

신약개발과 임상시험

지 동 현 | 한국 애보트

New drug development and clinical trial

Dong-Hyun Chee, MD

Medical Division, Abbott Korea, Seoul, Korea

E-mail: deborah.chee@abbott.com

Received August 4, 2010 Accepted August 18, 2010

Abstract

Drug development is a lengthy, expensive, and complex process, and clinical development is the longest and the most expensive stage of drug development. To obtain market authorization of a new drug, applicants must prove the effectiveness and the safety of a drug through clinical trials. Korea has the same requirements for new drug approval as in developed countries and bridging data are required for approval of a new drug that was developed in another country. Clinical evaluation in humans consists of 3 phases, from phase 1 to phase 3, and the failure rates remain high while the clinical trial cost increases rapidly. Not only pharmaceutical sponsors but also patients and physicians want new, innovative medicines faster, simultaneously with improved productivity of drug development. With strong competition and market forces, the pressure to accelerate drug development and to predict the efficacy and safety profile of a drug candidate at an earlier stage is increasing. To improve the productivity of new drug development, modern principles of pharmaceutical sciences, clinical pharmacology, and information technology are being researched and employed by both health authorities and sponsors. Many global pharmaceutical companies are also pursuing geographical expansion strategies to enroll subjects faster among more diverse ethnic groups. To deliver innovative medicines to patients in a faster and more cost-effective ways, close and continuous collaboration among sponsors, academia, and health authorities is essential.

Keywords: New drug development; Clinical trial; Productivity; Innovation

서 론

신약개발은 매우 길고, 비용이 매우 많이 드는 복잡한 과정이다. 신약개발의 과정은 신약후보 물질의 안전

성과 유효성을 평가하기 위한 일련의 단계로 구성된다. 이 중 가장 오래 걸리고 비용도 많이 들 뿐 아니라 위험도 가장 높은 단계가 임상시험이다.

임상시험은 넓은 의미로는 미리 정해진 프로토콜에 따라

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

사람에서 행하여지는 모든 biomedical 연구 혹은 건강 관련 연구를 말한다[1]. 이 때 임상시험은 중재적 연구(interventional study) 뿐 아니라 관찰적 연구(observational study)를 다 포함하게 되는데 여기에서 말하는 중재(intervention)란 의약품, 치료방법, 의료기기의 사용을 지칭하며 이미 알려진 의약품, 치료방법, 의료기기의 새로운 사용 방법을 적용하는 것도 중재에 포함된다[2].

그러나 질병의 치료나 예방을 위한 의약품 개발에 있어 사람을 대상으로 그 의약품의 안전성과 유효성을 확인하는 것이 임상시험이라고 일반적으로 알려져 있고, 신약개발과 관련하여서 이것을 임상시험의 정의로 사용하는데 무리가 없겠다.

신약개발은 현재 우리나라의 차세대 성장동력 산업으로 주목 받고 있다. 특히 글로벌 신약의 개발은 어떤 다른 산업에 비교할 수 없는 높은 부가 가치를 가지고 있다. 2000년 우리나라가 개발을 시작한 퀴놀론 항생제인 Factive가 미국 FDA에서 시판허가를 받은 경험은 있으나 아직 글로벌 신약 경쟁력은 매우 낮다고 할 수 있다.

신약개발을 위한 임상시험에서 세계의 수 많은 의사들이 연구자로서뿐만 아니라 신약 임상개발 계획부터 수행, 그리고 그 결과를 평가하는 의뢰자(sponsor)로서, 혹은 의뢰자가 제출한 신약허가 신청을 검토하고 시판을 승인하는 규제 과학자로서의 참여하고 있다. 따라서 우리나라의 신약개발과 임상시험 발전을 위하여는 더 많은 의사들의 관심과 다양한 역할로서의 참여가 매우 중요하겠하다.

이에 신약개발의 과정 중의 각 단계, 특히 신약개발에 관련된 임상시험이 가진 의미와 각 임상시험 단계를 소개하고, 현재의 글로벌 임상시험의 동향 및 이슈들을 살펴보고자 한다.

