



Physician's Desk Reference에 나타난 인종차이 분석

김은정² · 이경은¹ · 곽혜선^{1,2*}

¹이화여자대학교 약학대학/생명약학부, ²이화여자대학교 임상보건과학대학원
(2012년 12월 12일 접수 · 2013년 5월 1일 수정 · 2013년 5월 8일 승인)

Analysis of Ethnic Differences in Physician's Desk Reference

Eun Jung Kim², Kyung Eun Lee¹, and Hye Sun Gwak^{1,2*}

¹College of Pharmacy and Division of Life & Pharmaceutical Sciences, Ewha Womans University

²Graduate School of Clinical Health Sciences, Ewha Womans University

(Received December 12, 2012 · Revised May 1, 2013 · Accepted May 8, 2013)

Purpose: The aim of study was to investigate the racial or ethnic differences in FDA-approved medications. **Methods:** Data on racial-based differences of drugs in PDR (Physician's Desk Reference) were analyzed by searching with keywords, "ETHNIC" and "RACE". **Results:** There were descriptions related to "ETHNIC" in product directions of 53 cases and "RACE" in 266 cases in 2010 PDR. After excluding 30 cases of duplicates, 289 cases were shown of which 28 cases were verified to demonstrate racial or ethnic differences. Drug category showing the higher racial or ethnic differences was cardiovascular drugs (7), followed by alimentary tract and metabolism drugs (6), nervous system drugs (5), and antineoplastic and immunomodulating agents (3). Pharmacokinetic differences between race and ethnicity were observed most frequently; differences in AUC or C_{max} showed in 15 drugs and clearance differences in 7 drugs. **Conclusions:** This study identified the racial differences in medication usage in PDR. Therefore, the results can contribute to safe use of medication in real clinical settings in regards to the racial or ethnic differences.

□ Key words - ethnic, race, Physician's Desk Reference

인종이나 민족의 차이는 약물의 사용에 있어서 반응의 차이를 나타낼 수 있는 중요한 요인이다. 약동학에 있어서 그 차이를 나타내며 이는 약물치료 효과에 있어 다양한 결과를 야기할 수 있다.¹⁾ 또한 인종그룹을 중심으로 한 연구는 유전과 환경, 사회 등의 요인 속에서 복잡한 상관 관계를 밝히는 좋은 방법이 될 수 있다.²⁾

약물은 체내에서 흡수, 분포, 대사, 배설의 과정을 거치는데 흡수나 분포 배설에 있어서는 인종간 차이가 없거나 임상적으로 유의한 경우가 거의 없었다. 따라서 약물반응의 차이는 주로 대사 단계에서 일어나게 되며, 이러한 인종이나 민족에 따른 약물반응의 차이는 대사효소에서 기인하는 경우가 많다. 이미 많은 수의 논문에서 간대사 효소에 의한 약물반응의 차이를 연구한 바 있다. 효소자체가 인종이나 민족 그룹간 발현 유무나 발현 정도가 다른 경우가 종종 있어서

이것으로 잠재적인 약물 반응의 차이를 예상할 수 있다. 특히 cytochrome P450 (CYP)2C군은 전체 CYP의 20%를 차지하며 warfarin이나 phenytoin과 같은 약물의 대사에 관여한다. CYP2C9*2 다형은 흑인(약3%)이나 백인(약 10%)에서는 발현되나 아시아인에서는 거의 발현되지 않는다. 또 CYP2C9*3은 백인에서는 8%정도 발현되나 흑인에서는 1% 정도 발견된다.³⁻⁵⁾

이처럼 인종에 따라 약물반응성 발현에 차이가 있을 가능성이 큼에도 불구하고 지금까지 인종이나 민족별 차이에 대해 연구가 진행된 약물은 많지 않다. 또한 이미 시판이 된 후에 후향적 연구를 통해 알게 되거나 실제 시판 후에도 그 차이에 대한 정보가 없는 경우도 많다. 게다가 미국 및 유럽 주도의 제약시장에서 다양한 인종 및 민족의 임상시험 참여는 상대적으로 어려웠다.⁶⁾ 그러나 임상시험에 있어서 아시아나 남아메리카 국가들의 사회경제적 위상이 높아지고 제약시장이 확대됨에 따라 백인 이외의 아시아인이나 히스패닉계 피험자에 대한 임상자료도 점차 중요하게 인식되고 있다.

