

# 신약개발 동력원으로서의 약용식물 자원 산업화 및 활성화 방안

홍진태 교수 (충북대학교 약학대학)

## ◇ 신약 개발의 패러다임의 변화(천연물 신약개발 중요성 부각)

- 삶의 질 향상과 수명연장으로 인해 만성 또는 난치성 질환 증가함에 따라 건강관리에 관심 고조 특히 의약품의 안전성 등에 대한 관심이 고조됨
- 의약품의 요구는 치료형에서 예방형으로의 변화하고 있으며 안전성이 상대적으로 오랜 사용하여온 약용식물이 확보되어 있었다는 인식으로 전통의약의 역할 증대하고, 전세계 적으로 헬스케어의 형태로 선호되어 보완 또는 대체 요법으로 불리는 천연물의 사용이 급속도로 증가됨
- 기존 합성 신약 개발이 생산성 저하로 한계에 도달하고 대안으로 천연물에 대한 관심이 증가됨에 따라 국제적으로 만성질환 치료 및 예방 중심의 치료목적으로 천연물에 대한 관심도 증가하여 천연물 유래 신약 및 천연물의약품 개발이 새로운 트렌드를 형성함
- 천연물을 이용한 대형신약들이 개발되어 고부가가치 창출하고 있으며 천연물 의약품시장 규모의 규모가 2002년에 2,300억\$, 2006년에 3,700억\$ (추정)에 도달함 (표1).
- 천연물 신약은 연구기간과 연구개발비가 합성신약에 비해 0.5 내지 20분의 1 수준이며 개발기간도 3-4년 정도 앞당길 수 있는 장점이 있음(표2).

<표 1. 의약품 및 천연물 의약품 시장규모>

Global Market		Domestic Market	
구분	매출 규모	구분	매출 규모
Total Pharmaceutical	US \$712 billion	전체 의약품	14조 897억원
Natural Product related	US\$ 44 billion (2003 : US \$28.5 billion)	천연물 의약품	4,000억원 (한약제제 1,900억 포함) (2003년 : 3,500 억원)
Nutraceutical	US \$ 83 billion	건강/기능성식품	10조원

Source:

1. IMS Health Total Market Estimates and Global Pharma Forecasts (includes IMS Audited and Unaudited Markets); IMS Health 2007
2. 한국건강식품연합 2006, NBJ report 2006
3. IMS Health (2003, 2004, 2007), FOOD JOURNAL (2003, 2007)
4. 국내의천연물의약품시장동향 보건산업진흥원 2006, 2007

