

醫藥品 · 新藥

金重協
 〈韓國科學技術院化學部 · 藥博〉

불과 100년 사이 인간의 平均壽命은 40세에서 70세로 두 배 가까이 연장되었다. 무엇이 이것을 가능하게 하였을까? 生活環境의 改善을 그 이유로 들 수도 있겠다. 食料품을 위시한 生産手段의 발달로 쾌적한 生活條件과 충분한 營養攝取가 가능해졌기 때문이다. 또는 높아진 위생관념을 들 수도 있겠다. 어떤 학자는 人間壽命延長의 一等功臣은 비누였다고 서슴없이 주장한다. 충분히 일리 있는 주장이다. 數量化할 수는 없겠지만 疾病豫防에 크게 공헌하고 있을 것은 틀림없다. 그러나 가장 큰 공헌은 醫療術의 발달 특히 現代醫藥品の 출현 때문이라 아니할 수 없을 것 같다. DDT, 抗生劑, 化學療法劑, Vaccine 등의 출현 이후 그동안 대량으로 人命을 앗아갔던 各種細菌性 또는 바이러스性 傳染病을 몰아낼 수 있었던 것이다. 痲醉劑, 인슐린, 抗말라리아劑, 驅蟲劑, 비타민劑, 痲風劑, 血液 및 體液用藥 그리고 消毒藥 등도 직접 간접으로 큰 공헌을 하였음이 틀림없다. 그밖에 수면제, 진통제, 해열제, 위궤양치료제 등은 또 얼마나 많은 사람을 고통과 위험에서 구제하고 있는가, 이제 남은 숙제인 循環系疾病, 癌, 일부 바이러스性 疾病, 精神疾病 그리고 各種基質性疾患에서도 상당한 진전을 보이고 있다. 이제 인류는 不意의 사고만 면할 수 있으면 壽命 질팔심은 누구나 누릴 날이 올 것이다. 우리는 醫藥品이 우리에게 衣·食·住 다음으로 소중한다는 것을 인식하고 있다. 이제 눈을 돌려 경제적인 측면에서 醫藥品產