한국에서도 다국적 회사의 임상시험에 참여하는 건수가 점점 많아지고 있으며 식약청에서도 약물의 승인과정에서 충분한 수의 한국인 피험자가 참여한 임상시험의 결과를 제출할

Correspondence to : Hye Sun Gwak

College of Pharmacy & Division of Life and
Pharmaceutical Sciences, Ewha Womans
University, 52 Ewhayeodae-gil Seodaemun-gu,
Seoul 120-750, Korea
Tel: +82-2-3277-4376, Fax: +82-2-3277-2851
E-mail: hsgwak@ewha.ac.kr

것을 권장하고 있다. 자료에 따르면 2006년부터 2년 10개월 간 국내 허가 신약의 가교 자료에서 피험자 내 한국인은 평균 23.2% 포함되었다.⁷⁾ 이처럼 국내피험자가 포함되는 경우가 증가하면서 의약품 승인에 있어 다른 나라와 차이점을 갖는 경우가 종종 보고되고 있다. 비소세포성 폐암에 사용하는 이레사정® (gefitinib)의 경우, 미국에서는 부작용으로 인해 환자사망률이 증가하여 2004년 시판이 취소되었으나 한국과 일본에서는 사용 중이다. 또한 2010년 한국에서는 그 치료 효과가 인정되어 비소세포성 폐암의 1차 치료제로서 보험 적용이 확대되었다. 또한 당뇨병 치료제인 액토스정® (pioglitazone)의 경우도 미국에서는 단독 요법으로 하루 최대 45 mg까지 사용될 수 있으나 한국에서는 약동학적 가교시험을 통해 하루 최대 30 mg를 초과하는 용량은 권장되지 않는다. 두 가지 사례 모두 약효나 부작용에 따라 그 승인과정에서 국가간 유의한 차이를 보여줄 수 있는 예라 할 수 있겠다.

우리 나라 행정안전부의 2009년 조사 결과 국내거주 외국인 인이 백만 명을 넘어서면서 전체 인구의 2.2%를 차지하고 있다. 이러한 비율은 앞으로 더욱 더 높아질 것으로 예상된다. 더불어 세계 제약시장에서 15위를 차지하는 한국은 적극적으로 다국적 제약회사의 신약을 도입하고 있다.⁸⁾ 따라서 외국에서 개발된 약물이 한국인에게 안전하고 효과적으로 적용되는 것이 중요하고 이와 동시에 한국에 거주하는 외국인 들에 맞는 약물치료 및 의료서비스를 제공하는 일도 중요한 과제이다.

그 동안 인종이나 민족간의 약물감수성에 대한 관심이 고조되면서 많은 연구자들도 임상시험이 시행되어 왔으나 이를 실제 허가사항에 반영하는지에 대해서는 분석된 바가 없다. 따라서 본 연구에서는 PDR® Electronic Library (PDR network, LLC, Montavale, NJ, U.S.)⁹⁾의 검색을 통해서 실제 허가사항에 있어서 인종이나 민족적 차이가 반영된 약물에 대해 확인함으로써 보다 안전하고 효과적인 약물사용이 이루어지는데 도움이 되고자 하였다.

연구 방법

미국 FDA에서 승인된 2400여가지 약물에 대한 제품명, 제조사, 분류, 적응증, 금기, 부작용, 약물상호작용 등의 정보를 담고 있는 2010년 1월 개정된 PDR® Electronic Library on CD-ROM⁹⁾를 이용하였다. 인종이나 민족성이 약물의 허가사항에 반영된 경우를 찾기 위해 검색창을 이용하여 “ETHNIC”과 “RACE”라는 검색어를 입력하였다. 검색된 모든 자료의 내용을 확인하여 중복되는 건수를 제외하고 실제적으로 인종이나 민족적 특성에 따라 감수성을 갖는 성분을 추출하였다. 검색된 성분을 ATC(Anatomical Therapeutic Chemical Classification System)에 따라 분류하여 세부적인 특징을 정리하였다.