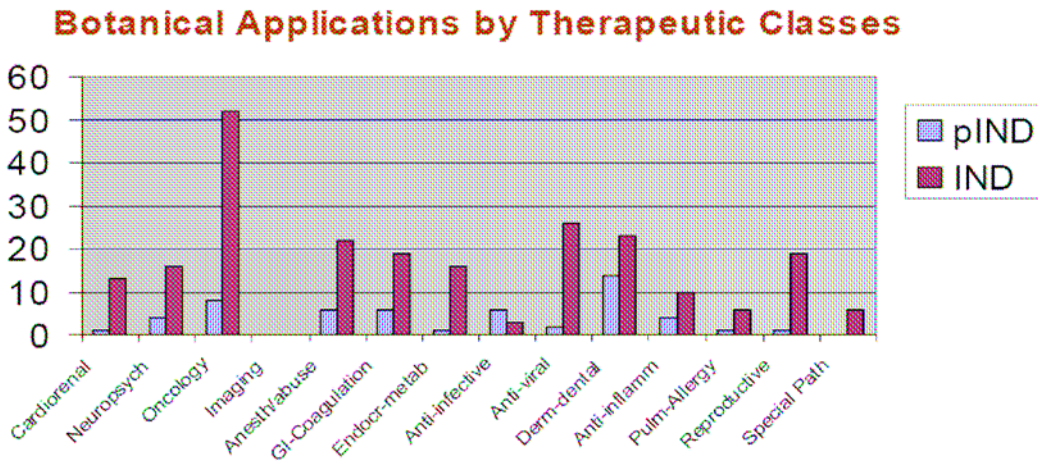
〈표 2. 합성신약과 천연물 신약개발비 및 소요기간비교〉


단 계	연구개발 비중 (%)		연구개발비		소요시간 (월)	
	합성의약품	생약/한약제제	합성의약품	생약/한약제제	합성의약품	생약/한약제제
신물질창출 /전임상시험	38%	30%	900억원	20~30억원	33.5	36~60
임상 시험	제1상	21%	480억원	면제~2억원	15.5	면제~12
	제2상	23%	540억원	5~10억원	24.3	14
	제3상	15%	360억원	0~50억원	30.3	24
NDA 승인	3%	5%	60억원	3억원	30.3	18
계	100%	100%	2,340억원	58~95억원	11년 6개월	7년 7개월 ~ 10년 1개월

◇ 약용식물을 이용한 천연물의약품의 개발 최근 동향

- 합성의약품에 비해 천연물은 오랜 임상 경험을 통해 그 효능이 알려지고, 비교적 안전하다고 인식되어 있으며 개발 과정과 개발 비용의 감소 및 상대적으로 높은 성공률로 인해 많은 국내외 기업들이 천연물의약품 개발에 참여하고 있음.
- 미국의 Guidance for Industry for Botanical Drugs Products (2004) 및 국내 천연물신약 연구개발 촉진법(법률 제6165호) 천연물의약품 연구개발에 특화된 제도적 장치의 마련을 통해 국내외적으로 연구개발 활성화 도모함
- 미국의 질환별 천연물의약품 연구현황
  - \* 현재 임상시험 중인 천연물의약품은 대부분은oncology에 집중되고 있으며, 중국전통약물 (Traditional Chinese Medicine)을 활용한 복합처방이 단일약재에 비해 많음 (Workshop on Botanicals as “New“Drugs (ASP-FDA), 2007) (그림 1)
  - \* 미국의 경우 천연물의약품에 대한 공식 용어로botanical drug을 사용하고 있으며, 식물성 물질을 원료로 제조된 의약품을 일컫는 말임넓은 의미에서는 식물, 조류, 미세균류 및 이들의 복합물을 포함하지만 재조합DNA 기술이나 클로닝 기법으로 유전적으로 변형시킨 식물이나발효 생성물 및 천연물로부터 고순도로 정제된 물질의 경우 포함하지 않음질병의 진단, 치료, 완화,

예방의 목적으로 사용되며 임상적으로 효능이 증명된 표준화된 추출물을 지칭하며, 녹차추출물을 포함한 2종의 botanical drug이 현재 미국 FDA로부터 허가를 받았으며 2006년 현재 232 종의 천연물의약품이 임상시험 허가를 받아 임상시험을 수행중임




**U.S. Food and Drug Administration**  
CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH  
**Guidance for Industry**  
**Botanical Drug Products**  
  
 U.S. Department of Health and Human Services  
 Food and Drug Administration  
 Center for Drug Evaluation and Research (CDER)  
 June 2004  
 Chemistry

- Licensed pharmaceuticals
- Shorter development times
- 232 active INDs
- First NDA for Polyphenon E approved in 2006
- Regulatory parity with synthetic & biologicals
- Third paradigm in drug development

그림 1. 징환별 천연물의약품개발(위) 및 미국의 개발 현황(아래)

- 중국은 수많은 고전 문헌과 다양한 민간요법을 보유하고 있으며상해약물 연구소, 북경중약연구소 등 많은 연구소와 기술이 축적된 인적자원을 확보하고 있어 그 성장가능성은 무한함 중국의 천연물의약품 시장은 매년20%이상의 높은 성장세를 보이고 있으며 1990년대에 비해 2002년에 무려 10배 정도 성장하고 있으며, 지속적으로 폭발적인 성장을 진행하고 있음 현재 중국의 10대 성장동력산업의 하나로 국가적으로 적극 지원되고 있음
- 유럽은 천연물의약품 개발과 사용이 가장 활발한 나라로 추출물의약품을 Herbal Medicinal Product (HMP)로 정의하고 있으며 1종이상의 천연물이나 천연물제제를 총칭하는 용어로 사용하고 있음 대표적인 천연물의약품으로

