



저작자표시-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.
- 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#) 

2012년 8월
석사학위 논문

광학이성질체 의약품 개발에서
안전성과 유효성 평가에 대한
규제 요건과 의약품 허가신청 자료에
대한 비교 연구

조선대학교 대학원

약 학 과

김 광 준

광학이성질체 의약품 개발에서
안전성과 유효성 평가에 대한
규제 요건과 의약품 허가신청 자료에
대한 비교 연구

Investigation of Regulatory Requirements and
New Drug Submissions Documents
on the Safety and Efficacy Evaluation
for the Development of Stereoisomeric Drugs

2012年 8月 24日

조선대학교 대학원

약 학 과

김 광 준

광학이성질체 의약품 개발에서
안전성과 유효성 평가에 대한
규제 요건과 의약품 허가신청 자료에
대한 비교 연구

지도교수 이 원 재

이 논문을 약학 석사학위신청 논문으로 제출함.

2012年 4月

조선대학교 대학원

약 학 과

김 광 준

김광준의 석사학위논문을 인준함

위원장 조선대학교 교수 홍 준 희 인

위 원 조선대학교 교수 방 준 석 인

위 원 조선대학교 교수 이 원 재 인

2012年 5月

조선대학교 대학원

목 차

ABSTRACT	iii
----------------	-----

제 1 장. 광학이성질체 의약품 개발에서 안전성과 유효성 평가에 대한 규제 요건

제 1 절. 서론	1
제 2 절. 본론	2
1. 각국에서의 광학이성질체 의약품개발의 규제 요건들의 발전 과정	2
2. 각국에서의 여러 유형의 광학이성질체 의약품개발의 전임상적 그리고 임상적 요구 사항들	5
가. 새로운 활성물질로서 단일 광학이성질체 의약품의 개발	6
나. 새로운 활성물질로서 라세미체의 개발	7
다. 허가된 라세미체로부터 신규 단일 거울상이성질체 개발	9
3. 국내에서의 광학이성질체 의약품개발의 규제 요건	12
제 3 절. 결론	13
제 4. 절. 참고문헌	14

제 2 장. 광학이성질체 의약품의 안전성과 유효성 측면에서 의약품 허가신청 자료에 대한 비교 연구

제 1 절. 서론	17
제 2 절. 연구 결과 및 토의	19
1. 국내의 광학이성질체 의약품 허가신청을 위한 안전성 유효성 평가 제출서류의 범위	19
2. KFDA와 FDA에 제출된 안전성, 유효성 평가자료의 비교 연구	22
가. 신규 단일 이성질체 의약품 개발	24
나. 신규 라세미체 의약품 개발	26
다. 승인된 라세미체 의약품으로부터 새로운 단일 이성질체 개발	28
제 3 절. 결론	30
제 4 절. 참고문헌	32

LIST OF TABLES

Table 1. KFDA에서 광학이성질체 의약품의 종류 및 제출자료의 범위	20
Table 2. KFDA에서 광학이성질체 의약품의 종류 및 제출자료의 범위에 대한 해설	21
Table 3. KFDA와 FDA에 제출된 자료의 비교, 검토를 위해 선정된 의약품의 구조식	23
Table 4. 신규 단일 이성질체 의약품 개발 (사례 : Plavix [®])	25
Table 5. 신규 라세미체 의약품 개발 (사례 : Actos [®] , Factive [®])	27
Table 6. 승인된 라세미체 의약품으로부터 새로운 단일 이성질체 개발 (사례 : Nexium [®])	29

ABSTRACT

Investigation of Regulatory Requirements and New Drug Submissions Documents on the Safety and Efficacy Evaluation for the Development of Stereoisomeric Drugs

Kwang Joon Kim

Advisor: Prof. Wonjae Lee, Ph.D.

Department of Pharmacy,

Graduate School of Chosun University

Abstract: This study was performed to investigate the current regulatory guidances of safety and efficacy evaluation for the development and approval of stereoisomeric drugs in Korea, US, EU, Canada and Japan. The important categories for the development of stereoisomeric drugs are classified as 1) development of a single enantiomer as a new active substance 2) development of a racemate as a new active substance 3) development of a new single enantiomer from an approved racemate. For this study, the regulatory documents adopted in major countries were investigated with the focus on three major categories mentioned above. Also four typical stereoisomeric drugs for three categories were chosen to investigate the new drug submissions documents of KFDA and FDA for the safety and efficacy evaluation of stereoisomeric drugs. It is expected that the investigated results in this study will be useful for the basic materials to ensure the safety and efficacy of stereoisomeric drugs as well as the stereochemical issues in chiral drug development in domestic pharmaceutical company.

Keywords: stereoisomeric drugs, safety, efficacy, regulatory guideline

제 1 장. 광학이성질체 의약품 개발에서 안전성과 유효성 평가에 대한 규제 요건

제 1 절. 서 론

1980년대 후반에 광학이성질체 의약품 분석법의 진보와 함께 단일 거울상이성질체의 비대칭 합성이나 대량 분리에 대한 새로운 방법들이 많이 개발되었다. 새로운 비대칭 합성법, 분취 및 키랄 분석법들이 개발되고 발전됨에 따라 키랄성에 대한 약물학적 중요성을 보다 더 깊게 이해하게 되었지만, 사실 약물동역학과 약리학에서의 입체선택성은 이미 1970년대에 인식하고 있었다.¹⁻³ 그 후로 10년이 채 지나지 않아서 키랄성의 관점에서 광학이성질체 약물의 임상적 안전성과 유효성에 대한 보다 깊고 광범위한 의미를 발견하기 시작했다. 그래서 1980년대 후반까지 많은 이론적 논쟁을 거치면서, 제약업계와 의약품 허가에 책임을 지고 있는 관계당국에 의해 광학이성질체 의약품 개발에 있어서의 여러 가지 키랄 이슈들을 논의하는 단계에 이르렀다.⁴⁻⁷ 각국의 관계당국과 함께 유럽과 일본 그리고 미국과 캐나다 제약업계는 광학이성질체 의약품의 승인을 위해 핵심적인 사항인 품질, 안전성 그리고 유효성과 관련되어 제기된 광학이성질체 문제들을 논의해왔고 의약품 평가에 있어 필요로 되는 규제요건들을 통일하고자 하였다. 본 연구에서는 광학이성질체 의약품의 안전성과 유효성의 확보를 위해 요구되는 전임상적 그리고 임상적 고려사항에 대한 각국의 가이드스를 조사하고 이를 토대로 우리나라에서 승인되어지는 광학이성질체 의약품에 대한 안전성과 유효성의 평가 요건들을 보완할 수 있는 기초자료로 삼고자 한다.⁸

제 2 절 . 본론

1. 각국에서의 광학이성질체 의약품개발의 규제 요건들의 발전과정

1987년 초에 미국 식품의약국(FDA)에서는 광학이성질체 의약품의 신약승인신청(NDA)에서 그 광학이성질체 의약품의 물리 화학적, 약물학적, 전임상적, 그리고 임상적 특성과 관련된 내용들을 포함하도록 요구했다. 1989년 후반에는, 'Stereoisomeric committee' 라는 특별 위원회가 구성되어 광학이성질체 의약품의 안전성 · 유효성 평가를 위한 규제요건들의 공식적인 시행에 관하여 논의하였다. 그리고 이러한 논의를 거쳐 1992년 5월 1일 '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 6일에는 '새로운 광학이성질체 의약품 개발' (Development of new stereoisomeric drugs)로 다시 개정되어 현재에 이르고 있다.^{9,10}

유럽에서는 인체용 의약품의 허가에 대한 관리방안으로 1998년 '유럽 연합의 의약품 관리법규' (The Rules Governing Medicinal Products in the European Union)(EUDRALEX 1998)라는 의약품 허가 관리규정을 발표하였다.¹¹ 그 내용 중에서 광학이성질체 의약품들에 대한 최초 가이드선(guidance)라 할 수 있는 문서는 '인체용 의약품의 과학적 가이드라인' (Scientific guidelines for medicinal products for human use)안에 기술되어 있는데¹² 이는 키랄 활성 약물에 대한 인체용 의약품의 승인 과정에 대한 것으로 '유럽 특허의약품 위원회' [Committee on Proprietary Medicinal Products (CPMP)]에 의해 '키랄 활성 물질의 연구' (Investigation of chiral active substances) (CPMP/III/3501/91)라는 이름의 가이드선으로 발표되었다.¹³ 이 지침서에 대한 검토는 1991년에 시작되어 1993년 10월에 채택되었으며 1994년 4월에 시행되었다. 이 지침은 하나 또는 그 이상의 stereogenic center를 가지는 활성 물질 (구조 이성질체나 부분입체 이성질체가 아닌, 키랄성질을 나타내는 거울상 광학이성질체)에 대한 내용이다.

