

# 신약 출시를 가당한 임상시험 계획 수립을

제품개발과 상업화계획 비임상 연구단계부터 확립해야

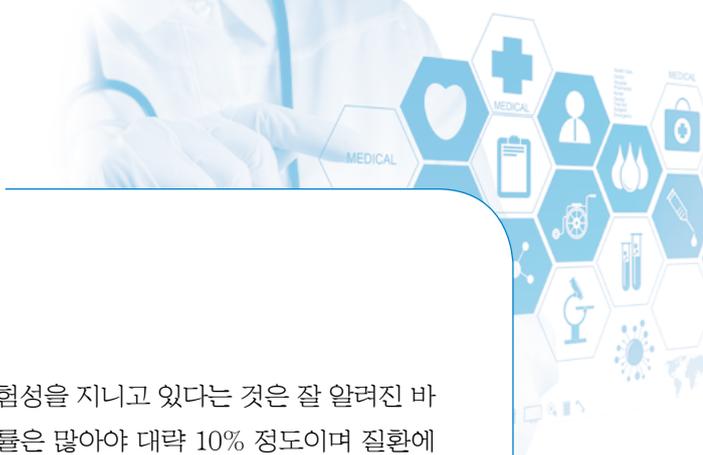
글\_오두만 박사(미국 아크로스 파마 임상 개발부)

## 서론

초기 임상시험은 1상과 2상의 시험들을 묶어서 말하지만 대체로 여러 가지 번역 과학 (Translational Science)를 이용하여 비 임상에서 보여준 약효와 안전성을 입증하고, 약효기전을 증명 (Proof-of-concept)하여, 규모가 훨씬 큰 후기 임상시험(3상)에 대한 근거를 제공하는데 목표를 두고 있다. 우선 독자들께 성공적인 초기 임상시험을 위한 최근 동향 및 전략을 미국의 경우에 국한해서 간단히 기술하고자 함에 대한 양해를 구한다.

초기 임상결과는 신약개발 과정에서 비임상 데이터를 근거로 해서 설정한 여러 가지 가정들에 대한 타당성을 검증하며, 약물노출과 약효간의 상관성뿐만 아니라 약물노출과 안전성/부작용간의 상관성을 확인하는데 결정적인 역할을 한다. 중소형의 제약회사나 바이오텍이 잠재적인 공동연구 및 개발회사를 조속히 찾는데 초기 임상 결과는 필수적이다.

또한 초기 임상 결과는 혁신적 치료제 (Breakthrough Therapy) 지정의 관건이다. 아마도 많은 독자들이 이미 알고 있겠지만, 혁신적 치료제 지정의 대상이 되기 위해서는 중증 또는 치명적 질환에 대해 임상적 효과를 평가하는 중요 항목 중 적어도 하나 이상에서 기존 치료제보다 우수한 효과를 보여야 한다. 신속승인제도(Fast Track Designation) 나 우선심사제도(Priority Designation)와는 별개의 제도이지만 이들 제도에 합당하는 조건을 만족했을 때에는 혁신적 치료제 위치를 유지하면서 신속승인제도와 우선심사제도에도 동시에 적용 될 수 있다는 장점이 있어, 신약 개발 및 허가 심사를 촉진하는데 많은 도움이 된다. 나아가 미국 FDA 고위관리자 및 경력을 가진 심사위원들로부터 의약품 개발에 관한 적절한 조언과 다양한 회의를 통해, 협력적이고 효율적이며 과학적인 커뮤니케이션을 할 수 있다. 초기 임상 단계부터 다양한 전문분야의 의견을 바탕으로 한 종합적인 관점에서 임상개발을 진행해야 보다 안전하고 효율적인 신약을 신속하게 환자들에게 제공할 수 있도록 뒷받침하는 좋은 임상결과를 얻게 된다.