독일에서 개발된 은행잎제제는 연간20억불이상의 매출액을 실현하고 있음  
 엉겅퀴 (Silybum marianum) 추출물을 이용한 간질환치료제인 silymarin도 유  
 럽에서 개발된 대표적인 천연물의약품의 하나로 우리나라 뿐 아니라 전세계  
 적으로 가장 널리 사용되고 있는 간염치료제 중의 하나임

◇ 국내 천연물의약품 시장

- 기존의 천연물의약품 시장은 한방제제생약제제 및 복합제제로 대별됨 중  
 우황청심환, 쌍화탕, 광동탕으로 대표되는 한방제제가 가장 큰 시장을 점유  
 하였으나, 스티렌, 조인스 및 은행잎 제제 등의 생약제제로 시장이 재편됨  
 이후 천연물신약연구개발 촉진법의 시행 및 스티렌조인스 등 국내 개발 천  
 연물의약품의 성공에 힘입어 많은 국내 제약기업 및 연구자들이 활발하게  
 천연물신약 개발 연구 진행 중 애엽 추출물인 스티렌은 2008년 보험약가 기  
 준 680여억 원의 매출을 기록하여 국내 제약기업이 출시한 전문의약품 중 최  
 대 매출을 기록함.
- 은행잎제제의 경우 기넥신(SK제약), 징코민 (동방제약) 등의 국내 자체 개발  
 제품과 타나민 (유유제약, 독일 슈바베사의 EGb761)등의 수입 제품이 시판되  
 고 있으며, 2007년 1,000억을 상회하는 대표 품목으로 성장하였으나 약가  
 삭제로 인해 매출 규모가 급격히 위축되고 있는 실정임

<표 3 주요 천연물의약품의 국내 매출 현황(보험약가기준, IMS 자료 참조)>

제품명	주요성분	기업명	허가연도	연구비	적응증	'08 매출 (억원)	기 타
조인스정	위령선, 갈루근, 하고초	SK케미칼	2001. 7.	65 억	관절염	160	연골파괴억제 관절분해효소억제
스티렌	애엽	동아제약	2002. 6.	12.7 억	위염	700	PG생성 촉진 위점액분비 촉진
기넥신	은행잎	SK케미칼			혈액순환	(500)	독자개발
타나민	은행잎	유유			혈액순환	(350)	
푸로스판	아이비잎	안국약품	2000. 2.		진해거담	300	
살사라진	당귀,작약, 천궁, 연교, 박하등 18종	휴온스			복부비만	100	동의보감 처방
아피톡신	봉독	구주제약	1999.11/ 2003. 5.		관절염	16	
편자환	사향,우황 등	광동제약	1983. 12.		간염, 인염	1	중국처방 도입



### ◇ 국내 특허출원

- 국내특허출원은 1986년 21건에 불과하였으나, 1999년에는 197건으로 꾸준히 증가해 오다가, 2000년 375건을 기점으로 2002년 435건, 2003년 516건으로 급격히 증가하고 있는 추세임 2000년 이후 천연물의약 분야 특허출원이 급격히 증가하고 있는 것은 전통의약으로부터 천연물신약을 개발하고자 하는 인식의 확산 천연물 관련 바이오벤처 기업의 증가 천연물신약연구개발촉진법 등 정부의 지원정책에 기인한 것으로 사료됨 출처: 제2차 천연물신약연구개발촉진계획한국보건산업진흥원 2006)