연구 결과

2010년 1월 출판된 PDR® Electronic Library⁹⁾는 미국 FDA에서 승인된 2400여가지 약물에 대한 제품명, 제조사, 분류, 적응증, 금기, 부작용, 약물 상호 작용 등의 정보를 담고 있다. 인종이나 민족성이 약물의 허가사항에 반영된 경우를 찾기 위해 본 PDR® CD-Rom을 이용하였고 검색창을 이용하여 “ETHNIC”과 “RACE”로 검색어를 입력하였다. “ETHNIC”이 포함된 것이 53건, “RACE”의 경우 266건의 결과를 보였다. 이중 중복되는 건수는 30건으로 중복 검색건수를 제외하면 289건의 상품명 확인되었다. 검색된 모든 자료의 내용을 확인하여 실제적으로 인종이나 민족적 특성에 따라 감수성을 갖는 성분을 추출하였을 때 이는 모두 28건이었고 나머지 성분들은 인종에 따라 차이가 없는 것으로 나타났다.

인종이나 민족적 특성에 따라 감수성이 있는 성분들을 ATC(Anatomical Therapeutic Chemical Classification System)로 분류하여 정리하였을 때, 심혈관계 약물(Cardiovascular System)이 7개로 가장 많았고 그 다음으로 소화기 및 대사작용 약물(Alimentary Tract and Metabolism) 6개, 신경계 약물(Nervous System) 5개가 뒤를 이었다. 이어 항종양 및 면역조절 약물(Antineoplastic and Immunomodulating Agent)에서 3개 성분, 혈액 및 조혈 약물(Blood and Blood Forming Agent)과 호흡기계 약물(Respiratory System)에서는 2개 성분이 있었다. 피부과 약물(Dermatologicals), 전신항염증(Anti-infective for Systemic Use), 감각기관 약물(Sensory Organ)에서 각각 1건의 성분이 검색되었다(Table 1).

검색된 28개의 약물을 살펴본 결과 약동학적으로 유의한 특징이 가장 많았다. 세부적으로는 AUC(혈중농도시간곡선하 면적)나 C_{max}(투여 후 최고 혈중농도)값으로 설명되는 노출이나 혈중농도에 있어서 인종적 특징을 보인 약물이 15개로 가장 많았고, 클리어런스에 있어 차이를 보인 약물이 전체 약물 중 7개였다.

특징적으로 낮은 레닌 활성도를 갖는 인구 그룹이라고 알

Table 1. List of drugs with racial and ethnic differences.

Alvimopan	Finasteride	Palonosetron
Bendamustine	Fosaprepitant	Propranolol
Candesartan	Insulin glulisine	Rabeprazole
Carbamazepine	Irbesartan	Rosuvastatin
Clopidogrel	Lamotrigine	Sibutramine
Codeine	Lisinopril	Tacrolimus
Desloratadine	Losartan	Travoprost
Dronedarone	Morphine	Vigabatrin
Eltrombopag	Micafungin	
Fentanyl	Nelarabine	

Table 2. Alimentary tract and metabolism drugs.

성분	인종이나 민족성에 따른 특징
Alvimopan	혈중 대사체 농도에 있어 백인 환자에 비해 흑인 및 히스패닉계 환자에서 더 낮게 나타났다. 이러한 차이는 외과환자에서는 임상적으로 영향을 줄 정도 크진 않으므로 용량조절은 필요하지 않다.
Fosaprepitant	125 mg 단독 복용시에 AUC _{0-24hr} 가 히스패닉계에서 백인이나 흑인에 비해 각각 25% 및, 29% 높았다. C _{max} 는 각각 22% 및 31% 높았다. 임상적으로 유의할 정도는 아니므로 용량 조절은 필요하지 않다.
Insulin glulisine	24명의 건강한 일본인과 백인을 대상으로 한 임상시험에서 전체 노출은 비슷했음에도 불구하고 일본인 피험자(33%)에서의 AUC _{0-1h} 와 AUC _{0-clamp end} 측정을 위한 초기노출이 백인(21%)보다 더 높았다.
Palonosetron	전체 체내 클리어런스는 일본인 피험자에서 백인보다 25% 높았다. 그러나 용량조절은 필요하지 않다.
Rabeprazole	다른 제형의 rabeprazole로 시행한 임상시험에서 건강한 미국인 남성보다 건강한 일본인 남성에서의 AUC 값이 약 50-60% 더 높았다.
Sibutramine	비만 환자에서 인종과 대사체 1 및 대사체 2의 혈중농도간 관계를 확인하기 위한 임상시험에서 흑인환자들이 백인보다 전반적으로 높은 혈중농도를 보였다.

