

당뇨병약제 임상시험: 당뇨병신약의 심혈관 위험도평가 FDA Guidance

인하의대 내과학교실, 임상약리학과
남문석

Clinical Trial for Antidiabetic Drugs: FDA Guidance for Diabetes Mellitus-Evaluation of Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies

Moonsuk Nam

Department of Internal Medicine/Clinical Trial Center, Inha University College of Medicine, Incheon, Korea

Abstract

Type 2 diabetes is rapidly increasing worldwide, and there have been many advances in the care of diabetic patients. Nevertheless, less than half of the patients are achieving the glycemic goal of HbA1c < 7%. This shows that current therapeutic modalities have limitations, and the need for continued development of new antidiabetic drugs is clear. In 2007, a meta-analysis focusing on the thiazolidinedione drug rosiglitazone suggested an unacceptably high cardiovascular risk for this newly approved drug, prompting changes in regulations for antidiabetic drug development. The FDA guidance for Diabetes Mellitus-Evaluation of Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes was released as a draft in Feb 2008, and the final form was published in December 2008. The guidance, though not a regulation, requires developers to demonstrate that all new antidiabetic agents have an acceptable cardiovascular risk. The European Medicine Agency (EMA) also published a draft guideline in January 2010 on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of diabetes mellitus which included a cardiovascular safety assessment component. Considering the increased CV risk in type 2 diabetic patients, antidiabetic drugs should not result in an unacceptable increase in cardiovascular risk. The FDA has offered guidelines for the assessment of cardiovascular safety for antidiabetic drugs. Careful prospective planning of clinical trials (choice of study type, subject selection, and meta-analysis) and thorough preclinical safety assessment (choice of cardiovascular endpoints: MACE, endpoint adjudication) are needed to assess possible cardiovascular risk. [J Korean Diabetes 2011;12:129-132]

Keywords: Food and Drug Administration guidance, Antidiabetic drugs, Cardiovascular risk, Good clinical practice

서론: 임상시험 윤리

최근 피험자의 권리와 안전을 보호하고 임상시험에 관한 관리를 명확히 하기위해서 우리나라 의약품 임상시험 관리기준이 식품의약품안전청 고시(제2008-39호)에서 약사법 시행규칙(보건복지부령 제25호, 신설 2011. 5. 6.)이라는 상위 법령으로 개정됨에 따라 의약품 임상시험 관리기준(식약청고시)을 2011년 7월

19일자로 의약품 임상시험 기본문서 관리에 관한 규정 (식약청 고시) 으로 개정 고시하였다.

약사법 제32조(임상시험의 실시기준 등) ① 법 제34조에 따른 임상시험은 다음 각 호의 기준 및 별표 3의2 의약품 임상시험 관리기준에 따라 실시하여야 한다. <개정 2009.6.19, 2011.5.6>

임상연구는 인간을 직접 대상으로 하는 의약품과 임상검사의 임상시험 및 기기의 임상적용 또는

임상시험연구, 병원에서 의료진이 인간피험자를 대상으로 의약품, 시술법, 의료용구 등을 시험하는 일체의 행위를 말한다. 임상연구 혹은 임상시험은 인간을 연구의 수단으로 사용함으로써 인간을 유익하게 하기 위한 과학적 성과와 대상 피험자의 인간 존엄성 존중이란 윤리성 확보 와의 두 관점의 이해를 필요로 한다. 극단적으로 가끔 발생하는 임상연구 관련 스캔들로 일반인의 우려와 피험자 보호 법률의 강화라는 상황을 반복하여 맞이하면서 과학적 공익보다 개별 시험대상 피험자 보호의 윤리적 기준이 점차 향상되어왔다.

나치의 인체실험에 참여한 의사와 과학자들은 의학 발전, 난치병 치료, 국익 등 연구가 가져올 이익을 이유로 피험자들의 인권을 침해한 자신들의 행위를 옹호하였다. 하지만 ‘뉘른베르크 재판’은 그러한 변명을 인정하지 않았으며, 아무리 연구 목적이 숭고하고 그 결과가 가져올 이익이 클지라도 피험자의 자발적인 동의 없이는 정당성을 갖지 못한다고 선언하였다. 뉘른베르크 강령은 사상 최초로 국제적으로 채택된 의학연구윤리 강령으로 그 의의가 매우 크다. 그 뒤 개별 국가 수준에서 또는 국제적 수준에서 마련된 윤리강령과 법규들은 뉘른베르크 강령에 기초를 두고 있으며, 따라서 강령의 효력은 점점 커졌다. 유엔이 제정한 <일반시민의 권리와 정치적 권리에 관한 국제협약>과 1947년 세계 의사회(WMA)의 <제네바 선언>은 강령의 정신을 특히 잘 반영한 대표적인 문서이다. 세계의사회 윤리위원회는 활동을 계속하여, 1954년의 5개 조항을 수정하고 발전시켜서 ‘헬싱키 선언(Declaration of Helsinki)’을 발표하였다. 인간을 대상으로 하는 의학 연구에 있어서의 윤리원칙과 관련하여 의료인에게 지침이 되는 권고 사항을 담은 헬싱키 선언은 1964년 핀란드 헬싱키에서 열린 세계의사회 제18차 총회에서 채택되었다. 헬싱키 선언의 주요한 개정(1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2008)은 1983년부터 1989년 사이에 이루어졌는데, 이를 통해 윤리성 심사를 위한 위원회(IRB)에 관한 규정이 추가되었다. 또한 동의 여부를 판단하기 어려운 피험자의 경우, 법적 대리인의 동의만을 인정하도록 하였다.