캐나다에서는 1990년에 의약품 입체화학(Drug Stereochemistry)에 대한 실무단(Working group)을 구성해서 1994년에 ‘키랄 의약품 조사에서 입체화학적 이슈’(Stereochemical issues in chiral drug investigation)라는 이름의 가이드라인을 발표하였고 1996년에 개정하였다. 최종적으로 2000년 2월 14일 보건부(Minister of Health) 의약품부서(TPP-Therapeutic Product Programme)에서 광학이성질체 의약품 개발을 위한 제약회사를 위한 안내서를 ‘키랄 의약품 개발에서의 입체화학적 문제’(Stereochemical issues in chiral drug development) 라는 이름으로 채택하여 2000년 5월 1일 시행하였다.¹⁴ 이 내용은 제약회사에서 신약신청(New drug submissions, NDS's)과 약식신약신청(Abbreviated new drug submissions, ANDS's) 자료 제출시 거울상이성질체 의약품인 경우 의약품 개발 과정에서 특별히 다루어야 할 부분에 대한 가이드언스를 제공하고 있다.

일본에서는 후생노동성(MHLW)과 그 자문기관인 중앙약사심의위원회(the Central Pharmaceutical Affairs Council, CPAC)에서 광학이성질체 의약품에 대한 이슈에 대해 오래전부터 과학적인 논의를 해왔으나 광학이성질체 의약품에 대한 일본만의 독자적인 공식 가이드언스는 마련되어 있지 않다.^{7, 15-16} 그러나, 공식적인 가이드언스를 제시하지는 않았더라도 국제 기준에 따라 의약품개발을 진행해가기 때문에 일본에서의 광학이성질체 의약품개발은 미국과 유럽의 지침에서 정립한 방향과 상당히 일치한다.¹⁷ 광학이성질체 의약품의 조사에 대한 공식적인 가이드언스가 없어서 필수사항들에 대한 정보가 제한적이지만, 의약품 허가 심사 자료들에 대해 매우 엄격한 논의과정을 거치게 되며 특별한 결정이 필요한 경우는 전례에 근거한 ‘판례’에 맡기고 있고 일본에서의 광학이성질체 의약품에 관한 품질관리방안은 ICH-Q6A를 이용하여 2001년 5월 1일부터 공식적으로 적용하여 7월 1일부터 시행하고 있다.¹⁷

이들 각국의 관계당국들은 두 거울상이성질체사이의 유해적 상호작용(adverse interaction)이나 잠재적인 유해성 뿐 만이 아니라 약리학적 그리고 약동학적 측면에서 거울상이성질체 선택성(enantioselectivity)과 관련된 다양한 경우들을 염두에 두고 규제요건들을 논의해 왔다.^{10,13-14} 각 나라의 관계당국에서 광학이성질체 의약품의 개발에 관하여 강조하는 부분이 세부적인 내용에 있어서는 약간씩 다를 수 있으나 기본적으로 큰 범주에서는 같은 흐름을 유지해 왔다. 모든 나라에서 품질, 안전성, 유효성과 관련된 과학적인 근거자료와 함께 위해도 대비 이익(risk-benefit ratio)에 기초를 둔 광학이성질체 의약품 개발을 규제하는 실용적 접근이 바람직한 것으로 여기고 있다. 그러므로 광학이성질체 의약품을 라세미체로 개발할 것인가 아니면 단일 거울상이성질체를 개발할 것인가에 대한 결정은 그 결정이 타당하다는 조건하에서 판매승인을 신청하는 신청자나 제약회사에 달려있다고 말할 수 있다.

2. 각국에서의 광학이성질체 의약품개발의 전임상적 그리고 임상적 요구 사항들

미국의 FDA 정책 성명은 라세미체 개발과 라세미체 연구 후 단일 거울상이성질체의 개발에 대해 주로 초점을 맞추고 있다.¹⁰ 반면에, 유럽연합과 캐나다 가이드라인에서는 아래에서와 같은 몇 가지의 경우로 의약품 개발 사례를 분류하여 기술하고 있다.^{13,14} 그러나 모든 나라에서 공통적으로 광학이성질체 의약품 개발의 초기단계에서부터 입체선택적 분석법의 필요성을 강조하고 있다. 이는 이들을 기초로 한 약물학적 입체선택성과 키랄 상호전환(interconversion)에 대한 정보들이, 초기 임상결과에 대한 올바른 해석 및 평가들을 가능하게 하며, 나아가서는 이러한 결과들을 근거로 단일 이성질체와 라세미체 중에서 어느 쪽을 개발해야 하는 지에 대해 결정할 수가 있기 때문이다.

만약에 개발하려는 의약품이 라세미체 약물인데 각각의 광학이성질체의 약동학적 프로파일이 서로 다르다면, 용량 직선성, 대사와 배설 그리고 약물 상호작용 같은 약동학적 특성들을 평가하기 위해 각각의 단일이성질체를 대상으로 적합한 연구가 수행되어야 한다. 그러나 만약 두개의 이성질체들의 약동학적 프로파일이 같거나 대상군에서 광학이성질체들의 혈장농도가 고정된 비율이라면, 비키랄 분석이나 하나의 단일이성질체만을 모니터하는 분석이 가능할 수 있다. 이성질체의 주요 약리학적 활성들은 in vitro 결과와 동물과 인체에서 실시한 in vivo 실험의 결과를 비교하여야 한다. 라세미체의 독성프로파일이 비교적 양호한 경우, 각각의 단일이성질체에 대한 개별적인 독성평가를 하지 않아도 일반적으로 다음 개발 단계로의 진행이 가능하다. 그러나 동물에서의 유효용량 또는 사람에서의 예측된 투여용량에 근접한 용량에서 독성이 나타나는 경우에는 각각의 이성질체와 활성 대사물, 또는 특정 대사물과 관련된 동물실험과 임상실험이 추가로 필요하다.

전체적으로 볼 때 선진국에서 광학이성질체 의약품개발을 위하여 가장 중요하게 다루고 있는 영역을 카테고리별로 구분하여 보면 1) 새로운 활성물질로서 단일 광학이성질체의 개발, 2) 새로운 활성물질로서 라세미체의 개발, 3) 허가된 라세미체로부터 신규 단일 광학이성질체의 개발 등 3가지 영역이므로 이들을 중심으로 그 내용을 좀 더 구체적으로 살펴보면 다음과 같다.

