

비임상시험과 약효검색*

李 鍾 郁

유한양행 중앙연구소

Pharmacological Screening in Preclinical Studies*

Jong Wook Lee

Yuhan Research Center

1. 신약연구개발과 비임상시험

국내의 제약관련기술은 1960년대까지 외국으로부터 의약품원료를 수입하여 제제화하는 제제기술 도입단계를 거쳐 1970년대 이후에는 의약품 원료를 자체합성하여 사용하는 단계로 발전하였다. 이 때까지 국내에서는 제법특허제도를 채택하고 있기 때문에 외국의 신약을 물질특허권자의 동의 등 어려움 없이도 이러한 방식으로 국내에 도입이 가능하였으나 1987년 7월부터는 물질특허제도를 실시할 예정이기 때문에 우리는 이제 발전적인 변화가 필연적으로 요청되고 있는 시점에 도달하였다고 보겠다. 날이 갈수록 제약기업들의 정보수집력과 제제, 합성 기술력의 격차가 현격히 감소하고 있으므로 이러한 기술력을 바탕으로 삼아 상대적 기술우위를 점하여 국내에서는 과당경쟁을 피하고 국제적 수준으로 제약기술 수준을 끌어 올리려면 이제까지의 모방에 의한 신제품개발기술 수준에서 한 차원 달리 하여 신약창조의 수준으로 올라서야 할 것이며 이를 위해서는 관련학계와 산업계의 밀접한 협조와 많은 노력이 뒷받침되어야 할 것이다.

신약개발과정은 이미 많은 소개되었으므로 모식도로 간단하게 나타내었다. 이 과정에는 실험동물을 사용하는 비임상시험은 약효검색(pharmacological screening)을 비롯하여, 중추신경계, 순환계, 자율신경계 등에 미치는 작용을 검토하는 일반 약리학적 연구, 흡수, 분포, 대사, 배설(ADME)에 관한 연구 및 독성연구 등이 있다.

2. 약효검색(Pharmacological Screening)

비임상시험단계에서 약효검색은 어떤 물질에 대한 약물로서의 유용성을 사람이 아닌 실험동물이나 시험관내 실험을 통하여 연구 검토하는 신약개발과정에서 가장 초기에 수행하여야 할 가장 중요한 단계중 하나이다. 약효검색을 위하여서는 우선 대상물질에 따라 적절한 실험계와 실험방법을 선정하여야 한다. 선정지침은 비교적 간단하고 정확하게 또한 경제적으로 시행할 수 있는 방법여부를 고려하여야 하며, 이때 유용한 model로서 정성적 및 정량적인 재현성, 특정 약효에 대한 선택성 및 사람에의 적용예측성이 좋은 방법을 택하게 된다.

시험계의 종류에 따라 약효검색법을 크게 *in vivo* 시험과 *in vitro* 시험으로 대별할 수 있다. 두 방법의 장단점을 비교하면, *in vivo* 시험은 host mediated activity나 therapeutic index 등을 도출해 낼 수 있는 장점이 있고 *in vitro* 시험은 감도가 좋고 다수의 검체를 신속하게 처리할 수 있는 점, 적은 검체소요량 및 이에 따른 유리한 경제성이 장점이며 단점은 서로 반대로 생각하면 될 것이다.

또 약효검색의 목적에 따라 general screening 과 specific screening으로 분류할 수 있는데 general screening은 일종의 blind test로서 시험물질의 category을 전혀 모르는 상태에서 어떠한 약효를 가지는지를 판단하는 것이다. 이 경우 전 동물(intact animal)이나 장관조직(organ

* 과학의 달 기념 심포지움「신약개발과 제 I 상 시험」(1987. 4. 24, 대한상공회의소)에서 발표된 내용의 일부임.

preparations) 등의 시험계를 이용하여 중추신경계, 자율신경계 또는 말초에 대한 작용유무를 관찰하여 어떠한 category의 약효를 갖는지 평가한다. 이미 작용점이 예측되는 물질이나 general screening을 통하여 작용점을 찾아낸 물질에 대해

여서는 specific screening을 실시하게 된다. specific screening이란 특정한 약효에 대하여 작용유무 및 그 강도를 판단하는 실험이며 이에 대한 model들이 많이 보고되어 있으므로 대표적인 예를 소개하기로 한다.

신약개발흐름표

		합성분리 표준화	약효검색	화학적 검토	전임상시험 1단계시작	전임상 2단계시작	임상시험 1단계	임상시험 2단계	임상시험 3단계	신약 등록
연구 기획	←---→ 연구기획 구조결정 특허 목표설정 시장성 특허조사 구조선정	구조결정 특허 문헌조사 목표설정								
화학 천연물	합성 ←---→ 수출			품질관리 방법개요 ←---→						
약제학					←-----→ 안정성검토 (개요) 품질관리 방법확립 제형검토 포장관계 임상시험용 제제생산 함량분석 임상시험용 제제의 안정성검토 함량분석 제제개발 완료 생산방법 확립 품질관리 표준서확립					
약리 특성	1차검색 ←---→				←-----→ 세부약리 작용 아급성 독성시험 최기형시험 흡수·배설 시험 세부약리 작용 아급성 독성시험 최기형시험 흡수·배설 시험 기타약리 작용 아급성 독성시험 최기형시험 흡수·대사 배설 기타약리 작용 만성독성 시험시작 발암성 (돌연변이성) 시험 약리시험 완료 ⇒완료 ⇒완료					
(임상)							흡수·분포 대사·배설	소규모 환자대상 약효대상	대규모 환자대상 약효대상	부작용검토