



임상시험기술의 발전 동향

장 인진 | 서울대학교 의과대학 약리학교실, 서울대학교병원 임상약리학과

Advances in clinical trials technologies

In-Jin Jang, MD

Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology & Clinical Trials Center Seoul National University, College of Medicine and Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

E-mail: ijjang@snu.ac.kr

Received August 8, 2010 Accepted August 22, 2010

Abstract

The reported failure rates in phase 2A and 2B for drugs completing phase 1 and proof of concept (POC) and those in phase 3 for drugs completing phase 2B are as high as 40% and 50%, respectively. These attrition rates are often due to poor design and analysis of data, such as insufficient size and duration for safety, insufficient dose range, neglected time course of drug response, poor analysis of categorical data, and neglected subgroups. Collaborations among industry, academia, and government are becoming more important in developing new clinical trial technology and bridging the gap between the discoveries in basic science and product development for public health. The benefit of using new science are emphasized in a white paper "Critical Path Initiatives" and following reports by United States Food and Drug Administration (US FDA) and consortium activities such as the Critical Path Institute of the US. When properly analyzed, biomarkers of pharmacodynamics (PD), disease progress, or toxicity can reduce failure rates in phase 2 or 3 by providing tools for an early decision of GO or NO-GO, optimal dose range, etc. Eventually this can lead to monitoring tools for outcomes of disease, better and safer therapy, and tailored medicine. In the past, traditional biomarkers were single measures of physiological or biochemical processes such as HIV burden, cancer markers, blood glucose, blood pressure, etc. Now multiple or clusters of omics measures and *in vivo* imaging are being added to the list. These biomarkers are best utilized when more quantitative model based drug development tools such as modeling and simulation of pharmacokinetics/PD and disease model are implemented in the overall drug development processes. New clinical trial designs such as microdosing and adaptive designs are also useful for the application of biomarkers for efficient clinical trials. Bioinformatics can also facilitate clinical trials with electronic data capturing, data transfer, and so on.

Keywords: Adaptive design; Biomarker; Modeling and simulation; Microdosing

서 론: 임상시험 기술 개발의 필요성

최근 15년 동안 신약의 개발을 위한 비용은 지속적으로 증가했으나 그에 상응하는 신약의 개발은 이루어지

지 않았다(Figure 1). 특히 임상개발단계의 비용과 연구기간의 증가로 인한 비용의 증가가 두드러졌으며 그 이유는 중추신경계나 암과 같은 복잡하고 만성적인 질환을 대상으로 의약품을 개발하게 된 것, 복잡하고 긴 동물실험, 복잡한

© 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.

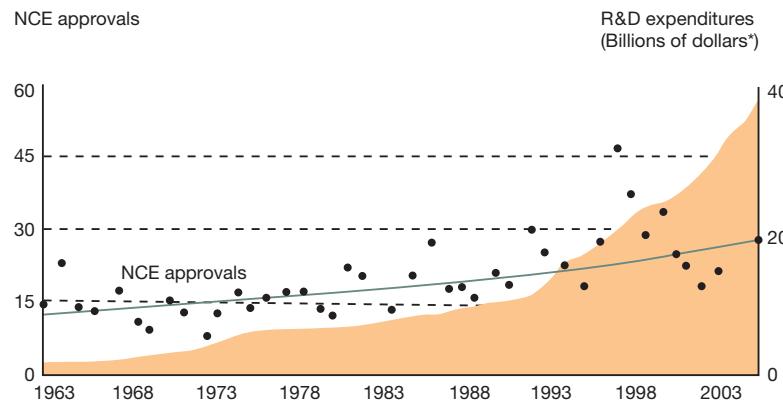


Figure 1. New Chemical Entity (NCE) approvals over time [1].

약물·약물 상호작용 연구, 글로벌 임상, 안전성 확보 요구 증가, 생체지표 이용, adaptive 설계 등 임상시험 설계의 복잡성, 기간과 비용의 증가, 피험자 수의 증가, 추적기간의 증가, 자료관리 등의 비용 증가였다[2].