려진 흑인그룹에서 차이가 있다고 확인된 약물은 4가지였으며 모두 심혈관계 작용약물이었다.

인종간 유전자 다형의 차이로 인해 약물반응에 차이가 생기는 경우는 3가지였다. 이중에 2개 약물에서는 대사에 있어서 약동학적 차이를 보였고 유전자 발현 여부가 부작용에 영향을 미치는 건수도 1개가 확인되었다. 특별히 약효에서 인종간 차이를 보인 약물도 2건이었다. FDA 허가사항에 있어서 약물 반응의 차이로 인해 약물 용량을 조절해야 한다고 언급한 경우는 2건이었고, 4개 약물에서는 용량조절은 필요 없다고 제시하고 있다.

각 약효별로 제품 설명서 상 나타난 성별 차이에 대한 내용 중 소화기 및 대사 작용 약물에서의 인종차이를 보면 6개 약물의 허가사항에서 인종에 따른 약물 반응의 차이가 있음이 나타났다. 혈중 농도의 차이가 alvimopan, fosaprepitant, insulin glulisine, rabeprazole, sibutramine의 5건에서 나타났다. 또 palonosetron에서 체내 클리어런스 차이가 나타났다(Table 2).

세가지 항종양 및 면역 조절약물에서 인종이나 민족성에 따른 차이가 나타났다(Table 3). Nelarabine은 클리어런스에서, bendamustine은 평균 노출에서 차이를 보였다. 면역억제

제로 한국에서도 광범위하게 이용되는 tacrolimus는 목표혈중 농도를 맞추기 위해서는 흑인환자에서 더 많은 용량을 필요로 하여 백인의 경우 0.13~0.18 mg/kg이었으나 흑인의 경우에는 0.19~0.26 mg/kg으로 보고되었다. 신장이식 후 최초 1년간 진행된 3상 임상결과에서 인종에 따른 당뇨(Post-Transplant Diabetes Mellitus, PTDM)발생에서도 흑인 37%, 히스패닉 29%, 백인 12%로 유의성 있는 차이를 나타내었다.

전체 혈액 및 조혈 약물 중 두 가지 약물에서 인종간 차이를 보였다. Eltrombopag의 경우 AUC에서 차이를 보여 인종에 따른 약물용량 조절이 필요했고, clopidogrel는 CYP2C19에 의해 대사되므로 효소의 발현 정도에 따라 인종이나 민족에 따른 차이가 나타날 수 있을 것으로 예상되었다(Table 4).

Clopidogrel의 경우 지금까지 227명의 피험자를 대상으로 한 임상시험에서 CYP2C19의 유전형이 clopidogrel의 활성 대사체의 약동학에 미치는 영향에 대한 평가가 이루어졌다. 시험결과 intermediate 및 poor metabolizer에서의 CYP2C19의 대사 저하는 활성 대사체의 C_{max}와 AUC값을 30-50% 낮추는 것으로 확인되었다. 활성 대사체의 감소는 결국 항 혈소판작용의 감소나 잔류 혈소판의 반응성을 증가시킨다. 지금

Table 3. Antineoplastic and immunomodulating agents.

성분	인종이나 민족성에 따른 특징
Nelarabine	흑인(n=15)에 비해 백인(n=63)에서의 평균 클리어런스 및 분포용적이 약 10% 높았다.
Bendamustine	인종에 따른 안전성이나 효과를 보기 위한 임상시험이 따로 진행되지는 않았으나 비교 연구 결과 동일한 양의 약물을 복용한 일본인 피험자에서의 평균 노출이 비일본인 피험자에 비해 40% 더 높았다.
Tacrolimus	흑인과 백인 신장이식 환자에서의 후향적 비교에서 동일 최저혈중농도에 도달하기 위해서는 흑인환자에 더 고용량을 투여해야 했다. 흑인과 히스패닉계 환자에서 이식 후 인슐린 의존성 당뇨가 발생할 위험이 더 높게 나타났다.

Table 4. Blood and Blood Forming Agents.

성분	인종이나 민족성에 따른 특징
Eltrombopag	비아시아계 환자(주로 백인)에 비하여 동아시아계(중국, 일본, 대만, 한국 등) 환자에서 혈중 eltrombopag 노출이 약 70% 높았다. 또한 하나 이상의 임상시험에서 아프리카계 미국인 피험자에서의 전신 eltrombopag 노출이 40%가량 높음이 보고되었다. 초기용량은 보통 50 mg으로 하루 한번 투여되지만, 동아시아계 환자는 25 mg으로 시작하는 것이 추천된다.
Clopidogrel	CYP2C19 allele의 발현에 따라 인종이나 민족에 따른 약효의 차이가 나타날 수 있다.

