



## 다지역 임상시험의 계획 및 설계에 대한 국제 제도적 동향 분석

송윤경<sup>1,2</sup>, 손민지<sup>1</sup>, 전아영<sup>1,3</sup>, 김재현<sup>1</sup>, 지은희<sup>4</sup>, 오정미<sup>1</sup>, 김인화<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>서울대학교 약학대학, 종합약학연구소, <sup>2</sup>대구가톨릭대학교 약학대학, <sup>3</sup>서울대학교병원, 약제부, <sup>4</sup>천안대학교 약학대학  
(2017년 12월 6일 접수 · 2018년 5월 14일 수정 · 2018년 5월 15일 승인)

## Regulations and Guidelines for Planning and Design of Multi-regional Clinical Trials

Yun-Kyoung Song<sup>1,2</sup>, Minji Sohn<sup>1</sup>, Ah Young Jeon<sup>1,3</sup>, Jae Hyun Kim<sup>1</sup>, Eunhee Ji<sup>4</sup>, Jung Mi Oh<sup>1</sup>, and In-Wha Kim<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>College of Pharmacy and Research Institute of Pharmaceutical Sciences, Seoul National University, Seoul 08826, Republic of Korea

<sup>2</sup>College of Pharmacy, Daegu Catholic University, Gyeongbuk 38430, Republic of Korea

<sup>3</sup>Department of Pharmacy, Seoul National University Hospital, Seoul 03080, Republic of Korea

<sup>4</sup>College of Pharmacy, Gachon University, Incheon 21936, Republic of Korea

(Received December 6, 2017 · Revised May 14, 2018 · Accepted May 15, 2018)

### ABSTRACT

**Objective:** Multi-regional clinical trials have been widely used for accelerating global drug development by multinational pharmaceutical companies. In this study, we aimed to review and analyze the international trends in regulations and guidelines on multi-regional clinical trials by regulatory authorities and international organizations, such as International Conference on Harmonisation, for referring to policies, including development of domestic guidelines for multi-regional clinical trials. **Methods:** The policies, regulations, and guidelines published by the US Food and Drug Administration, European Medicines Agency, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (Japan), and China Food and Drug Administration were searched, and the International Conference on Harmonisation E17 draft guideline was reviewed. **Results:** The regulatory authorities in developed countries have developed and implemented regulations and guidelines on multi-regional clinical trials to promote simultaneous global drug development and evaluate the regional differences in drug safety and efficacy. International Conference on Harmonisation developed the draft guideline for planning/designing of multi-regional clinical trials in 2016, which recommends the general principles for strategy-related issues and design of multi-regional clinical trials, and for protocol-related issues, such as consideration of regional variability, subject selection, dose selection, endpoints, comparators, overall sample size, allocation to regions, collecting information on efficacy and safety, and statistical analysis. **Conclusion:** It is important to understand the international regulatory requirements for designing and planning of multi-regional clinical trials for global drug development. Moreover, it is necessary to prepare multi-regional clinical trial guidelines in accordance with the Korean regulation for clinical trials and drug administration.

**KEY WORDS:** Multi-regional clinical trials, global drug development, guideline, regulation

최근 의약품 개발은 전세계적으로 산업계 및 학계의 협력을 기반으로 한 개방형 혁신을 통해 이루어지고 있으며 이로 인한 글로벌 의약품 개발 비용도 지속적으로 증가하고 있다.<sup>1,2)</sup> 따라서 의약품 개발비용을 절감하고 시장에 진입하는 시간을 단축하기 위해 하나의 공통된 임상시험 계획서로 두 개 이상의 지역(지리적인 지역, 국가 또는 규제영역)에서 동시에 수행하는 다지역 임상시험(Multi-Regional Clinical Trials) 또는 다

국가 임상시험(Global clinical trials)은 지속적으로 증가하고 있는 실정이다.<sup>3-6)</sup> 다국적 또는 국내 제약사에서 제출하는 다 지역 임상시험 자료는 의약품 허가(적응증 추가, 새로운 용법·용량, 새로운 제형 등의 허가 포함)를 위한 주요 근거자료로서 각 지역의 규제기관에서도 그 중요성이 점차 커지고 있다.<sup>7)</sup>

1990년대 말부터 미국 등 선진외국에서는 글로벌 의약품 개발 전략으로서 원활한 피험자 등록을 통한 임상시험 기간 단

\*Correspondence to: In-Wha Kim, College of Pharmacy and Research Institute of Pharmaceutical Sciences, Seoul National University, 1 Gwanak-ro, Gwanak-gu, Seoul 08826, Republic of Korea  
Tel: +82-2-880-7736, Fax: +82-2-882-9560  
E-mail: iwkim@snu.ac.kr