신약개발의 단계

신약개발의 첫 단계는 후보물질의 발견(discovery) 단계로 수 많은 후보물질의 기초적 특징들을 확인하여 다음 단계인 비임상시험 단계로 넘길 후보물질을 걸러내는 과정을 말한다. 오늘날 이 과정은 매우 정교하게 고안된 대규모 자

동화 설비로 진행되며 이 과정을 통하여 10,000개가 넘는 후보물질에서 약 250개 정도가 걸러져 비임상시험으로 넘어가게 된다[3]. 비임상시험은 크게 약리, 독성, 약동/약력학적 평가로 나누어지며 사람과 생리적 반응이 유사한 동물에서 생체 외 혹은 생체 내 시험을 거치게 된다. 비 임상시험의 의의는 비용이 매우 많이 드는 임상시험으로 들어가기 전, 실패할 가능성이 많은 후보물질을 미리 걸러내어 신약 개발 비용을 줄이고 임상시험의 성공률을 높이는데 있다. 과학적인 면에서 보면 비 임상시험에서 얻어진 자료는 사람에게서 처음 행해지는 First In Human (FIH) 연구를 디자인하는데 기본적인 정보를 제공하는 역할을 한다. 최근 많은 신약의 개발 과정에서 동물에서 얻어진 약동학, 약력학 데이터를 이용한 시뮬레이션을 통하여 제 1상 시험의 디자인을 최적화 하는 것이 일반적으로 되어 있다[4]. 비 임상시험을 거친 250개의 후보 물질 중 평균 5개 정도가 제1상 임상시험으로 진입하는 것으로 되어 있다[3].

임상시험은 신약개발 과정 중에서 가장 비용이 많이 드는 과정이다. 발견(discovery)을 포함하여 비임상시험의 비용이 32%를 차지하는데 비해, 1상에서 3상까지의 임상시험에 드는 비용은 하나의 신약이 시장에 나오는데 까지 들어가는 전체 비용의 약 63%를 차지한다[5].

아직 안전성과 유효성이 확립되지 않은 약물이나 새로운 적응증 등에 대한 임상시험을 하는 경우, 특히 신약허가를 위해 사용될 임상시험을 시행하기 위하여는, 임상시험을 시작하기 전 허가기관에 임상시험 승인신청을 하도록 되어 있다. 이를 미국에서는 IND (Investigational New Drug)이라 하고 유럽이나 캐나다에서는 CTA (Clinical Trial Application)라고 한다. 우리나라의 식품의약품안전청 고시에는 ‘임상시험계획 승인 지침’ 제 2조에 “인체를 대상으로 한 안전성·유효성 자료 수집을 목적으로 해당의약품을 사용하여 임상시험을 실시하고자 하는 자가 식품의약품안전청장의 승인을 신청하는 과정”을 “임상시험계획승인신청 (Investigational New Drug Application)”이라 정의하고 있다[6]. 우리나라에서 임상시험계획 승인신청을 위하여는 임상시험계획서(프로토콜)와 임상시험자료집(Investigators Brochure)뿐 아니라, 신약개발 계획, 물리화학적 및

생물학적 성질에 대한 자료, 비 임상시험 성적자료, 그리고 제출 가능한 경우 임상시험 성적에 대한 자료를 제출하게 되어 있다[6]. 또한 임상시험은 엄격한 과학적, 윤리규정에 따라 실시되어야 한다.

미국에서는 IND를 신청한 후 30일 동안 허가기관의 평가 후 특별한 질문이 없는 한 바로 임상시험을 실시할 수 있도록 하는 임상시험승인 통지(notification)제를 운영하고 있다. 임상시험이 일단 시작되면 신약개발자와 허가기관의 공무원이 자주 만나 임상시험에서의 얻어진 소견에 대해 의견을 교환하고, 다음 단계의 임상시험으로 진입하게 된다[7].

신약개발에서의 임상시험은 전통적으로는 제1상, 제2상, 제3상 임상시험으로 진행된다. 모든 임상시험을 종료한 후 신약개발자는 허가기관과의 의논을 거쳐 신약허가 신청(New Drug Application, NDA)을 하게 된다[8].