가. 새로운 활성물질로서 단일 광학이성질체 의약품의 개발

하나의 거울상이성질체만 독성이 있거나 혹은 원하지 않는 약리학적 효과를 가지고 있는 경우, 단일 광학이성질체의 개발이 바람직하다. Baclofen과 bupivacaine은 이에 대한 좋은 예라 할 수 있다. (R)-baclofen은 골격근 이완제로서 보다 강력한 활성을 가지고 있는 반면에 (S)-baclofen은 독성을 가지고 있을 뿐만 아니라 (R)-baclofen의 치료효과를 반감시킨다.¹⁸ Bupivacaine의 경우, (R)-isomer는 심장독성의 부작용이 있지만 (S)-isomer는 심장독성의 부작용이 현저하게 낮은 것으로 알려져 있는데 (R)-bupivacaine은 (S)-bupivacaine에 비해 나트륨 채널 차단에서 1.6배, 칼륨 채널 차단에서는 7배나 더 독성이 있는 것으로 보고되어 있다.¹⁹⁻²¹

만일 한쪽 이성질체는 약물학적으로 활성이 있지만 다른 한쪽은 비활성인 경우에는, 단일 광학이성질체로 개발하고자 하는 강제성은 덜 할 수 있다. 일반적으로 하나의 이성질체가 기본적으로 비활성일 때보다는 양쪽 거울상이성질체가 모두 약리활성이 있지만 효능, 특이성 또는 최대효과가 현저하게 다를 경우에 두 거울상이성질체를 임상적으로 평가하고 한 쪽의 거울상이성질체만을 개발하도록 권장한다.

새로운 활성물질로서 단일 거울상이성질체의 개발은 다른 신규 활성물질과 같은 방식으로 기술되어야 한다. 단일 거울상이성질체를 가지고 연구를 진행해야 할 때, 라세미체를 가지고 먼저 개발이 시작되었다면 그 연구결과가 고려될 수 있다. 키랄전환은 초기단계에 고려해야만 하고 그럼으로써 입체특이적 분석법이 개발될 수 있도록 한다. 만약에 키랄전환으로 반대 거울상이성질체가 생체내에서 형성된다면, 이를 다른 대사물과 같은 방법으로 평가해야 한다. 또한 전임상 연구와 임상 연구에 사용되는 활성성분의 광학순도에 대해서도 기술해야만 한다.

나. 새로운 활성물질로서 라세미체의 개발

새로운 활성물질로서 라세미체의 개발은 다른 신규 활성물질과 같은 방식으로 기술되어야 한다. 또한 단일 광학이성질체 대신에 라세미체를 선택한 것에 대한 과학적 근거도 제시해야 한다. 예를 들면, 두 거울상이성질체사이의 약리적 활성과 약동학적특성의 차이점이 미미한 경우에는 단일 이성질체 대신에 라세미체의 개발이 타당할 수 있는데 현재 여러 시판되고 있는 라세미체 의약품들이 이에 포함된다. 또한 한쪽의 거울상이성질체만이 활성이 있고 다른 한쪽은 약리학적으로 비활성인 경우에도 라세미체의 개발이 추진될 수 있다. 그 외에도 아래와 같은 사항들이 고려될 수 있다.^{2,13}

(1) 생체 내에서의 키랄 상호전환이 빠른 경우

생체 내에서 거울상이성질체의 키랄 상호전환 속도가 체내 분포 및 소실속도보다 빠르다면 라세미체의 개발이 적합하다.

(2) 생체 내에서의 키랄 상호전환이 천천히 일어나거나 혹은 일어나지 않는 경우

두 개의 거울상이성질체 간의 약리학적 효과나 약동학적 특성의 차이가 구별되어 분명하게 나타날 수 있다.

결과적으로, 다음과 같은 상황에서는 라세미체 의약품의 개발이 타당할 수 있다.^{3,5}

(a) 양쪽 거울상이성질체가 그들의 약리학적 주요 작용과 부가적 작용에 있어서 거의 대부분 동등할 경우, (b) 두 거울상이성질체가 서로 다르면서도 바람직한 활성을 가지고 있어 효능을 최적화하는데 사용될 수 있는 경우, (c) 생체 내에서 키랄 상호전환이 일어나는 경우, (d) 두 거울상이성질체가 동일한 비키랄성 활성 대사체를 만들어 낼 경우, (e) 약물의 약동학적 특성이 비입체선택적인(nonstereoselective) 결과를 보일 경우 등이 있는데 이것에만 국한되지는 않는다.

일반적으로 라세미체의 약리학적 효과와 관련된 자료는 안전성 측면에서 필요하다면 개별적인 단일이성질체에 대한 평가까지 검토되어야 한다. 주요 전임상 연구에서 라세미체 투여 후 사람에서의 혈중농도 추정을 위해 거울상이성질체에 대한 유효혈중농도를 입체특이적 분석법으로 측정한다. 독성 평가에 있어서는 라세미체에 대한 독성 연구를 수행하는 것으로 충분하다. 다만 임상시험을 위해 예측된 혈중농도 근처(저배수 범위)에서 그 약물의 약리학적 특성으로부터 예측된 것과는 다른 독성이 나타난다면, 가능한 한 각각의 단일 이성질체와 관련된 반복적인 독성 연구가 수행되어야 한다.

임상연구를 위한 원칙들과 요구사항들은 전임상연구를 위한 사항들과 일치한다. 라세미체의 인체 내 약리작용과 내성 그리고 주요 효과에 대한 연구 또한 필요하다. 그리고 이것은 라세미체와 단일 이성질체들을 가지고 실험한 동물 연구에서 얻어진 결과들과 비교되어야 한다. 필요한 경우, 각각의 단일 이성질체의 안전성에 대한 연구가 수행되어야 한다. 임상 약동학에 관해서는, 두 거울상이성질체의 체내동태가 정성적으로 그리고 정량적으로 차이가 없다는 것이 입증되지 않는 한, 건강한 자원자, 환자 그리고 위험군에서 입체특이적 방법으로 연구가 진행되어야 한다. 라세미체의 안전성과 유효성을 입증하기 위해 필요한 임상 연구를 수행해야 하는데, 약리학적인 측면에서 어떤 입체선택적 차이들을 평가하기 위해 입체특이적 분석으로 약물동태를 모니터링하는 것이 유용할 수 있다.

다. 허가된 라세미체로부터 신규 단일 거울상이성질체 개발

1997년에 FDA는 기존에 시판 중인 라세미체 의약품을 단일 거울상이성질체로 개발할 경우 5년간 시장독점권을 주도록 인정하였다. 이러한 결정은 세계의 유수한 제약회사들에게 기존의 시판 중인 라세미체 의약품을 단일 거울상이성질체로 재개발하도록 하는 라세미체 의약품의 ‘키랄 변환(chiral switching)’ 열풍을 불게 하였다. 따라서 키랄 의약품개발에서 ‘키랄 변환’은 오늘날 가장 일반적인 개발사례의 하나가 되었으며,^{2,5,22-25} 이러한 키랄 변환을 통해 (S)-bupivacaine, (-)-cetirizine, (S)-citalopram, (S)-doxazosin, (S)-ketoprofen, (S)-ketamine, (R)-lansoprazole, (S)-ofloxacin, (S)-omeprazole, (S)-oxybutynin, (R)-salbutamol 등이 개발되었다. 허가된 라세미체로부터 신규 단일 이성질체 의약품을 개발하는 것은 다른 신규 활성물질의 개발과 원칙적으로 동등하며 이 때 선택된 단일 거울상이성질체를 개발하는 이유를 설명해야 한다. 현재, 라세미체 의약품의 ‘키랄 변환’에 있어서 가장 이상적이면서 대표적인 예는 세계에서 가장 많이 팔리는 의약품중 하나인 위궤양치료제 omeprazole (Losec[®], Prilosec[®])을 들 수 있다.^{22,25} 라세미체 의약품인 omeprazole은 실제로 (S)-enantiomer만이 생리활성을 나타내므로 AstraZeneca에서 1998년 (S)-enantiomer 만으로 특허를 얻어 2002년 라세미체 의약품의 특허권이 만료되기 전인 2000년부터 esomeprazole (Nexium[®])이라는 이름의 새로운 광학이성질체 의약품으로 판매하고 있다.