축, 약물 반응의 민족적 차이 평가 등을 위해 다국가 임상시험 또는 다지역 임상시험 관련 제도를 개발하여 왔으며, 최근에는 가교제도를 도입하고 있는 일본, 중국 등을 중심으로 관련 규정 및 가이드라인이 지속적으로 개발되고 있다.<sup>5-7)</sup> 그러나 현재 의약품 허가자료 또는 시판 후 조건 이행을 위해 각 지역의 의약품 규제기관에 제출되는 다지역 임상시험 자료에 대해서 일부 지역에서는 상이하거나 때로는 상반된 과학적, 행정적 사항을 요구하고 있어, 제약사에서 글로벌 의약품 개발 프로그램을 수행하는 것에 어려움이 있다.<sup>2,8)</sup> 특히 가교제도를 도입하고 있는 한국, 일본, 대만 등 아시아 국가에서는 약물 반응에 대한 민족적 요인을 평가하기 위한 가교자료로서 다지역 임상시험 자료가 활용될 수 있으므로 임상시험 계획 단계에서부터 잠재적으로 임상시험 결과에 차이를 유발할 수 있는 민족적 요인을 확인하고 적절히 설계하는 것이 중요하다.<sup>8)</sup> 국제 조화기구(International Council for Harmonisation, ICH)에서는 다지역 임상시험에서의 민족적 요인 평가와 관련된 가이드라인은 마련하였으나 글로벌 의약품 동시 개발 전략으로 지속적으로 증가하고 있는 다지역 임상시험의 계획 및 설계에 대한 표준화된 가이드라인(ICH E17)이 부재한 실정에 따라 2014년부터 미국, 유럽, 일본 등 전세계 주요국의 참여 하에 지속적인 논의를 하여 왔다. 그 결과 2017년 가이드라인 초안에 대해 각 지역 의약품 규제기관에서의 검토 및 논의를 통해 2017년 11월 최종 가이드라인을 마련하였다.<sup>9,10)</sup>

2016년 ICH에 정회원으로 공식가입한 국내 식품의약품안전처에서도 글로벌 의약품 동시 개발 전략으로 다지역 임상시험을 활성화시키고 의약품 임상시험계획 승인(Investigational New Drug Application, IND) 또는 의약품 품목허가신청(New Drug Application, NDA)시 제출되는 관련 자료의 과학적·체계적 평가를 위해 이에 대한 정책 마련이 시급하다.<sup>11)</sup> 따라서 본 연구에서는 다지역 임상시험에 대한 국내 가이드라인 개발 등 정책 마련에 참고하기 위해서 다지역 임상시험의 계획 및 설계에 대한 국외 의약품 규제기관 및 국제기구의 규정, 가이드라인 등 제도적 동향을 조사하고 그 내용을 분석하고자 하였다.

## 연구 방법

미국, 유럽, 일본, 중국 등 국외 의약품 규제기관 및 국제기구의 해외 임상시험 또는 다지역 임상시험의 계획 및 설계와 관련된 규정 및 가이드라인을 조사하였다. 의약품 규제기관으로는 미국 식품의약품청(Food and Drug Administration, FDA, <https://www.fda.gov>), 유럽 의약품기구(European Medicines Agency, EMA, <http://www.ema.europa.eu>), 일본 후생노동성(Ministry of Health, Labour and Welfare, MHLW, <http://www.mhlw.go.jp>)과 의약품의료기기종합기구(Pharmaceuticals

and Medical Devices Agency, PMDA, <https://www.pmda.go.jp>), 중국 국가식품의약품감독관리총국(China Food and Drug Administration, CFDA, <http://eng.sfda.gov.cn>)의 홈페이지 자료를 바탕으로 IND 또는 NDA와 관련된 자료를 조사하였다.<sup>12-16)</sup> 아울러 국제기구인 ICH의 홈페이지(<http://www.ich.org>)에서 다지역 임상시험과 관련된 가이드라인 및 관련 문헌을 조사하였다.<sup>17)</sup> 각 국가의 의약품 규제당국 또는 국제기구에서 수집된 자료를 규정, 가이드라인 및 정책으로 분류하여 그 세부내용을 분석하였다. 규정, 가이드라인, 정책 등의 제도가 아닌 문헌에만 수록된 내용의 경우 문헌의 acknowledgement 등의 내용을 참고하여 각 국의 규제당국 및 국제기구의 공식적 의견인 경우에만 분석에 포함하였다. 자료 수집은 2016년 3월부터 2017년 2월까지 수행되었으며, 2명의 연구자(Y-K. Song 및 M. Sohn)가 독립적으로 자료 수집 후 연구자간의 토론을 통하여 최종 자료를 선정하였다.

수집된 다지역 임상시험 계획 및 설계와 관련된 규정 및 가이드라인을 항목별(다지역 임상시험 수행을 위한 사전 고려사항, 시험대상자 선정, 용량 설정, 평가변수, 시험대상자 수 설정, 자료 수집 방안, 대조약 및 병용약물 투여 등)로 나누어 세부 내용을 비교·분석하였다. 또한 국외 다지역 임상시험 관련 제도를 국내 식품의약품안전처 및 보건복지부의 관련 제도와 비교·분석하여 시사점을 도출하였다.

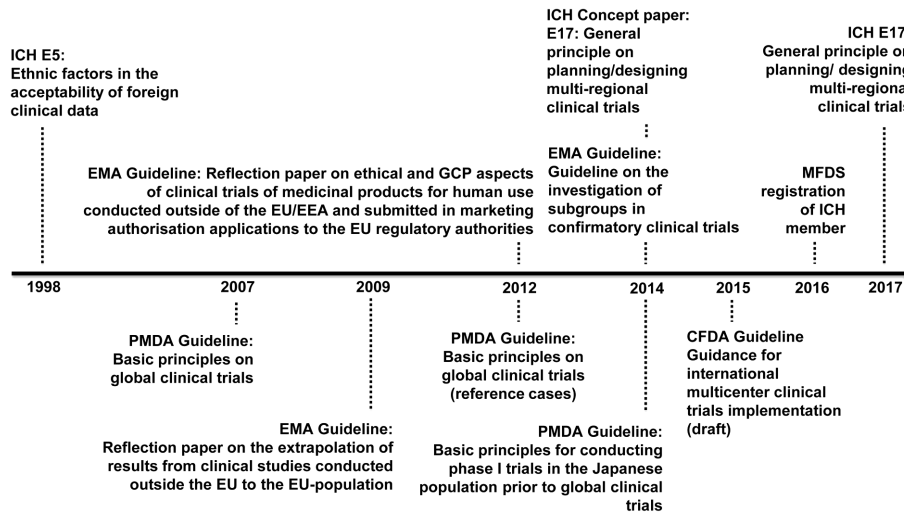
## 연구 결과

Fig. 1과 같이 국제기구인 ICH에서는 1990년대 말부터 다지역 임상시험에서 민족적 요인 평가와 관련된 가이드라인인 ICH E5 개발을 시작으로 이후 2007년부터는 일본, 유럽, 중국 등의 의약품 규제당국을 중심으로 다지역 임상시험 또는 다국가 임상시험의 평가 뿐만 아니라 계획 및 설계와 관련된 규정 및 가이드라인을 지속적으로 개발하여 왔으며 그 세부 내용은 다음과 같다.

