

## 초기임상시험 활성화 방안: 연구자 입장

유 경 상

서울대학교 의과대학

“초기임상시험(early phase clinical trials)”이란 신약개발 과정에서 신약후보물질에 대한 발견(discovery) 및 전임상개발(preclinical development) 단계 이후, 사람을 대상으로 하여 신약후보물질의 특성을 탐색(explore)하는 단계를 일컫는다. 이후 의약품이 최종적으로 시판 허가를 받기 위해서는 해당 환자를 대상으로 안전성 및 유효성에 관한 확증적(confirmatory) 임상시험을 하는 단계를 거치는데, 이 과정의 임상시험을 통칭하여 “후기임상시험(late phase clinical trials)”이라고 한다.

유효성 및 안전성에 관한 최종적인 결론을 내려야 하기 때문에 대개 명확한 가설에 대하여 “예/아니오” 식으로 직접적으로 답하도록 설계되는 후기임상시험과는 달리, 초기임상시험은 해당 물질에 대한 인체의 반응 특성을 탐색하고 배우는(learning) 단계이기 때문에, 전반적인 신약개발 전략에 있어서 각종 의사결정(decision making)을 할 수 있도록 탐색적(exploratory)이고 설명적(explanatory)으로 설계된다. 가장 대표적인 의사결정은 “go/no-go decision”, 즉 해당 물질을 계속 개발할 것인가, 아니면 개발을 중단할 것인가에 대한 결정으로서, 초기임상시험은 해당 임상시험 그 자체로서 결론을 내리는 것이 아니고 그 연구결과를 바탕으로 하여 해당 신약임상개발 프로젝트를 계속 진행할 것인지 여부를 결정하는 데에 중요한 역할이 있다.

근래 신약개발 임상시험의 개념은 I상, IIa상, IIb상, III상, ...과 같은 순차적인 개념이라기보다는, 앞서 언급한 learning (exploratory) trial과 confirming trial이 논리적인 흐름에 따라 맞물려 이어지면서 각 연구결과에 따라 유연하게 다음 전략을 설계하는 개념이라고 할 수 있다. 즉 단계에 따른 순차적 형식을 중요시하는 것이 아니고, 내용(선행 연구결과 및 과학적 근거)에 의거하여 각 단계를 창조해 나가는 과정으로 이해할 수 있다.

초기임상시험이 보다 과학적이고 심층적으로 수행될수록 신약개발 임상시험의 지속/중단에 관한 결정이 일찍 내려질 수 있으므로, 전체적으로 개발 자원 및 비용을 절감하는 효과를 가져오면서, 또한 후기 임상시험 단계에서의 성공률을 높이고 이에 등재된 환자에 대한 리스크를 감소시키는 효과를 가져온다.

이러한 측면에서 초기임상시험은 창의성, 유연성이 중요하며, 그 바탕에는 당연히 과학적, 합리적인 근거가 있어야 하므로 여기에 많은 노력을 기울여야 한다. 이와 관련, 미국 FDA에서는 2004년에 Critical Path Report를 발간한 바 있으며, 2006년에 이에 관한 Critical Path Opportunities List를 제시한 바 있다. 이 중 초기임상시험에 중요한 항목으로는 biomarkers and surrogate endpoints, genomic biomarkers, imaging biomarkers, modeling and simulation 등이 있으며, 또한 “phase 0 clinical

trials”라고도 불리는 exploratory IND (microdosing, 혹은 screening IND 등을 포함) 개념도 중요할 것이다. Exploratory IND가 중요한 이유는, 전통적인 IND를 위한 비임상(nonclinical)시험 및 물질 합성에 있어서 많은 자원, 실험동물 및 시간이 소요되는데, 이에 비하여 이러한 신약후보물질 중 NDA까지 도달하는 경우는 10%에도 미치지 못하기 때문이다. 따라서 약리적인 작용이 거의 없는 낮은 용량으로 자원자에 제한적인 노출(exposure)을 하는 경우, 임상시험을 수행하기 위하여 요구되는 비임상시험 자료의 양을 줄임으로서 개발자원의 부담을 경감하고 효율성을 높이는 것이 기본적인 취지이다.

국내 제약기업의 경우 글로벌 개발 측면에서는 초기임상시험 이후 licensing out 하는 경우가 많을 것으로 예상되는데, 이러한 경우 의사결정뿐만 아니라 해당 물질의 부가가치를 직접적으로 예측/평가할 수 있는 수단이 된다는 측면에서 초기임상시험의 수행이 더욱 중요해질 것이다. 또한 최근 들어 다국적 제약기업들이 신약후보물질의 초기임상시험 중 일부를 한국에서 수행하고자 준비하고 있으며 곧 시작할 것으로 예상되는데, 이러한 프로젝트의 적극적인 유치를 통하여 국내 연구진의 수준 및 경험을 글로벌 수준으로 끌어올리는 것도 매우 중요하다.