## 2014년 의약품 시장 동향

신약개발에 대한 투자는 연구개발단계에서 막대한 불확실성과 위험성을 지니고 있다는 것은 잘 알려진 바이다. 임상시험을 시작한 신약 후보가 규제 당국의 허가를 받을 확률은 많아야 대략 10% 정도이며 질환에 따라서 성공률은 더욱 낮아지기도 한다. 신약허가를 받았다 하더라도 상업화 하는 데는 또 다른 위험성을 지니고 있다. 작은 규모의 바이오텍들은 신약의 상업화에 전력을 다하지만 급변하는 시장의 사정에 따라 실패하는 경우도 많고, 풍부한 영업 경험과 자본이 뒷받침되는 거대 제약회사들도 성공적인 시장 진입은 쉽지가 않는 상황이다.

한편 값비싼 신약에 대한 경제성과 효능을 둘러싼 적정 약가 산정에 대한 논쟁이 유럽과 미국 등에서 생기면서 각국의 보건 행정 당국들은 제한적인 치료가이드라인, 싼 대체 약 사용의 적정 한계 설정, 고가 신약에 대한 사용 제한 등의 다양한 대책을 세우고 있다.

그럼에도 불구하고 최근 Fierce Pharma가 IMS 보고서를 인용해 발표한 바에 의하면 미국 내 약가 지출의 증가가 2014년에 13.1%로 사상최대를 기록하였으며, 처방약의 판매액이 2018년까지 41% 상승한 4,800 억 달러(약 500조원)가 될 거 라고 하니 신약개발에 대한 기대감은 여전히 밝다. 주요한 원인들로서는 오바마케어의 실행에 따른 실수요의 증가와 노인 인구의 증가, 특수 질환 군들의 약가의 상승 등이다.

## 최근의 임상 개발 동향

올해로 유연성 있는 디자인 임상시험(Adaptive Design Clinical Trials)에 대한FDA Guidance가 발효 된 후 5년째가 되는데, 이 시험 방법을 초기임상에도 적극 활용하여 가능한 실용적이며 저렴하고 더 윤리적으로 임상시험을 진행하도록 하고 있다. 그리고, 하나의 임상시험 프로토콜에 의해 실시 하더라도 하나 이상의 결과를 얻어 낼 수 있도록 다군 시험(Multi-cohort Trials)이 자주 실시되고 있다. 신약에 대한 새로운 지식을 더 많이 그리고 더 빨리 얻어내어 신약개발 기간을 단축하고 성공확률을 높이려고 한다. 한 예로서 기존의 방법으로는 경구 신약의 최초 임상시험에 용량을 단계적으로 올리면서 최대 투여 가능 용량만을 안정성과 약물 동태를 살피면서 확인하는데 반해, 요즘은 음식물의 영향 혹은 바이오마커의 측정 등 다양한 부수적인 목적들을 세워 최초 시험에서 진행하기도 한다. 항암제 개발에서는 특히 베이에시안 방법(Bayesian Methodology)을 과감히 도입하여 효율적이고 안전한 혁신적인 임상시험을 진행하기도 한다. 이미 알고 있는 기존의 지식이나 불충분한 정보를 가지고 위험도를 예측하기 위해 모델에 의한 용량과 효능/안전성 등의 상관성을 사용하는 방법인데, 제약회사에서 항암제의 1상 시험시 용량 증가 등에 적극적으로 도입 하고 있다.

임상시험에는 당연히 환자를 포함한 사람이 관련 되기 때문에 피험자를 보호할 수 있는 최상의 윤리를 유지해야 하는데, 책임연구자 및 연구팀은 연구에 참여하는 피험자들의 권리와 불필요한 위험성에 노출되지 않도록 보호해야 함과 동시에 모든 국민들의 건강증진에 이바지 해야 하기 때문에 균형을 유지하여야 한다. 특히 각국의 보건당국에서 강조하는 윤리 가이드라인을 준수하려고 하는 책임연구자 및 연구팀의 의지와 질적 향상의 유지가 강조되고 있다.