본론 : 당뇨병신약의 심혈관 위험도평가 FDA

세계적으로 계속 늘고 있는 제2형 당뇨병환자들의 혈당 조절은 최근 치료 지침이 많이 개선되었음에도 불구하고 목표혈당치인 당화혈색소 7% 이하를 도달하는 경우는 아직 50% 내외로 보고된다. 이를 볼 때 현재의 치료 방침은 아직 많은 한계점을 갖고 있으며, 새로운 약제의 계속적인 개발이 절실히 요구된다. 2007년

thiazolidinedione 약제 계열인 rosiglitazone에 대한 메타분석 결과는 이 약제의 심혈관 위험도를 증가시키는 것으로 보고되어 당뇨병신약의 개발에 관한 규정(regulation)에 큰 변화를 가져왔다. 2008년초 가안이 마련된 후에 12월에 “The FDA guidance Diabetes Mellitus—Evaluation of Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes”를 발표하였기에 그 내용을 소개하고자 한다. Guidance는 당뇨병신약을 개발한 스폰서가 신약은 받아드릴 만한(acceptable) 심혈관계 위험도를 가지지 않는다는 것을 입증하도록 하였다. 유럽 EMA에서도 2010년 1월 당뇨병 치료약제의 신약 임상시험 연구에서는 심혈관계 위험을 평가하는 항목을 요구하는 문서를 발표하였다.

December 2008 Guidance 이전의 약제 허가용 임상시험들은 항당뇨 신약제 승인의 efficacy endpoint는 당화혈색소(HbA1c)이었으며 허가 후 시장에 활용하기 위해서 6개월 후의 식전, 식후 혈당 변화 치와 단독/병합 요법 시 효과에 대한 임상시험을 추가하였다. 또한 대상 환자군에는 심혈관질환이 있는 경우 종종 제외 기준으로 사용하기도 하였으며, 신장질환 피험자는 거의 포함하지 않았다. 또한 약물 치료 기왕력이 없거나 짧은 당뇨기간을 가진 피험자를 포함하였으며, 구제요법을 위한 임상 시험 중단을 포함하기도 하였다. 연구자에 의한 심혈관계 합병증 보고는 중앙집중관리나 맹검이 잘되지 않는 절차를 따랐으며 계획된 분석을 하지도 않았다. 이런 과정 및 연구방법들로 인하여 최근의 특정약제(rosiglitazone)의 심혈관계 위험에 대한 후향적 메타분석에 영향을 미치게 되었다.

현재 임상에서 혈당강하제로 사용 중인 11개 당뇨병약제 분류군에서 1990년 이후 9개 군, 특히 최근 5년 이내 5개의 약제군(GLP-analogue, Amylin-analogue, DPP4 Inhibitor, Bromocriptine, colesevelam)이 FDA 허가임상 승인을 받았다. 다양한 약제군을 포함한 임상시험 결과들이 발표되었으나 (ACCROD, VADT, BARI-2D), 복합제 군을 포함해서 어떠한 단독약제도 대혈관 합병증을 결과적으로 감소시킨 보고는 없었다. 2008년 7월 FDA 자문회의(내분비 및 순환기 전문가 참여)에서 당뇨병신약의 허가 시판 전후에 심혈관 평가에 관한 논의를 하게 되면서 당뇨병의 미세혈관 합병증과 혈당조절(당화혈색소 치의 변화)의 중요성은 재확인을 하였다. 또한 당뇨병은 심혈관계 위험을 증가시키는 다양한 사망 위험을 갖는 대사질환이므로, 여러 outcome 임상시험에서 보았듯이 혈당조절 하나 만으로 심혈관계 위험을 감소시키는 것을 증명하기는 어렵다는 점도 모두 동의하였다. 그러므로 심혈관계 위험에 대한 약제의

benefit은 당뇨병약제의 승인에 필수사항은 아니라는 점도 확인하였다. 자문회의 결과, "당뇨병신약은 허가용 2/3상 임상시험에서 장기적인 심혈관계 위험도 연구를 포함하도록 하면서 좋지 못한(unacceptable)심혈관계 위험은 보이지 않아야 한다" 라는 투표에서 의견을 승인 (14대2)하면서 새로운 당뇨병신약 임상시험 허가 기준이 생기게 되었다. 2008년 2월 초안(draft)이 만들어졌고, 12월에 최종안이 발표되었다.

