

신약개발과정에서의 임상약학의 역할

최 경 업, Pharm.D.

삼성의료원 약제부

신약개발과정은 표와 같이 크게 1) 신물질 창출 및 전임상 연구, 2) 임상 시험 약의 신청, 3) 임상연구, 4) 신약허가 신청, 5) 시판후 조사 및 연구과정으로 나눌 수 있다.

Overall Review of New Drug Development

Procedure		Duration
I. Preclinical R&D	Pharmaceutical R&D Preclinical studies - short term - long term	1-3 yrs
	IND application	30 days
II. Clinical R&D	Phase I Phase II Phase III & Treatment use	2-10 yrs (mean 5 yrs)
	NDA review	2 mo-7 yrs (mean 2 yrs)
III. Post-marketing surveillance	Phase IV • adverse reaction report • surveys/sampling • inspection	

신물질의 창출은 주로 합성, 미생물, 천연물등의 연구를 통해 이루어지며 각종 스크리닝 방법을 통해 약효가 뛰어나고 독성이 낮은 후보물질이 선정된다. 일단 후보물질이 선정되면 그에 대한 제제화 연구 및 대량생산 연구를 실시하게 되며, 동시에 동물을 대상으로 약물의 기초적인 생리적, 독성학적 특성을 규명하기 위한 전임상 연구를 실시한다. 전임상 연구에서는 크게 제제학적 시험, 약력학적 시험 및 일반약리 시험, 약물동력학적 시험, 독성시험의 5가지 기본시험을 실시한다. 전임상 시험의 결과로부터 약효, 위험성, 부작용의 가능성을 충분히 평가한

후에 의약품으로서 그 유용성을 기대할 수 있다고 판단된 약물에 대해 소수의 건강한 지원자 또는 약물군에 따른 적응환자를 대상으로 안전성에 중점을 두고 제 1 상 임상시험을 실시한다. 이 시험은 제 2 상 시험으로의 이행을 위한 최적 정보를 얻는 단계로서 약물에 대한 인체의 내성을 평가하기 위해 독성에 대한 초 기지표, 최대내량, 정상 또는 특정 대상군에 대한 약동학적, 약력학적 연구를 실시하여 시험약의 임상 안전용량의 범위를 정하고, 약물의 투여제형별 생체이용율, 인체내 대사과정 및 작용기전등에 대한 정보를 얻는데 목적이 있다.

제 1 상 시험에서 어느정도 신약에 대한 약물동력학적, 약리학적 정보가 축적되고 안전성이 결정되면 실제 환자에서의 신약의 효과를 확립하는데 역점을 두고 제 2 상 시험을 실시한다. 제 2 상 시험에서는 통계학적으로 유의성 있는 최소수의 환자를 대상으로 약물의 치료효과를 평가하고, 단기투약에 따른 흔한 부작용, 위험성, 약물동태 및 예상 적응증에 대한 효능, 효과를 탐색한다.

제 2 상 시험은 크게 전기시험과 후기시험으로 나누어진다. 전기시험은 한정된 숫자의 환자를 대상으로 적정용법, 용량을 확인하고 약물의 안전성, 유효성, 및 약물동태를 검토하는 것이고, 후기시험은 반복투여시 용량에 따른 반응을 탐색하고 적응증에 대한 비교적 단기의 안전성, 유효성을 검토하는 것이다. 특히 후기시험에서는 임상에서의 최적 용량폭을 결정하게 된다.

제 3 상 시험은 대상 질환자 중 조건에 부합되는 다수환자를 대상으로 복수의 시험실시기관에서 공개 임상시험 및 비교 임상시험을 통해 약물의 유효성과 안전성 등을 확인하고, 그 유용성을 검토하는 시험으로 임상적 유용성의 최종평가 및 적응증을 확립하기 위해 실시한다. 이 시험에서는 약물의 안전성과 유효성 모두를 중점적으로 검토하며 효능, 효과, 용법, 용량 및 사용상의 주의사항을 결정하고, 임상 안전성 및 효과를 통계학적으로 증명하며, 용량-농도-반응 상관관계를 보다 자세히 규명하고, 약물 부작용 발현율의 정성, 정량적인 평가를 실시한다.