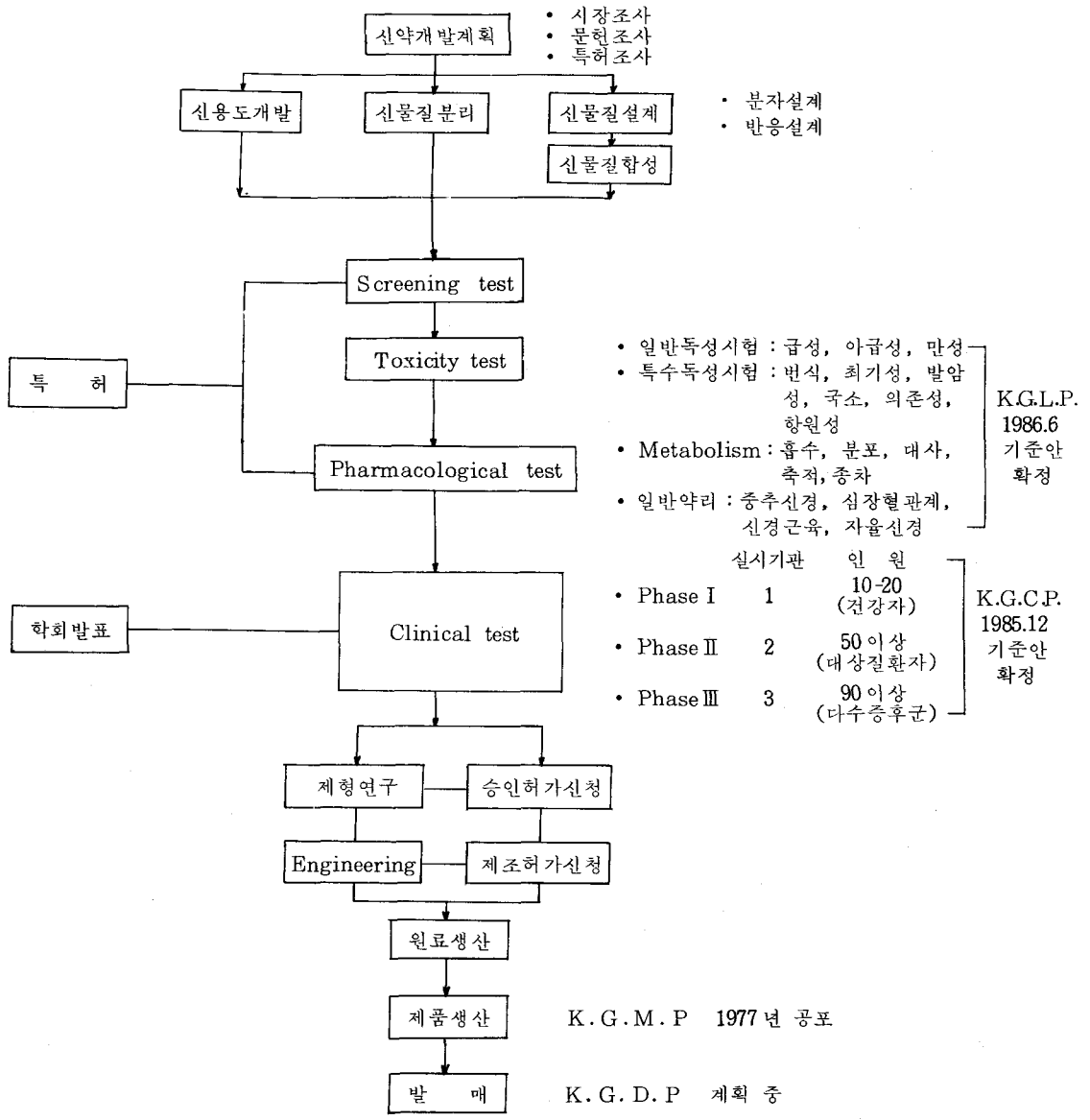
業은 얼마나 소중한가 알아보자. 내년 7월이면 우리나라에도 物質特許制度가 도입된다. 가장 큰 타격은 醫藥品產業이 받게 되어 있다. 特許에 들어 있는 原料는 그 製法이 어떻든간에 特許權者의 許可없이 國產化할 수 없을 뿐만 아니라 物質特許를 認定않는 第3國으로부터 수입할 수도 없다. 부르는 價格, 要求하는 條件대로 사오는 수밖에 없다. 이 時點에서 우리는 醫藥品產業을 國外에 의존시키느냐 아니면 國內에서도 國력에 相應한 新藥開發에 본격적으로 착수하느냐 하는 兩者擇一을 생각하지 않을 수 없게 된 것이다. 물론 쉬운 문제가 아니다. 부정적인 要素로서 國內 新藥開發經驗의 全無, 支援施設의 부족, 막대한 研究開發費와 긴 研究期間, 國際市場開拓의 어려움을 지적할 수 있다. 我田引水格 해석이기는 하지만 他分野에 비해 비교적 풍부한 高級人力의 확보, 저렴한 研究開發費를 긍정적 要素로 꼽을 수도 있을 것이다. 日本은 1964년부터 본격적인 新藥開發에 착수해서 착실히 新藥開發經驗을 쌓은 뒤에도 마지못해 1977년 物質特許制度를 도입한 바 있다. 이에 비하여 우리나라는 중요 新藥開發支援施設이 채 가동되기도 전에 그것도 소급적용되는 제도를 도입하게 된 것이다. 新藥開發與件이 좋을래야 좋을 수가 없는 것이다. 문제는 이러한 나쁜 與件에도 불구하고 新藥開發을 통해 醫藥品產業을 育成發展시켜 나가지 않을 수 없다는데 있다. 세계 70餘個國이 이미 物質特許制度를 採擇하고