일반적으로 미국의 NDA자료는 10만쪽이 넘는 방대한 양으로, FDA에 제출되면 의사, 약리학자, 화학자, 약제학자, 통계학자, 미생물학자 등의 다양한 전문가들로 구성된 평가자들이 검토하게 된다. 생물학적제제의 시판허가 신청(Biologics License Application, BLA)의 허가과정은 NDA과정과 크게 다르지 않으며, 항상 평가의 대 전제는 새로운 의약품이 안전하고 효과적이고, 그 제조 과정이나 제품의 질에 대한 테스트 과정이 최고의 기준을 가지고 시행되었다는 것을 증명하는 것이다[7].

유럽의 허가 기관인 EMA (European Medicines Agency)도 신약허가에 필요한 자료의 내용이나 요건에 있어 미국 FDA와 크게 다르지 않다.

과거에는 이러한 비 임상시험과 임상시험들이 순차적으로 진행되었지만, 현재는 신약개발의 시간과 비용을 단축시키고 후보 약물의 안전성, 유효성을 조기에 파악하기 위하여 비 임상시험 혹은 임상시험을 순차적으로 진행하지 않는 경우도 있다. 즉, 제1상 임상시험을 진행하면서 비 임상시험을 진행하여 추가적인 정보를 제공하기도 하고, 임상시험에서는 주로 초기 임상시험, 즉 제1상 과 제2상 시험의 일부를 병합하여 진행하기도 한다. 이는 신약개발 과정 중 환자에서의 데이터를 얻는 것 혹은 대상 약물의 개념확립(proof of concept, POC)을 될 수 있으면 빨리 얻기 위함이다[9].

안전성 · 유효성 입증 자료로서의 임상시험

위에서 기술한 것처럼, 의약품 허가는 의도된 임상적 조건에서 어떤 의약품의 안전성과 유효성을 허가기관이 판단할 수 있게 하기 위하여 허가 신청자가 모든 필요한 정보를 제출하게 하는 것이다. 그러므로 허가기관으로부터 의약품의 허가를 받고자 하는 신약 개발자는 오랜 시간에 걸쳐 비 임상시험 뿐 아니라 임상시험을 통하여 의약품 허가에 필요한 안전성 및 유효성 자료를 축적해야 한다.

그렇다면 신약 허가를 위해 이러한 안전성 · 유효성 자료를 제출하도록 강제하게 된 배경은 무엇일까? 그것은 1937년에 미국에서 일어난 약화사고인 “Elixir Sulfanilamide disaster”에 기인한다. Sulfanilamide는 최초의 설파계 항생제로서 1908년에 합성되어 캡슐과 정제 형태로 여러 회사들에 의해 판매되고 있었다. 당시 이러한 제제들은 시판 전 약물의 독성에 대한 검사 의무가 없었고, 미국의사협회(AMA) 산하의 한 위원회에서 임의로 승인되어 판매되고 있었다. 1937년에 Massengill이라는 작은 회사가 액상제제의 수요가 있음을 파악하고 diethylene glycol을 용매로 사용한 액제를 만들어 팔기 시작하였는데, 1937년 한 해 동안 이 액제를 복용한 환자 중, 34명의 어린이를 포함한 105명의 환자가 사망하였다[10]. 이 사건을 계기로 미국 의회는 1938년 미연방 식품 · 의약품 · 화장품 법을 통과시켜 모든 신약들의 안전성에 대해 시판 전 증명을 하도록 법제화하였다[10].

그러나 너무나도 유명한 탈리도마이드 약화사고에 의해 1962년 미연방 식품 · 의약품 · 화장품 법의 케파우버-헤리스 수정안이 통과되었고, 이후 신약 허가를 위하여는 그 효과에 대한 충분한 양의 증거를 제출하도록 명문화 하였다. 이 수정안 통과 후 미국에서는 모든 약의 허가를 위해 안전성 뿐 아니라 효과가 있음을 증명하도록 하였다[11]. 이후 모든 약물에 대해 독자적으로 만들어 낸 모든 필요한 안전성 및 유효성 자료를 제출하도록 하여 많은 임상시험이 실시되게 되었다.