이상의 전임상 및 임상시험으로부터 만족한 결과가 얻어지면 그 신약에 대한

허가를 요청하게 되며 이에 대한 승인이 내려지면 본격적인 시판에 들어간다.

제 4 상 시험은 시판이 허가된 약물에 대한 모든 임상연구 및 감시를 포괄하여 지칭한다. 이 시험에서는 약물 부작용 사례 보고를 비롯하여 역학적 자료 수집 및 분석, 새로운 적응증, 투여경로, 병용요법등을 모색하는 임상연구를 실시한다.

이상의 신약개발 과정에서 특히 사람을 대상으로 하는 임상시험의 보다 합리적이고 질적인 연구과정 수립을 위해 1987년 보사부에서는 신약개발의 임상연구 과정을 포함한 의약품 임상시험 관리기준(Good Clinical Practice, GCP)을 발표한 바 있다. 의약품 임상시험 관리기준은 의약품의 임상시험 전과정에서 준수해야 할 사항들을 명시한 것으로 1) 윤리적 측면에서 피험자의 권리와 안전을 보호하고 2) 임상시험 과정과 결과의 과학적인 타당성과 정확성 및 시험 자료의 신뢰성을 보장받는 것을 목적으로 한다. 이를 위해 보사부에서는 임상시험 실시를 위한 일반지침 및 실시기준을 명시하고 있으며 임상시험을 실시하는 병원에서의 임상시험 심사위원회의 설치를 의무화하고 있다.

임상시험 심사위원회는 임상시험에 참가하는 피험자의 권리와 안전을 보호하기 위해 임상시험 계획서등을 심사하는 상설 위원회로서 병원에서의 임상 연구를 감시하는 책임과 권한을 갖고 있어 연구가 과학적, 법적, 윤리적 기준에 부합되는가를 확인하고 감시하게 된다.

의사등 1인을 포함한 의학, 치의학, 한의학, 약학 또는 간호학에 관한 전문지식이 있는 자 4인 이상과 의학등의 전문가 이외의 자 1인 이상으로 구성되는 이 위원회는 임상시험 책임자가 제출한 계획서 또는 변경계획서에 대한 심사를 하고 그 결과를 실시기관장(병원장 혹은 연구소장) 및 책임자(principal investigator: PI)에게 서면으로 통보하며 중대한 부작용이 발생시 그 처리 방향등을 결정하고 기타 임상시험중 필요사항에 대한 심사 및 임상시험 종료에 대한 확인을 한다. 따라서 임상시험 책임자는 임상시험 심사위원회가 승인한 연구계획서에 따라 임상연구를 실시하게 되며 그 결과와 실시 도중 생기는 중대한 부작용등을 의뢰회사와 임상시험 심사위원회에 보고하게 된다.

병원약국은 신약개발 과정에서 임상시험 책임자가 병원에서의 임상연구를 보다 안전하고 효과적이며 능률적으로 수행할 수 있도록 병원내 신약 임상연구의 운영을 향상시키기 위한 중추적인 역할을 담당한다. 이를 위해 신약 임상연구에서의 병원약사 업무(Pharmacy-coordinated Investigational Drug Service, IDS)의 개념이 대두되고 있으며 그 기본목표는 병원에서의 임상연구와 이와 유사한 시판 의약품의 임상연구가 안전하고 효율적으로 수행되도록 하는데 있다. IDS의 기본기능으로는 임상시험용 의약품(이하 시험약)의 투약과 관리 및 관련 행정업무, 임상업무, 연구활동 그리고 연구과정에 필요한 행정업무 및 관리기능을 들 수 있으며 그 세부사항은 다음과 같다.

첫째, 시험약의 투약 및 관리업무를 살펴보면 임상의뢰자는 투여될 시험약을 약국에 제공하고 약국내 임상시험약 관리약사가 그의 저장 및 재고관리를 담당하게 된다. 이외에도 병원약국에서는 입원환자 및 외래환자에 대한 시험약을 약국내 표준 운영 절차에 따라 조제하는 한편 약물의 투약 및 관리기능을 전산화함으로써 임상 연구를 위한 Cross-reference file system을 확립하며, 연구에 참여하지 않는 비공인 의사에 의한 시험약의 사용 또는 비공인 환자에 대한 사용을 관리하고 임상시험이 끝난 후 잔여약품의 처리를 담당한다.