이러한 초기임상시험의 수행 활성화에 있어서 요구되는 사항은 몇 가지 측면에서 나누어 생각해 볼 수 있다.

우선 연구자 측면에서는 임상시험기술개발이 중요할 것이며, 가장 대표적인 것이 biomarkers를 이용한 임상약물평가 관련기술, 예를 들어 genomics, imaging, biomarker validation, 약동학-약력학 modeling and simulation 등이 있다. 이를 위하여 국가적인 차원의 연구비 지원이 필요할 것이며, 현재 수행 중인 지역임상시험센터 과제 및 약물유전체연구사업단이 이러한 출발이라고 할 수 있다. 또한 무엇보다도 이러한 초기임상시험을 과학적으로 수행할 인력을 양성하는 것이 가장 중요하다는 차원에서 임상시험 전문인력 양성 프로그램이 정책적, 장기적인 관점에서 수행되는 것이 바람직하다. 이와 관련한 외형적인 요소는 각 병원의 임상약리학과 및 임상시험센터 설립 등이 있을 것이며, 또한 임상약리 전문의 제도 신설을 통하여 현재 각 기관별로 특성화되어 있는 임상약리학 수련을 어느 정도 표준화, 통합화하는 것이 필요하다.

제약기업 측면에서는 최대내약용량(MTD, maximum tolerated dose)을 탐색하는 전통적인 “1상” 개념 대신에, 초기임상시험의 과학적 수행을 위한 창의적인 요소를 보다 적극적으로 유연하게 받아들일 필요가 있으며, 이를 위하여 내부에 임상약리 전문가를 두어 직접적으로 도움을 받을 수 있도록 하는 것이 바람직하다.

Regulation은 여러 가지 유연한 연구설계가 가능하도록 해 주어야 하는데, 이를 위하여 근본적 측면에서는 제시된 연구설계를 과학적으로 검토(review)하고 연구자 및 스폰서와 심도 있게 논의할 수 있는 전문인력의 지속적인 양성이 중요하다. 또한 exploratory IND의 개념 관련하여 전임상(preclinical) 시험 및 CMC (Chemistry, Manufacturing, and Controls) 요구사항을 줄인다든지, microdosing 관련하여 방사능동위원소 표지약물의 사용에 관하여 적극적으로 guidance를 제시한다든지 하는, 보다 전향적인 정책이 요구된다. 특히 다국적 제약기업의 초기임상시험 유치를 적극적으로 하기 위해서는 IND에 필요한 비임상자료 요구수준을 국제적인 조화에 맞추며, 경우에 따라 (근거

가 있다면) 규정을 다르게 적용할 수 있는 유연성이 필요하고, 효율성 제고 측면에서 대만처럼 영문자료를 그대로 검토하는 (즉 번역이 필요 없는) 제도를 운영한다든지, 캐나다의 경우처럼 일부 연구(건강자원자 대상 또는 생물학적동등성시험 등)에 대해서는 7-day review timeline을 적용한다든지, 호주의 경우처럼 CTN (Clinical Trials Notification) 제도를 고려할 필요가 있다. 다른 예로 대만의 경우에는 미국 FDA의 IND를 이미 받은 경우에는 CTN처럼 허가해 주고 있다.

신약후보물질을 발견 단계에서 개발(development) 단계로 원활하게 이행(transition)시키기 위해서는 다양한 분야에 대한 통합적인 평가가 필요하다. 이를 위하여 약리학자, 독성학자, 제제학자, 임상약리학자, 임상가, regulatory 전문가 등의 통합된 노력이 필요할 것이다.

◆ Kyung-Sang Yu, M.D., Ph.D., M.B.A. ◆

- 소속 및 직위: 서울대학교 의과대학 및 서울대학교병원 임상시험센터  
임상약리학 조교수
- 주 소: 서울시 종로구 연건동 28 서울대학교병원 임상시험센터
- 전 화: 02-2072-1920, 011-9983-1383
- E-mail: ksyu@snu.ac.kr

- 학 력:
  - 1996. 2 서울대학교 의과대학 졸업 (학사)
  - 2000. 2 서울대학교 의과대학 대학원 박사 (임상약리학 전공)
  - 2003. 8 연세대학교 경영대학원 경영학 석사 (MBA)