정밀의료는 질병의 더 정확한 진단과 더 효율적인 치료 및 예방을 목표로 하며, 환자 개개인의 생활습관뿐 아니라, 유전과 주위환경까지도 포함한 개인 차이를 활용하는 것이다. 정밀의료는 미국의 경우 2015년 초 오바마 대통령의 연방정부차원의 이니셔티브뿐만 아니라 캘리포니아 등의 주정부차원에서도 심혈을 기울이는 정책 중에 하나이다. 또한 정밀의료는 임상 의사들에게는 질병의 발병 및 진행에 대한 복잡한 메커니즘을 이해하는데 임상적인 도구로서 사용되며, 환자들의 치료과정을 최적화 할 수 있으며, 예후를 추측 할 수도 있게 된다. 환자 자신의 유전정보를 보다 쉽고 저렴하게 확인 할 수 있기 때문에 최적의 환자를 더욱 신속하게 찾을 수 있으며, 임상 참여 숫자도 한정되며 방대한 임상시험이 점차 줄어들 것으로 생각된다. 따라서 바이오 마커(Biomarker)를 신약개발과 허가과정에서 적극 활용하고 환자 개별 특화치료, 질병의 관리뿐만 아니라 예방 목적으로 사용함으로써, 새롭게 허가된 신약이 환자, 의료전문인, 의료 보험 지급자들에게 각광을 받을 것이다. 따라서 거대 제약회사들도 소수의 환자군을 위한 신약개발에 뛰어들고 있으며, 희귀 의약품에 대한 임상시험이 더욱 많아지고 있다. 또한 임상시험 관리 면에서는 임상시험 기획단계에서부터 문제점을 적기에 확인할 수 있는 시스템을 철저히 준비하여 위험성에 의한 임상병원의 모니터링(Risk-based monitoring)이 더욱 확대 되고 있는 추세다.

임상시험은 최적의 환자를 확보하는 것이 중요하며 지금까지 시험을 진행하는 제약회사 등의 스폰서 중심의 접근보다는 환자들 스스로 질병의 치료와 직결되는 신약의 임상에 참여 할 수 있도록 유도하는 경향이 두드러진다. 실험을 주도하는 선임연구원 등 의료요원들이 환자들과 보다 많은 시간을 보내면서 임상시험에 대한 자세한 내용과 진행방법, 그리고 혜택 및 위험성 등을 설명해 줌으로써 참여를 유도하고 있다. 그리고, 인터넷을 통한 여러 웹사이트 또는 소셜 미디어 사이트에 접속하여 찾고자 하는 최적의 환자들에게 개발중인 신약들을 홍보하고 항상 연계되어 있도록 하며, 시험참여의 방법 등도 쉬운 내용으로 전달 하고 있다. 환자 확보가 미흡함에 따라 임상시험이 지연되고, 비용이 상승하는 경우가 많기 때문이다. Electronic Data Capture (EDC) systems을 적극 활용하고 환자들이 직접 증상 등을 보고 할 수 있도록 모바일 폰이나 착용 가능한 장치 등 첨단 테크닉들을 사용하는 노력이 급속히 진행 되고 있다. 임상을 진행 시 특히 미국 등에서 문제가 되고 있는 환자 순응도를 높이기 위해 최근 미국의 AiCure라는 회사에서 복용의 정확도를 높이기 위한 소프트웨어를 개발하여, 모바일 폰을 이용하여 복용 정확도를 20%을 향상 시킴으로써, 환자참여 숫자를 50%이상 정도 줄이고도 약효를 입증 할 수 있다는 보고가 있다. 또 다른 예로는Tidepool에서 개발한 Blip이라는 앱(App)인데, 1형 당뇨병환자로부터 혈당측정기, 인슐린 펌, 상시 혈당 모니터기 등에서 기록한 데이터를 모두 모아 의료진에게 바로 전달하여 실시간으로 의사의 소견과 지시를 받을 수 있으며, 임상시험을 신속하게 진행 할 수 있다.