최근까지 거의 30년 동안 신약의 임상평가 기술의 뚜렷한 발전이 없었다는 것을 반성하고 인체에서 안전성과 정확한 유효성 측정 그리고 중상보다는 질병을 치료하기 위한 의약품 개발 등 임상개발 단계의 효율성을 높이기 위해 새로운 임상시험 관련 과학기술, 생물정보학, 그리고 의약품허가 관리 기술 등의 필요성이 인지되어 2004년 미국의 식약청이 주도하여 “Critical Path 연구”를 제안하였고 지금도 수정과 발전이 이루어지고 있다. 처음에는 의약품의 개발과 평가 그리고 생산과 사용 과정에 관련된 과학기술을 현대화하는 것이 목적이었으나 최근에는 의약품개발 기술을 공중보건 향상의 목표에 일치시키는 방향으로 가고 있다. 최근의 연구 분야는 평가기술의 개발, 임상시험의 효율화, 정보학 활용, 21세기 생산기술, 공중보건에 시급한 제품 개발, 소아와 같은 취약군을 위한 의약품 개발 등이다[3].

Critical Path Institute와 같은 비영리 연구기구가 조직되어 미국 식품의약품국, 기업, 대학과 협력하여 의약품개발의 주요 도구인 생체지표(Biomarkers), 생체모델(Biological models), 생물정보학(Bioinformatics), 교육, 협력과 파트너쉽 그리고 관련 규정과 지침 개발을 위해 협력과 연구를 하게 되었다. 그 협력 사례인 Common adverse drug

reaction partnership은 특정 부작용과 관련된 유전적인 다형성에 대한 문헌 고찰, 약물에 의한 Torsade de Pointes, 단백분해효소 억제제에 의한 Lipodystrophy, SSRI의 치료 실패 등을 공동으로 연구한다. 또 다른 사례인 약물부작용의 마커 연구를 위한 Predictive safety testing consortium은 신장손상을 크레아티닌 보다 더 민감하게 감지하는 소변내 생체지표(KIM-1, Albumin, Total Protein, β -microglobulin, Cystatin C,

Clusterin, Trefoil Factor-3)들을 찾았고 유사하게 간독성, 근육독성 등을 연구하고 있다. 모델링 분야는 동물 모델과 *in silico* modeling 등을 포함한다. 현재까지의 성과는 생체표지자 검증과정, Warfarin과 Clopidogrel (Plavix) 허가 사항 변경, 스텐트 시술 후 항혈소판 약물의 치료효과 연구인 Dual Antiplatelet Therapy (DAPT) 시험(2009년 후반부), 임상시험의 질과 효율성을 향상하기 위한 Clinical Trials Transformation Initiative (CTTI) 개시, 연구자 교육, 혁신적인 시험설계에 대한 2개의 드래프트 지침 발표 등이다(Table 1)[4].

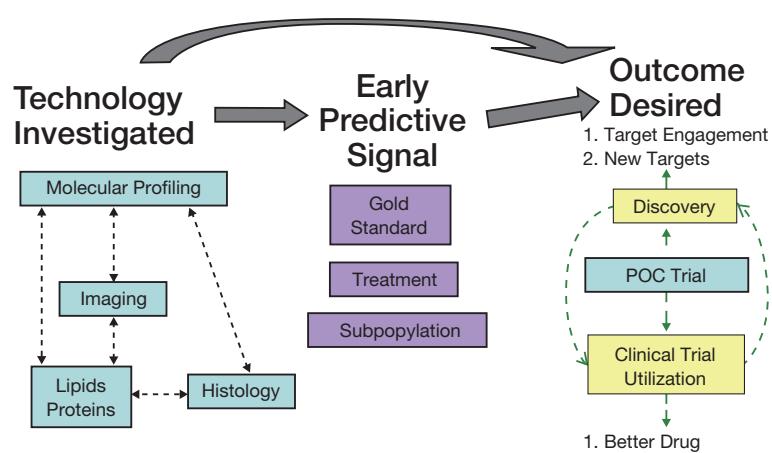
바이오마커 이용 임상시험

생체지표는 치료적인 중재에 반응해서 나타나는 정상적인 생물학적 변화, 병적인 변화 또는 약리학적인 변화의 지표로써 객관적으로 측정되고 평가되는 특징을 말한다.