있기는 하지만 新藥開發國 10餘個國을 제외하면 대부분 人口小國 또는 技術小國이어서 어차피 新藥을 개발할 수 있는 經濟單位에 못미치는 국가들이다. 우리나라는 人口로 보나 經濟力로 보나 쉽게 포기할 수 없는 입장에 있다. 1984년 전세계 醫藥品市場은 871억불이었다. 韓國市場은 약 15억불로서 세계 13위 消費國으로 되어 있다. 서기 2000년에는 世界市場을 2,700억불로 예상하고 있는데 이는 예상되는 全精密化學製品市場 6,000억불의 거의 절반에 육박하는 것이다. 이러한 예상은 꾸준한 人口增加, 低開發國의 經濟的成長, 醫藥品의 高價化 등을 감안해 매년 6.6%의 市場增加에 기초한 것이다. 이때쯤 韓國市場은 얼마나 될까? 世界平均 以上の 빠른 經濟成長, 物質特許導入에 따른 醫藥品價의 상승 등을 고려하면 최소한 70억불 이상은 되지 않을까? 醫藥品은 他精密化學製品에 비해 life cycle이 짧다. 활발한 R&D 영향도 있겠으나 新藥에 대한 價格統制가 힘들기 때문이다. 조그마한 藥效차에도 價格은 數倍 이상 차이가 난다. 특히 抗生劑市場에서 두드러진다. Kg 당 수십불내지 수백불 하던 것들이 부작용과 抗茵 spectrum이 개선되어 수천불 내지 수만불로 뛰어 오른 것들이 적지 않다. 이러한 高價品이 쉽게 流通될 수 있는 것은 高價品의 취급이 높은 마진을 줄 수 있으며 消費者 또한 高價品에 대하여 비교적 너그럽기 때문이다. 醫藥品의 價格策定은 원래 生産原價와 관련이 없다. 주로 他社의 競爭品을 고려하여 상대적인 가격이 형성되는 것이다. 따라서 획기적인 新藥이 돌출하여 市場版圖를 뒤바꿀 소지는 언제나 있는 것이다. 가령 획기적인 抗癌劑가 개발되어 웬만한 癌은 完治시킬 수 있는 대단한 高價의 新藥이 市販되기 시작하였다고 하자. 어느 나라에 있어서나 가장 개방적인 貿易商品은 醫藥品이다. 생명을 다루기 때문에 인도적인 견지에서 수입을 막을 도리가 없는 것이다. 이 新藥은 곧 세계시장에 팔려 新藥 하나로 世界經濟版圖가 뒤바뀔 수도 있는 것이다.

그러면 國內에서 新藥을 개발하지 않으면 안 될 이유는 어디에 있을까? 첫째로 新藥開發

은 그 나라의 關聯基礎學問의 발전에 크게 기여할 수 있다는 것이다. 우리는 흔히 영화를 綜合예술이라고 부른다. 新藥開發이 꼭 이와 같다. 나중 新藥開發 process에 대해 자세히 설명하겠지만 적어도 化學, 醫學, 藥學, 動物學, 植物學, 微生物學, Computer學, 統計學 등 自然科學의 많은 분야가 新藥開發에 필요하다. 이들 분야의 專攻者들에게 창조적인 일자리를 마련하여 줌으로써 이들 분야는 발전될 수 있는 것이다. 한 나라에 있어서 연구의 필요성은 軍隊의 그것과 매우 흡사하다고 생각한다. 엄청난 豫算을 들여가며 수십만 軍隊를 유지한다. 아무것도 생산하는 것이 없이 그저 소비만 하는 것같이 보인다. 평시에는 生産活動에 돌리고 유사시에만 소집하면 얼마나 좋을까? 연구도 마찬가지다. 필요할 때 대학을 세우고 학생을 뽑아 교육시키면 얼마나 효율적일까? 이것이 불가능한 것이 軍隊와 研究라고 생각한다. 경제적 타당성을 초월하여 그 存在價値가 인정된다 하겠다. 둘째로 우리가 선진국에 進入하기 위해서는 新藥開發에 착수치 않을 수 없다. 醫藥品産業은 대표적인 頭腦産業, 高附加價値産業이다. 자유진 영국가 중 매년 新藥을 내놓고 있는 국가는 미국, 서독, 스위스, 영국, 프랑스, 일본, 이탈리아뿐이다. 간혹 벨기에, 스웨덴, 스페인, 네덜란드, 오스트리아, 덴마크에서 내놓고 있기는 하다. 최근 수년간 일본은 계속해서 매년 10여개의 新藥을 내놓아 세계선두를 달리고 있다. 그러나 금액면에서는 輸出額의 4배에 가까운 輸入額을 기록하고 있는 곳이 또한 일본이다. 醫藥品産業에 관한 한 20년의 짧은 歷史로는 일본으로서도 별수가 없는 것 같다. 醫藥品産業의 어려움을 나타내는 좋은 예가 된다 하겠다. 그러나 先進國에의 進入을 위해서는 醫藥品産業과 같은 高附加價値産業의 관문을 거치지 않을 수 없다. 그렇지 않고는 資源이 없는 우리나라로서 GNP 1만弗代를 指向할 길이 없는 것이다. 세계로 醫藥品 및 關聯産業의 國外隸屬化를 最小化하기 위해 國內新藥開發이 필요하다. 1985년도 國內 醫藥品 輸出入 統計를 보면 輸出 1억불에 輸入 2억불로 되어 있다. 불과 1억불