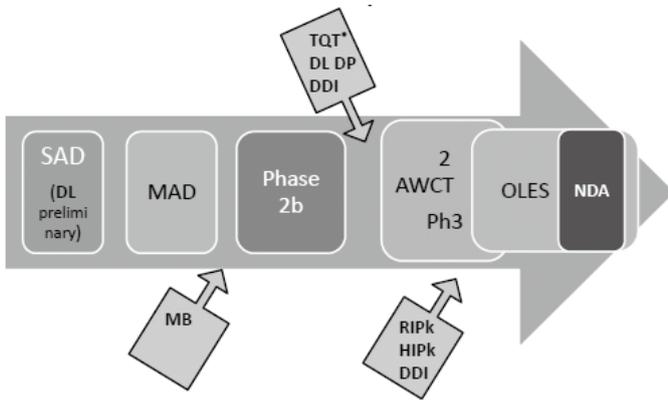
임상개발 과정의 각 단계에 꼭 필요한 결정적인 임상시험 결과를 도출 해 낼 수 있도록 재정적인 전략(Financial Strategy)을 수립하여, 예를 들자면 임상시험의 중간결과 발표 시에 신약의 효과와 안전성뿐 아니라 투자자들이나 공동개발 희망자들에게 추가 개발비용 및 스케줄에 미치는 영향 등도 제시하는 것이 좋다.

## 성공적인 초기 임상개발 전략

그림 1에서 임상개발의 전 과정 중에 가장 중요한 단계들을 보여주고 있다. 임상개발 도중 신약의 약효 면



에서는 적어도 두 개의 적절하고 대조가 잘 된 시험(Two Adequate and Well Controlled Trial; AWCT)이 요구되며, 안전성 면에서는 환자 약 1500명 정도에게서 안전성을 입증해야 하는데, 대체로 환자 300명으로부터 6개월 동안 그리고 환자 100명으로부터 1년간의 안전성 데이터를 확보해야 한다. 이 기준은 안전성의 우려의 정도에 따라 더 길어 지거나 더 많은 환자가 필요하기도 하다. 따라서 최초임상시험들 [단회 용량 (SAD) 또는 반복투여 (MAD)], 약물의 작용기전에 따른 효과를 입증할 수 있는 시험 (Phase 2b), 그리고 적절하고 대조가 잘 된 시험 (Phase 3) 및 안전성 데이터 (Open-label Extension Study; OLES)등이 신약개발과정에서 필수적이다.