### 미국 FDA

글로벌 의약품 동시 개발 전략으로 전세계적으로 다지역 임상시험 수행이 증가함에 따라 미국 FDA에서는 2013년 아시아-태평양경제협력기구(Asia-Pacific Economic Cooperation)에 다지역 임상시험에 대한 산학연관 협력 규제과학 연구센터(Centers of Excellence in Multi Regional Clinical Trials) 설립을 제안하고, 다지역 임상시험 교육 계획(MRCT Training Initiatives)을 추진하는 등 관련 규제과학 연구기관 및 교육 프로그램 운영 등을 지원하였다.<sup>18,19)</sup>

미국 연방행정법(Code of Federal Regulations, CFR) 21의 IND 규정(Investigational New Drug Application, part 312)에서는 미국 FDA의 IND를 받지 않고 수행된 외국 임상시험 자



**Fig. 1.** Global policies for planning and design of multi-regional clinical trials.<sup>6,11,12,24-26,29,30,32-34)</sup>

Abbreviations: ICH, International Conference on Harmonisation; PMDA, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; EMA, European Medicines Agency; EU/EEA, The European Union/European Economic Area; CFDA, China Food and Drug Administration; MFDS, Ministry of Food and Drug Safety.

료(foreign clinical studies not conducted under an IND, 21CFR 312.120)에 대해 잘 디자인되어 임상시험관리기준 (Good Clinical Practice, GCP)를 준수하여 수행되며 필요시 FDA의 임상시험기관 실태조사를 받은 경우 NDA를 위한 근거자료로 수용하고 있다. 이 때 제약사는 이를 입증하기 위한 자료로 시험자의 자격, 연구기관, 연구계획서 요약, 임상시험용 의약품 정보, 연구설계 및 대조군 설정의 타당성, 연구윤리 기관 정보 및 심의결과, 연구대상자 동의서 취득 방법 및 보상 제공, 임상시험모니터링 방법, 연구자 교육 내용 등을 제출하여야 한다. 또한 의뢰자는 NDA를 위한 근거자료로 제출된 연구의 경우 관련 보고서를 의약품 규제기관의 품목허가 승인이 결정된 이후에도 2년 동안 보관해야 하며, 그 외 IND를 위한 근거자료로 제출된 연구의 경우 해당 자료 제출 이후 2년 동안 보관하도록 규정하고 있다.<sup>20)</sup>

CFR 21의 NDA 규정(applications for FDA approval to market a new drug, part 314)에서는 외국 임상자료(Foreign data, 21CFR 314.106)에 대해 해당 자료가 미국인 및 미국 의료환경에서 적용가능하며, 자격을 갖춘 임상시험기관에서 임상시험이 수행되었고, FDA의 임상시험기관 실태조사의 필요성이 없거나 해당 실태조사를 통해 자료가 검증된 경우에 한해 외국 임상시험자료를 수용할 수 있음을 제시하고 있다.<sup>20)</sup> 또한 미국 FDA에서는 2016년 다지역 임상시험을 포함한 임상시험 자료에서 인종과 민족에 대한 정보를 수집하고 그 결과를 평가하는 표준화된 방법에 대한 가이드라인을 마련하여 다음과 같이 인종을 구분할 것을 제안하였다.<sup>21)</sup>

- 아메리칸 인디언/알래스카인: 북미 및 남미 원주민으로서 부족에 가입되어 있거나 지역사회에 거주하는 자

- 아시아인: 극동아시아, 동남아시아 또는 인도 대륙의 원주민(예, 캄보디아, 중국, 인도, 일본, 한국, 말레이시아, 파키스탄, 필리핀, 태국, 베트남)
- 흑인/아프리카계 미국인: 아프리카의 흑인 원주민
- 하와이 원주민/기타 태평양섬 주민: 하와이, 괌, 사모아, 또는 기타 태평양섬 원주민
- 백인: 유럽, 중동, 또는 북아프리카 원주민

### 유럽 EMA

유럽 EMA에서는 유럽 연합 이외의 국가에서 수행된 임상시험의 경우 GCP를 준수할 것을 규정하고 있다.<sup>22,23)</sup> 또한 figure 1과 같이 EMA에서는 2009년 이후부터 유럽 이외의 국가에서 수행된 임상시험 결과의 해석 방법에 대한 가이드라인을 지속적으로 제공하였다. ‘유럽 이외의 국가 또는 유럽인 이외의 인종에 대해 수행된 임상시험 결과의 외삽에 대한 제안서(Reflection paper on the extrapolation of results from clinical studies conducted outside the EU to the EU-population, 2009)’에서는 지역별 의료행위, 질환에 대한 정의, 연구집단의 차이가 약물반응의 인종간 차이를 야기하는 주요 외적요인이며, 그 외 생활방식, 유전적 요인 등의 차이도 영향을 미칠 수 있으므로 3상 임상시험 뿐만 아니라 2상 임상시험에서도 민족적 요인을 고려할 필요성이 있음을 제안하였다.<sup>24)</sup> 이후 2012년 마련된 ‘유럽 이외의 국가에서 수행된 임상시험 자료의 윤리적 측면에서의 고려사항에 대한 가이드라인 (Reflection paper on ethical and GCP aspects of clinical trials of medicinal products for human use conducted outside of the EU/EEA and submitted in marketing authorisation applications to the

