

임상시험과 약물역학

박 병 주
서울의대 예방의학교실

1. 신약개발과정에서의 임상시험

1937년 sulfanilamide에 의한 신부전증으로 100명 이상의 사망자가 발생한 약화사건과 1950년대에 chloramphenicol에 의한 재생불량성 빈혈환자의 발생으로 약물의 안전성에 대한 관심이 고조되어 FDA에서는 1960년에 약물 부작용을 신고 받는 제도를 도입하게 되었다. 특히 1961년 유럽에서 thalidomide를 임신초기에 입덧약으로 복용 하였던 임신부에서 사지결손을 가진 선천성 기형아가 태어나는 대규모의 약화사건이 발생한 이후 미국에서는 1962년에 Kefauver-Harris Amendment를 통과시킴으로써, 새로 개발된 약물의 FDA의 승인을 받기위하여는 반드시 그약물의 안전성과 유효성을 확인하기 위한 IND(Investigational New Drug)과정과 NDA(New Drug Application)과정을 거치도록 제도를 강화하게 되었다.

새로 개발된 약물의 약리작용과 독성여부를 동물실험을 통하여 파악하는 IND과정을 거친다음, 인체를 대상으로 하여 약물의 안전성과 유효성을 평가하는 NDA과정에 들어가게 되는데, 이 과정에서 제1상으로부터 제3장까지의 임상시험을 시행한다. 제1상 임상시험에서는 전임상 동물실험으로부터 얻어진 정보를 근거로 소수(20-80명)의 건강한 자원자들을 대상으로 연구대상 약물을 투여하여 해당 약물의 생체이용률, 인체에서의 약리작용, 부작용 및 안전하게 투여할 수 있는 약물용량을 결정한다. 제2상 임상시험에서는 대략 100-200명 정도의 환자를 대상으로 약물의 안전성과 유효성을 파악하고 치료효과를 나타낼 수 있는 적정 용량을 파악한다. 그러나, 연구대상 환자수의 제한과 특히 대조군의 결여로 인하여 유효성의 타당한 평가는 어렵다. 제3상 임상시험에서는 적응대상 질환을 앓고 있는 환자군을 대상으로 하여 신약과 비교대조약을 무작위배정하고, 투약 및 결과판정과정을 눈가림법으로 시행함으로써 객관적이고 타당한 유효성의 판정이 가능해 진다. 대상 환자수는 대개 500-3,000명 수준으로 이루어 지고 있으나, 구체적인 연구대상 환자수는 연구목적에 따라 통계학적으로 결정되어야 한다.

2. 신약에 대한 시판전후 연구의 비교.

시판전 연구인 세 단계의 임상시험은 비록 엄격한 기준에 의한 환자선정과 환자의 치료군과 비교대조군에 대한 무작위배정으로 연구결과를 왜곡시킬 수 있는 교란변수를 효과적으로 통제하고 연구수행과정을 환자뿐 아니라 의사에게도 비밀을 유지하므로써 연구결과의 타당성이 매우 높은 것으로 인정받게 되지만, 사전에 엄격히 규정된 특성을 가진 환자만을 대상으로 하여 단일한 적응증에 관한 치료효과를 판정하므로써 연구결과를 일반화하기 어렵고, 제한된 숫자의 환자를 대상으로 비교적 짧은 기간동안 관찰하기 때문에 해당약물의 다른 유용한 효과 및 부작용을 완전히 파악하기는 거의 불가능하다.

시판이 시작되면 임상시험의 대상에 포함되지 않았던 연령군인 유소아, 노인인구 및 임신부 등이 복용하여 사전에 예기치 못했던 부작용을 나타내는 경우가 있고 또한 흔하지 않는 부작용이나, 장기간의 복용으로 발생하는 부작용인 경대규모 인구집단을 대상으로 장기간에 걸쳐 관찰하여야 파악이 가능해진다. 따라서 최근 10여년동안 미국과 유럽 각국에서는 신약의 시판후에 약물의 사용 양상을 관찰하고 약물과 건강간의 관련성을 역학적 연구방법으로 규명하고자 하는 약물역학연구(제4상 임상시험, postmarketing Drug Surveillance)가 활발히 수행되고 있다.

3. 약물역학연구를 수행하는 이유

신약을 승인하는 과정을 단축시키기 위하여 FDA에서는 제4상 임상시험연구를 수행하여 결과를 제출하는 것을 조건으로 시판을 허가하는 방향으로 정책을 전환시키고 있는데, 실제 1970년대 이후에 FDA로 부터 승인받은 약물의 1/3에서 제4상 임상시험을 실시하도록 요구 받았다. 또한 미국에서 개발한 약물을 다른 나라에서 시판하도록 허가받기 위하여도 약물역학연구의 결과가 필요하게 된다. 임상의학적인 측면에서는 약물의 특성과 적응 대상이 되는 질환의 특성에 따라 부작용의 발생에 관한 가설을 설정하기 위한 약물역학연구의 수행여부가 결정되고, 또한 cimetidine의 경우처럼 약물의 구조로부터 설정된 가설이나, piroxicam, zomepirac sodium의 경우처럼 자발적 부작용신고 자료로부터 유발된 가설을 검증하기 위하여 연구가 필요해 지기도 한다. 또한 prazocin의 경우처럼 부작용의 발생수준을 파악하기 위하여 연구를 수행하기도 하다.