우리나라도 꽤 오래 전부터 현재까지 신약의 허가를 위해 안전성과 유효성을 입증하도록 약사법에서 규정하고 있다. 현재도 크게 다르지는 않으나, 과거 우리나라에서 시판 허

가를 신청하였던 신약들은 거의 모든 경우 외국에서 개발되어 선진국 등에서의 시판 허가를 근거로 허가를 신청하였다. 국내 최초 신약에 대하여는 외국에서 생성된 자료에 추가하여 한국인 환자 30명에서 3상 형태의 허가 임상시험 자료가 요구되었고, 이로 인해 소규모의 공개 임상시험이 국내에서 빈번히 시행되고 있었다. 1990년대 말, 비로서 통계적 검정력을 가진 표본 크기를 가지고, 위약 혹은 활성약 대조군이 있는 디자인을 가진 임상시험이 한국인에서의 안전성·유효성을 보기 위하여 요구되었다.

또한 2001년 전세계 신약허가 규제 조화를 위한 ICH (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) E5 가이드라인(Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data)을 우리나라 식품의약품안전청이 수용하면서 가교시험(bridging study)의 개념이 도입되었고, 외국에서 개발된 신약의 허가를 받거나 외국에서 만들어진 임상시험자료를 가지고 우리나라에서 시판허가를 받고자 하는 경우, 신약의 인종 감수성(ethnic sensitivity)이 없음을 입증하거나 아니면 다른 인종에서 만들어진 임상자료를 우리나라 환자에게 외삽(extrapolate) 가능한지를 보이기 위하여 한국인에서 생성된 가교자료(bridging data)를 제출하도록 하고 있다. 이 때 가교자료로 사용될 수 있는 가교시험으로는 신약의 민족적 요인(ethnic factor)의 유사성 내용 따라 약동학시험, 약력학시험, 용량반응시험 혹은 안전성·유효성 확증시험 중 결정될 수 있다[12].

제1상 임상시험

제1상 임상시험은 앞서 기술한대로 신약 후보물질을 비 임상실험을 통해 얻어진 자료를 토대로 처음으로 사람에게 투여하는 시험단계이다. 일반적으로 18세에서 45세의 건강한 성인 자원자 20-80명을 대상으로 하며 사람에서의 약동학 데이터와 안전성 프로파일 및 안전하게 투여할 수 있는 약물의 용량을 결정하기 위한 목적으로 수행된다. 그러나 실제로 제1상 임상시험은 이보다 더 광범위한 연구를 포함

하게 된다. 즉 FIH 연구로서 약물의 단회 투여 및 반복 투여 연구, 음식물 영향에 대한 연구, 약물 상호작용에 대한 연구, 특수 인구 집단, 예를 들면 간 기능 및 신 기능 장애를 가진 인구 집단, 해당 약물에 대해 느린 대사를 가진 인구 집단에서의 연구, 나이 및 성별의 영향에 대한 연구 등이다[9].

전행적으로 처음 사람에게 투여하는 시험에서는 매우 낮은 용량이 선택되고, 이후, 동물실험에서 관찰된 바람직하지 않은 소견이 나타났던 농도까지 혹은 건강 자원자에서 용량을 더 증가할 수 없는 반응이 관찰될 때까지 용량을 증량하게 된다. 이 때 안전성을 모니터링하기 위하여 간단한 생리학적이거나 생화학적이 지표를 측정하고, 가능한 경우에는 시험약의 의도된 임상적 사용과 관련된 반응(response)을 측정하기도 한다[4].

제1상 임상시험은 일반적으로 잘 훈련된 임상약리학자가 있는 임상연구센터에서 수행된다[11].

제2상 시험

전통적으로 제2상 시험은 신약이 목표로 하는 질병을 가지고 있는 환자들을 대상으로 그 유효성을 보기 위해 시행되는 첫 임상시험이며, 또한 향후의 임상시험에서 사용될 용량을 결정하기 위한 시험이다[9, 13]. 또한 1상에서 건강한 자원자에서 관찰하였던 안전성에 대한 평가의 연장이다[9]. 2상 임상시험에서는 1상 시험보다 더 다양한 독성이 관찰될 수 있다[13]. 초기 2상, 즉 IIa 시험은 20-40명의 작은 수에서 POC를 확립하고 유효성 데이터를 얻는 목적으로 수행된다. 후기 2상 (IIb) 임상시험은 150-500명 정도의 좀 더 많은 환자에서 시행되며, 때때로 다기관에서 수행되기도 한다. 이 단계에서는 유효성과 용량-반응 및 안전성에 대한 좀 더 믿을만하고 충분한 정보를 얻어 제3상 시험에 사용할 임상시험 디자인과 용량, 시험 목적, 시험 방법 등을 결정할 수 있어야 한다[9]. 제2상 시험은 모든 임상시험 단계 중 가장 실패율이 높은 단계이며 단지 25%만이 다음 단계인 제3상 시험으로 진행된다[13].