신약개발 Process



의 輸入超過에 지나지 않는다.

우리나라 經濟規模에 비하면 보잘것 없는 額數이다. 쉽게 物質特許制度를 내준 이유 중의 하나일 것이다.

그러나 여기에 함정이 있을 수 있다. 國內에는 1964년 이래 40餘個에 달하는 外國合作業體

가 설립되어 있다. 1985년부터는 外國資本導入의 완전 자유화가 실시되었다. 그러나 현재로선 母會社合作會社는 많지 않고 대부분 合作子會社를 설립하고 있다. 母會社는 獨立的으로 유지하고 있는 것이다. 物質特許制度가 도입되면 樣相은 달라질 것이다. 母會社마저도 合作을 強

要당할 것이 예상된다. 앞에서 지적한 바와 같이 부르는 價格, 要求하는 條件대로 응할 수밖에 없다. 外國新藥開發會社들은 國內製藥會社와는 규모가 다르다. 대부분 農藥, 染料 등 他精密化學製品를 함께 취급하고 있으며 先進國間에 合作運營하고 있다. 이들이 國內母製藥會社들을 합병하는 날이면 輸入超過分 1억불이 문제가 되는 것이 아니다. 서기 2000년에 예상되는 매년 70억불의 國內市場 全體가 문제가 되는 것이다. 문제는 여기에 그치지 않는다. 合併會社를 據占으로 國內他精密化學產業 예를 들면 染料, 有機고무藥品, 可塑劑, 塗料, 接着劑, 界面活性劑, 觸媒, 農藥, 化粧品, 香料產業을 잠식할 수 있다는 것이다. 이러한 피해를 最小化하려면 적어도 國內上位圈 製藥會社들만이라도 新藥開發에 착수하여야 하고 또한 계속할 수 있도록 企業의 獨立性을 유지하여야 할 것이다. 안타까운 것은 國家的인 不利益과 企業의 그것이 항상 일치하지는 않는다는 것이다. 隸屬化를 막을 수 있는 制度的 裝置가 절실히 요망된다.

앞에서 言及한 바와 같이 國內에는 現代的 의미의 新藥이 개발된 歷史가 없다. 모든 것이 새롭고 낯선 概念뿐이다. 앞의 表를 보면서 하나의 新藥이 市中에 나오기까지 어떠한 과정을 거치는지 알아보기로 하자.