비록 키랄 변환에 대한 상업적 이유들이 다양하다 하더라도, 이미 허가된 라세미체로부터 단일 거울상이성질체에 대한 개발은 아래에 기술한 바와 같이 과학적으로 타당성이 입증되어야 허가 및 승인이 가능하다.^{3,5,25}

- (a) 거울상이성질체 중 하나가 매우 효능이 강하면서 거의 키랄 상호전환이 일어나지 않는 경우(라세미체로부터 단일 거울상이성질체를 개발함으로써 일일 복용량의 감소 가능).
- (b) 독성에 원인이 되는 약물의 이차적 약리효과가 한 쪽의 거울상이성질체에서 주로 나타나는 경우
- (c) 약동학이 입체선택성을 가진 경우(예: 두 개의 거울상이성질체의 반감기가 현저하게 차이가 있는 경우)
- (d) 약물의 대사가 유전적 다형성에 따라 영향을 받지 않는 단일 이성질체만을 선택하여 개발하고자 하는 경우
- (e) 약리적으로 ‘비활성’인 거울상이성질체가 약리적으로 활성인 거울상이성질체의 약동학(또는 약리학)적 특성에 부정적인 영향을 미치는 경우
- (f) 효능이 약간 감소함에도 불구하고, 거울상이성질체중 하나가 원하는 ‘부위-특이성(site-specificity)’을 가지고 있을 경우
- (g) 약물대사에서 두 개의 거울상이성질체에 의한 CYP isoform의 저해효과가 서로 다를 경우

이미 시판된 기존의 라세미체로부터 단일 이성질체 의약품을 개발할 경우에는 기존 라세미체와 관련된 가교연구(bridge-study)가 적절하게 수행되었다면, 라세미체에 대해 이미 수행된 많은 연구를 선택된 단일이성질체를 가지고 반복해서 수행할 필요는 없다. 이는 신청자가 규제당국에 라세미체에 관련된 모든 서류를 제출하거나 이들과 동등한 과학적 결과를 제출한다는 의미이다. 가교연구의 목적은 라세미체로 수행된 연구와의 상관성을 검증하는 것이므로, 연구특징은 경우에 따라서 케이스별로 다르게 결정되어야 한다. 가교연구의 범위를 결정할 때는, 다음과 같은 사항들을 고려하는 것이 중요하다.¹³⁻¹⁴ 선택된 단일이성질체와 라세미체의 약리활성과 약물동태학적 특성을 비교해야 한다. 또한 전임상 독성 가교연구는 사람에게 대해 목적인 사용기간에 근거한 투약기간동안 수행하는 반복투약시험을 포함할 수 있다. 일반적으로 이러한 연구는 가장 적절한 단일 종에서 선택된 단일 이성질체와 양성 대조군으로 최소 하나의 유효용량의 라세미체로 연구를 수행하는데 그 내용으로는 (a) 양성대조군으로 라세미체를 이용해 선택된 거울상이성질체의 급성독성연구, (b) 가장 민감한 단일 종에서의 반복투여 시험(3개월까지), (c) 수정단계에서(착상이 아닌) 초기 약물투여의 변형으로 임신 전후의 효과에 대한 비교연구 등을 포함한다. 얻어진 독성연구 결과는 기존의 라세미체의 자료와 비교 평가하며, 예상치 못한 결과가 발견되면, 각각의 경우에 따라 추가연구가 필요하다.

임상연구를 위한 원칙들과 요구사항들은 전임상 연구를 위한 것들과 동일하다. 단일 거울상이성질체로 개발하려고 결정한 이유에 대해 임상적 측면의 정당성을 가지도록 설명해야 한다. 가교연구는 하나하나의 사안에 따라 결정되어야 한다. 선택한 단일 거울상이성질체의 약물동력학적 그리고 약리적 프로파일은 라세미체의 것과 비교되어야 하며, 동물연구의 결과들과도 비교되어야 한다. 라세미체의 약물상호작용의 가능성을 평가하기 위해 반대의 거울상 이성질체를 연구하는 것이 필요할 수도 있다.

3. 국내에서의 광학이성질체 의약품개발의 규제 요건

국내의 광학이성질체 의약품 개발에는 1) 새로운 활성물질로서 단일 광학이성질체의 개발, 2) 새로운 활성물질로서 라세미체의 개발, 3) 허가된 라세미체로부터 신규 단일 광학이성질체의 개발 등이 있는데, 위 3가지 영역에서 앞의 두 개의 경우는 신약개발의 범주에 해당된다. 반면에, 세 번째인 허가된 라세미체로부터 신규 단일 광학이성질체의 개발은 ‘자료제출의약품’에 해당하며 이들 중에서 국내에서 처음 허가된 전문의약품은 ‘개량신약’의 범주에 해당된다.²⁶⁻²⁷ 그러나 광학이성질체 의약품이란 측면에서 비키랄물질의 신규의약품 개발과는 달리, 첫 번째의 신규 단일 광학이성질체의 개발과 두 번째의 신규 라세미체의 광학이성질체 의약품 개발에서 키랄 상호전환과 입체특이성 등과 관련된 전임상적 그리고 임상적 요구사항들이 필요한데 현재 국내의 허가규제요건에는 이러한 부분이 기술되지 않은 상태이다.²⁷ 또한 세 번째의 허가된 라세미체로부터 신규 단일 광학이성질체 개발의 경우는 허가규제요건 카테고리에 ‘자료제출의약품’ 또는 ‘개량신약’이란 이름으로 따로 구분되어 있긴 하지만 이들의 독성에 관한 제출자료나 임상적 요구사항들이 오히려 선진 외국의 경우보다 덜 엄격하고 그 내용들이 깊이 있게 다루어지지 않으며 더구나 키랄성에 관련된 내용은 전무한 상태이다.²⁷ 한 예로, 선진국의 경우에 앞에서 언급된 바와 같이, 라세미체로 수행된 기존 연구와의 상관성을 검증하기 위해 개발하고자 하는 단일 이성질체에 대해 전임상 및 임상에서의 적절한 가교연구를 수행해야 하는 것으로 되어 있으나 국내의 경우 그러한 허가 규제요건이 있지 않아 보완이 필요한 상황이다.

제 3 절 . 결 론

여러 국가에서 시행되고 있는 광학이성질체 약물에 대한 규정은 현재 잘 정립되어 있으며 합성 신규 광학이성질체 의약품을 개발하는데 있어서 라세미체 보다는 단일 광학이성질체가 주류를 이루고 있음을 알 수 있다.²⁴ 새로운 키랄 분리분석과 분취 기술들의 발전으로 인해 그리고 광학이성질체 의약품을 관리, 조절하는 과학기술적 방법들의 발전을 통해 산업계에 나타난 수많은 난관을 극복함으로써 광학이성질체 의약품에서 단일 거울상이성질체를 개발하는 것이 훨씬 용이해 지고 있다. 그러나 라세미체 또는 단일 광학이성질체로[처음부터 또는 ‘키랄 변환(chiral switching)’ 을 통해서] 개발할지에 대한 결정은 과학적인 근거에 그 타당성을 두고 있어야 한다. 특히, 이전에 시판된 라세미체 의약품으로부터 단일 광학이성질체로 ‘키랄 변환’ 할 경우에는 여러가지 주의해야 할 측면이 있다.^{3-4,25} 일단 라세미체 약물의 특허가 만료되면, 보다 저렴한 제네릭 품목들이 경쟁적으로 나타날 수 있다. 또한, 승인된 라세미체 의약품으로부터 단일 거울상이성질체를 개발할 경우, 그 개발과정을 단축하도록 라세미체에 대한 기존 개발결과의 전체내용을 반드시 요구하기 때문에 라세미체로부터 ‘키랄 변환(chiral switching)’ 된 단일 거울상이성질체 개발을 위한 제네릭 경쟁이 라세미체의 독점기간이 만료되고 난 후에 즉시 나타날 수 있을지는 예측하기 어렵다. 실제적인 측면에서 라세미체로부터 ‘키랄 변환(chiral switching)’ 된 단일 거울상이성질체 의약품은 기존 라세미체 것보다 더 고가일 가능성이 높다. 기존 라세미체로부터 신규 단일 광학이성질체를 개발하려는 것은 단기간의 이점이 있음에도 불구하고, 실제적으로 상업적인 측면에서 특히 만약 고가의 단일 거울상이성질체가 이미 기존의 잘 정립된 라세미체 의약품에 비해 임상적 장점이 있다는 것을 확실하게 제시하지 못한다면, 장기적인 면에서 오히려 비효율적이 될 수도 있다. 결론적으로 본 연구를 통해 조사한 여러 자료가 국내 키랄 의약품의 키랄 이슈와 국내에서 승인되어지는 여러 영역의 광학이성질체 의약품에 대한 안전성과 유효성의 평가 요건들을 보완할 수 있는 기초자료로 유용하게 이용될 수 있으리라 기대된다.