대리표지자(Surrogate Endpoint)는 생체지표 중에서 임상적 종단점(Clinical Endpoint)을 대신 하는 것으로 역학, 치료학, 병태생리 등의 과학적인 근거를 통해 임상적인 유용성(또는 위험성, 유용성의 부족 함)을 예측하는 지표이다. 대표적인 예가 혈압이나 지질 지표를 대리표지자로 이용해 효율적으로 고혈압치료제나 고지혈증치료제를 개발하는 것과 성과 연구의 결과가 오랜 시간이 지나야 측정이 되는 autosomal dominant polycystic kidney disease와 같

Table 1. Advantages and disadvantages of using adaptive clinical trial designs

Definitions and examples of biomarkers with different levels of Qualification	
Safety	Efficacy
TMPT (6-MP, azathioprine) UGT1A1 (irinotecan)	EGFR status (Erbtux, Tarceva) Her2/neu status (Herceptin)
CYP2C9/KORC1 (warfarin)	Philadelphia chromosome-Bcr-abl (Gleevec)
CYP2D6 (Strattera)	
Probable valid: from an accepted test system but not conclusive or requires replication	
Safety	Efficacy
KIM1 (preclinical nephrotoxicity) gene panels used for preclinical safety evaluation	EGFR mutations (Iressa) CYP2D6 (tamoxifen) OncotypeDx gene panel (radiation therapy)
Exploratory: from a broad screen of RNA or DNA markers	
Safety	Efficacy
gene panels used for preclinical safety evaluation	APOE4 (donepezil, Alzheimers) VEGF (several anticancer agents) adiponectin mutations (rosiglitazone, type 2 diabetes)

**Figure 2.** Biomarker qualification and applications in drug development process [7].

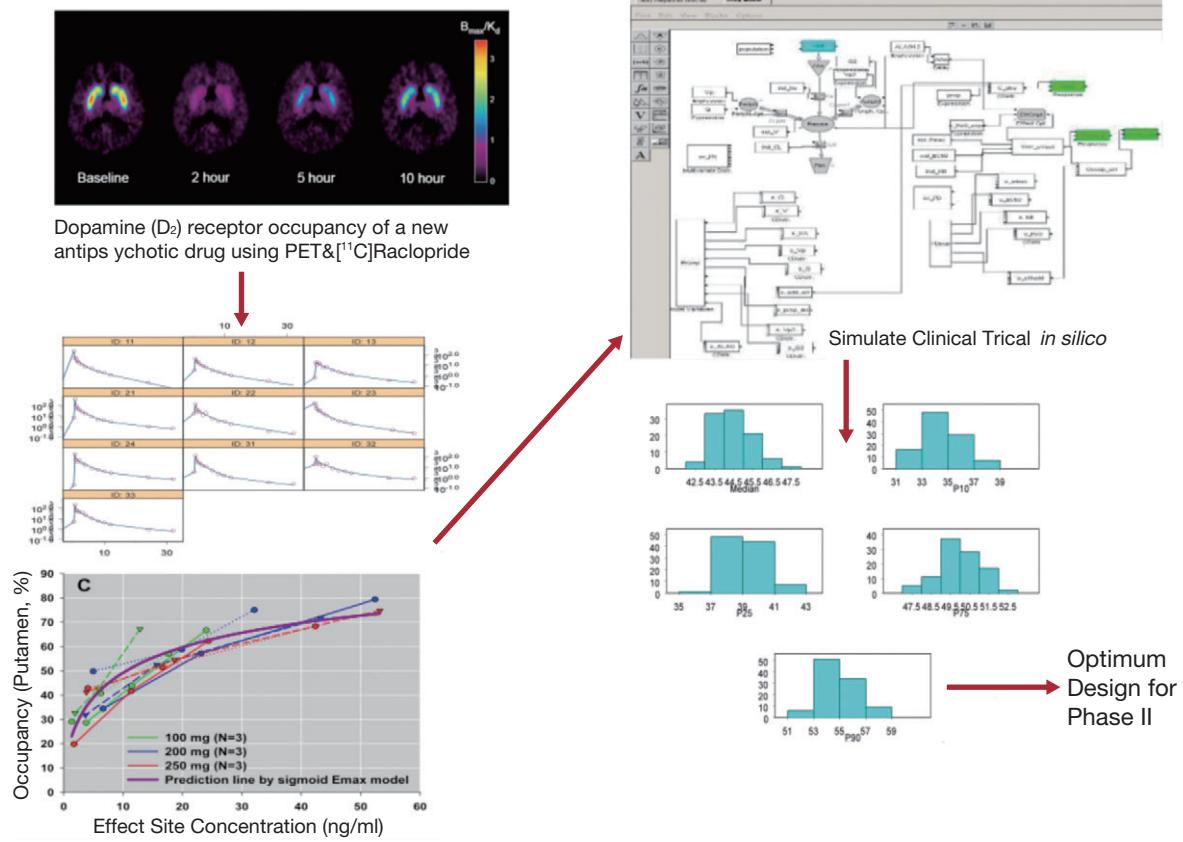
은 질병의 치료제 개발이다.