EU regulatory authorities)에서는 임상시험 및 실태조사 등과 관련된 규정의 국제조화가 필요하며, 윤리위원회, 피험자 동의 취득 및 보상, 취약한 피험자 보호, 기밀유지 및 대조군 선정 등과 관련하여 윤리적 측면에서의 고려사항을 제시하였다.<sup>25)</sup> 2014년 마련된 ‘확증적 임상시험에서 소집단 분석 지침(Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials)’에서는 다지역 임상시험의 사전증화시 국가 또는 지역을 하나의 요인으로 무작위배정 모델 및 분석에 포함시킬 것을 권고하였다.<sup>26)</sup>

### 일본 MHLW 및 PMDA

일본은 2007년 전세계 의약품 시장 점유율을 확대하기 위해 ‘혁신적인 의약품·의료기기 창출을 위한 5개년 전략’을 도입하였다. 또한 그 일환으로 GCP개선, 여러 의약품 규제기관과의 연계 및 다지역 임상시험 활성화 정책을 제안하여 글로벌 임상시험을 수행하는 의뢰자에 대해 PMDA와의 임상시험 상담 우선권 부여 제도 등을 마련하였다.<sup>27,28)</sup>

Figure 1과 같이 일본 PMDA에서는 2007년 ‘글로벌 임상시험에 대한 기본원칙에 대한 가이드라인(Basic principles on global clinical trials)’을 마련하고 이후 2012년에는 글로벌 임상시험에 대한 축적된 과학적·제도적 측면에서의 지식 및 경험을 바탕으로 참조사례집(Basic principles on global clinical trials - reference cases)을 발간하였다. 해당 가이드라인에는 글로벌 임상시험 수행을 위한 기본요건, 참여시기, 임상시험 설계시 고려사항, 적절한 일본인 참여 피험자수, 평가변수, 대조군, 병용약물 등의 선정시 고려사항 등이 제시되어 있다. 일본에서는 모든 임상시험 참여 국가 및/또는 지역에서 GCP를 준수해야 하며, 일본의 임상시험 실태조사를 수용하도록 하였다. 아울러 임상시험 설계시 임상시험용 의약품의 안전성·유효성에 영향을 줄 수 있는 요인(인종, 지역, 환자의 특성 뿐만 아니라 사회문화적 차이와 의료환경 등의 차이도 고려할 것을 제안하였다. 일차 평가변수는 모든 지역에서 동일해야 하지만 지역별로 일차 평가변수가 상이한 경우 모든 평가변수에 대한 데이터를 수집하여 그 지역간 차이를 검토할 것을 권고하였다. 아울러 표준화된 방법으로 안전성 정보를 수집·평가하며, 의약품 개발 초기 단계에서부터 의약품 규제당국과 지속적으로 논의할 것을 권고하였다. 탐색적 또는 확증적 임상시험에서 일본인 피험자수는 전체 연구집단의 결과와 일본인 하위집단의 결과 사이에 일관성이 나타나고 참여지역 수, 임상시험의 규모, 질환 등의 요인을 고려하여 산정하도록 제시하였다.<sup>6,29)</sup>

이후 2014년에는 2상 또는 3상 ‘다국가 임상시험 수행 전 일본인에 대한 1상 임상시험 수행에 대한 가이드라인(Basic principles for conducting phase I trials in the Japanese

population prior to global clinical trials)’을 마련하여 일본인에서 위험도가 높거나 그 위험도가 예상되지 않는 약물에 대해서는 글로벌 임상시험 참여 전 일본인 대상 1상 임상시험을 수행할 것을 권고하였다.<sup>30)</sup>

### 중국 CFDA

중국에서 다지역 임상시험을 수행하고자 하는 다국적 제약사는 외국에서 이미 허가되었거나 2상/3상 임상시험 중인 의약품에 대해 임상시험을 수행해야 하며, 필요시 CFDA가 중국에서 먼저 1상 임상시험을 수행하도록 요구할 수 있다. 아울러 CFDA에서는 중국 외에서 발생한 이상약물반응도 보고해야 하며, 중국 GCP 및 기타 관련 법규를 준수하도록 규정하였다.<sup>31)</sup>

2015년 CFDA에서는 ‘다국가 다기관 임상시험 수행을 위한 지침(Guidance for International Multicenter Clinical Trial Implementation)’을 마련하여(Fig. 1), 다지역 또는 다국가 임상시험의 설계 및 수행에 있어 민족적 요인 등 주요 고려사항 등을 제시하였다.<sup>32)</sup> 중국의 의약품 등록 신청을 위해 다국가 다기관 임상시험을 실시할 때에는 GCP 규정을 준수하여야 하며 사전에 글로벌 의약품 개발에서 중국의 역할을 명확히 한다. 아울러 임상시험 수행 전 모든 참여지역에서 질병 역학 및 의료 환경에 대한 조사를 수행하고 표준화된 안전성 정보 데이터베이스, 데이터처리센터(데이터 질의, 확인, 저장 및 분석), 중앙 실험실적 검사, 유효성 평가 위원회 등을 운영할 것을 권고하였다.