제 4 절. 참고문헌

- 1) Nguyen, L. A., He, H. and Pham-Huy, C.: Chiral drugs, an overview. *Int. J. Biomed. Sci.* **2**, p 85-100 (2006).
- 2) Hutt, A. J. : The development of single-isomer molecules: why and how. *CNS Spectr.* **7** (Suppl. 1), p 14-22 (2002).
- 3) Cayen, M. N. and Sahajwalla, C. : Development of stereoisomeric drugs, In: Drug stereochemistry (Ed.: I. W. Wainer). New York, Marcel Dekker, p 399-410 (1993).
- 4) Sahajwalla, C. : Regulatory considerations in drug development of stereoisomers, In: Chirality in drug design and development (Ed.: I. K. Reddy, R. Mehvar). New York, Marcel Dekker, p 419-432 (2004).
- 5) Srinivas, N. R., Barbhaiya, R. H., and Midha, K. K. : Enantiomeric drug development: issues, considerations, and regulatory requirements. *J. Pharm. Sci.* **90**, p 1205-1215 (2001).
- 6) Daniels, J. M., Nestmann, E. R. and Kerr, A. : Development of stereoisomeric (chiral) drugs: a brief review of scientific and regulatory considerations. *Drug Infor. J.* **31**, p 639-646 (1997).
- 7) Rauws, A. G. and Groen, K. : Current regulatory (draft) guidance on chiral medicinal products: Canada, EEC, Japan, United States. *Chirality.* **6**, 72-75 (1994).
- 8) “광학이성질체 의약품”이라는 용어사용에 대해, 미국의 경우에는 광학이성질체 의약품 (stereoisomeric drug), 유럽 및 캐나다의 경우에는 키랄 의약품 (chiral drug), 국내 식품의약품안전청에서는 (광학)이성체라는 용어를 사용하나 본고에서는 광학이성질체 의약품이라는 용어를 사용하였다. 단 여기서 사용하는 광학이성질체는 구조이성질체나 부분입체이성질체가 아닌 거울상이성질체만으로 제한한다.
- 9) FDA's policy statement for the development of new stereoisomeric drugs. *Chirality.* **4**, p 338-340 (1992).

- 10) FDA Drug guidances: Development of new stereoisomeric drugs. (July 6, 2005),
Internet site: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatory/Guidances/ucm122883.htm> (Accessed on September 1, 2010)
- 11) EUDRALEX : the rules governing medicinal products in the european union, Vol 1-9, Office for official publications of the european communities, Luxembourg (1998).
- 12) Scientific guidelines for medicinal products for human use.
Internet site : http://www.it-asso.com/gxp/eudralex_v21/contents/homev3.htm
(Accessed on August 31, 2010)
- 13) 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 (Accessed on August 31, 2010)
- 14) 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-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/chem/stereo-eng.php> (Accessed on August 4, 2010)
- 15) Shindo, H. and Caldwell, J. : Development of chiral drugs in Japan: an update on regulatory and industrial opinion. *Chirality*. **7**, p 349-352 (1995).
- 16) Shindo, H. and Caldwell, J. : Regulatory aspects of the development of chiral drugs in Japan: a status report. *Chirality*. **3**, p 91-93 (1991).
- 17) Shimazawa, R., Nagai, N., Toyoshima, S. and Okuda, H. : Present state of new chiral drug development and review in Japan. *J. Health Science*. **54**, p 23-29 (2008).
- 18) Fromm, G. H. and Terrence, C. F. : Comparison of L-baclofen and racemic baclofen in trigeminal neuralgia. *Neurology*. **37**, p 1725-1728 (1987).
- 19) Gristwood, R., Bardsley, H., Baker, H. and Dickens, J. : Reduced cardiotoxicity of levobupivacaine compared to racemic bupivacaine (Marcaine): new clinical evidence. *Exp. Opin. Invest. Drugs*. **3**, p 1209-1212 (1994).

- 20) McClellan, K. J. and Spencer, C. M. : Levobupivacaine. *Drugs*. **56**, p 356-362 (1998).
- 21) Valenzuela, C., Snyders, D. J., Bennet, P. B., Tamargo, J. and Hongdeghem, L. M. : Stereoselective block of cardiac sodium channels by bupivacaine in guinea pig ventricular myocytes. *Circulation*. **92**, p 3014-3024 (1995).
- 22) Lee, W. : The application of chiral HPLC columns for enantiomer separation of chiral drugs. *Yakhak Hoeji*. **53**, p 60-68 (2009).
- 23) Tucker, G. T. : Chiral switches. *Lancet*. **355**, p 1085-1087 (2000).
- 24) Caner, H., Groner, E., Levy, L. and Agranat, I. : Trends in the development of chiral drugs. *Drug Discovery Today*. **9**, p 105-110 (2004).
- 25) Somogyi, A., Bochner, F. and Foster, D. : Inside the isomers: the tale of chiral switches. *Aust. Prescr*. **27**, p 47-49 (2004).
- 26) 식품의약품안전청 공고 제 2008 - 82호 『의약품등의 품목허가·신고·심사 규정』 (2008년 5월 2일).
Internet site: <http://kfda.go.kr/index.kfda?mid=54&seq=3742>
(Accessed on August 31, 2010)
- 27) 의약품등의 안전성·유효성 심사 관련 해설서, 의약품안전국, 식품의약품안전청 (2008년 12월)

제 2 장. 광학이성질체 의약품의 안전성과 유효성 측면에서 의약품 허가신청 자료에 대한 비교 연구

제 1 절. 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 갖기 때문에 구별하거나 분리하기가 어려운 물질이다. 그러나 이들 거울상이성질체 화합물들은 키랄성 환경을 제공하는 생체 내에서는 서로 다른 약리적 효과와 약물의 동태학적 특성을 나타낼 수 있다.^{1,2} 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 것임이 밝혀진 이후, 의약품 허가과정의 규제적인 측면에서 거울상이성질체에 대한 연구의 필요성이 대두되었고 그에 관한 연구가 활발히 진행되어 왔다.¹⁻³ 실제로 미국과 유럽 등의 관계당국과 함께 이들의 제약업계는 광학이성질체 의약품의 승인을 위해 핵심적인 사항인 품질, 안전성 그리고 유효성과 관련되어 의약품 평가에 있어 필요로 되는 규제요건을 제정해왔다.⁴⁻⁷ 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.^{8,9} 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 1993년 10월 채택하여 현재까지 시행되고 있다.¹⁰ 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 위해 필요한 제약회사를 위한 안내서를 ‘키랄 의약품에서의 입체화학적 문제(Stereochemical issues in chiral drug development)’ 라는 이름으로 채택하여 시행해 오고 있다.¹¹ 미국 FDA 정책 성명의 경우에는 라세미체 개발과 라세미체 연구 후 단일 거울상이성질체의 개발에 대해 주로 초점을 맞추고 있으며, 유럽과 캐나다의 지침서에서는 몇 가지 영역으로 광학이성질체 의약품 개발을 분류하여 기술하고 있는 차이점을 보인다.⁹⁻¹¹ 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.⁸⁻¹¹ 즉, 1) 신규 단일 이성질체 의약품개발, 2) 신규 라세미체 의약품개발, 3) 승인된 라세미체 의약품으로부터 새로운 단일 거울상이성질체의 개발로 나뉜다.