생체지표를 활용하여 유효용량 결정, 안전성 확인, 약물에 반응하거나 부작용을 보이는 환자군의 확인, 중간 단계의 규제과학적(regulatory) 판단 등을 할 수 있다. 초기 임상시험에서 신약으로써 성공 가능성을 평가할 수 있게 하며 개발과정을 가속화 할 수 있다(Figure 2). 후기 임상개발 단

계에서는 대리표지자로 활용할 수 있으면 환자 추적관찰이나 충화에 활용하여 비용을 절감할 수 있다. 이미지 생체지표나 질량분석기 같은 새로운 기술이 생체지표의 개발과 검증에 중요한 역할을 한다. 미국 식약청은 관련 지침을 발간하였고 유럽연합의 EMEA도 생체지표를 이용한 임상시험을 장려하고 있다[5, 6].

제약기업에서는 후기 임상시험에서 종양생체지표와 급성관상동맥증후군을 포함한 심혈관질환의 진단과 스크리닝, 그리고 예후의 바이오마커에 집중하고 있다. 그리고 신경계질환과 자가면역질환에도 활용하고 있다. 이들 생체표지자들의 분석과 활용에는 immunoassay, microarray, Gas Chromatography/Mass Spectrometry (GC/MS), LiquidChromatography/Mass Spectrometry (LC/MS), 유세포분석기(flow cytometry), 기능적인 생체 영상, PCR 등이 활용되고 있으며 이를 검증하는 방법과 분석법 개발, 임상시험 적용기술이 필요하다. 새로운 생체표지자는 용도에 맞는 검증이 필요하며 특히 후기 임상시험에서 시판허가에 관련된 경우 더욱 철저한 검증이 필요하다. 임상적인 지표를 대신하는 경우에는 많은 경우 규모가 큰 협력연구가 필요하며 혈장의 HIV

RNA 억제와 CD4 수를 이용한 에이즈치료제 개발은 기업과 대학 그리고 정부연구소 과학자들의 협력연구의 대표적인 사례이다. 2006년에는 Oncology Biomarker Qualification Initiative (OBQI)가 시작되어 ¹⁸FDG-PET을 이용한 종양의 치료반응 예측을 표준화하고 있다. Table 1은 미국식약청이 검증된 정도에 따라 3가지 부류로 구분한 약물



© KS Lim, KS Yu, IJ Jang, SG Shin et al, 2007.

Figure 3. Application of biomarkers and modeling & simulation for optimal clinical trial design in early phase of drug development.

유전체 생체지표들이다[8, 9].

Figure3은 도파민 리간드를 이용한 기능성 영상인 PET 이미지에서 새로운 정신분열병 치료제의 수용체 결합을 계산하고 이를 생체지표자로 이용하여 약물농도 자료와 같이 약동학/약력학 모델을 수립하여 다음 단계 환자 연구를 위한 용량을 시뮬레이션으로 제안한 사례이다. 이를 통해 정상인의 내약성/약동학 연구에서 최대한의 정보를 얻고 환자 연구를 효율적으로 디자인 할 수 있게 하였다.