그러나 앞에서 언급하였듯이 1상과 2상 시험의 요소들을 섞은 임상시험들도 시행하고 있으며, 이 경우 건강 자원자

에서 약력학적인 지표를 벨리데이션하기도 하고, POC를 확인하기 위하여 소수의 경증 환자를 1상 시험에 넣기도 한다. 이러한 시도를 하는 이유는 될 수 있으면 개발 초기에 해당 약물의 임상 개발을 계속할 것인지 아닌지를 결정하여 후기 임상시험에서의 실패율을 줄이고자 하는 의도에서이다[9]. 실제로 2상이 아닌 1상 임상시험을 POC 시험으로 정의하고 있는 글로벌 제약사도 있다.

일반적으로 제 2상 시험은 대학병원과 같이 임상적 전문성이 높고 환자의 안전을 잘 관리할 수 있는 병원에서 실시하게 된다.

제3상 시험

제3상 시험은 시험약의 치료적 유효성이 확립된 이후 그것을 최종적으로 확증하기 위한 임상시험 단계이며, 2상보다 매우 많은 수의 해당 환자를 대상으로 수행된다. 수 백명에서 때로는 수 천 명에 이르는 환자가 필요하다. 제3상 임상시험은 일반적으로 시험약이 궁극적으로 사용될 것으로 예측되는 진료환경과 비슷한 환경에서 행해지게 된다. 또한 시판하고자 하는 제형을 가지고 임상시험을 하게 된다. 3상 임상시험에서는 위약효과로 인한 오류, 혹은 일정하지 않은 질병의 경과 등에서 오는 오류들을 최소화하기 위하여 이중맹검이나 교차시험 등의 설계를 사용하게 된다[13].

3상 시험은 디자인뿐 만 아니라 임상시험 수행도 쉽지 않다. 왜냐하면 일단 매우 비용이 많이 들 뿐 아니라 임상시험에서 수집되고 분석되어야 하는 데이터의 양도 매우 방대하기 때문이다. 제3상 시험에서는 1상과 2상에서는 관찰되지 않았던 특정 부작용, 특히 면역학적인 반응에 의한 부작용이 확실히 나타나기도 한다[13]. 3상 시험은 일반적으로 해당질환의 전문의가 있는 병원에서 실시한다.

시판 후 임상시험

시판허가가 이루어진 후에도 허가기관은 이미 알려진 혹은 의심되는 중대한 부작용을 평가하기 위한 목적으로 추가

적인 시판 후 임상시험을 요구할 수 있다. 또한 시판 후 부작용 보고에서 얻어지는 안전성에 대한 실마리 정보(signals)에 근거하여 추가적인 임상시험을 요구할 수 있다. 또한 이러한 임상시험의 결과를 가지고 허가사항 변경을 할 수 있다[11].

이렇게 안전성에 대한 허가기관의 감시가 높아짐에 따라, 자사 제품의 안전성을 증명하고자 하는 등의 이유로 최근 4상 혹은 시판 후 임상시험의 수는 점점 늘고 있다.

시판 후 임상시험이 증가하는 또 다른 이유로는 비용이 많이 드는 임상시험을 피하여 우회적으로 새로운 적응증을 추가하려고 하기 때문이다. 이와 같은 이유들로 4상 임상시험은 매년 20%씩 증가하고 있다[3].

신약개발 및 임상시험의 환경변화와 당면 문제들

미국뿐 아니라 거의 모든 의약품 시장에서 신약허가에 필요한 안전성 유효성 자료의 양과 질에 대한 요구가 크게 높아졌을 뿐 아니라 의약품의 생산관리 및 품질 관리에 대한 기준도 점점 강화되고 있는 반면, 의약품 가격과 보험급여에 대한 제한은 점점 더 커지고 있다.