국내에서도 신약을 개발하거나 허가 신청시 이러한 광학이성질체 의약품의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 가이드라인에 대하여 지속적인 관심이 있는 것으로 알려져 있다.¹² 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 선진국에서 분류한 위의 3가지 카테고리에 속하는 의약품 중 KFDA와 FDA에서 모두 승인이 되어 현재 시판되고 있는 4가지 대표적인 광학이성질체 의약품을 선정하여, KFDA와 FDA에서 의약품 허가신청시 안전성과 유효성의 평가를 위해 제출되었던 자료들을 비교·검토해 보고자 한다. 본 연구에서 조사된 결과는 향후 국내에서 승인되어질 광학이성질체 의약품의 안전성과 유효성 평가를 위해 요구되는 가이드라인의 정립을 위한 기초자료로 활용할 수 있을 것으로 보인다.

제 2 절. 연구 결과 및 토의

1. 국내의 광학이성질체 의약품 허가신청을 위한 안전성 유효성 평가 제출서류의 범위

EU, 캐나다, 미국 등 선진국에서 광학이성질체 의약품 개발을 위해 허가·신청하는데 가장 중요한 카테고리는 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.⁹⁻¹¹ 그러나 국내에서는 위와 같은 영역으로 구분되어 있지 않고, 국내 광학이성질체 의약품 개발을 위한 식품의약품안전청 공고에 따르면, 위의 선진국에서 분류한 3가지 카테고리에서 첫 번째와 두 번째의 경우는 화학적 구조 또는 본질적인 조성이 전혀 새로운 신물질 의약품을 뜻하는 신약 개발의 범주로 구분하고 있는 반면에 세 번째의 경우는 새로운 이성체를 유효성분으로 함유한 의약품을 뜻하는 ‘자료제출 의약품’으로 구분하고 있다. 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 범위는 Table 1, 2 에서 보여주고 있다.^{13,14} EU, 캐나다, 미국 등 선진국의 광학이성질체 의약품 허가신청을 위한 안전성·유효성 평가 가이드라인과 그와 관련되어 국내에서 요구하고 있는 허가에 필요한 제출서류를 서로 비교해보면, 일반적인 의약품의 안전성·유효성과 관련된 항목은 유사하게 보이나, 국내의 경우 광학이성질체 의약품에 대한 과학적 이해가 부족하여 광학이성질체 의약품의 키랄성과 관련된 항목은 거의 언급되어 있지 않음을 알 수 있다.^{8-11,13,14}

Table 1. KFDA에서 광학이성질체 의약품의 종류 및 제출자료의 범위^{13,14}

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

※ : 독성에 관한 자료, 약리자료, 임상자료에서 제출되어야 할 자료에 관한 구체적인 설명은 Table 2 에 명시되어 있다.

○ : 자료제출을 하여야 하는 것

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

× : 자료가 면제되는 것

Table 2. KFDA에서 광학이성질체 의약품의 종류 및 제출자료의 범위에 대한 해설^{13, 14}

자료 항목	<u>I. 신약</u> - 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품 - (새로운 단일 광학이성질체 개발, 라세미체의 개발)	<u>II. 자료제출의약품</u> - 새로운 이성체를 유효성분으로 함유한 의약품 - (허가된 라세미체로부터 신규 단일 광학이성질체의 개발)
독성에 관한 자료	가. 단회투여독성시험자료 (○) 나. 반복투여독성시험자료 (○) 다. 유전독성시험자료 (○) 라. 생식발생독성시험자료 (○) 마. 발암성시험자료 (△) 바. 기타독성시험자료 : (△) 1) 국소독성시험(국소내성시험포함) 2) 의존성 3) 항원성 및 면역독성 4) 작용기전 독성 5) 대사물 6) 불순물 7) 기타	가. 단회투여독성시험자료 (○) 나. 반복투여독성시험자료 (×) 다. 유전독성시험자료 (×) 라. 생식발생독성시험자료 (×) 마. 발암성시험자료 (×) 바. 기타독성시험자료 : 1) 국소독성시험(국소내성시험포함) (△) 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 성적에 관한 자료	가. 임상시험자료집 (○) 나. 가교자료 (○)	가. 임상시험자료집 (○) 나. 가교자료 (×)

○ : 자료제출을 하여야 하는 것

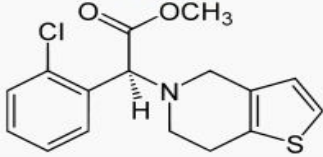
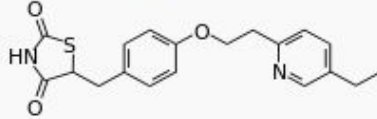
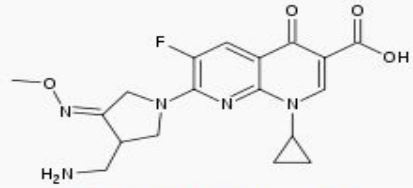
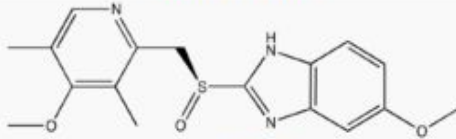
△ : 개개 의약품에 따라 판단하여 제출하는 것이 무의미하거나 불가능하여 면제할 수 있는 것

× : 자료가 면제되는 것

2. KFDA와 FDA에 제출된 안전성, 유효성 평가자료의 비교 연구

앞서 선진국에서 주된 사항으로 분류한 3가지 개발 카테고리 별로 KFDA와 FDA에서 모두 승인이 되어 현재 시판되고 있는 4가지의 대표적인 광학이성질체 의약품을 카테고리 별로 각각 선정하여 KFDA와 FDA에서 의약품 허가신청시 안전성과 유효성의 평가를 위해 제출되었던 자료들을 비교, 검토 하였다. 1) 신규 단일 이성질체 의약품 개발의 예는, Plavix[®] (Clopidogrel)를, 2) 신규 라세미체 의약품개발의 예는 Actos[®] (Pioglitazone) 및 Factive[®] (Gemifloxacin mesylate) 두 가지 의약품을, 그리고 3) 승인된 라세미체 의약품으로부터 새로운 단일 이성질체 개발의 예로는 Nexium[®] (Esomeprazole magnesium trihydrate)을 선정하여 조사하였다.

Table 3. KFDA와 FDA에 제출된 자료의 비교, 검토를 위해 선정된 의약품의 구조식

<p>1] 신규 단일 이성질체 의약품 개발 Plavix® (Clopidogrel)</p>	<p>2 - A] 신규 라세미체 의약품 개발 Actos® (Pioglitazone)</p>
<div style="border: 1px solid black; padding: 10px;"> <p style="text-align: center;">Clopidogrel</p>  <p style="text-align: center;">Systematic (IUPAC) name</p> <p style="text-align: center;">(+)-(S)-methyl 2-(2-chlorophenyl)-2-(6,7-dihydrothieno[3,2-c]pyridin-5(4H)-yl)acetate</p> </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 10px;"> <p style="text-align: center;">Pioglitazone</p>  <p style="text-align: center;">Systematic (IUPAC) name</p> <p style="text-align: center;">(RS)-5-(4-[2-(5-ethylpyridin-2-yl)ethoxy]benzyl)thiazolidine-2,4-dione</p> </div>
<p>2 - B] 신규 라세미체 의약품 개발 Factive® (Gemifloxacin mesylate)</p>	<p>3] 승인된 라세미체 의약품으로부터 새로운 단일 이성질체 개발 Nexium® (Esomeprazole magnesium trihydrate)</p>
<div style="border: 1px solid black; padding: 10px;"> <p style="text-align: center;">Gemifloxacin</p>  <p style="text-align: center;">Systematic (IUPAC) name</p> <p style="text-align: center;">7-[(4Z)-3-(aminomethyl)-4-methoxyimino-pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid</p> </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 10px;"> <p style="text-align: center;">Esomeprazole</p>  <p style="text-align: center;">Systematic (IUPAC) name</p> <p style="text-align: center;">(S)-5-methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methylsulfinyl]-3H-benzimidazole</p> </div>