새로운 임상시험 설계

2상 임상시험은 3상 임상시험의 용량을 결정하기 위해 중

량시험 설계나 평행군 설계로 용량-반응 관계를 확인하는 것이 목표이다. 전통적인 방법은 2-4개의 용량군에 같은 수의 피험자를 등록하는 것으로 많은 경우 각 용량군의 피험자 수가 충분하지 못하여 용량군 간 효과의 차이를 통계적으로 유의하게 보이지 못하는 경우가 많다. 특히 약동학/약력학 지표의 변이가 크거나 위약 효과가 큰 경우 더 흔히 그렇다. 이런 경우 2단계 Adaptive Study Design (AD)와 같은 설계를 활용하면 넓은 용량범위에서 시작하여 치료효과를 극대화 하는 용량을 찾을 수 있어 같은 임상시험을 다시 하게 되는 것을 피할 수 있다(Figure 4). AD를 통해 탐색적 연구 단계(용량-반응, 생체지표 연구)와 확증적 단계 사이의 시간 낭비를 줄이고 연구설계 단계에서 정확하게 알 수

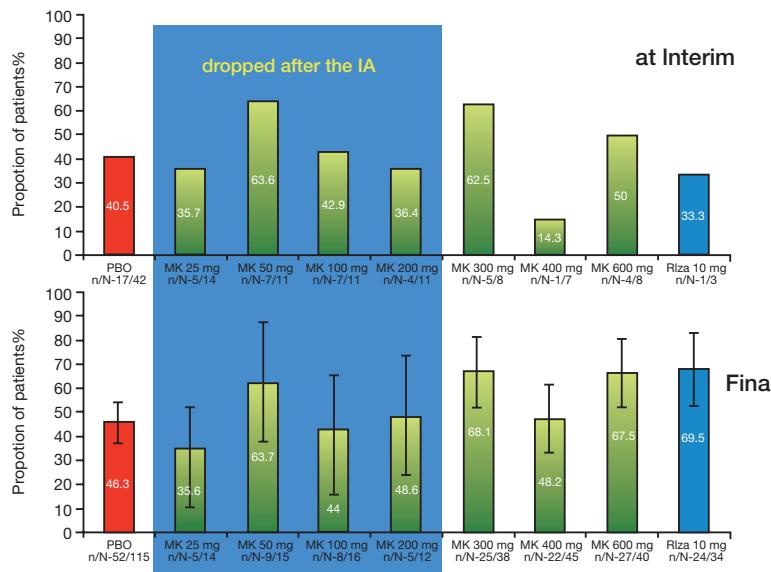


Figure 4. Adaptive design was applied in a variable response drug development. In the first phase wide dose range was explored for safer and effective dose selection with interim analysis for successful clinical trial.

없는 사항들 즉, 효과의 크기, 대상집단에서 사건 발생률, 반응을 잘 보이는 소집단, 가장 효과 있고 내약성이 좋은 용량, 가장 좋은 endpoint를 알게 됨으로써 3상 임상시험을 성공적으로 수행 할 수 있다.

AD은 진행 중인 임상시험의 중간분석을 통해 얻어진 자료를 근거로 전향적으로 계획된 수정을 하는 것이다. 연구 설계의 수정은 피험자 등록 기준, 무작위배정 과정, 치료 방침, 피험자 수, 1차 측정변수(endpoint), 자료분석 방법 등을 포함한다. 또한 치료군을 누락시키거나 추가하는 것, 안전성의 우려가 있을 경우 치료군의 비율을 변경하는 것, 초기에 얻은 생체지표 자료를 근거로 피험자군을 더 유리하게 강화(enrich) 하는 것, 연구의 목적을 변경하는 것(비열등성에서 우월성으로), 효과나 약물반응 측정 시기의 변경 등이 가능하다(Table 2, 3).

AD에는 크게 두 가지 통계적인 설계가 이용된다. 하나는 계획서에 중간분석의 시기, 방법, 결정 할 사항과 그 방법, 등을 미리 정하는 것이다. 이 경우 자료의 분석은 독립적인 팀인 Data Monitoring Committee (DMC)이 수행한다. 최근에 더 흔히 사용되는 방법은 정교한 베이즈 알고리듬을

이용하는 것이다. 분석의 시기를 미리 정하기 보다 자료 생성에 맞춰 실시간으로 알고리듬에 자료를 대입한다.

AD을 통한 임상시험에는 해결되어야 하는 다양한 이슈들이 있다. 즉 설계 단계에서 시뮬레이션, 자료보안유지, Bias를 줄이고 단계별로 일관성을 유지하는 것, 실시간 자료 수집, 전자 자료수집(electronic data capture, EDC) 등이다[10, 11, 12].