신약을 개발한 제약회사에서는 시판후에 발생할수 있는 부작용으로 의한 법정소송에 대비한 근거자료를 마련할 목적으로 약물역학자들을 고용하여 자체적으로 약물역학연구를 수행하고 있다. 또한 약물역학연구를 수행하므로써 그 약물에 관한 새로운 정보를 얻게되어 시판전 임상시험과정에서 파악하지 못하였던 새로운 적응증과 노인층등 연구대상이 아니었던 인구집단에서의 부작용 및 치료효과 등을 파악하게 되어 보다 광범위한 질환을 적응대상으로 삼게 되는 수확이 있을 뿐 아니라 연구를 수행하는 동안 연구에 참여하였던 의사 및 일반인들에게 신약에 대한 인식을 높히는 광고효과를 가짐으로써 시판을 촉진시키는 부수적인 효과도 기대할 수 있다.

4. 사 례 : Isotretinoin(Accutane)

자발적인 부작용 신고망(Spontaneous Reporting System)을 통하여 제약회사와 FDA 및 CDC에 접수된 새로이 시판된 약물의 부작용에 관한 인과적인 관련성 여부를 규명하고 이에 따른 합리적인 행정조치를 취하기 위하여 기울인 노력과 그 과정에 약물역학이 기여한 바를 사례를 통하여 소개하고자 한다. Hoffman-LaRosche사에서는 비타민 A와 유사한 구조물을 가진 13-*cis*-retinoic acid 인 isotretinoin(상품명 Accutane)을 중증의 낭포성 여드름 치료제로 개발하여 1982년에 FDA로부터 시판을 허가받았다. 1985년에 동 제약회사와 FDA 및 CDC에 30건이상의 임신과 관련한 부작용이 신고되면서 동 약물과 임신장애간에 인과적인 관련성이 있는지를 규명하기 위하여 1985년 NEJM이 주관한 코호트연구를 수행하였다. 그 결과 isotretinoin이 선천성 기형을 유발시킬 위험도가 높음을 관찰하여 약물의 라벨내용을 바꾸도록 조치하였다.

1988년에 FDA에서는 여러가지 행정조치를 강구하면서 보스턴대학에 약물역학연구를 의뢰하였다. 약물사용 양상을 파악한 결과, 동 약물의 처방빈도가 감소하고 치료대상 환자에서의 임신검사율이 증가한 것으로 파악되었다. 임신장애의 부작용 신고건수가 1986-87년이후 계속 감소함으로써 1991년에는 동약물의 라벨에 치료전 임신검사를 반드시 시행할 것을 명시하는 것으로 행정적 조치를 끝내게 되었다.

5. 약물역학연구의 기여

약물역학연구는 신약이 시판된 이후에 대규모의 일반인구집단을 장기간에 걸친 관찰로 이루어지기 때문에, 시판전 임상시험과정에서 밝혀진 부작용과 이로운 효과의

발현빈도를 보다 높은 정밀도를 가지고 정량화할 수 있고, 적응대상 질환이 아닌 다른 질병에 대한 치료효과와 동일 질병을 치료하는 다른 약물과의 상대적인 치료효과의 크기를 비교할 수 있게 된다. 신약에 관한 새로운 정보를 얻을 수 있는데, 시판전 임상시험과정에서 파악되지 못하였던 부작용이나 이로운 효과를 파악할 수 있게 되고, 희귀한 효과나 장기간의 복용으로 발생할 수 있는 효과도 파악할 수 있다. 약물 사용양상을 파악하고, 약물의 남용으로 인한 효과 및 해당약물을 사용함으로써 유발되는 경제적인 효과도 파악할 수 있게 된다. 약물역학 연구가 기여하는 바를 요약하면, 신약을 개발한 제약회사와 그 약을 진료에 사용하게 될 의료진은 새로 개발된 약물에 대한 약물역학연구의 수행으로 그약물의 안전성에 대한 보다 확실한 정보를 얻게 되므로써 국민에 대한 윤리적이고 법적인 의무를 다하게 되는 것이다.

6. 참고문헌

- Hartzema AG, Porta MS, Tilson HH. *Pharmacoepidemiology. An Introduction*. 2nd ed., Harvey Whitney Books Company, Cincinnati, 1991.
- Strom BL. *Pharmacoepidemiology*, Churchill Livingstone, New York, 1989.
- Spilker B. *Guide to Clinical Trials*. Raven Press, New York, 1991.
- The new drug approval process: a primer. In Mathieu M. *New drug development: a regulatory overview*. Parexel:Cambridge, MA, 1990.
- Weiss NS. *Clinical epidemiology: the study of the outcome of illness*. New York:Oxford University Press, 1986.