가. 신규 단일 이성질체 의약품 개발

Plavix[®]는 1개의 키랄 센터를 가지고 있고, (주)사노피-신데라보(현 사노피-아벤티스)에서 제조한 의약품이며, 동맥경화증(뇌졸중, 심근경색 또는 말초동맥성 질환)이 있는 환자에서 죽상동맥경화성 증상의 개선을 목적으로 사용되는 의약품이다. Plavix[®]는 1997년 11월 17일에 FDA에 등재되었고, KFDA에는 1999년 7월 7일에 승인이 되었다. 조사결과로는 Table 4 에서 볼 수 있듯이, 제출된 자료 중 발암성 자료가 KFDA에는 제출되었으나 FDA에서는 제출 되지 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 자료제출이 면제되었으며, FDA에서는 특별한 사유 없이 자료가 제출되지 않았다. 임상시험 성적에 관한 자료 중 가교시험 자료는 KFDA, FDA 모두 제출되지 않았다.^{15, 16}

Table 4. 신규 단일 이성질체 의약품 개발 (사례 : Plavix®)

자료 항목	KFDA 제출 자료 ¹⁵	FDA 제출 자료 ¹⁶
독성에 관한 자료	가. 단회투여독성시험자료 (○) 나. 반복투여독성시험자료 (○) 다. 유전독성시험자료 (○) 라. 생식발생독성시험자료 (○) 마. 발암성시험자료 (○) 바. 기타독성시험자료 : 1) 국소독성시험(국소내성시험포함) (×) 2) 의존성 (×) 3) 항원성 및 면역독성 (○)	가. 단회투여독성시험자료 (○) 나. 반복투여독성시험자료 (○) 다. 유전독성시험자료 (○) 라. 생식발생독성시험자료 (○) 마. 발암성시험자료 (×) 바. 기타독성시험자료 : 1) 국소독성시험(국소내성시험포함) (×) 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 성적에 관한 자료	가. 임상시험자료집(○)	가. 임상시험자료집 (○)
	나. 가교자료 (×)	나. 가교자료 (×)

○ : 자료제출이 된 것

× : 자료가 제출되지 않은 것

나. 신규 라세미체 의약품 개발

Actos[®]와 Factive[®]는 모두 1개의 키랄센터를 보유한 라세미체 의약품이다. Actos[®]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 혈당조절을 위하여 식사요법 및 운동요법과 함께 사용되는 의약품이다. 1999년 7월 16일에 FDA에 등재되었고 KFDA에는 2002년 3월 6일에 승인 되었다. Factive[®]는 LG 생명과학에서 제조한 새로운 Quinolone계 항생제로 만성 호흡기 질환(만성 기관지염 등)의 급성악화, 지역사회감염 폐렴(CAP), 부비동염, 중이염 등에 적응증을 가지고 있으며, 2003년 12월 27일에 FDA에 등재되었고 KFDA로 부터는 FDA보다 먼저 2002년 12월 27일에 승인이 되었다. 조사 결과로는 Table 5 에서 볼 수 있듯이, 발암성 시험자료의 제출자료와 항원성 및 면역독성에 관해 제출된 자료가 다름을 알 수 있다. 세부적인 차이로, 독성에 관한 제출 자료에서 Factive[®]의 경우 FDA에는 각각의 (R), (S)-이성질체의 반복독성 결과와 함께 각각 이성질체의 PK 결과가 제출되었으며, KFDA에는 라세미체를 이용한 반복독성 결과만 제출되었다. 발암성시험자료에서는 Actos[®]의 경우 FDA에 발암성 연구결과가 제출되었으나, Factive[®]의 경우에는 제출되지 않았다. 국소독성시험과 의존성 시험의 경우 KFDA, FDA 모두 제출되지 않았다. 항원성 및 면역독성에 관한 자료에서는 Factive[®]의 경우 KFDA에 면역독성 시험결과가 제출되었으나, Actos[®]의 경우 KFDA, FDA에 자료가 제출되지 않았다. 임상시험성적에 관한 자료 중 가교시험 자료는 KFDA, FDA 모두 제출되지 않았다.¹⁶⁻¹⁸

Table 5. 신규 라세미체 의약품 개발 (사례 : Actos[®], Factive[®])

자료 항목	KFDA 제출 자료 ^{17, 18}	FDA 제출 자료 ¹⁶
독성에 관한 자료	가. 단회투여독성시험자료 (○) 나. 반복투여독성시험자료 (○) 다. 유전독성시험자료 (○) 라. 생식발생독성시험자료 (○) 마. 발암성시험자료 (×) 바. 기타독성시험자료 : 1) 국소독성시험(국소내성시험포함) (×) 2) 의존성 (×) 3) 항원성 및 면역독성 (○/×) ¹⁾	가. 단회투여독성시험자료 (○) 나. 반복투여독성시험자료 (○) 다. 유전독성시험자료 (○) 라. 생식발생독성시험자료 (○) 마. 발암성시험자료 (○/×) ²⁾ 바. 기타독성시험자료 : 1) 국소독성시험(국소내성시험포함) (×) 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 성적에 관한 자료	가. 임상시험자료집 (○) 나. 가교자료 (×)	가. 임상시험자료집 (○) 나. 가교자료 (×)

○ : 자료제출이 된 것,

× : 자료가 제출되지 않은 것

○/× : 개개 의약품에 따라 제출되거나, 제출되지 않은 것

1) : Factive[®]의 경우 KFDA에는 면역독성 시험결과가 제출되었으나, Actos[®]의 경우 자료가 제출되지 않았다.

2) : Actos[®]의 경우 FDA에 발암성 연구결과가 제출되었으나, Factive[®]의 경우에는 제출되지 않았다.

다. 승인된 라세미체 의약품으로부터 새로운 단일 이성질체 개발

Nexium[®]은 Omeprazole로부터 2000년 chiral switch 된 의약품이며, 위식도 역류질환 (GERD), *Helicobacter pylori* 박멸을 위한 항생제 병용요법, NSAID 투여와 관련된 위 궤양의 치료 등에 적응증을 갖고 있다. Nexium[®]은 스웨덴의 AstraZeneca에서 제조하여 2001년 2월 20일 FDA에 등재되었으며, KFDA에는 2000년 10월 19일 승인이 되었다. 조사결과로는 Table 6 에서 볼 수 있듯이, 독성시험자료에 관해 제출된 사항이 상이했다. 세부적으로는 독성시험자료에서 FDA에는 각각의 (R), (S)-이성질체와 라세미체를 이용한 급성, 아급성, 아만성, 만성 독성시험자료 등 반복투여 독성시험자료가 제출되었으나 KFDA에는 각각의 (R), (S)-이성질체와 라세미체를 이용한 단회투여 독성시험자료만 제출되었다. 임상 시험성적에 관한 자료에서는 KFDA, FDA 모두 임상시험 자료 집과 가교연구 자료가 제출되었다.^{16,19}

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

자료 항목	KFDA 제출 자료 ¹⁹	FDA 제출 자료 ¹⁶
독성에 관한 자료	가. 단회투여독성시험자료 (○) 나. 반복투여독성시험자료 (×) 다. 유전독성시험자료 (×) 라. 생식발생독성시험자료 (×) 마. 발암성시험자료 (×) 바. 기타독성시험자료 : 1) 국소독성시험(국소내성시험포함) (×) 2) 의존성 (×) 3) 항원성 및 면역독성 (×)	가. 단회투여독성시험자료 (○) 나. 반복투여독성시험자료 (○) 다. 유전독성시험자료 (×) 라. 생식발생독성시험자료 (×) 마. 발암성시험자료 (×) 바. 기타독성시험자료 : 1) 국소독성시험(국소내성시험포함) (×) 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 성적에 관한 자료	가. 임상시험자료집 (○) 나. 가교자료 (○)	가. 임상시험자료집 (○) 나. 가교자료 (○)