생물정보학, IT 응용 임상시험

생물정보학과 IT를 활용하여

Figure 5와 같이 임상시험의 전반적인 구성요소들을 전산화하고 자동화하여 임상시험을 효율화하고 질의 향상을

도모 할 수 있다.

그림과 같은 전자 CRF 이용에 다양한 연구 자료, 영상자료, 그리고 임상 자료의 통합이 필요하다. 이를 위해 용어의 표준화와 자료 수집 과정을 효율화 하는 수단들을 개발하고 있으며 Systematized Nomenclature of Medicine-Clinical Terms (SNOMED CT®), Center for Data Interchange Standards Consortium (CDISC) 등이 사용되고 있다.

Microdosing 임상시험

Microdosing 연구는 약리효과를 나타내는 예상 용량의 1/100 용량이면서 100 mg을 초과하지 않는 용량을 단회 투여하는 것으로 주로 Accelerator Mass Spectrometry (AMS)를 이용하여 혈액, 뇨, 대변의 약물과 대사체를 측정하여 최고농도, 최고농도 도달시각, 농도곡선면적, 반감기 그리고 분포용적 등 약동학 자료를 생성한다. 전임상 독성연구를 최소화하고 인체 자료를 생성할 수 있다는 것이 장점이나 단점으로는 실제 용량에서 나타날 수 있는 대사경로

Table 2. Advantages and disadvantages of using adaptive clinical trial designs

Advantages	Disadvantages
Determine if protocol assumptions are met (e.g. endpoint variability, placebo effect levels, rates of accrual and drop out, covariate effects)	Complex to plan and conduct
Ethically favorable(e.g. stopping trials early if drug is ineffective or unsafe; randomizing more patients to promising treatment arms)	Complicated budgetary effects as the trial size may not be known at the start of the study
Potential to reduce size and cost of trials and, in some cases, deliver results earlier	Costs may not be reduced if more doses are needed to characterize dose response correctly
May shorten length of development program	Individual trials may not be faster
Deliver better information	Potential bias caused by unblinding the data early may damage a trial's integrity
Increase Phase 3 success	Regulatory acceptance of some adaptive designs currently unclear, although debate active

Table 3. Integrity and validity in adaptive clinical trials

Integrity	Validity
Providing convincing results to a broad scientific community	Providing correct statistical inference (such as adjusted p-values, unbiased estimates, adjusted confidence intervals etc)
Preplanning based on intended adaptations	Assuring consistency between different stages of the study
Maintaining data confidentiality	Minimizing operational bias

a) Vlad Dragalin, Wyeth: PhRMA Adaptive Designs Workshop, Nov 2006

의 포화가 나타나지 않고 약동학 특성도 다를 수 있다는 것이다. 이러한 1상 임상시험 이전의 약동학 특성 파악 연구 외에도 대사체 구명과 절대적인 생체이용률(absolute bioavailability) 확인에도 활용이 된다. 생체이용률 연구는 경구용량과 동시에 ^{14}C 이 부착된 약물의 소량을 정맥으로 투여하여 각각을 따로 측정할 수 있으며 미세 용량을 이용하므로 정맥 투여에 필요한 전임상 연구를 수행하지 않아도 되는 장점이 있다. 대사체 규명 연구도 200 nanoCuries의 방사능물질을 투여하므로 통상적으로 같은 목적의 연구에 필요한 100 microCuries 보다 크게 작은 장점이 있다. 이런 분야에서 활

용도는 신약개발단계에서 점점 더 커질 것으로 예상된다. 최근에는 항체와 같은 생물의약품의 약효나 대사경로의 변화를 주지 않고 동위원소를 부착하는 방법이 개발되어 AMS로 측정할 수 있게 되었다. 한편으로는 최근 분석민감도 향상이 빠르게 이루어지고 있는 LC-MS/MS를 AMS를 대신하여 적용하는 시도가 이루어지고 있으며, 이때는 비표지화합물을 이용한 미세용량 연구가 가능하게 된다. PET과 microdosing을 동시에 활용하여 약동학 특성 외에도 신약후보물질이 중추신경계와 같은 특정 작용 부위에 분포되는지를 보는 것과 같은 초민감도의 분석 기술과 생체지표를 접목하는 연구가 진행 중이다[13].