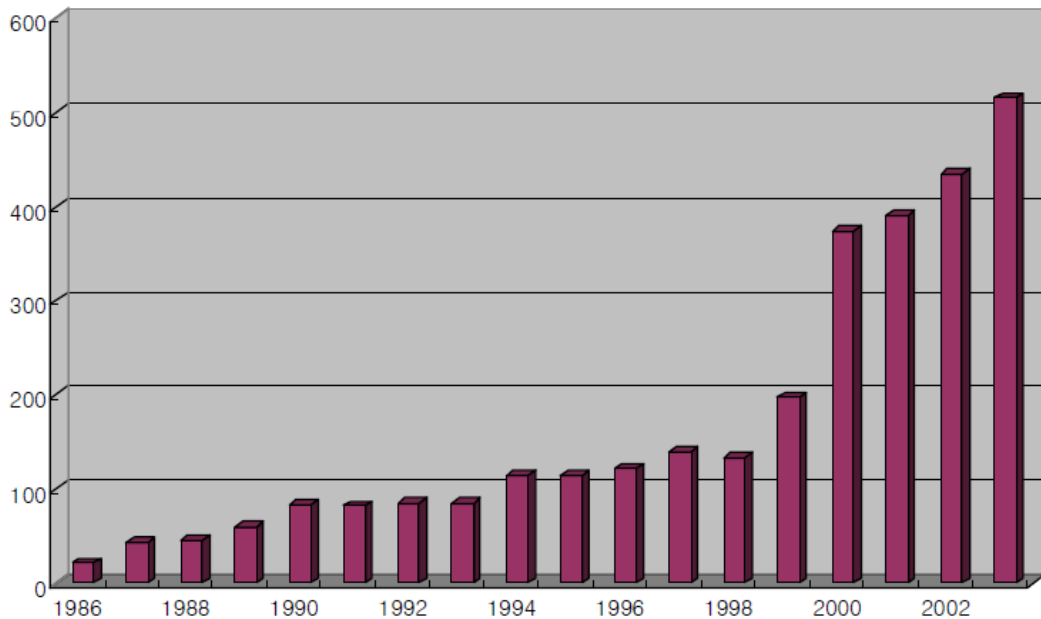


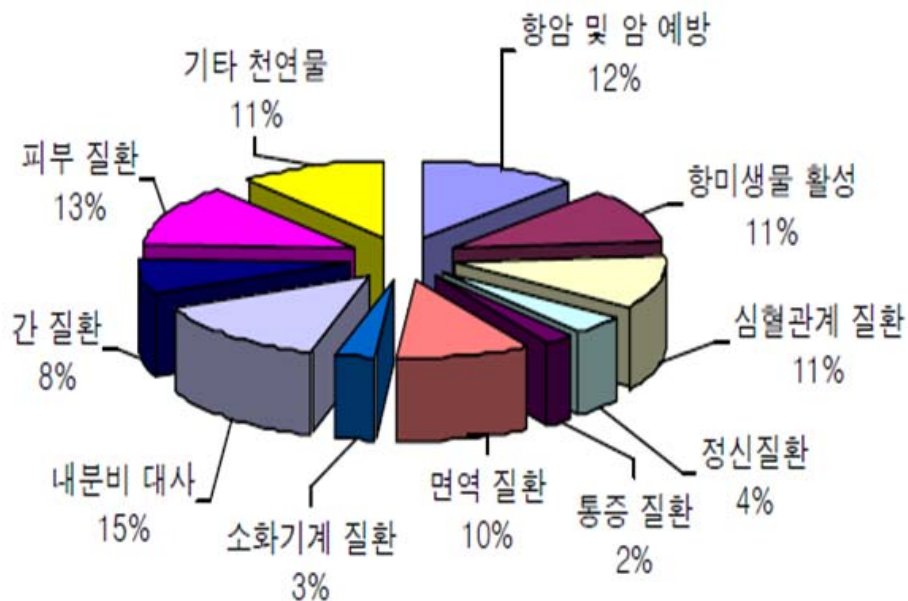
그림 2-8 국내 연도별 출원 건수

- 의약품도별 출원 (1982년-2001년 출원에 대한 자료임): 가장 많은 출원이 이루어진 분야는 당뇨, 비만, 골다공증, 성기능 장애, 성장호르몬 관련 질환 치료제를 포함하는 내분비 대사 관련 분야로서 전체 출원의 5%를 차지하였는데, 이는 식생활 습관의 변화 등으로 인해 현대인에게 증가하고 있는 당뇨 및 비만에 대한 사회적 관심을 반영하는 것으로 사료됨 두 번째로 많은 출원이 이루어진 분야는 전체 출원의 13%를 차지하고 있는 피부 질환분야로서 미국, 유럽 등에서도 피부 질환 분야와 내분비 대사 관련 분야 출원이 각각 1, 2위임을 감안할 때, 천연물의약 R&D에서 피부 질환과 내분비 대사 관련 분야에 대한 관심이 증가하고 있음을 반영함