Table 5. Cardiovascular drugs.

성분	인종이나 민족성에 따른 특징
Candesartan	인종에 상관없이 혈압 강하효과가 나타나긴 하지만 흑인(낮은 레닌 활성도를 갖는 집단)에서 그 효과가 다소 약했다.
Dronedaron	1회 투여 시(400 mg), 아시아인(일본인)남성의 노출이 백인남성에 비해 약 두 배 가량 높았다.
Irbesartan	흑인(낮은 레닌 활성도를 갖는 집단)에서 그 효과가 다소 약했으며 AUC값은 백인에서 보다 25%정도 더 높았다. C_{max} 의 차이는 없었다.
Lisinopril	단독 사용시에 인종에 상관없이 혈압 강하효과가 나타나긴 하지만 흑인(낮은 레닌 활성도를 갖는 집단)에서 평균 반응이 약했다.
Losartan	인종에 상관없이 혈압 강하효과가 나타나긴 하지만 흑인(낮은 레닌 활성도를 갖는 집단)에서 그 효과가 다소 약했다.
Propranolol	임상시험에서 아프리카계 미국인 남성(n=13)의 경우 백인 남성(n=12)에 비해 R-propranolol 과 S-propranolol의 클리어런스가 각 76%, 53% 더 높았다.
Rosuvastatin	약동학 임상시험에서 백인환자와 비교 시 아시아환자에서의 전신 노출이 약 2배 정도 높았다. 아시아환자에서의 용량조절이 필요하다.

Table 6. Nervous System drugs.

성분	인종이나 민족성에 따른 특징
Carbamazepine	약동학적 차이에 대한 자료는 없으나 스티븐슨-존슨 증후군(SJS) 및 독성 표피세포 괴사(TEEN)를 포함한 중대하고 치명적인 피부반응이 아시아계에서 백인에 비해 약 10배 더 높게 나타난다.
Fentanyl	건강한 일본인을 대상으로 했을 때 미국인에 비해 전신노출이 일반적으로 높게 관찰되었다. (평균 C_{max} 와 AUC는 각각 50% 및, 20% 높음) 이러한 차이는 평균 체중의 차이가 큰 원인일 것으로 생각된다(일본인에서는 57.4 kg, 미국인에서는 73 kg).
Lamotrigine	백인이 아닌 피험자에서 경구투여시 클리어런스는 25% 낮았다.
Morphine	중국인 대상 임상시험에서 백인보다 높은 클리어런스 보였다. (1852±116 mL/min vs. 1495±80 mL/min)
Vigabatrin	특히 인종간 약동학적 차이를 확인하기 위해 임상시험이 진행된 적은 없었다. 그러나 평균 신장 클리어런스의 경우 일본인(4.0 L/hr)보다 백인(5.2 L/hr)에서 25% 더 높았다.

까지 4,520명을 대상으로 한 21개의 임상시험에서 intermediate 및 poor metabolizer에서의 clopidogrel의 항혈소판 효과가 감소한 것이 확인되었다. 항혈소판 응고작용의 상대적 차이는 임상시험방법의 차이에 따라 다양하였으나 보통 30% 이상이었다.

전체 심혈관계 약물 중에서 총 7개의 약물에서 인종이나 민족성에 따른 차이가 나타났다. Dronedaron의 경우에는 일본인에서의 노출이 백인남성의 경우보다 두 배 정도 높게 나타났다. 레닌 활성도가 낮은 인구그룹에 해당되는 흑인에서 Angiotensin-Renin Blocker인 candesartan, irbesartan, losartan과 Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor인 lisinopril에서 그 차이가 나타났다. Propranolol의 경우에도 클리어런스에서 백인과 아프리카계 미국인에서 차이를 보였다. 고지혈증 치료제인 rosuvastatin도 아시아인과 백인에서 AUC에 차이를 보였으며, 아시아인에게 처방 시 용량조절이 필요한 것으로 제시되었다(Table 5).

