

Practical Aspects in Geriatric Evaluation in Drug Development

약물개발과정에서 노인 집단의 평가

장 인 진

서울의대 약리/임상약리

연령이 65세 이상으로 정의되는 노인 인구는 점차 증가하여 현재 전체 인구의 7~8%에서 2014년 14%를 상회할 것으로 예측된다. 이들 인구는 장기 기능, 항상성의 유지 능력의 감퇴 등으로 약동학/약력학 측면에서 젊은층과 차이를 보이고 또 각종 질환의 이환이 많고 만성화되어 처방 받는 약물의 종류가 많으며 그에 따른 약물-약물 및 약물-질환 상호작용이 더 흔히 나타난다. 이 외에도 사고력, 기억력의 저하와 수입의 감소 등으로 약물에 대한 순응도가 떨어져 있다. 따라서 전반적으로 이들 연령층은 약물의 부작용이 흔히 나타나 약물요법에 있어 특별한 고려가 필요하다.

이러한 맥락에서 미국의 경우 1984년 1) 65세 이상의 연령층에서 사용이 많은 약물 2) 생물학적 항상성에 영향을 주는 약물 3) 중추신경계 약물 4) 신장으로 주로 배설되는 약물 5) 초회통과가 큰 약물 6) 산화대사 과정을 거치는 약물 7) 활성형 대사물이 생성되는 약물에서는 젊은 층 뿐아니라 노인 층에서 제1상 약동학 연구와 약력학적 검토가 바람직하며 제2, 3상 임상시험에 노령의 환자를 포함할 것을 권장하였다. 이후 1993년 ICH 회의에서 노인 연령층을 대상으로 한 약물평가 Guideline이 제안되어 미국, 일본 등이 이와 거의 동일한 형태로 채택하였고 국내에서도 곧 유사한 Guideline이 발표될 것으로 안다. 이들 Guideline 등을 중심으로 노인을 대상으로 한 실질적인 고려사항을 살펴본다.

일반적으로 고령환자나 고령 지원자를 대상으로 반드시 평가되어야 할 약물은 치료 목표 질환의 유병상태나 유사한 약물 이용이 고령환자에 적용되지 않는 것으로 밝혀진 경우를 제외한 모든 새로운 약물이나 제형, 복합제형 및 기존 약물의 새로운 임상 적응증을 포함한다. 대상 피험자는 65세 이상으로 정의되나 가능한 75세 이상의 고령자를 포함토록 하고 나이의 상한을 정하지는 않으며 타 질환에 이환된 피험자를 불필요하게 배제하지 않도록 하여 질환-약물의 상호작용을 발견할 수 있게 한다.

고령자를 대상으로 한 연구는 주로 제3상(필요시 2상) 임상시험 단계에서 수행토록 하며 피험자 수는 100명 이상으로하여 젊은층과 통계적인 비교가 가능케 해야하나 유병율이 낮은 질환은 그 이하의 수로도 가능하다. 알츠하이머병과 같이 노령화에 의해 발병하는 질환은 오히려 노인층을 더 많이 포함토록 한다. 이 단계의 임상시험에서 나이와 관련된 부작용, 유효성, 용량-반응관계의 변화를 발견하게되면 더 자세한 연구가 필요하다.

고령화에 따른 가장 두드러진 변화는 약물 대사와 배설 기능의 저하에 따른 약동학적 변화이다. 약동학적 차이를 검토하기 위해서는 2가지의 접근법을 이용할 수 있다. 먼저 정

식 약동학 연구 형태로 정상 노인이나 치료 목표 질환이 이환된 노인 피험자를 대상으로 한다. 소수를 대상으로 항정상태에서 파이릿 연구를 시행하거나 통계적 분석이 가능한 더 많은 수의 피험자로 일회 용량 투여에 따른 약동학 연구를 시행 한다. 여기서 고령층이 차이를 보이는 경우 통계적 비교가 가능한 수의 피험자를 대상으로 반복 투여에 따른 항정상태의 약동학 연구로 확인된다.

두 번째의 접근법으로는 제 3상(혹은 제 2상) 임상시험의 충분한 수의 젊은층과 노인층 피험자를 대상으로 항정 상태에서 제한된 횟수(1-2회)로 채혈하여 최저농도(투약직전)나 투약후 특정 시간의 농도 자료로 약동학적 스크리닝을 시행하는 것이다. 여기서 큰 약동학적 차이를 보이거나 자료가 충분하지 못한 경우는 정식 약동학 연구를 시행한다. 이러한 스크리닝의 장점은 나이뿐 아니라 나이에 따른 체구심의 변화, 약물, 질환 등의 요인과 그 상호작용을 검토할 수 있다는 것이다.

약력학/용량-반응 연구는 아직 연구결과가 많지 않으므로 확일적으로 모든 약물에서 수행할 필요는 없다. 다만 수면제, 신경안정제, 정신병약물, 중추신경계 효과가 큰 약물(항히스타민제)이나 2/3상 시험에서 약동학적 차이로 설명되지 않는 유효성이나 부작용의 나이에 따른 차이를 보이는 약물에서 필요하다.

약물상호작용 연구의 중요성은 노인환자에 국한되지 않지만 병용 약물이 많은 노인에서 더욱 중요하며 치료지수가 낮은 약물의 경우나 병용요법의 가능성이 큰 약물의 경우 반드시 필요하다. 필요한 연구는 약물에 따라 다를 것이나 예로는 노인 환자에서 흔히 쓰이며 치료지수가 낮은 digoxin이나 항응고제와 상호작용이나, 간대사를 받는 약물의 경우 간대사 억제제인 cimetidine(비특이적), quinidine(CYP2D6), macrolide, ketoconazole(CYP3A4)과 상호작용 등이다.

이 외에도 고려되어야할 사항으로는 이들 고령연구에는 여성이 많아 이들 여성에 대한 고려가 필요하며 또 영양결핍 상태의 피험자가 많고 체중이 50kg 이하인 피험자는 상대적으로 용량이 많을 수 있다. 또 시험의 참가유도가 어려워 연구계획시 연구기간의 연장과 비용의 증가 등을 고려해야한다. 상대적으로 연구참여 유도가 용이한 수용기관의 노인들만 대상으로 하는 경우에는 일반적인 고령층 보다 인지능력이 떨어지고 다수의 질환에 이환되어 있음을 고려해야 한다. 노인 피험자는 일반적으로 약물복용의 순응도가 낮으며 특히 혼자 생활하는 노인 피험자의 경우 문제가 된다. 노인 피험자에서는 약물 관련 증상과 유사한 증상이 이미 이환된 질환의 증상으로 있을 수 있으므로 연구 참여 전 baseline 자료의 수집이 중요하다. 피험자가 기록해야한 일기형태의 case record form이나 동의서의 작성 시에도 읽기 쉽고 이해하기 쉽게 작성하는 등의 고령 피험자에 대해 특별한 고려가 필요하다.