新藥開發은 企業體 또는 研究所가 필요성을 느끼고 이를 달성하려는 의지를 가졌을 때 그 긴 여정을 시작하게 된다. 먼저 정확한 目標를 세우기 위해서는 市場調查를 통해서 疾病의 發生趨勢, 發病人口, 既存醫藥品과의 경쟁가능성 등 營業的인 측면을 파악하게 된다. 文獻調查에서는 관련된 基礎研究 또는 類似研究를 파악함으로써 重複研究를 피할 수 있다. 特許調查에서는 目標의 新規性 여부를 조사하게 된다. 이들 방대한 資料들을 처리하자면 컴퓨터情報處理system의 使用은 필수적이다. 新藥의 source로는 既存醫藥品의 새로운 용도가 발견되는 경우, 動物·礦物과 같은 天然物 또는 微生物中の 新物質을 分離하여 얻는 경우, 인위적으로 新物質을 設計하고 合成하는 경우로 나눌 수 있다. 新物質을 合成하는 경우 新藥에의 확률을 높이기 위

해 分子設計를 하게 된다. 이에는 단순히 기존의 약품에 다소 變形을 가하는 방법 (Me-Too Method) 으로부터 전혀 새로운 골격의 化合物을 合成하는 방법에 이르기까지 여러 단계가 있을 수 있다. 어느 경우든 電算處理에 의한 Shape analysis, Receptor fit, Bioisosterism 등 定量的인 構造-活性 相關關係(Quantitative Structure-Activity Relation)를 규명하려는 것이 최근의 研究趨勢이다. 電算處理에 의한 分子設計에는 축적된 자료, 特殊專門要員, 많은 施設費가 필요하다. 국내에서도 계획 중에 있으나 효율적으로 가동하기까지는 수년이 걸릴 것으로 보인다.

合成 또는 分離된 新物質은 다음 단계로 藥效檢索試驗(Screening test)을 받게 된다. 이 試驗에서는 藥理作用의 종류 및 強度를 판정받게 되는데 藥理作用의 종류에 따라 試驗方法이 다양하다. 藥理作用의 종류가 不分明한 化合物에 대해서는 藥物動態試驗(Random screening test)을 실시하고 分명한 化合物에 대해서는 직접 해당되는 有效濃度試驗(抗生劑의 경우 M.I.C test)을 실시한다. 흥미로운 것은 screening test에 대한 기준은 國家에서 따로 정하지 않고 있다. 따라서 開發會社에 따라 그 試驗方法이 다를 수 있다. 이 test가 끝난 단계에서 보통 特許出願을 하게 된다.

선택된 化合物에 대해서는 다음 단계로 毒性試驗(Toxicity test)에 들어가게 되는데 一般毒性和 特殊毒性試驗으로 나뉜다. 試驗에 적합한 시설, 환경, 管理, 試驗者의 資質 등 객觀적 試驗結果를 위해 중요한 사항들에 대해서는 國家마다 그 기준을 정해 놓고 있다. 우리나라는 1986년 6월 K.G.L.P (Korea Good Laboratory Practice)案을 確定한 바 있다. 毒性試驗을 前後해서 따로 藥理試驗을 수행하게 되는데 여기서는 實驗動物을 사용하여 screening test 및 Toxicity test를 보완하고 藥理作用機構와 投與方法을 결정한다.

여기까지 합적한 化合物에 대해서는 직접 人體에 投與하는 臨床試驗(Clinical test)을 실시하게 되는데 이 역시 國家마다 基準案이 마련

되어 있다. 우리나라는 1985년 12월 K.G.C.P (Korea Good Clinical Practice) 案이 確定된 바 있다. 이 案에 따르면 Phase I 試驗에서는 1개의 實施機關에서 건강한 者 10人 내지 20人에게 投與하여 人體에 대한 毒性을 檢査하게 되어 있다. Phase II 試驗에서는 2개의 機關에서 合計 50人 이상의 對象疾患患者에게 投與하여 人體에 대한 藥效를 확인하고 用法·用量을 정하게 되어 있다. Phase III 試驗에서는 3개의 機關에서 合計 90人 이상의 類似症候群患者에게 投與하게 되어 있다. 이 試驗에서는 Phase II 試驗에서 누락된 類似疾病에 대한 治療效果를 발견하고 類似疾患患者에 대한 영향을 검사한다. 여기에서도 무사히 합격한 化合物에 대해서는 承認許可, 이어서 製造許可를 받기 위한 作業에 들어가게 되며 한편 臨床試驗을 前後하여 安定性試驗 등을 실시하여 醫藥品으로서의 效能·保管·商品性 등을 높이기 위한 劑型研究가 필요하다. 또한 原料의 大量生産을 위한 工場化研究가 필요하다. 이렇게 하여 生産된 原料는 국가에서 정한 基準(K.G.M.P: Korea Good Manufacturing Practice)에 맞게 醫藥品으로 製劑化되는 것이다.