모델링, 시뮬레이션 (Modeling & Simulation, M&S) 활용 임상시험

신약개발에서 M&S는 용량용법 설정, 유효성/안전성의 추가 증거, 효용성/위험성의 평가, 경쟁제품과 비교, 허가사항에 필요한 정보, 특수집단(소

아, 신장애) 등의 용량 평가, 약물상호작용, 약동학과 약력학 작용의 시간추이 기술 등에 활용되고 있다. M&S은 임상시험 기간과 비용을 줄이고 의약품의 절절한 사용을 가능하게 한다(Figure 6).

의약품의 허가 시 M&S의 결과가 유효성의 확정적인 증거로 활용된 사례는 Toprol-XL® (metoprolol succinate), Heparin Sodium, Seroquel® XR (quetiapine fumarate), Trileptal® (oxcarbazepine), Xenazine® (tetrabenazine), Revatio® (sildenafil), Lamictal® XR (lamotrigine) 서방정제, Ranexa® (ranolazine) 서방정제, Atacand®

결 론

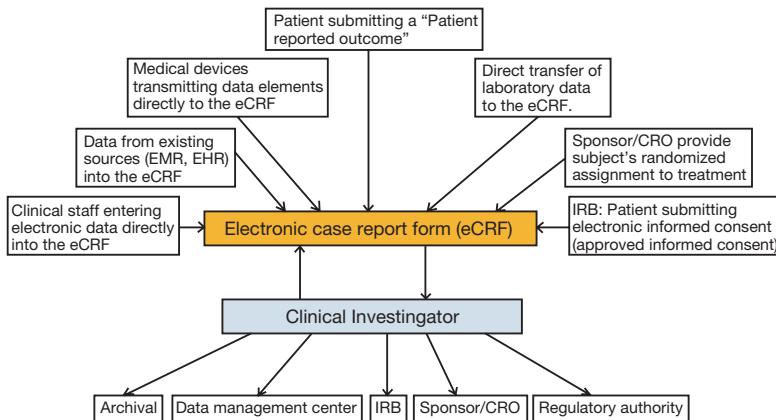


Figure 5. Electronic CRF and data capturing and transcribing for clinical trials

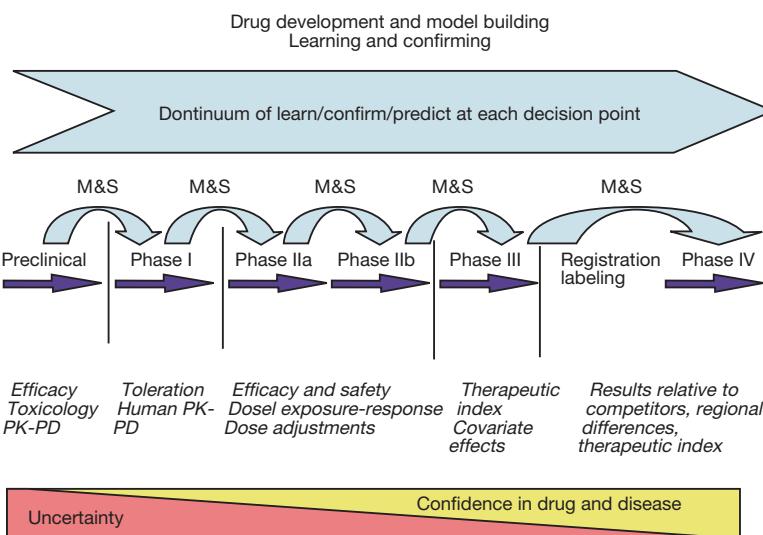


Figure 6. Drug development in the paradigm of learning and confirming with applications of Modeling&Simulation(M&S).

(candesartan cilexetil) 정제 등이다. 소아의 약물허가에 사용된 사례는 Busulfex® (busulfan) 주사제, Zosyn®, (piperacillin/tazobactam), Lovaquin® (levofloxacin), Videx® (didanosine), Xyzal®, (levocetirizine dihydrochloride), Digoxin Elixir, Trileptal® (oxcarbazepine), Betapace® (sotalol), Argatroban 주사제® (argatroban), Celebrex® (celecoxib), Humira® (adalimumab), Ilaris® (canakinumab), Corlopam® (fenoldopam) 이다.