미국의 Tuft Center for the Study of Drug Development (CSDD)가 조사한 바에 따르면 자체 개발한 신약의 시판허가에 걸리는 시간은 1960년대의 7.9년에서 1990년대에는 12.7년으로 증가하였으며 이러한 신약개발 시간이 증가한 것은 주로 임상시험에 걸리는 시간이 증가하였기 때문이라고 하였다[8]. 임상시험 기간이 점점 길어지는 이유로는 허가기관에서 더 많은 안전성·유효성 자료를 요청하고 있고, 따라서 임상시험에 필요한 피험자 수가 증가하고 있는 반면 임상시험에 환자를 등록시키는 것이 점점 어려워지고 있으며, 또한 점점 더 만성질환에 대한 임상시험이 늘고 있다는 것을 들고 있다[8].

지난 20년간 가장 큰 의약품 시장인 미국에서는 입법을 통하여 의약품 비용을 억제하려는 의료보험 지불자(payers)의 끊임 없는 노력이 있어 왔다. 1984년 통과된 해치-웁스만법(Hatch-Waxman Act)이 그것이며 이는 의약품의 지적 재산권 보호를 유지하면서 복제약품의 출시를 쉽게 하

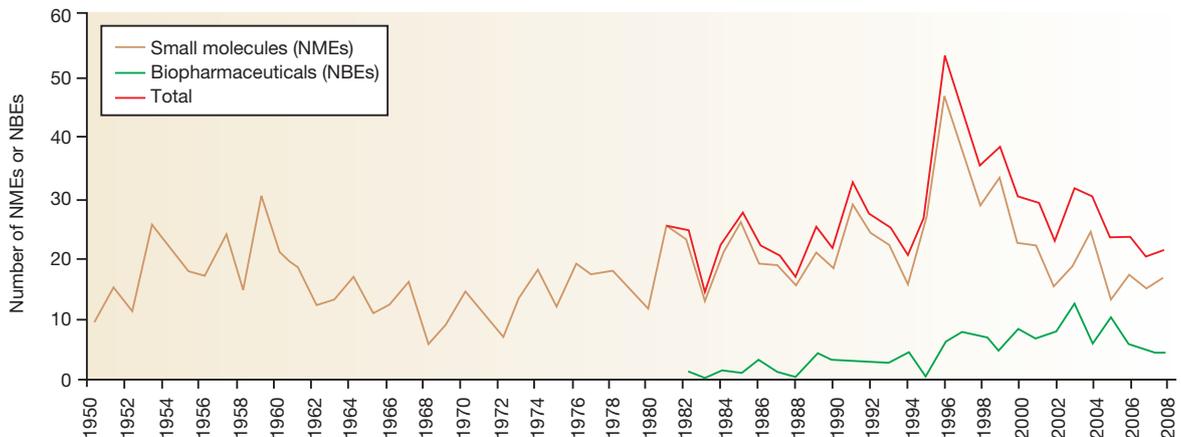


Figure 1. Timeline of approvals of new molecular entities (nMEs) and new biological entities (nBEs) by the US Food and Drug Administration (FDA) between 1950 and 2008[17].

려는 두 가지 목적을 가지고 있었다. 그러나 실제 현실에서는 어떻게 하든지 이 두 목적 사이의 균형을 바꾸어 보려는 시도가 끊임 없이 있어 왔다[8].

위의 이유들로 인해 신약개발자들에게는 R&D 비용을 회수할 수 있는 시간이 점점 짧아지고 있는 것이 사실이다.

다음으로는 임상시험의 성공률이 점점 줄어들고 있는 것이다. DiMasi는 그의 여러 연구를 통해 전반적인 임상시험의 최종 성공률을 21.5%로 예측하였다. 이러한 성공률은 매우 낮은 것이며 혁신적 신약을 개발하는 것이 사업적으로는 매우 위험이 높은 일이라는 것을 시사해 준다[15].