### ICH

ICH에서는 1998년 ‘Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data (ICH E5)’ 가이드라인을 통해 다지역 임상시험에서 약물의 안전성·유효성에 대한 지역간 이질성을 평가하기 위해 민족적 내적 요인(유전적, 생리학적 요인 등) 및 외적 요인(문화적, 환경적 요인 등)을 평가할 것을 권고하였고, 약물의 민족적 감수성의 차이가 크거나 평가가 어려운 경우 추가적으로 가교시험(bridging study)을 수행할 것을 권고하였다(Fig. 1).<sup>33)</sup> 그러나 글로벌 의약품 동시 개발 전략으로 그 수행이 증가하고 있는 다지역 임상시험의 과학적이며 표준화된 계획 및 설계에 대한 ICH 가이드라인이 없는 실정에 따라 ICH에서는 미국, 유럽, 일본 등 전세계 주요국의 참여하에 2014년 ‘가이드라인 제안서(ICH Concept paper: E17: General principle on planning/designing multi-regional clinical trials)’를 제안하여 2016년 가이드라인 초안에 대한 의견 수렴 후 2017년 최종 ICH E17 ‘다지역 임상시험 계획/설계에 관한 일반 원칙(General principle on planning/designing multi-regional clinical trials)’ 가이드라인을 마련하였다.<sup>9,10,34)</sup> 동 가이드라

인은 기존의 미국, 유럽, 일본, 중국에서 마련된 관련 가이드라인의 내용을 보완하여(Table 1) 다지역 임상시험 자료가 전세계 의약품 규제당국에서 수용될 수 있도록 다지역 임상시험의 계획 및 설계의 일반적 원칙을 제시하는 것을 목적으로 개발

되었다. 이를 위해 다지역 임상시험 계획 및 설계와 관련한 전략적 측면에서 다지역 임상시험을 수행하는 주요 관점은 모든 참여 지역의 피험자에 대한 자료를 근거로 약물의 효과를 기술하는 것이며 내외적 요인과 관련된 일부 약물 감수성이 상

**Table 1.** Comparative analysis of regulations and guidelines related to planning/designing multi-regional clinical trials

Item	ICH <sup>[1]</sup>	US FDA <sup>[20,21]</sup>	EMA <sup>[24-26]</sup>	PMDA <sup>[6,29,30]</sup>	CFDA <sup>[32]</sup>
Basic requirements	<ul style="list-style-type: none"> <li>To be conducted in compliance with GCP standards in all regions and sites</li> <li>Sponsors to have scientific consultation meetings with regulatory authorities early in the planning stage of MRCTs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>To be conducted in accordance with GCP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>To be conducted in accordance with GCP</li> <li>Information exchange and networking for regulatory authorities</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>To be conducted in accordance with GCP</li> <li>Periodic correspondence with pharmaceutical regulatory affairs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>To be conducted in accordance with GCP</li> </ul>
Pre-consideration of regional variability	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disease definitions, methods of diagnosis, understanding of certain endpoints, medical practices and treatments, diet, environmental, cultural or socio-economic factors, and intrinsic factors</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ethnicity, race</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Medical practice, disease definition, patient population, life style, genetic factors and genotype pathogen strain</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ethnic factors specific to individual regions</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disease epidemiology, medical environments, intrinsic and extrinsic factors, et al..</li> </ul>
Subject selection	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uniform classification and criteria for diagnosis of the disease or definition of the at-risk population</li> </ul>	(None)	(None)	(None)	(None)
Doses for use in confirmatory MRCTs	<ul style="list-style-type: none"> <li>To execute PK and/or PK/PD studies to identify regional differences for dose selection</li> <li>The same dose regimens in confirmatory in all participating regions in principle</li> <li>Different dosing regimen in a region, if the regimen might be produce similar effects and an acceptable safety margin with data of a defined dose/response relationship</li> </ul>	(None)	(None)	<ul style="list-style-type: none"> <li>To determine an appropriate dose for the Japanese in comparison of the PK between the Japanese and non-Japanese</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PK or bridging studies to determine an appropriate dose in the Chinese</li> <li>Dose selection in consideration of the intrinsic and extrinsic factors</li> </ul>
Endpoints	<ul style="list-style-type: none"> <li>Further consideration regarding the definition of the primary endpoint, prior experience with an endpoint and regulatory agreement</li> </ul>	(None)	(None)	<ul style="list-style-type: none"> <li>To be acceptable to all individual regions</li> <li>To collect all the primary endpoint in all regions in the case of the different endpoint by region</li> <li>A pilot study at an early stage as possible for the unestablished endpoint in Japan</li> </ul>	(None)
Sample size	<ul style="list-style-type: none"> <li>Consideration of the size of the treatment effect to be clinically relevant to all regions, and the expected variability of the primary outcome variables across regions</li> <li>Sample size allocation to regions in consideration of disease prevalence, the size and expected accrual rate, and the intrinsic and extrinsic factors of each region</li> </ul>	(None)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stratified randomization considering the differences of extrinsic and intrinsic factors across the region or country</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sample size to obtain consistent results between the entire population and the Japanese population in consideration of the scale of trial, target disease, et al.,</li> </ul>	(None)

**Table 1.** Comparative analysis of regulations and guidelines related to planning/designing multi-regional clinical trials (continued)