전체 피부과계 약물 중 1건에서 인종 및 민족성에 따른 차이를 보였다. 피부과 약물에서는 남성 탈모에 이용되는 finasteride에서 치료 후 모발 수 변화에서 인종 및 민족과 관련된 차이를 보였다. 구체적으로 서술된 내용을 보면 다음과 같다: 두정부 탈모에 대한 두 개의 임상시험을 분석한 결과 투여 후 모발 수 변화(finasteride vs. placebo)는 인종 별

로 차이를 보였다. 백인 (n=1185)에서는 약물군에서 91개 증가, 위약군에서 19개 감소하였고, 흑인 (n=84)에서는 약물군 49개 증가, 위약군 27개 감소를 보였으며, 아시아계 (n=17)에서는 약물군 53개 증가, 위약군 38개 감소가 있었고, 히스패닉계(n=46)에서는 약물군 67개 증가, 위약군 5개 증가가 나타났으며, 기타그룹(n=20)에서는 약물군 67개 증가, 위약군 15개 감소로 분석되었다.

신경계 약물의 경우 전체 약물 중 5개 약물에서 인종이나 민족성에 따른 차이를 보였다. Fentanyl 및, vigabatrin에서 일본인과 다른 인종간에 약동학적 차이가 나타났다. Lamotrigine 과 morphine은 클리어런스에서 인종간 차이를 보였다. Carbamazepine은 부작용에 있어 아시아계와 백인 사이에서 차이를 보였다 (Table 6).

호흡기계 약물로는 codeine과 desloratadine이 인종이나 민족성에 따른 차이를 보였다. Codeine의 경우 인종적 대사에 차이는 CYP2D6에서 기인하며 이는 중국인과 일본인(0.5-1%), 히스패닉계(0.5-1%), 백인(1-10%), 아프리카계 미국인(3%), 북아프리카인(16-28%)에서 그 발현율에 차이를 보이는 것으로 서술되어 있다. 한편, desloratadine의 경우에는 14일 복용 후 백인과 비교 시, 흑인에서의 C_{max} 및 AUC값이 각각 18% 및, 32% 더 높았고, 또 백인과 비교시 흑인에서 3-hydroxydesloratadine의 C_{max} 와 AUC의 값은 10% 낮은 것

으로 제시되어 있으나 이는 임상적으로 유의하거나 용량 조절이 필요한 것은 아니라고 기술되어 있다.

전신 항염증 약물의 경우 전체 약물 중 1개 약물에서 인종간 차이를 보였다. Micafungin에서 일본인 피험자에서의 AUC가 흑인에 비해 19%정도 높았다. 이는 체중차이에서 기인하는 것으로 분석되었다.

한편, 감각기관용제에서는 1개 약물인 travoprost에서 그 차이를 보였다. 이에 대해 다음과 같이 기술되어 있다: 흑인에서의 평균 안압 감소가 흑인이 아닌 피험자에 비해 1.8 mmHg 더 높았다. 이것이 인종적 차이인지 홍채에 색소가 많기 때문 인지는 아직 밝혀지지 않았다.

고찰 및 결론

본 연구에서는 보다 안전하고 적절한 약물 사용을 위해 실제 허가사항에서 인종이나 민족간 차이가 나타난 약물에 대해 확인하였다. 인종이나 민족적 다양성을 재고한다는 것은 보다 효과적인 치료 및 건강증진을 위한 것일 뿐만 아니라, 제약 및 의료시장에서 후발주자와 소수를 배려하는 사회적인 의미도 남다르다. 다국적 제약회사의 임상시험과정에는 평균 수천 여명 이상의 피험자가 필요한데 업계의 특성상 주로 미국 및 유럽에서 임상시험이 시행되어 백인 위주로 연구가 진행될 가능성이 크기 때문이다.⁷⁾

본 논문의 연구를 위해 PDR[®] 검색⁹⁾을 통해 실제 인종이나 민족적 감수성을 가지는 약물에 대해 확인한 바 28개에 달하는 약물에서 차이가 발견되었다. 실제적으로 용량 조절을 요하는 약물은 2건으로 허가사항에 있어서 약물 반응에 차이가 있더라도 인종에 따른 약물용량의 조절이 의무적으로 이루어지지 않는 것이다.