출처: 크리스토퍼브레더, 임상 약물개발 프로그램의 디자인; <https://pcp.nihtraining.com/>

**[그림 1] 신약개발 과정에서 가장 중요한 임상시험들**

신약개발의 시작은 확고한 TPP (Target Product Profile)의 확립인데, 가장 중요한 것의 하나는 영업부서에서 신약에 대한 시장성을 정확히 예측하여 목표로 하는 제품규격을 작성해야 한다. 신약이 발매 되기 시작한 후 시장성 확보를 하지 못하는 사례는 부지기수이다. 가장 잘 알려진 경우로, 덴드리온(Dendreon)의 프로벤지 (PROVENGE) (성분명sipuleucel-T)을 들 수 있다 프로벤지는 환자의 면역기능을 향상시켜 암을 퇴치시킬 목적으로 개발된 혁신적인 전립선암 치료약으로서 미국FDA에서 최초로 허가되었으며, 아직까지 독보적인 면역학적 항암제(백신)이다. 하지만 프로벤지 (Proveng)는 2011년 시판 당시 약 4억달러의 연판매액을 예상하였지만 목표에 60%정도에 달하는 판매실적을 올린 후, 곧 뒤이어 허가된 J&J의 제티가(Zytiga)와 투약이 간편한 경구 항암 약인 Medivation의 엑스텐디(Xtandi)에 밀리기 시작하면서 시장의 판도는 급속도로 바뀌었으며, 결국에는 2015년 초에 거대한 빛을 이기지 못하고 회사의 파산과 함께 프로벤지는 필자가 잠시 근무한 적이 있던 캐나다 회사인 벨리언트 (Valeant Pharmaceuticals)에 약 3억달러 정도의 싼 가격에 팔리게 되었다. 실패의 원인들은 추가적인 임상시험에 의한 시판허가의 지연과 임상개발 비용에 의한 빛, 새로운 경쟁제품들의 출시, 그리고 비싼 약가의 산정 등이라고 생각된다. 반대로 성공 사례들도 많은데, 가장 두드러진 제품들 중의 하나는 아마도 미국의 리제네론 (Regeneron Pharmaceuticals)에서 출시한 노인성 황반변성(Wet Age-related Macular Degeneration; AMD)의 치료제인 아이리리아(Eylea; 성분명: aflibercept)일 것이다. 이미 시판 되고 있던 로슈의 루센티스Lucentis 보다 주사 횟수를 줄이려는 목적을 제품규격으로 개발과정에서 설정하였고 임상시험을 통해 성공적으로 입증하였다. 판매를 시작한 첫 한해 동안 미국 내에서만 벌써 8억 4,000만달러를 벌어들였으며, 2014년에는 약17억 4,000만달러를 벌었고, 2018년에는 판매액이 약 47억달러 (약 5조원) 에 이를 것으로 시장분석가들은 예상하고 있다.



최근에는 또 다른 새로운 질환인 당뇨 황반부종(Diabetic Macular Edema; DME)에 경쟁 제품인 루센티스보다 더 우수한 치료효과를 얻었다는 보고서를 발표함으로써, 이 분야에서도 제일인자로 나서게 되었다. 뉴욕에 있는 리제네론은 아일리아 발매를 시작한 2011년 11월에 주가가 55불이었지만 2015년 4월 중순에는 주당 460달러로 상승하였으며 회사규모도 470억달러로 성장하였다.

목표제품규격 (TPP)에는 새로운 기전에 의한 최초의 약물 (First-in-class)을 개발 할 것 인지도 명기 해야 하는데, 2014년에 맥킨지 (McKinsey & Co)에서 약 500개의 신약들을 비교 연구하여 발표한 내용에 따르면, first-in-class 약물이 단연 우세하며 시판 후 10년이 지난 후에도 다소간의 차이는 있지만 시장점유율이 대략 6%정도 앞서 간다고 한다. 특히 일차적인 의료약물들보다도 특수분야약품들(예를 들자면 항암제, 자동면역질환, 에이즈치료제(HIV), 다발성 (MS) 바이러스성간염약등)의 신약들에게서 더 우세한 것으로 알려졌다. 앞에서 언급한 바와 같이 각국에서 고려 하고 있는 신약에 대한 적정가격의 산출에 대한 기준인, 기존의 치료제에 비해 더 우수하고 부가적인 치료가치를 환자들에게 제공할 수 있는 항목이 TPP에 명시 되어야 하며, 혁신적인 임상치료를 위한 환자들의 질적 수명 (Quality-adjusted Life-Year; QALY)의 향상을 수치로 보여주는 것이 바람직하겠다.

다음으로 중요한 개발과정은 TPP를 바탕으로 한 임상 개발 계획의 확립이며, 각 회사 내뿐만 아니라 외부의 전문연구분야로부터 입수한 정보를 최대한 활용하여 타당성 있는 목적과 결과를 얻을 수 있도록 각 부서의 동의를 획득하여 전임상 연구단계 (Research)를 개발단계(Development)로 진전시키는 것이 바람직하다. 또한, 중요한 임상시험들, 특히 최초 임상시험, 제2b상 시험 및 제3상 시험 등을 시작하기 전에 반드시 미국의 경우 FDA와 긴밀한 대화를 통해서 약효와 안전성에 대한 데이터의 확보 및 평가에 대한 의견을 모아야 한다.