특히, Cross-reference file system은 임상연구 실시에 따른 약물 화일, 환자 화일, 책임 연구자 화일, 전산화된 약물-환자 교차화일(cross file) 등을 별도의 영역에 항상 보관, 비치함으로써 임상연구 실시중 발생하는 필요사항에 즉각적으로 대처할 수 있도록 한다. 참고로 시험약 관리와 그에 대한 약사의 역할에 대해 보사부에서 발표한 의약품 임상시험 관리기준 개정안을 보면, 시험약을 관리하는 약사(관리약사)를 반드시 지정하게 되어있으며 관리약사로 하여금 1) 시험약의 수불 및 수불현황 기록, 2) 시험약의 보관 관리, 3) 임상시험 책임자 및 임상시험 담당자가 발행한 처방전 확인 및 의약품 조제, 4) 피험자에게 투약되는 일체의 처방전 보관, 5) 기타 시험약의 관리에 필요한 사항을 책임지도록 하고있다.

둘째, 임상시험 과정에서 임상약사가 참여하는 부분은 다양하다. 그 중에서 특히 임상시험 대상환자의 약물에 대한 효과나 독성을 모니터링하고 약물에 대한 적절한 환자교육을 실시하며, 시험중 발생하는 부작용을 보고하고 연구진과 관련 의료진에게 약물과 관련된 교육을 실시하는 등의 임상 업무는 IDS에 있어 매우

중요한 것이다.

세째, 임상약사는 신약의 임상연구에 참여할 뿐 아니라 약국내 연구활동의 주체로서도 활동한다. 약물에 대한 임상연구과정 중 대상환자의 반응과 부작용 및 독성발현등을 모니터링하는 외에도 시판되거나 연구중인 약물에 대하여 그 안전성과 배합금지, 사용조건, 약물의 생체내이용률 등의 약물동력학적 지표등에 관한 약제학적 연구를 실시하며 연구의 주체로서 또는 연구의 후원자로서 활동한다.

마지막으로 임상약사는 연구관리자 및 행정관리자로서 역할을 수행한다. 따라서 연구활동이 효과적으로 표준화된 방법에 따라 수행될 수 있도록 연구의 표준 운영과정을 확립하고 임상연구의 실시에 따른 IDS업무비용 및 외래, 입원환자의 투약비용과 관련된 재정적인 측면을 관리한다.

이상과 같은 신약 임상연구에서의 병원약사 업무의 개념을 이행함으로써 얻을 수 있는 장점으로 첫째, 병원 행정측면의 잇점으로 IDS와 관련하여 임상 시험 약의 취급, 관리 및 정보의 향상으로 부정요법의 노출이 감소되고 환자의 안전성이 증가될 것이며, 비용의 절감과 업무수행이 확실해 진다. 둘째, 간호부의 잇점으로서 약제부 내에서의 일괄적인 투약업무의 수행으로 업무의 효율이 향상되고 시험약에 대한 유용성있는 정보를 쉽게 얻을 수 있다.

셋째, 연구자의 잇점으로는 임상연구에 따르는 여러가지 행정업무를 IDS에 위임함으로써 임상연구에 보다 많은 시간을 할애할 수 있으며 제약업자로부터 연구 지원을 받는데 있어 IDS의 중계적 역할로 보다 손쉽게 처리할 수 있다.

넷째, 연구 후원자의 잇점으로는 임상연구 실시기관과의 중계적인 역할을 IDS가 수행함으로써 연구약물과 관련된 문제점을 적절히 파악하고 처리할 수 있으며 질적으로 향상된 연구결과를 얻게 된다. 마지막으로 임상약물 투여대상의 잇점으로 자신에게 사용되는 약물에 대한 적절한 정보를 얻게 되며 신약임상연구 참여에 따른 위험성을 최소화시킨다.

신약개발과정에 있어서 임상약학의 역할은 다양하고 중대한 책임을 요구하고 있기 때문에 자질을 갖춘 임상약사의 양성이 필요하며 임상약사의 활동 역시 광범위하면서 지속적으로 수행해야 할 것이다.