시된 중에는 다양한 영상 기술을 이용하여 시험물질의 체내 분포 특성을 알아보는 것도 포함되어 있어 핵의학 영역의 새로운 방사화합물의 연구 개발 및 인체 적용에의 첫 관문으로서 eIND를 적용함이 가능한 타당성을 보여주고 있다. 이러한 과정을 통하여 개발 중인 여러 방사성의약품 후보물질군 중에서 가장 가능성 있는 후보물질을 확인할 수 있게 된다. 이러한 eIND 과정은 대상 피험자의 수와 투여 용량과 시험 기간 모두에 제한을 두어야 하며 소아 연령의 환자군이나 임신 또는 수유중인 여자도 대상으로 할 수 없다.

eIND 제출에 포함되는 내용

사람을 대상으로 어떤 종류의 시험을 하던간에 시험을 계

Table 3. Necessary Elements for Expanded Acute Dose Toxicity Study

- | |
|---|
| 1) Conducted using intended route of clinical administration
2) 14 day observation period with interim sacrifice
3) Clinical and histopathology evaluation
4) Good laboratory practices (GLP) compliance
5) No need to establish maximally tolerated dose (MTD) |
|---|

Table 4. Content of eIND Submission

- | |
|--|
| A. Clinical Information
1. Introductory statement and general investigational plan
2. Type of studies
B. Chemistry, Manufacturing, and Controls (CMC) Information
1. General information for the candidate product
2. Analytical characterization of candidate product
C. Safety Program Designs (pharmacology and toxicology information)
1. Clinical studies of pharmacokinetics or imaging
2. Clinical trials to study pharmacologically relevant doses
3. Clinical studies of Mechanisms of Action related to efficacy
D. Previous human experience with the investigational candidate or related compounds, if there is any |
|--|

획하는 자는 FDA에 시험이 대상에 무해함을 입증하는 정보를 제공하여야 한다.⁶⁾ 제출자료에 포함되어야 하는 주요 자료는 Table 4에 기술된 바와 같다. 제출에 필요한 자료는 전통적인 IND에 비하여 크게 다르지 않지만 독성 자료에 있어서 단일 종에서 단회투여독성시험을 하는 점과 전통적인 IND에 필요한 MTD (maximally tolerated dose)를 구하는 대신 NOAEL (Non-Observed-Adverse-Effect-Level)을 구하여 이용하는 것이 차이점이다.(Fig. 1)

RDRC (Radioactive Drug Research Committee)의 필요성

전술한 eIND 방법으로 임상시험 고안을 하였다 하여도 국내에서는 방사성 동위원소를 사용하는 영상검사에서 피폭선량의 제한에 관한 심사를 담당하게 되는 기관이나 국가 차원의 심사기관이 없으므로 이에 대한 보완이 시급한 상황이다. 미국 FDA에서 승인한 연구용 방사성 약물(radioactive drugs for research)의 사용이 안전하고 유효하다고 간주되어지는 조건이란 RDRC (Radioactive Drug Research Committee)에 의해 승인받은 것으로 정해진 기준에 맞춰 약물학적 용량의 한도와 피폭선량의 한도가 정해진 한도 내에 있어야 함을 심사하게 된다.⁷⁾ RDRC에 관한 자세한 정보는 대한핵의학회에서 발행한 단행본인 “방사성의약품 제조관리 지침서 발간 및 평가기준 설정”에 자세히 기술되어 있다.^{4,8)} 전문가의 수가 제한적이며 운영을 위한 경비등의 제한