◇ 항암 및 암 예방, 면역 질환, 심혈관계 질환, 항미생물 활성 분야 출원은 각각 11%-12%를 차지하고 있으며, 출원 빈도가 낮은 분야는 소화기계 질환



(3%)과 통증 질환(2%) 관련 분야였음.(그림 2)



그림

### 3. 분야별 특허출원현황

(제2차 천연물신약연구개발촉진계획 한국보건산업진흥원 2006)

#### ◇ 외국 특허출원 동향

- 미국정부는 1992년부터 국립보건원 산하에 보완대체의학부를 신설하여 보완대체의학분야를 정책적으로 연구하기 시작하였으며 1998년부터는 보완대체의학부를 센터 (NCCAM, National Center for Complementary and Alternative Medicine)로 승격시키고 막대한 연구비를 투자하여 천연물의약 분야를 집중적으로 연구하고 있음 따라서 미국은 현재 우리나라 일본 및 중국에 비해 천연물의약 관련 출원수가 적은 편이나향후 천연물의약 분야 출원이 지속적으로 증가할 것으로 예상됨 의약 용도별로는 피부 질환(24%), 내분비 대사 관련 질환(13%), 통증 관련 질환(8%), 항미생물 활성 관련 질환 (8%) 분야의 순으로 출원이 많이 이루어졌음

- 일본은 1980년대부터 꾸준히 천연물의약 관련 출원이 이루어져 왔으며 1990년대 중반이후 출원이 크게 증가하고 있는 추세임의약 용도별로는 피부 질환 분야 출원이 전체출원의 약25%를 차지하고 있고, 항미생물활성 관련 질환(9%), 항암 및 암 예방 관련 분야(8%)도 많이 출원되었으며, 내분비 대사관련 출원은 1990년대 말부터 크게 증가하고 있음
- 유럽은 다른 나라에 비해 천연물의약 관련 출원이 전체적으로 저조한 편이고, 미국, 일본 등 다른 나라 국적의 출원인들에 의한 출원도 많은 부분을 차지하고 있음. 의약 용도별로는 피부 질환 분야 출원이 전체출원의 약 38%를 차지하고 있고, 내분비대사 관련 질환(14%), 심혈관계 질환(8%) 분야도 많이 출원되었음.
- 중국: 풍부한 생약자원 및 축적된 전통지식을 바탕으로 활발한 연구개발을 진행 중이며, 전통의약(TCM, Traditional Chinese Medicine)의 발굴 및 과학화에 관한 정부의 제도적 지원 등으로 출원이 급격히 증가하고 있는 추세임

#### ◇ 연구개발 동향

- 천연물신약연구개발 촉진법의 시행 및 스티렌조인스 등 국내 개발 천연물 의약품의 성공에 힘입어 많은 국내 제약기업 및 연구자들이 활발하게 천연물신약 개발 연구 진행 중임 국내에서는 동아제약 SK케미칼 등의 천연물의약품 선도 기업을 중심으로 다수의 제약기업들에 의해 천연물신약 개발이 진행 중임.
- 또한 대학, 연구소 등을 중심으로 다양한 학문 분야의 학제간 연구를 통해 다양한 질환에 적용 가능한 새로운 천연물의약 소재를 발굴하기 위한 연구가 활발히 진행되고 있음 특히 관절염, 치매 등과 같은 퇴행성 질환과 위염, 기능성 소화불량, 염증성 장질환과 같은 소화기계 질환 비만, 아토피성 피부염과 같은 질환의 치료제를 중심으로 천연물의약소재를 발굴하기 위한 연구가 활발히 진행되고 있음