Item	ICH <sup>10)</sup>	US FDA <sup>20,21)</sup>	EMA <sup>24-26)</sup>	PMDA <sup>6,29,30)</sup>	CFDA <sup>32)</sup>
Collecting and handling of efficacy and safety information	<ul style="list-style-type: none"> <li>To be standardised across participating regions</li> <li>A system to manage quality in design, conduct, evaluation, reporting and archiving of MRCTs.</li> </ul>	(None)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Independent data and safety monitoring board</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Standardized collecting and assessing method of adverse event information across all regions</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Education and system to manage quality in design, conduct, evaluation, reporting and archiving of MRCTs</li> </ul>
Concomitant medications	<ul style="list-style-type: none"> <li>Some differences in the drugs actually used due to different medical practices if not expected to substantially impact results</li> </ul>	(None)	<ul style="list-style-type: none"> <li>To take into account differences in co-medications during a study design</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Different concomitant drugs in consideration of the potential effect on the efficacy and safety</li> </ul>	(None)
Statistical analysis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Obtaining regulatory input on analysis strategy</li> <li>Considering all regions and subpopulations in the primary analysis</li> <li>Examination of regional consistency using various analytical approaches</li> <li>Trial monitoring and blinded data review during the conduct of an MRCT</li> </ul>	(None)	(None)	(None)	(None)
Comparators	<ul style="list-style-type: none"> <li>Same comparators in principle in all regions</li> <li>Consideration of practical and ethical issues with the use of comparators</li> </ul>	(None)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Valid comparators (active or placebo) for the assessment of the risk/benefit balance of the product</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Same comparators in principle in all regions</li> <li>Different active controls in consideration of the potential effect on the efficacy and safety in advance</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Control selection after sufficient discussion between the participating regions</li> </ul>

Abbreviations: ICH, International Conference on Harmonisation; US FDA, US Food and Drug Administration; EMA, European Medicines Agency; PMDA, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; CFDA, China Food and Drug Administration; GCP, Good Clinical Practice; PK, Pharmacokinetic; PD, Pharmacodynamic; MRCTs, Multi-regional Clinical Trials.

이한 지역이 있어도 다지역 임상시험을 수행할 수 있다고 제시하였다. 또한 각 지역의 의약품 규제당국과의 지속적인 과학적 상담이 중요함을 제안하였다. 일반적 고려사항에는 다지역 임상시험 계획 및 설계에 있어서 주요 쟁점이 될 수 있는 지역차 및 의약품 안전성·유효성에의 잠재적 영향에 대한 사전 고려사항, 시험대상자 선정, 약물 투여용량, 평가변수의 선택, 전체 시험대상자 수 추정 및 지역별 대상자 수 할당, 안전성·유효성 정보 수집 및 처리, 통계분석 계획, 대조군 선정, 병용약물의 처리 등에 관한 내용을 아래와 같이 제시하고 있다.

- 지역차 및 의약품 안전성/유효성에의 잠재적 영향에 대한 사전 고려사항: 질병에 대한 정의, 진단방법, 특정 평가변수에 대한 정의, 유행률, 질환 경과, 의료형태, 인구학적 기저치 분포, 사회경제적 요인, 의료기관에 대한 접근성, 문화적 요인, 내적요인 등과 관련된 지역차
- 시험대상자 선정: 동일한 질병 진단 기준 또는 환자군 정의 기준을 적용함
- 약물 투여 용량: 확증적 다지역 임상시험에 참여하는 모

든 지역에서 동일한 용법·용량으로 수행해야 하며, 특정 지역에서 명백히 다른 용량/노출/반응 관계가 나타나는 경우 수용 가능한 안전역 내에서 유사한 치료효과가 나타날 것으로 예측되는 용량을 선택할 수 있음

- 평가변수의 선택: 일차 평가변수는 임상시험에 참여하는 모든 지역에서 사용된 경험이 있어야 하지만, 일부 지역에서만 사용된 경험이 있는 평가변수의 경우 과학적 근거에 기반하여 해당 의약품 규제당국과의 합의가 필요하며 임상시험 수행을 통해 해당 평가변수의 임상적 관련성에 대한 정보를 확인할 필요가 있음
- 전체 시험대상자수 추정 및 지역별 시험대상자수 할당: 전체 약물효과를 평가하기에 충분한 정보를 제공할 수 있도록 전체 시험대상자 수를 추정하여야 하며, 전체 시험대상자 수를 각 지역별로 할당시 고려될 수 있는 여러 통계학적 방법론의 특성을 고려하여 적절한 시험대상자 수를 할당하여야 함
- 안전성·유효성 정보 수집 및 처리: 장기간 수행되는 임상시험의 경우 중앙의 독립적인 자료모니터링 위원회 및 유효성



평가를 위한 단일의 평가위원회 구성이 필요하며, 평가변수가 실험실 자료인 경우 중앙화된 실험실 검사를 고려할 수 있음

- 통계 분석 계획: 분석 전략에 대해 각 지역 의약품 규제당국의 의견을 반영하고 내외적 요인에 의해 사전에 정의된 하위집단에 대한 지역간 약물 효과의 평가가 중요하며, 적절한 통계 방법을 사용하여 지역간 치료효과의 일관성을 평가하거나 지역별 치료효과를 추정하여야 함

- 대조군 선정: 원칙적으로 모든 지역에서 동일한 허가된 활성대조약을 사용해야 하지만, 과학적 근거에 기반하여 일부 지역에서 활성대조약에 차이가 있을 수 있음

- 병용 약물의 처리: 원칙적으로 모든 지역에서 동일해야 하지만, 연구결과에 영향을 미치지 않을 것으로 예상되는 경우 지역별로 병용약물의 차이가 허용됨