KGMP는 1977년 공포되어 이미 수십개의 제약회사들이 KGMP 시설을 갖춰 놓고 있다. 流通過程에서 발생할 수 있는 變質·誤用 등을 방지하기 위한 K.G.D.P (Korea Good Delivery Practice)는 관계당국에서 검토 중에 있는 것으로 알고 있다.

위의 新藥開發 process를 보아 알 수 있듯이 하나의 新藥이 시판될 때까지는 오랜 세월과 많은 開發費가 필요하다. 한 개의 新藥이 나오기 까지 9~18년 이 걸리는 것으로 알려져 있다. 開發費는 醫藥品의 종류에 따라 큰 차이가 있을 것으로 보이는데 획기적인 新藥의 경우 5,000만 불까지 이야기되고 있다. 일본의 경우 開發費는 700~2,000만 불로 발표되고 있는데 이렇게 저렴한 이유는 일본쪽의 新藥開發이 주로 改良에 치우친 때문인 것 같다. 우리나라의 경우 아직 費用을 이야기할 단계는 아니나 研究施設이 갖추어질 경우 일본보다 훨씬 싸질 가능성이 높다.

여기서 新藥개발에 대비한 國內의 狀況을 알아보기로 하자. 國內에서도 新藥開發研究는 일찍부터 있어 왔다. 筆者가 아는 한 20여년 전부터 大學의 研究室을 중심으로 시도되어 왔다. 단지 지금처럼 開發의 필요성이 절실한 시기도 아니었기 때문에 國家次元의 지원은 全無한 상태였고 製藥業界로부터의 관심도 얻지 못하였다. 國家出捐研究機關도 狀況은 마찬가지였다. 그동안 原料國產化研究에 가려 新藥研究는 뒷전으로 돌려졌으며 그나마 支援施設도 없었으므로 연구는 별 의미가 없었다. 수년 전부터 物質特許制度 導入壓力이 거세어짐에 따라 국내에도 韓國化學研究所內에 Screening Center를, 國立保健院에 Toxicity Center를 설립하기에 이르렀다. 이들 두 Center는 내년이면 부분적이기는 하지만 가동될 것으로 보인다. 또한 서둘러 保社部에서도 이미 언급한 KGLP 및 KGCP基準案을 확정짓고 현재 法公布를 준비중이다. 國家出捐研究機關인 韓國科學技術院과 韓國化學研究所內 醫藥研究팀들도 서둘러 종래의 原料國產化研究를 止揚하고 금년 6월부터는 新藥개발 연구에 주력하고 있다. 企業體 또한 自救策으로 16個 上位業體로 구성된 新藥開發研究組를 結成하고 1987년부터는 國家의 研究費支援를 받게 되어 있다. 大學도 1987년부터 科技處의 目的基礎研究에 參與케 함으로써 產·學·研의 研究體系는 일단 그 틀을 갖춘 셈이다. 세계 굴지의 製藥會社들이 研究員 3~4천명에 매년 3억 불 가까이 研究費를 投資하고 있음을 볼 때 우리의 研究體系가 갖추어졌다고는 하나 그 規模面에서는 큰 차이가 있다. 그러나 우리가 세계 醫藥品市場을 독점하자는 것이 아니고 우리의 國力에 相應하는 新藥開發을 하자는 것이므로 그동안 짧은 시간에 產·學·研의 協同研究體系를 갖추게 된 점은 높이 평가할 만하다.

내년 7월 도입을 놓고 特許廳과 商工部에서 는 개정특허법을 최종 손질하고 있는 것으로 안다. 強制實施權條項, 遡及實施條項, 特許請求範圍의 해석 등 우리측의 피해를 최대한 줄일 수 있는 여지는 아직도 남아 있다. 마지막까지 최선의 노력을 부탁하여 마지 않는다. ♣