◇ 국내 천연물신약 개발 현황

(2007년 1월 현재 한국신약개발연구조합 자료 및 최근 언론자료 참조)

구분	품명	원료	적응증	제약사
3상	INM-176	당귀 95%에탄올건조엑스 (5→1)	Alzheimer's 치매	환인제약
2상	DA-9102	미후도33.3%부탄올33.3%에탄올연조엑스 (다래)	아토피성 피부염	동아제약
	PCB70M	백두옹건조엑스 (83:1)	Alzheimer's 치매	SK케미칼(주)
	SCB	백두옹, 미삼, 감초	폐암	삼천당제약
	KD-501	현삼70%에탄올건조엑스	Alzheimer's 치매	광동제약
	DA-9701	현호색, 견우자(5:1) 50%	기능성 소화불량	동아제약
	DA-9201	에탄올건조엑스	기능성 소화불량	동아제약
	DW300	흑미 70% 에탄올연조엑스	천식	동아제약
1상	MB550	아선약, 멘톨 외 11종	경계성 고지혈증	동화약품
	ALS- L1023	단삼추출물	비만	엠디바이오알파
	KT&G MB40	인삼50%에탄올엑스(5:1)	제2형당뇨	유유
전임상	기넥신-F80mg	인삼지상부동결건조엑스	비만	안지오랩
	KT&G MB40	인삼지상부동결건조엑스	진행성고형암 천식치료제 간염치료제 관절염치료제 혈관성치매치료제 Alzheimer성 치매치료 관절염치료제 동맥경화치료제	동아제약 케이티앤지 SK케미칼(주) 태평양제약 유한양행 한화드림파마 대웅제약 대웅제약 주CI

(출처 : 2007년 1월 현재 한국신약개발연구조합 자료 및 언론자료)

◇ 천연물신약개발의 기술분석

- 일부 기업과 연구자들은 천연물의약품 개발을 위한 약효 연구 및 전임상 연구기반을 가지고 있지만 대개의 기업이나 연구자들은 기존의 신약기반 기술을 그대로 적용함으로써 천연물의 특성을 반영한 기술을 확보하고 있지 못한 실정임.
- 현재 국내 천연물의약품 전임상 관련 연구 수준은 국내 허가규정에 의거한 최소한의 CMC (Chemistry, Manufacturing & Control)를 충족할 수 있는 기술적 수준에 머물고 있어 Global Botanical Drug 개발과 관련하여 많은 기술적 격차가 있음. 천연물의약품의 특성을 이해한 약효연구 전략 및 기술적 기반이 약함.
- 원료 천연물의 수급 원료 동정 및 대량 생산과 함께 Global Botanical Drug의 필수적인 전제 조건이라 할 수 있는 GAP (Good Agricultural Practice) 체계의 확립이 초보적인 수준임