## 고찰 및 결론

신약개발의 과정 중 임상시험 과정은 전 개발과정 중 가장 비용과 시간이 많이 소요되는 과정으로, 시간과 비용을 줄이기 위하여 세계적으로 다지역 임상시험으로 진행하는 추세가 증가하고 있다. 이를 위해서는 임상시험 설계시부터 임상시험에 참여하는 각국의 의료환경, 규정 등을 고려해야 한다. 본 연구에서는 전세계 의약품 규제기관에서 받아들일 수 있는 임상시험 결과를 도출하기 위하여 다지역 임상시험 계획 및 설계와 관련된 규정 및 가이드라인, 정책을 미국, 유럽, 일본, 중국의 의약품 규제당국 및 ICH를 대상으로 조사하였다. 정책적 측면에서 살펴보면 US FDA에서는 관련 규정(CFR 21)을 통해 소극적으로 다지역 임상시험의 최소한의 기준을 제시하는 것에서 확대하여 최근 다지역 임상시험에 대한 규제과학 연구센터 설립을 제안하고 다지역 임상시험 교육 프로그램을 지원하고 있었다.<sup>18-20)</sup> 또한 일본에서도 PMDA를 중심으로 다지역 임상시험 활성화 정책을 마련하여 PMDA와의 임상시험 상담 우선권 부여 제도를 운영하고 있는 등 다지역 임상시험의 활성화를 위해 지속적으로 노력하고 있다.<sup>27,28)</sup> 국내 식품의약품안전처에서도 2010년부터 한중일이 협력하여 동아시아 임상시험 정보 교환 프로그램을 마련하고 보건복지부 산하 재단인 한국임상시험산업본부에서도 2014년부터 임상시험글로벌사업단을 운영하는 등 국내 다지역 임상시험 활성화를 위해 지속적으로 노력하고 있다.<sup>35,36)</sup> 그러나, 유럽 EMA에서는 2010년부터 유럽 외 국가의 임상시험 수행 관련 가이드라인을 지속적으로 개발하고 있으며, 일본 PMDA에서도 2007년부터 글로벌 임상시험 기본 원칙 가이드라인 개발을 시작으로 다지역 임상시험의 체계적, 과학적 수행을 위한 관련 가이드라인을 지속적으로 마련하였고, 중국 CFDA에서도 2015년 다국가 다기관 임상시험 수행을 위한 가이드라인을 마련한 반면,<sup>6,24-26,29,30,32)</sup> 국내에서는 다지역 임상시험의 체계적, 과학적 수

행을 위한 관련 가이드라인 개발이 전무한 실정이다. 따라서 2016년 ICH에 정회원으로 공식 가입한 국내 식품의약품안전처에서도 최근 ICH에서 개발된 다지역 임상시험 계획 및 설계에 대한 가이드라인(E17)의 내용을 국내 실정에 맞게 보완하여 국내 제약사의 글로벌 신약 개발에 기여하고, 다국적 제약사에서 개발된 신약의 과학적 평가에 기여할 수 있는 관련 가이드라인 개발이 시급한 실정이다.

현재, 우리나라의 임상시험 관련 제도도 비약적인 발전을 거듭하여 왔으며, 외국에서 개발된 신약 평가를 위하여 1999년부터 가교제도를 도입하여 실시하고 있다. 따라서, 우리나라의 의약품 허가규제에 맞는 다지역 임상시험 지침 개발에 본 연구 결과가 유용하게 사용될 수 있으리라 사료된다. 또한, 본 연구결과로 얻은 외국의 임상시험에 대한 규제와 지침을 활용하여 다지역 임상시험을 의약산업의 선진화 활성화를 통하여 합리적인 의약품 개발을 도모하고 국내 환자들에게 보다 효과적이고 안전한 약물을 제공할 수 있을 것이다. 이로써, 한국의 약학수준을 세계적인 수준으로 제고시키고 나아가 약학을 선도하는 국가로 발전시킬 수 있을 것이다.

## 감사의 말씀

본 연구는 식품의약품안전처에서 시행한 용역연구개발사업(16172의약안149)으로 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

## 참고문헌

1. EvaluatePharma<sup>®</sup>. World Preview 2015, Outlook to 2020, 8th ed. Evaluate Ltd., 2015; 25.
2. Shenoy P. Multi-regional clinical trials and global drug development. *Perspect Clin Res* 2016;7:62-7.
3. MFDS, Analysis of approval status of '14 clinical trial; 607 in '13 → 652 in '14. Osong. Ministry of Food and Drug Safety, 2015. Available from <http://www.mfds.go.kr/index.do?x=23&searchkey=title:cotents&mid=675&searchword=14%B3%E2%20%C0%D3%BB%F3%BD%C3%C7%E8&y=3&division=&pageNo=1&seq=26363&sitecode=1&cmd=v>. Accessed September 10, 2017
4. Maeda H, Kurokawa T. Recent trends for drug lag in clinical development of oncology drugs in Japan: does the oncology drug lag still exist in Japan? *Int J Clin Oncol* 2015;20:1072-80.
5. Yang H. Investigation on Multi-Regional Clinical Trial (MRCT). *Regulatory Research on Food, Drug & Cosmetic* 2014;9:149-57.
6. Japan Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Basic principles on global clinical trials, Notification No.0928010. Available from <https://www.pmda.go.jp/files/000157900.pdf>. Accessed September 10, 2017
7. Tanaka A, Asano K, Uyama Y. How should ethnicity-related information be included on drug labels? Considerations based on comparison of multiregional clinical trial data on the label between Japan and the United States. *Clin Pharmacol Ther* 2015;98:480-2.
8. Wang SJ. Multi-regional clinical trials-what are the challenges? *Pharm Stat* 2010;9:171-2.st