신약 개발 시 성공률을 높이기 위한 한 전략은 최근 FDA에서 발간된 강화전략 (Enrichment strategy) 프로그램인데, 약의 효능 확인이 용이한 환자군을 선별함에 있어, 환자의 인구 통계학적, 병리생리학적, 병력적, 혹은 유전적 특징들을 활용하는 것이다. 신규 바이오마커를 활용한 적응적 임상시험 설계는 의약품 평가를 촉진하고 예측하는데 사용될 수도 있는 바이오마커들의 검증을 돕는다. 또한 환자가 효과 없는 치료에 노출되는 것을 최소화하고, 후보물질에 대한 신속한 의약품 승인을 가능하게 한다. PDUFA 4는 강화전략 신청승인을 돕기 위한 임상시험 강화전략에 대한 지침을 제공한다. 강화전략은 크게 세가지로 구분 할 수 있는데 무작위 대조군 시험 중 변수가 심한 시험 대상자를 제외시키고 좁은 범위내의 검사수치를 가진 환자들만을 포함시키는 방법(이질성의 감소), 질병에 관련된 증상치료기준점의 변화 (악화 또는 호전)를 가장 잘 확인할 수 있는 고위험군 환자를 선택하는 방법 (예후의 강화), 그리고 신약후보물질에 잘 반응하는 시험대상환자 선택하는 방법 (예측성공률증대)이다. 강화전략의 주요목적은 한정된 환자군을 사용해 연구효율을 높이는 동시에 개인맞춤형 의약품개발에 유용하고, 최대효과를 가지는 치료분야를 찾는데 도움이 되며, 치료가 힘든 반응하지 않을 환자군을 제외하는데도 도움이 된다. 예를 들자면 항암제의 경우 전통적으로 진행하던 각 암의 원래의 발병조직에 따른 환자의 선택보다는 분자수준의 바이오마커를 확인하거나 작용기전, 혹은 발암인자를 추적하여 선택적으로 환자를 임상에 참여하도록 유도하는 방법이다. 특히 항암제의 임상시험에는 무작위 대조군 시험이 불가능한 경우가 많아, 작용기전이 잘 알려져 있고 환자 대상군이 확실하며, 항암효과가 확실한 경우에는 신속성 있는 임상계획이 (예를 들자면 Single-arm Design) 허용 되기도 한다.



## 결론

결론적으로 신약의 개발 시 최종 신약제품 출시를 가상하고 거슬러 올라가 계획을 세우는 것이 바람직하다. 신약개발 계획은 제품 개발계획(개발프로그램성공가능성, 갭 (Gap)분석, 제품에 대한 시장조사, 경쟁제품 조사, 비 임상 안전성 및 효능연구를 포함한 IND전략, 임상개발계획, 허가취득 및 세계화 전략, 제품의 최적 목표 프로파일, Life Cycle Strategy Plan) 과 상업화 계획 (상업성조사, 시장확보 및 상업화 전략, 투자유치전략) 을 비 임상 연구단계에서부터 확립하여, 초기 임상시험을 통해 신약의 약효와 안전성을 확보함으로써 제3상의 후기 임상시험을 성공적으로 이끌 수 있을 뿐만 아니라, 공동개발을 원하는 잠재적인 대 제약회사들과 제휴할 수 있는 좋은 기회를 얻을 수 있다. 끝으로 신약허가를 담당하는 기관과 긴밀한 대화를 통해서 신속하며 최적의 심사과정을 찾아내고, 모든 임상개발과정에서 각 전문 역할 분야 별로 확인된 성공위험성과 약효 및 안전성을 바탕으로 제품의질, 치료대상 환자 및 상업성을 종합적으로 판단하여, 최상의 결정을 적시에 내리는 성공적인 전략이 필요할 것이다.