ICH와 FDA의 가이드라인에 나타난 임상시험단계에서의 인종 및 민족적 감수성 데이터 수집에 있어서 반드시 인종이나 민족성과 관련된 데이터를 제출해야 한다는 의무조항은 없다. ICH 가이드라인은 민족적 요소(ethnic factor)에 대해 정의하면서 새로 약물이 등록되는 지역에서 임상시험을 시행할 것을 권고하며 보다 효율적인 진행을 위해 가교 시험(Bridging Studies)을 제안하고 있다.¹⁰⁾ FDA는 1998년부터 OMB 카테고리를 이용하여 피험자의 인종이나 민족적 특징에 대한 자료수집을 권장해 왔다.¹¹⁾ 그러나 이 역시 강제성을 갖는 것은 아니다. 1998년의 OMB카테고리에 제시된 인종그룹이 4개임에 반해 2005년 발표된 Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials에서는 5개로 분류하여 더 세부적인 인종관련 데이터 수집을 위해 노력하였다.¹²⁾ 아시아나 남아메리카 지역의 많은 국가들이 제약시장에 활발하게 참여하고 있고 또 백인 이외의 다른 인종이나 민족의 치료에 대해서도 더욱 고려하고 있다는 뜻이기도 하겠다.

이러한 FDA의 노력과 더불어 Centers for Disease Control and Prevention (CDC)와 Office of Minority에서도 적극적으로

로 백인에 비해 상대적으로 의료혜택을 덜 받는 인구집단을 위한 정보를 제공하고 있다.¹³⁾ 특히 CDC는 전립선 암과 AIDS에 대해 흑인을 위한 가이드라인을 제공하고 있어 흑인 사회 내에서 질병 및 치료에 대해 인식을 높이는데 일조하고 있다.^{14,15)} 특별히 전립선 암의 발현의 경우 염색체 8q24와 관련이 있고 유럽출신 미국인보다 아프리카계 미국인에서 그 발병률이 더 높다. 인종과 민족에 따른 유병률의 차이를 정책에 반영한 좋은 예라 할 수 있겠다.¹⁶⁾

한국에서도 대한당뇨병학회의 한국인의 당뇨병 치료지침이나 최근 발표된 대한신경정신의학회의 한국형 우울증 치료 가이드라인이 발표되고 있긴 하지만, 독자적으로 연구를 지원하고 인종그룹의 건강증진을 위해 자금을 투자하는 Asian & Pacific Islander American Health Forum (APIAHF)의 활동¹⁷⁾과 The International Society on Hypertension in Blacks (ISHIB)가 제공하는 아프리카계 미국인을 위한 고혈압 가이드라인이 이와 같은 한국인 특이적 치료가이드라인의 길잡이가 될 수 있을 것이다.¹⁸⁻²⁰⁾ ISHIB는 상대적으로 심혈관계 질환에 취약한 흑인집단에 질병 퇴치를 위한 지속적인 연구를 진행해 왔다. 또한 최초의 흑인대상 약물인 BiDii[®]은 과학적인 정보를 기초로 하여 율혈성 심부전으로 고생하는 인구그룹에 혜택을 주는 결정이었다는데 그 의의가 있다. 개개인에 대한 맞춤형 약물이 연구비용이나 바이오 마커에 관한 정보 부재 등으로 인해 개발이 까다로운 반면 BiDii[®]과 같은 특정 인구 집단을 기반으로 한 약물은 좋은 대안이 될 수 있을 것이다.²¹⁾

국내 거주 외국인 인구는 점점 증가추세에 있어서 앞으로 이들이 한국의 의료 서비스를 이용하는 건수 또한 함께 증가할 것이다. 본 연구가 실제 임상에서 참고되어 의약품의 안전한 사용을 도울 수 있을 것으로 기대한다. 그러나 이번 연구는 FDA 허가사항을 기준으로 하여 미국 외 국가에서 반영된 인종간 약물반응의 차이에 대해서는 그 결과를 반영하지 못했다. 또 약물 반응이나 사용의 사이에 있어 ICH에서 제시한 민족적 요소 중 유전적 요인인 내인적 요소(intrinsic factor)에 치중하였다. 중동이나 아프리카의 이슬람 국가들의 경우 외인적 요인(extrinsic factor)인 종교가 약물 사용에 큰 영향을 줄 수 있고, 각 인구집단의 성향이나 환경이 영향을 줄 수 있으나 이러한 점이 고려되지 못한 문제점을 지닌다. 그리고 PDR[®] CD-Rom을 이용한 약물 반응의 차이를 찾으려는 시도는 검색어가 “race”와 “ethnic”로 국한되어 두 단어가 포함되지 않았을 수도 있는 약물에 대한 검색의 한계를 갖는다(예, 각 인구 집단의 이름을 그대로 설명서에 적어 놓은 경우). 아울러 인종간 약물반응에 차이가 있는 것으로 드러난 약물들 중 alvimopan, bendamustine, eltrombopag 및 nelarabine은 우리나라에서는 사용되고 있지 않은 약물이므로 본 연구결과를 임상에서 적용함에 있어 참고해야 할 부분으로 생각된다.