이러한 이유들로 인하여 신약개발에 드는 비용은 기하급수적으로 증가하고 있다. 신약개발 비용을 추산하는 것은 쉽지 않고, 또 여러 연구에서 여러 다른 숫자들이 보고되고 있으나, 1991년 DiMasi는 내부에서 자체 개발된 신약의 개발 비용을 1987년 미국 달러 기준으로 2억 3천백만 달러로 보고하였고[16], 그의 2003년 연구에서는 8억 2백만 달러로 보고하였다. 그의 2003년 연구에서 이러한 개발 비용의 증가는 1991년 이래 5배나 증가한 임상시험 비용의 증가가 주 원인이며, 어느 정도는 60% 증가한 동물실험 비용 때문이라고 분석하였다[15].

이러한 신약개발의 생산성 저하 외에도 점점 더 심해지는 시장 경쟁으로 인한 투자회수율의 저하 등의 외부 환경 변화로 제약사들은 신약개발에 점점 신중해 질 수밖에 없다.

실제로(Figure 1)[17]에서 보듯이, 지난 50년을 돌아볼 때 막대한 R&D 비용의 증가에도 불구하고 매년 허가되는 신약의 수는 제자리 걸음을 하고 있다. 2008년에 시판 허가된 신약의 수는 겨우 21개로 제약사들의 미래를 보장하기에는 많이 부족하다고 보고 있다[17].

신약개발 및 임상시험 혁신을 위한 노력들

신약개발에 걸리는 시간을 단축하고, 실패율을 줄여 신약개발의 생산성을 높이는 것은 단지 제약사만의 과제가 아니라 인류의 건강 증진과도 연결된 문제이다. 따라서 신약을 개발하는 제약사들뿐 아니라 신약을 허가하는 기관에서도 신약개발 생산성을 위해 많은 노력을 기울이고 있다. 그 대표적인 예가 미국 FDA의 “Critical Path Initiative”이다.

Critical Path Initiative의 목적은 가장 시급한 신약개발의 문제를 파악하고, 개발의 속도와 공중보건 유익성의 기회가 가장 높은 분야를 찾아 우선적으로 집중하는 것이다[18].

조기 임상시험에서의 예측성을 높여 임상시험의 실패율을 낮추기 위해 Phase 0 임상시험, adaptive 임상시험 디자인, biomarker의 개발, 약물유전학 등 여러 가지 혁신적 임상시험 기술 및 임상약리학적 원리를 개발하고 적용하려는 노력들이 경주되고 있으며, EDC (electronic data capture), hand held devices, IVRS (interactive voice res-

ponse systems) 등과 같은 정보기술의 이용을 통한 임상시험 효율의 혁신, 또한 미국, 유럽 등의 전통적인 임상시험 지역을 벗어나 동유럽, 라틴아메리카, 아시아 등의 새로운 지역에서 환자를 모집하여 임상시험의 시간과 비용을 단축하고 다양한 인종에서 자료를 수집하려는 임상시험 수행 전략의 변화가 일어나고 있다[19]. 우리나라도 2000년 임상시험관리기준(GCP)을 ICH GCP와 조화하고, 2002년 임상시험 승인을 신속하게와 분리한 이후 글로벌 임상시험이 꾸준히 늘어 현재 세계 12위의 임상시험 국가가 되었다[20].

결 론

임상시험은 신약의 안전성과 유효성을 확인하여 시판허가를 얻는데 중요할 뿐 아니라 의사가 환자에게 새로운 약물을 투여하는 데 있어 가장 중요한 정보를 제공하는 역할을 가지고 있다. 따라서 신약개발 과정에서 가능한 한 많은 환자와 많은 임상시험에서 믿을 수 있는 자료를 보고자 하는 요구가 항상 존재한다. 그러나 신약개발의 생산성 저하의 문제는 비단 신약개발자의 문제일 뿐 아니라 인류건강 증진에 관련된 문제이다. 혁신적인 신약을 보다 빠르게, 더 낮은 가격으로 환자에게 공급하기 위하여는 임상시험 기술 및 정보기술의 혁신과 함께 임상시험 및 신약개발과 관련된 제도화 기타 임상시험 인프라 개선을 위한 기업과 정부 그리고 학계의 긴밀하고도 지속적인 공동 노력이 필요하다.