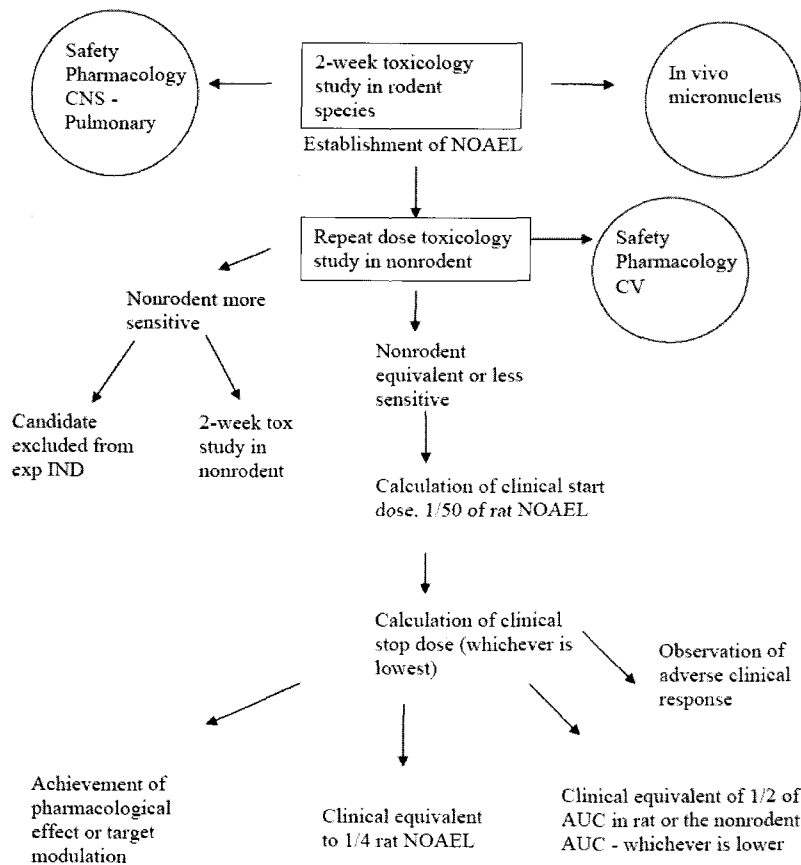


Figure 1. A Preclinical toxicology testing strategy for eIND designed to administer pharmacologically active dose.

으로 국내 현실에서 기관단위의 RDRC의 구성이 용이치 않은 상황이므로 국가적인 차원에서 RDRC와 같은 기구를 운영하여야 할 것으로 생각되며 이를 위한 입법을 위해 노력하고 있는 방사성의약품 특별법등에 근거 조항을 포함시켜야 할 것으로 생각한다. 또한 국내에는 의약품 독성시험센터는 많이 있으나 방사성의약품의 독성을 전문적으로 시험할 수 있는 기관이 없어서 방사성의약품의 개발과정에서 독성 시험에 장애가 되고 있다. 따라서 이러한 방사성의약품 전문 독성시험센터를 설립하면 방사성의약품 개발에 큰 도움이 될 것으로 생각된다.

결론

최근들어 우리나라에서도 PET/CT의 이용이 획기적으로 증가하고 있으며 양전자 방출 방사성동위원소를 생산하는 싸이클로트론의 수도 현저하게 증가하고 있다. 또한 새로운 방사성의약품 연구 개발 및 임상 적용에 관한 수요 또한 지속적으로 증가하는 추세이지만 이러한 기술 수요에 부응할

수 있는 제도적인 뒷받침이 절실한 상황이다. 새로운 방사성의약품의 임상적용에 앞서 안전성을 확보하면서 불필요한 규제를 선별적으로 철폐하거나 보완해 나갈 수 있는 다양한 방법이 모색되고 있고 그 중 한가지의 제안으로 미국 FDA에서 효율적이고 안전하게 이용되고 있는 exploratory IND를 국내 식품의약품안전청에서도 전향적으로 받아들여서 가능성 있는 다양한 새로운 방사성의약품의 안전하고 빠른 임상적용에의 길이 열릴 수 있기를 기대해 본다.

References

1. Vanbrocklin HF. FDA requests community input on RDRC and the exploratory IND. www.snidd.org/newsletters/NewsletterSummer05.pdf.
2. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Innovation or Stagnation. www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/whitepaper.html.
3. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry, Investigators, and Reviewers Exploratory IND Studies. <http://www.fda.gov/cder/guidance/7086f1.htm>.
4. 대한핵의학회 방사성의약품위원회. 방사성의약품 제조관리 지

참서 발간 및 평가기준 설정 2006.

5. European Medicines Agency (EMA), Evaluation of Medicines for Human Use, "Position Paper on Non-Clinical Safety Studies to Support Clinical Trials with a Single Microdose," CPMP/SWP/2599/02Rev 1.
6. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Content and Format of Investigational New Drug Applications

(INDs) for Phase 1 Studies of Drugs, Including Well-Characterized, Therapeutic, Biotechnology-derived Product. www.fda.gov/CDER/GUIDANCE/phase1.pdf.

7. Suleiman OH, Fejka R, Houn F, Walsh M. The radioactive drug research committee: Background and retrospective study of reported research data (1975-2004). *J Nucl Med* 2006;47:1220-6.
8. Suleiman OH, Fejka R. The Radioactive Drug Research Committee: A 2007 update.(abstract) *J Nucl Med* 2007;48:327.