- 국내 천연물의약품 시장의SWOT 분석

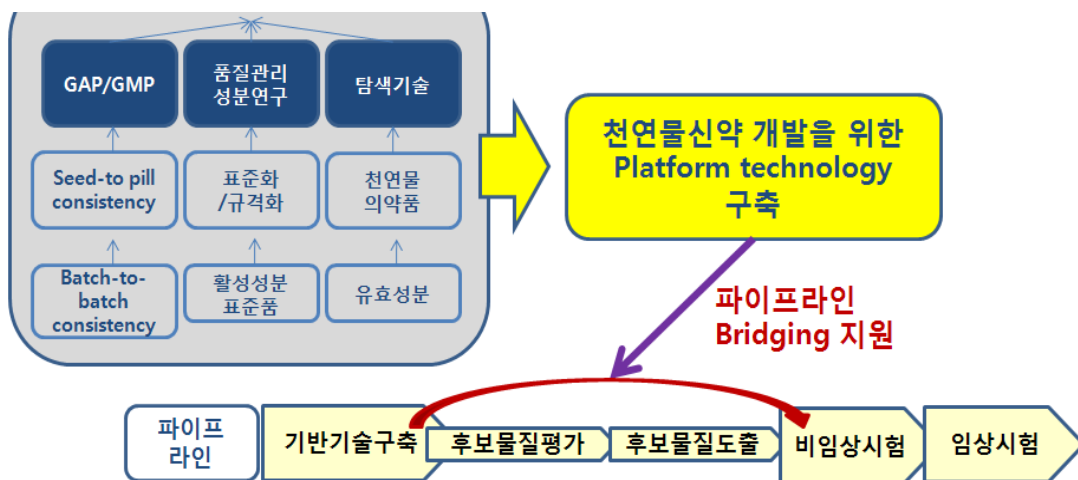


◇ 글로벌 천연물의약품개발을 위한 제언

- 우리나라의 천연물의약 관련 국내출원은2000년 이후 크게 증가하고 있고, PCT출원 또한 증가하고 있으나 외국에서 특허를 획득한 경우는 극히 미미함. 우리나라는 외국에 비해 전통의약 관련 전통지식이 풍부하고, 우수한 인력인프라를 구축하고 있으나 선진국에 비해 연구개발 투자 규모가 아직 미흡한 실정임 천연물의약 R&D 투자 증대, 효율적인 R&D 기획 및 성과 관리와 정부의 제도적 뒷받침이 선행될 경우 세계적으로 경쟁력 있는 고부가가치의 천연물의약 창출이 가능하리라 사료됨. 기업, 학계에서는 다음과 같은 기술 구축이 필요하며 현재의세계적 추세에서도 천연물 신약의 앞길은 밝다고 보여지며 첨단의료복합 단지가 유치된 충청도에서도 신약개발 지원기능의 일부분으로 천연물 신약의 개발에 관심을 기울일 필요가 있다고 사료됨
- 구체적인 파이프라인 bridging 요소기술 구축
  - \* 천연물신약의 Seed-to-pill consistency 확보를 위한 GAP 및 Batch-to-batch consistency 확보를 위한 GMP 관련 기술
  - \* 천연물 특성을 반영한 화학적 분석기법 및 식물대사체학적 연구

## 기술

- \* 유효성분 규명과 지표 성분 대량제조와 천연물화학 기술
- \* 천연물신약 소재 개발에 적용할 수 있는 적절한 효능평가 및 탐색적 안전성 평가 (screening toxicology) 기술
- \* 천연물의약품의 낮은 생체이용률과 높은 유효용량을 극복할 수 있는 제제화기술 및 약물대사 및 동력학적 평가(PK/PD) 기술
- \* 임상기반 신약개발 전문 인력 양성 천연물신약 관련 신약개발 기초연구인력 양성 및 기업의 기술 인력의 재교육



### ◇ 글로벌 천연물의약품개발(예; 치매치료제 개발)

- 서구사회에서는 65세 이상 노인 인구가 전체 인구의 18-20% (우리나라는 약 8%)을 차지하고 있고, 미국에서는 약 700만 명, 일본에서는 약 400만 명, 우리나라에서는 정확한 통계가 없지만 약 50만 명의 치매환자가 있으리라 추산되고 있다. 이러한 노인성치매 질환은 노동력의 상실을 초래할 뿐만 아니라 환자들을 보살피기 위한 막대한 경비와 인력을 필요로 하고 있다. 그러므로 노인성치매 질환은 미래사회에 있어 경제적인 면이나 사회적인 면에서 심각한 문제로 대두될 가능성이 높은 질환임.
- 치매는 신경물질인 아세틸콜린의 감소에 기인하는 것으로 알려져 왔기에, 아세틸콜린 함량을 보전하기 위하여 아세틸콜린을 분해하는 효소인 아세틸콜린 에스터라제의 활성 억제제를 개발하여 치매 치료제로 사용해오고 있다. 그러나 이들 개발된 치료제는 소화불량 등 위장계부작용과 간 독성 등이 심하며 약효에 대한 유효성에 대한 신뢰도도 임상 사이에서 낮은 것으로 알려지면서 치매원인에 대한 정확한 규명을 근