○ : 자료제출이 된 것

× : 자료가 제출되지 않은 것

제 3 절 . 결 론

광학이성질체 의약품에 관한 관심은 전 세계적이며, 미국, 유럽, 캐나다와 같은 선진국들에서는 이미 이와 관련된 규제요건에 대한 연구를 활발히 진행하고 있으며 관련 가이드라인을 발표하고 있는 상황이다.⁴⁻¹¹ 또한, 유럽, 일본, 미국 등의 규정당국과 연구기반 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 조화시키는 노력을 하고 있으며, 광학이성질체 의약품에 관련된 자료도 이에 포함이 되어 있다.^{20,21} 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 개발과 같은 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.^{13,14} 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 허가신청의 경우보다 좁은 것으로 조사되었다. 앞서 연구자료에서 언급했듯이, 새로운 활성물질로서의 단일 광학이성질체 의약품인 Plavix[®] (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[®] (Pioglitazone)와 Factive[®] (Gemifloxacin mesylate)는 독성에 관한 제출 자료에서 Factive의 경우 FDA에는 각각의 (R), (S)-이성질체의 반복독성 결과와 함께 각각 이성질체의 PK 결과가 제출되었으나, KFDA에는 라세미체를 이용한 반복독성 결과만 제출되었다. 승인된 라세미체로부터 개발된 신규 단일 광학이성질체 의약품인 Nexium[®] (Esomeprazole magnesium trihydrate)의 경우 FDA 에는 각각의 (R), (S)-이성질체와 라세미체를 이용한 급성, 아급성, 아만성, 만성 독성시험자료 등 반복투여독성시험자료가 제출되었으나 KFDA에는 각각의 (R), (S)-이성질체와 라세미체를 이용한 단회투여독성실험 자료만 제출된 것을 볼 수 있다. 이러한 연구 결과를 토대로 볼 때, 국내에서도 안전성과 유효성 평가를 위해 제출된 자료에서 필요시 광학이성질체의 R/S 이성질체 상호전환 (interconversion)에 관한 내용과 각각 거울상이성질체의 실험결과 등 광학이성질체에 대한 보다 세부적인 연구자료의 제출을 요구 사항으로 추가할 필요가 있을 것으로 보인다. 전체적으로, 본 연구에서 조사된 결과는 향후 국내에서 승인되어질 광학이성질체 의약품의 안전성과 유효성 평가를 위한 가이드라인을 세우는데 있어 유용한 기초자료가 될 것으로 기대한다.

제 4 절. 참고문헌

- 1) Challener, C. A.: Chiral drugs, Aldershot, Ashgate Publishing (2002).
- 2) Nguyen, L. A., He, H. and Pham-Huy, C.: Chiral drugs, an overview. *Int. J. Biomed. Sci.* **2**, p 85-100 (2006).
- 3) Subramanian, G.: A practical approach to chiral separations by liquid chromatography, p 62 (1994).
- 4) Subramanian, G.: A practical approach to chiral separations by liquid chromatography. Weinheim, VCH, p 57-68 (1994).
- 5) Daniels, J. M., Nestmann, E. R. and Kerr, A.: Development of stereoisomeric (chiral) drugs: a brief review of scientific and regulatory considerations. *Drug Infor. J.* **31**, p 639-646 (1997).
- 6) Srinivas, N. R., Barbhaiya, R. H., and Midha, K. K.: Enantiomeric drug development: issues, considerations, and regulatory requirements, *J. Pharm. Sci.* **90**, p 1205-1215 (2001).
- 7) Reddy, I. K. and Mehvar, R.: Chirality in drug design and development. Marcel Dekker, New York, p 419-432 (2004).
- 8) FDA's policy statement for the development of new stereoisomeric drugs. *Chirality.* **4**, p 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> (Accessed on September 1, 2010)
- 10) CPMP/III/3501/91: Investigation of chiral active substances. (2009). Internet site: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002816.pdf (Accessed on August 31, 2010)

- 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-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/chem/stereo-eng.php> (Accessed on August 4, 2010)
- 12) Sun, O. C., Sung, H. J., So, Y. U., Seo, J. J., Joo, I. K. and Soo, Y. C.: Stereochemical Issues in Chiral Drug Development. *J. Kor. Pharm. Sci.* **35**, p 57-63 (2005).
- 13) 식품의약품안전청 공고 제 2008 - 82호 『의약품등의 품목허가 · 신고 · 심사 규정』 (2008년 5월 2일).
Internet site: <http://kfda.go.kr/index.kfda?mid=54&seq=3742>
(Accessed on August 31, 2010)
- 14) 의약품등의 안전성·유효성 심사 관련 해설서, 의약품안전국, 식품의약품안전청 (2008년 12월)
- 15) Plavix[®]의 신약신청을 위한 KFDA 제출자료집, (주)한국 BMS 제약 (1999)
- 16) 미국 식품의약청 안전청. Internet site: <http://www.fda.gov/Drugs/default.htm>
(Accessed on October 2, 2010)
- 17) Actos[®]의 신약신청을 위한 KFDA 제출자료집, 한국릴리(주) (2002)
- 18) Factive[®]의 신약신청을 위한 KFDA 제출자료집, LG생명과학 (2002)
- 19) Nexium[®]의 신약신청을 위한 KFDA 제출자료, 한국아스트라제네카 (2000)
- 20) IFPMA: International Federation of Pharmaceutical Manufactures Associations.
Internet site : www.ifpma.org (Accessed on August 31, 2010)
- 21) CPMP/ICH/367/96, 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" (2000). Internet site: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002823.pdf (Accessed on August 10, 2010)

감사의 글

참되게 사는 것이란 과연 무엇일까에 대한 답을 희미하게나마 찾게 해줬던 책이 있다면, 바로 'Tuesday with Morie'라는 책입니다. 누구나 그렇듯 젊은 날의 꿈을 좇아 인생을 내달리던 제자 Mitch에게 참되게 인생을 살아가는 소중한 가르침을 남겨주는 그의 스승 Morie의 모습은 책을 읽은 지 꽤나 긴 시간이 지난 지금도 저의 마음속에 따스하게 남아있습니다. 책의 저자 Mitch Albom은 책 서두의 감사의 글에서 이런 말을 남깁니다. 'Have you ever had a teacher like this?' 이처럼 좋은 스승님이라!.

그렇게 마음으로 그리던 스승님을 저는 이곳 약학대학에서 만날 수 있었고 지난 2년간의 석사과정을 통해 머리로는 이해되지만 가슴으로는 이해되지 않던 수많은 인생의 가치를 곰곰 되짚어보게 하셨습니다. 특히 나눔이란 무엇일까에 대해 보다 깊게 생각하게 하시고 진정 하나님을 신뢰하고 의지하는 믿음이라는 것이 무엇인지를 두 눈으로 목격하게 하셨습니다. 이 모든 것이 결코 체험하지 않고서는 느낄 수 없는 것이기에 본 과정을 허락해주시고 학문적으로나 신앙적으로 혼신을 다해 이끌어 주신 이원재 지도교수님께 진정으로 감사의 말씀을 드립니다.

또한 본 논문이 완성될 수 있도록 수고해주신 홍준희 교수님과 방준석 교수님께 감사드리며, 석사과정을 무사히 마치도록 격려해주시고 배려해주셨던 기성환 교수님, 문홍섭 교수님, 최인 약제부장님, 박재영 약제팀장님께도 감사의 말씀을 전합니다.

특히 항상 변함없는 자리에서 본인을 응원해주고 격려해준 아내 연정과 두 눈에 넣어도 아프지 않을 사랑스런 두 딸 성현, 수현에게도 감사와 사랑의 마음을 전합니다.

끝으로 이 모든 영광을 존귀하신 하나님께 돌립니다.