임상시험기술은 genomics/proteomics/metabolomics 연구, 정보학, 컴퓨터의 발전, 기능적 이미징 기술, 분석과학의 발전 등을 활용하여 다양하게 발전하고 있다. 특히 개인별 맞춤치료의 개발과 관련된 표적치료 의약품, 생물의약품 등의 개발은 생체지표 활용, adaptive 임상설계, 모델링과 시뮬레이션을 활용한 신약개발과 같은 새로운 임상시험 기술의 활용을 필요로 하고 있다. 기업, 학계, 정부기관이 이를 위해 협력연구를 통해 관련 기술을 개발하고 적용하도록 미국과 EU에서는 다양한 지원 프로그램을 운영하고 있으며 이런 협력 연구는 중개연구로 시작하여 허가기관의 검토 과정을 거쳐 의약품 임상시험을 통한 제품개발에 활용될 것이다. 국내에서도 보건복지부의 지원으로 유사한 연구 지원이 국가임상시험 사업단과 보건산업진흥원을 통해 이루어지고 있으나 더욱 적극적인 관심과 투자를 통해 기술과 전문인력 그리고 시설의 인프라를 갖추고 경쟁력을 확보할 필요가 있다. 이는 결국 임상의학의 발전과 국내 제약산업의 발전에 직접적으로 기여할 것이라고 때문이다.

핵심용어: 생체표지자; Adaptive 설계; 모델링/시뮬레이션; 미세용량임상시험

REFERENCES

1. <http://www.phrma.org/files/attachments/Accenture%20R&D%20Report-2007.pdf>
2. Kola I, Landis J. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? Nat Rev Drug Discov 2004; 3: 711-715.

3. The Critical Path Initiative. Leonard Sacks, Office of Critical Path Programs, FDA. 2010 DIA, Washington DC.
4. <http://www.c-path.org/>.
5. Wagner JA, Williams SA, Webster CJ. Biomarkers and surrogate end points for fit-for-purpose development and regulatory evaluation of new drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 104-107.
6. Baker M. In biomarkers we trust? *Nature Biotechnology* 2005; 23: 297-304.
7. Peggy Wong, Statistical Challenges in Translating Biomarkers into Clinical Utility for Drug Development, 46th DIA Annual Meeting Washington, DC-2010.
8. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Pharmacogenomic Data Submissions. March 2005.
9. http://www.fda.gov/cder/genomics/genomic_biomarkers_table.htm
10. Committee for Medicinal Products for Human Use. Reflection Paper on Methodological Issues in Confirmatory Clinical Trials with Flexible Design and Analysis Plan, March 2006, <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/245902en.pdf>.
11. FDA Guidance for Industry. Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics (draft guidance 2010).
12. http://www.innovation.org/documents/File/Adaptive_Designs_Presentations/07_Dragalin_Adaptive_Designs_Classification_and_Taxonomy.pdf.
13. Lappin G, Kuhnz W, Jochemsen R, Kneer J, Chaudhary A, Oosterhuis B, Drijfhout WJ, Rowland M, Garner RC. Use of microdosing to predict pharmacokinetics at the therapeutic dose: experience with 5 drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 203-215.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 신약개발의 효율성을 높이는 방법으로 각광받고 있는 생체지표 활용, Adaptive 임상설계, 모델링 및 시뮬레이션 활용 등의 새로운 임상시험 기술에 대해 소개하고 있다. 이러한 임상시험 기술은 임상시험단계에 소요되는 과도한 비용과 기간을 단축시킬 수 있는 효과적인 기술들로서 시의적절한 주제라고 할 수 있다. 특히 종양, 심혈관계 질환, 중추신경계 질환 등 치료가 어렵고 사망률이 높거나 복잡하고 만성적인 질환에 대한 치료제 개발을 앞당겨 인류의 건강 증진과 수명 연장에 기여하리라고 본다. 다만, 이번 논문에서 임상시험 기술의 국내 현황 및 발전 방향에 대한 보다 구체적인 제언이 미흡한 점이 아쉽게 생각된다.

[정리: 편집위원회]