핵심용어: 신약개발; 임상시험; 생산성; 혁신

REFERENCES

1. Understanding clinical trials, ClinicalTrials.gov. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/info/understand#Q01>.
2. About Clinical Trials, National Institute of Health. Available from: <http://www.nichd.nih.gov/health/clinicalresearch/aboutclinicaltrials.cfm>.
3. Sahoo A. The Future of R&D Outsourcing. Business Insights 2010.
4. Fletcher AJ, Edwards LD, Fox AW, Stonier P. Principles and practice of Pharmaceutical Medicine. West Sussex (UK): John Wiley&Sons, Ltd; c2002. Chapter 10, Phase I: The first opportunity for extrapolation from Animal data to human exposure; p.95-114.
5. Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, Persinger CC, Munos BH, Lindborg SR, Schacht SL. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. Nat Rev Drug Discov 2010; 9: 203-214.
6. Guideline for Investigational New Drug application 2008. Korea Food&Drug Administration.
7. Kayser O, Müller RH. Pharmaceutical Biotechnology Drug Discovery and Clinical Applications. 2nd ed. Weinheim (Germany): Wiley-VCH Verlag GmbH&Co. KGaA; c2004. Chapter 11, Drug approval in the European Union and the United States; p.201-210.
8. Dickson M, Gagnon P. Key factors in the rising cost of new drug discovery and development. Nat Rev Drug Discov 2004; 3: 417-429.
9. Lacasse FX, Larouche R, Tanguay M. Early phases in drug development. GOR 2005; 7: 69-73.
10. Guideline for evaluation of bridging data 2008. Korea Food & Drug Administration.
11. Wax PM. Elixirs, diluents, and the passage of the 1938 Federal Food, Drug and Cosmetic Act. Ann Intern Med 1995; 122: 456-461.
12. Philipson TJ, Sun E. Is the Food and Drug Administration safe and effective? J Econ Persp 2008; 22: 85-102.
13. Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology. 11th ed. New York (US): The McGraw-Hill Companies, Inc; c2009. Chapter 5, Development & regulation of drugs; p.67-76.
14. Kishore R, Tabor E. Overview of the FDA Amendment Act of 2007: Its effect on the drug development landscape. Drug Inf J 2009; 44: 469-475.
15. DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG. The price of innovation: new estimates of drug development costs. J Health Econ 2003; 22: 151-185.
16. DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG, Lasagna L. Cost of innovation in the pharmaceutical industry. J Health Econ 1991; 10: 107-142.
17. Munos B. Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation. Nat Rev Drug Discov 2009; 8: 959-968.
18. Innovation or Stagnation: Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Product, US Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/CriticalPathOpportunitiesReports/ucm077262.htm>.
19. Microdosing (Phase 0 Trials), Adaptive trials, phase IV trials and information technology set to revolutionize new drug development, Rx to OTC. Available from: <http://rxtootc.com/a163693-microdosing-phase-trials-adaptive-trials-cfm>.
20. Press release February 17, 2010. Korea National Enterprise for Clinical Trials.

Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 신약개발의 전 과정과 특히 임상시험의 과정, 단계별로 1상, 2상 및 3상에 대하여 자세히 다루고 있고, 신약개발에서 우리나라의 현황과 경쟁력 그리고 국제적 동향에 대해 다루고 있다. 우리나라 정부가 차세대 성장 동력으로 투자하고 있는 신약개발의 과정을 이해하는 것이 의생명 분야에서 일하는 의사들에게 도움이 될 것이며, 특히 의사들이 주체가 되어 참여하는 임상시험의 각 단계를 이해하는 것이 도움이 될 것으로 사료된다. 더불어 신약개발과 임상시험에 대한 이해와 적극적인 참여를 통하여 우리나라의 신약개발이 활성화 되고, 특히 임상시험이 활성화를 통하여 새로운 치료제의 개발이 활성화되므로 궁극적으로는 환들에게 도움이 될 것으로 사료된다.

[정리: 편집위원회]

자율학습 2010년 8월호 (통풍의 임상증상과 진단) 정답

- | | |
|------|-------|
| 1. ③ | 6. ④ |
| 2. ① | 7. ① |
| 3. ④ | 8. ② |
| 4. ① | 9. ③ |
| 5. ② | 10. ② |