본 연구에서 PDR에 인종적 차이를 보이는 약물들 중 일부 약물들은 약동학적 차이만을 서술하고 있고 그로부터 용

량조절 등에 대한 제안을 하지 않았는데 이는 충분한 증거 확보가 되지 못한 것에 기인한 것으로 나타났다. 따라서 향후 더 많은 multiethnic 연구가 필요하다고 사료된다. 그럼에도 불구하고 본 연구는 허가사항에 나타난 약물감수성의 인종적 차이를 분석한 내용으로 의약품의 사용에서 개인의 차이를 인정하고 존중하는 소중한 자료가 될 것으로 사료되며 실제 임상에서 참조되어 의약품의 안전한 사용에 기여할 것으로 기대된다.

참고문헌

1. Yasuda SU, Zhang L, Huang SM, The role of ethnicity in Variability in response to drugs: focus on clinical pharmacology studies. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84(3): 417-423.
2. McDowell SE, Coleman. JJ, Ferner RE. Systematic review and meta-analysis of ethnic differences in risks of adverse reactions to drugs used in cardiovascular medicine. *BMJ* 2006; 332(7551): 1177-82.
3. Larisa H, Lam F. Pharmacogenetics. In: Dipietro JT, *et al.*, eds *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 5th ed. New York: Mc Graw Hill, 2002; 55-59.
4. Miners JO, Birkett DJ. Cytochrome P450 2C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45(6): 525-38.
5. Scott SA, Khasawneh R, Peter I, *et al.*, Combined CYP2C9, VKORC1 and CYP4F2 frequencies among racial and ethnic groups. *Pharmacogenomics* 2010; 11(6): 781-91.
6. McDowell SE, Coleman. JJ, Ferner RE. Systematic review and meta-analysis of ethnic differences in risks of adverse reactions to drugs used in cardiovascular medicine. *BMJ* 2006; 332(7551): 1177-82.
7. 가교자료평가 가이드라인. 식품의약품안전청. 발간등록번호 11-1470000-001719-01
8. Campbell D, Chui M, Pharmerging Shake-up: new imperatives in a re-defined world. Northwalk: IMS, 2010.
9. PDR[®] Electronic Library on CD-ROM, 64 edition. Montvale, NJ: PDR Network, LLC, 2010.
10. ICH, Ethnic Factors In The Acceptability of Foreign Clinical Data E5(R1), Feb. 1998.(http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E5_R1/Step4/E5_R1_Guideline.pdf)
11. FDA. Investigational new drug applications and new drug applications Final rule. *Fed Regist* 1998; 63(28): 6854-62.
12. FDA. Guidance for industry Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials, Sep. 2005. (<http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126396.pdf>)
13. Department of Health and Human Service (<http://www.hhs.gov>)
14. Centers for Disease Control and Prevention (<http://www.cdc.gov>)
15. Prostate Cancer Screening: A Decision Guide for African Americans, CDC, 2003
16. Rotimi CN, Jorde LB. Ancestry and disease in the age of genomic medicine. *N Engl J Med*. 2010; 363(16): 1551-8.
17. Asian & Pacic Islander American Health Forum (<http://www.apiahf.org>)
18. The International Society on Hypertension in Blacks (<http://www.ishib.org>)
19. Dugluas JG, Bakris GL, Epstein M, *et al.*, Management of high blood pressure in african americans. *Arch Intern Med* 2003; 163(5): 525-41.
20. Flack JM, Sica DA, Bakris G, *et al.*, Management of high blood pressure in blacks; an update of the international society on hypertension in blacks consensus statement. *Hypertension* 2010; 56: 780-800.
21. Séguin B, Hardy B, Singer PA, *et al.*, BiDil[®]: recontextualizing the race debate. *Pharmacogenomics J* 2008; 8(3): 169-73.