9. ICH harmonised guideline - General principles for planning and design of multi-regional clinical trials E17 (draft). International Council for Harmonisation. Available from [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E17/ICH\\_E17\\_draft\\_Step\\_1.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E17/ICH_E17_draft_Step_1.pdf). Accessed September 10, 2017
10. ICH harmonised guideline - General principles for planning and design of multi-regional clinical trials E17. International Council for Harmonisation. Available from [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E17/E17EWG\\_Step4\\_2017\\_1116.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E17/E17EWG_Step4_2017_1116.pdf). Accessed April 30, 2018
11. MFDS, Demonstrated the level of developed countries by regulating pharmaceuticals through ICH subscription; The sixth member of the regulatory body, including the United States, Europe, and Japan, Raise international credibility and expect pharmaceutical exports to activate. Osong, Ministry of Food and Drug Safety. Available from <http://www.mfds.go.kr/index.do?x=38&searchkey=title:contents&mid=675&searchword=ICH&y=7&division=&pageNo=1&seq=34354&sitecode=1&cmd=v>. Accessed September 10, 2017
12. US Food and Drug Administration. Available from <https://www.fda.gov>. Accessed September 10, 2017
13. European Medicines Agency. Available from <http://www.ema.europa.eu/ema>. Accessed September 10, 2017
14. Ministry of Health, Labour and Welfare. Available from <http://www.mhlw.go.jp/english>. Accessed September 10, 2017
15. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Available from <https://www.pmda.go.jp/english>. Accessed September 10, 2017
16. China Food and Drug Administration. Available from <http://eng.sfda.gov.cn/WS03/CL0755>. Accessed September 10, 2017
17. International Council for Harmonisation. Available from <http://www.ich.org>. Accessed September 10, 2017
18. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Strategy and implementation plan for advancing regulatory science for medical products. Available from <https://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/LawsEnforcedbyFDA/SignificantAmendmentstotheFDCA/FDASIA/UCM359956.pdf>. Accessed September 10, 2017
19. Chakravarty AG. Multi-regional clinical trials – considerations in design and analysis. In: Global drug development and its impact on CDER's drug review process symposium, Washington DC, USA, Jun 24, 2014.
20. US Food and Drug Administration, CFR - Code of Federal Regulations Title 21. Available from <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=314.106>. Accessed September 10, 2017
21. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff - collection of race and ethnicity data in clinical trials. U.S. Department of Health and Human Services (HHS), Food and Drug Administration (FDA). Available from <https://www.fda.gov/downloads/regulatoryinformation/guidances/ucm126396.pdf>. Accessed September 10, 2017
22. European Commission DIRECTIVE 2001/20/EC, The European parliament and of the council of 4 April 2001. Available from [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_20/dir\\_2001\\_20\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_en.pdf). Accessed September 10, 2017
23. Regulation (EC) No 726/2004 - Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency. European Parliament and of the Council. Available from [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg\\_2004\\_726/reg\\_2004\\_726\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_en.pdf). Accessed September 10, 2017
24. Reflection paper on the extrapolation of results from clinical studies conducted outside of the EU to the EU population (EMA/CHMP/EWP/692702/2008). European Medicines Agency. Available from [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2012/04/WC500125437.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/04/WC500125437.pdf). Accessed September 10, 2017
25. Reflection paper on ethical and GCP aspects of clinical trials of medicinal products for human use conducted outside of the EU/EEA and submitted in marketing authorisation applications to the EU Regulatory Authorities (EMA/121340/2011). European Medicines Agency. Available from [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2012/04/WC7500125437.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/04/WC7500125437.pdf). Accessed September 10, 2017
26. Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials (EMA/CHMP/539146/2013). European Medicines Agency, 2014. Available from [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/02/WC500160523.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500160523.pdf). Accessed September 10, 2017
27. Jung YT. Generic drug evaluation analysis system of important export target country. Ministry of Food and Drug Safety. Available from [http://www.riss.kr/search/detail/DetailView.do?p\\_mat\\_type=d7345961987b50bf&control\\_no=a305d09b08c8bbb8ffe0bdc3ef48d419](http://www.riss.kr/search/detail/DetailView.do?p_mat_type=d7345961987b50bf&control_no=a305d09b08c8bbb8ffe0bdc3ef48d419). Accessed September 10, 2017
28. Licensing Report Series -5: Japanese drug authorization system. APEC Harmonization Center. 2016.
29. Basic principles on global clinical trials (reference cases). Japan Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Available from <http://www.pmda.go.jp/files/000157520.pdf>. Accessed September 10, 2017
30. Basic principles for conducting phase I trials in the Japanese population prior to global clinical trials. Japan Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Available from <http://www.pmda.go.jp/files/000157777.pdf>. Accessed September 10, 2017
31. Provisions for drug registration (SFDA Order No. 28). Chinese Food and Drug Administration. Available from <http://eng.sfda.gov.cn/WS03/CL0768/61645.html>. Accessed September 10, 2017
32. Guidance for international multicenter clinical trials trial implementation. Chinese Food and Drug Administration. Available from <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL1236/114002.html>. Accessed September 10, 2017
33. International Council for Harmonisation. ICH harmonised guideline – Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data E5 (R1). Available from [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E5\\_R1/Step4/E5\\_R1\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E5_R1/Step4/E5_R1_Guideline.pdf). Accessed April 30, 2018
34. ICH Steering Committee. Final Concept Paper E17: General principle on planning/designing Multi-Regional Clinical Trials dated 21 May 2014. Available from <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>. Accessed September 10, 2017
35. Ministry of Food and Drug Safety. Multiregional clinical trials' discussion. Available from [http://www.nifds.go.kr/nifds/01\\_about/about08/about08\\_03d.jsp?mode=view&article\\_no=6175&pager.offset=0&board\\_no=55](http://www.nifds.go.kr/nifds/01_about/about08/about08_03d.jsp?mode=view&article_no=6175&pager.offset=0&board_no=55). Accessed April 30, 2018
36. Korea National Enterprise for Clinical Trial. Available from <https://www.konect.or.kr>. Accessed April 30, 2018