주요 내용을 요약하면,

- 1) Published after public advisory committee meeting
- 2) Reaffirm HbA1c as the primary efficacy endpoint for glucose reduction
- 3) Notes vulnerability to cardiovascular disease
- 4) To demonstrate that new type 2 diabetes therapies do not unacceptably increase cardiovascular risk
- 5) Applies to unapproved therapies even if no known cardiovascular signal
- 6) Independent cardiovascular endpoints committee should prospectively and blindly adjudicate major cardiovascular events
- 7) Phase 2/3 design should permit a pre-specified meta-analysis of major cardiovascular events
- 8) Trials should include patients at increased risk for cardiovascular disease
- 9) Provide a protocol describing the statistical methods for the proposed meta-analysis.
- 10) Controlled trial duration(s) should be > 6 months to obtain enough events and provide long-term data (e.g. minimum 2 year)

FDA에서 정한 심혈관 위험도를 높이지 않는 guidance 기준은 신약의 임상시험이 완료된 후에, phase 2/3 metaanalysis와 single, large safety trial 자료를 통한 시험약과 대조군 사이의 심혈관질환

발생건수(event)를 비교하는 것이다. 그 결과가, 95% 신뢰범위에서 위험도가 1.3 이하, 1.3-1.8, 1.8 이상 군으로 나누어서 아래와 같은 권유를 하게 된다(Table 1).

또한 신약승인을 위해서는 최소한의 샘플 크기를 요구하고 있다.

Minimum Sample Size for NDA Submission^a

- 1) $\geq 2,500$ from phase 2/3 trials
- 2) 1,300-1,500 exposed ≥ 1 year
- 3) 300-500 exposed ≥ 18 month
- 4) Specific safety concern (s) may require larger database

^a Patients exposed to investigational agent

결론

심혈관 위험도를 최소한 높이지 않는 당뇨병신약을 개발해야한다는 신약 허가 요건(Dec 2008 Guidance to diabetes therapy)제약에도 불구하고 혈당을 조절하기위한 새로운 당뇨병약제의 개발 요구는 혈당 조절 목표치에 도달하지 못하는 당뇨병환자가 50% 내외인 현 상황에서는 소위 분명한 "real world" 이다. 또한 제2형 당뇨병환자의 높은 심혈관 위험도를 고려하면 개발되는 당뇨병신약은 분명히 심혈관계 위험도를 높이는 약제는 허가될 수 없다는 점은 윤리적으로 합리적인 규제로 받아드려지고 있다. 미국 FDA(Dec 2008 guidance)와 유럽 EMA(July 2010 Guidance)는 항당뇨병약제에 대한 심혈관 안전도 평가 가이드라인을 제시해 오고 있으며 신약개발 스폰서 회사에서는 이를 입증하여야 신약 허가를 받을 수 있다. 그러므로 가능한 심혈관 위험도(possible cardiovascular risk)를 평가하기 위한 세심한 전향적인 임상시험 계획(choice of study type, subject selection, metaanalysis)과, 철저한 전임상 심혈관 안전도 평가(choice of cardiovascular endpoints: MACE, endpoint adjudication)가 필요하겠다.

Table 1. FDA guidance for cardiovascular risk of antidiabetic drugs

Upper bound of 95% CI for risk ratio	Conclusion
> 1.8	Inadequate to support approval
> 1.3 but < 1.8 ^a	Postmarketing trial(s) needed to show definitively < 1.3
> 1.3 ^a	Postmarketing cardiovascular trial(s) generally not necessary

CI, confidence interval.

^a With a reassuring point estimate.

감사의 글

본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업
(국가임상시험사업단)의 지원에 의하여 이루어진 것임.
(과제고유번호 : A070001)

참고문헌

1. Parks MH. Clinical perspectives on FDA guidance for industry [Internet]. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration; 2010 [cited 2011 July 20]. Available from: [http://www.fda.gov/downloads/Drugs/](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/NewsEvents/UCM209087.pdf)
2. Carveney E, Turner JR. A review of FDA guidance [Internet]. Quintiles; 2010 [cited 2011 July 20]. Available from: http://www.pharmpro.com/uploadedFiles/PharmPro/White_Papers/2010/02/diabetes-whitepaper-2.pdf.
3. Visiongain. World diabetes market analysis, 2010-2025. London: Visiongain; 2010.
4. Kim SH, Nam M. Cardiovascular safety assessment of anti-diabetic drugs. In: Symposium for New Antidiabetic Drug Development; 2011 Mar; Seoul.
5. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2007;356:2457-71.