- 경 력:
  - 1996. 3~1997. 2 서울대학교병원 인턴
  - 1997. 3~2001. 2 서울대학교 의과대학 약리학교실 조교
  - 2001. 4~2004. 4 국군서울지구병원 연구실장
  - 2004. 5~2005. 9 서울대학교병원 임상약리실 전임강사
  - 2005. 9~현재 서울의대 및 서울대병원 임상시험센터 조교수

- 면 허: 의사, 대한민국

• 학회활동:

- Korean Society for Clinical Pharmacology & Therapeutics (대한임상약리학회)
- Korean Society of Pharmacology (대한약리학회)
- American Society for Clinical Pharmacology & Therapeutics (미국 임상약리학회)

• 최근 연구 실적

- Lim KS, Kwon JS, Jang IJ, Jeong JM, Lee JS, Kim HW, Kang WJ, Kim JR, Cho JY, Kim E, Yoo SY, Shin SG, Yu KS. Modeling of brain D2 receptor occupancy - plasma concentration relationships with a novel antipsychotic, YKP1358, using serial PET scans in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2007 Feb;81(2):252-58.
- Lim HS, Cho JY, Oh DS, Chung JY, Hong KS, Bae KS, Yu KS, Lee KH, Jang IJ, Shin SG. Angiotensin II type 1 receptor 1166A/C polymorphism in association with blood pressure response to exogenous angiotensin II. *Eur J Clin Pharmacol* 2007 Jan;63(1):17-26.
- Kim E, Yu KS, Cho JY, Shin YW, Yoo SY, Kim YY, Jang IJ, Shin SG, Kwon JS. Effects of DRD2 and CYP2D6 genotypes on delta EEG power response to aripiprazole in healthy male volunteers: a preliminary study. *Hum Psychopharmacol* 2006 Dec;21(8):519-28.
- Chung JY, Cho JY, Yu KS, Kim JR, Jung HR, Lim KS, Jang IJ, Shin SG. Effect of the UGT2B15 genotype on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and drug interactions of

- intravenous lorazepam in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 2005 Jun;77(6):486-94.
- Chung JY, Cho JY, Yu KS, Kim JR, Oh DS, Jung HR, Lim KS, Moon KH, Shin SG, Jang IJ. Effect of OATP1B1 (SLCO1B1) variant alleles on the pharmacokinetics of pitavastatin in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 2005 Oct;78(4):342-50.
- Yu KS, Cho JY, Jang IJ, Hong KS, Chung JY, Kim JR, Lim HS, Oh DS, Yi SY, Liu KH, Shin JG, Shin SG. Effect of the CYP3A5 Genotype on the Pharmacokinetics of Intravenous Midazolam During Inhibited and Induced Metabolic States. *Clin Pharmacol Ther.* 2004 Aug;76(2):104-12.
- Yu KS, Bae KS, Shon JH, Cho JY, Yi SY, Chung JY, Lim HS, Jang IJ, Shin SG, Song KS, Moon BS. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of a novel proton pump inhibitor, YH1885, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2004 Jan;44(1):73-82.
- 문성용, 오국환, 오운용, 안규리, 주권욱, 김연수, 한진석, 이정상, 김정렬, 유경상, 장인진, 신상구. 지속적 정정맥 혈액투석여과법시행시 Amikacin 제거에 관한 약동학적 연구. 대한신장학회지 2006;25(4):595-601
- 전지영, 김정렬, 정재용, 오달석, 임형석, 김명훈, 조주연, 유경상, 장인진, 신상구. 퀴놀론계 항생제 gatifloxacin 200mg 1정과 100mg 2정 간의 생체이용률 비교시험. 임상약리학회지 2006;13(2):167-173
- 조주연, 임형석, 서유신, 정재용, 홍경섭, 이소영, 유경상, 장인진, 신상구. 한국인에서 CYP2C8 유전형에 따른 Rosiglitazone 약동학 연구. 임상약리학회지 2005;13(2):142-156
- 정재용, 조주연, 유경상, 김정렬, 임경수, 정혜령, 신상구, 장인진. UGT2B7 유전형이 발프로익산(Valproate)의 약동학에 미치는 영향. 임상약리학회지 2004;12(2):182-189
- 오달석, 유경상, 조주연, 이소영, 임형석, 정재용, 김정렬, 정혜령, 김호철, 신상구, 장인진. 건강한 자원자에서 한약 반복투여 전후의 cytochrome P450 대사능 변화 평가를 통한 한약과 양약의 상호작용 연구. 임상약리학회지 2004; 12(1):27-38
- 이소영, 장인진, 배균섭, 조주연, 유경상, 임형석, 정재용, 홍경섭, 방영주, 신상구. 새로운 항암제 CKD-602의 골수독성에 대한 약동/약력학적 모델 연구. 임상약리학회지 2004; 12(1):16-26