거로 하는 치매치료제 개발이 주요한 이슈로 부각되고 있다 현재 치매 치료제는 대부분 치매질환의 원인물질로 알려져 있는 아밀로이드 베타를 소거하는 방법으로 개발하기 위한 노력이 이루어지고 있다 천연에서 유래된 아세틸콜린분해효소억제 물질로 아세틸 콜린량도 유지시켜주면서 아밀로이드의 생성을 억제하거나 이에 의한 신경 세포사를 억제하는 물질이라면 기억력 개선물질로 바람직한 물질로 판단된다 본 연구는 치매 질환의 치료제(기능성 소재)를 개발하기 위하여 (주) 바이오랜드 에서 제공한 BL153-AS 이 기억력 감소 억제 효능이 있는지를 확인하고 그 작용기전을 규명하고자 실시하였음

- BL153-AS의 효능을 평가하기 위하여 치매를 유발하는 유전자를 변형시킨 치매 동물 모델 (swAPP와 PS2)에서의 치매 개선 효과를 연구 하였다, 그 결과 마우스를 이용 수 동회피 실험과 수중미로실험 및 Probe test 로 평가된 학습과 기억력 실험에서 BL153-AS은 인지능 개선 효과를 나타내었다. 또한 뇌에서의 아밀로이드 베타1-42의 축적에 의한 신경세포손상을 경감시켜 인지능 개선 효과가 있는 것으로 나타났다 따라서 BL153 및 BL153-AS이 치매유발 원인인 아밀로이드 베타1-42의 생성 억제 및 그에 의한 신경 세포사 억제와 신경 보호 작용에 의한 기억력 회복 기능이 있는 물질로 개발이 가능하리라 판단됨
- 그동안 연구내용과 천연물 신약으로 개발 가능성을 허가요건에 맞추어 진행과정을 설명하고자 함

• 치매치료제 개발동향

약물명	제조사	작용기전	개발단계	부작용	
신약	3APS (Alzhemed)	Neurochem, Inc.	<b>inhibits amyloid-beta</b> aggregates, binds and reduces soluble amyloid-beta	Phase 3	Nausea, vomiting
	MPC-7869 (Flurizan)	Myriad Pharmaceuticals	NSAID derivative; <b>inhibits amyloid-beta</b> aggregates and reduces their levels of amyloid-beta with little or no anti-inflammatory effect	Phase 2	None disclosed
	AAB-001	Elan Pharmaceuticals	<b>monoclonal antibody</b> binds to and clears amyloid-beta, is designed to directly deliver antibodies to amyloid-beta	Phase 2	None disclosed
다른 용도 약물	Neramexane	Forest Laboratories	NMDA receptor antagonist: blocks the effects of excessive glutamate at the receptor	Phase 3	None disclosed
	Simvastatin (Zocor)	Merck	Statin; reduces cholesterol-carrying protein that promotes <b>amyloid-beta aggregation</b>	Phase 3	None disclosed for the trial, but Zocor has been known to cause nausea, diarrhea, abdominal pain and muscle cramps
	VP4896	Voyager Pharmaceutical	Hormone drug leuprolide acetate; decrease amount of luteinizing hormone in body, might <b>prevent brain cell death</b>	Phase 3	None disclosed
영양 보충제	Valproate	Manufacturer not disclosed	Anticonvulsant drug; <b>neuroprotective properties</b> may delay clinical progression of Alzheimer disease	Phase 3	None disclosed
	Ginkgo biloba		<b>Antioxidants</b> neutralize free radicals and may reduce or prevent the damage they cause in brain cells	Phase 3	Headache upset stomach allergies
	Vitamin E Selenium		<b>Antioxidants</b> neutralize free radicals and may reduce or prevent the damage they cause in brain cells	Phase 3	None

- **4-O-methylhonokiol** was isolated from *Magnolia obovata* Thunberg, *Magnolia officinalis* Rehd. Et Wils or Magnoliaceae.
- The extract of this tree has been used for antifungal, anti-inflammatory effects
- Obovatol, honokiol and magnolol have also antimicrobial activity, increased neurite spouting, and increased ChAT activity, anxiolytic and anti-depressant effects, anti-inflammatory effects,

