한국임상약학회지 제21권 제4호
Kor. J. Clin. Pharm., Vol. 21, No. 4. 2011

효율적인 의약품 평가를 위한 약물계량학 분석법 도입의 전략 방안

이상민[a] · 최보윤[b] · 윤휘열[c] · 전다혜[b] · 김명규[b] · 하지혜[e] · 김영훈[e] · 지은희[b] · 강원구[d] · 한나영[b] · 신완균[b] · 오정미[b*]
[a]한국화이자제약 Market Access 부서 Outcomes Research 팀, [b]서울대학교 약학대학
[c]중외제약 중앙연구소 신약연구실, [d]영남대학교 약학대학, [e]식품의약품안전청 식품의약품안전평가원 임상연구과
(2011년 11월 1일 접수 · 2011년 11월 30일 수정 · 2011년 12월 6일 승인)

Strategic Plans for the Implementation of Pharmacometric Methodology in Drug Regulatory Review Decisions

Sang-Min Lee[a], Boyoon Choi[b], Hwi-Yeol Yun[c], Da-Hae Jun[b], Myung Gou Kim[b], Jihye Ha[e], Young Hoon Kim[e], Eunhee Ji[b], Won Ku Kang[d], Nayoung Han[b], Wan Gyoon Shin[b], and Jung Mi Oh[b]

[a]Market Access Team, Pfizer Korea, Seoul 100-771, Korea
[b]College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea
[c]Drug Discovery Lab, Central Research Institute, Choongwae Pharma Corporation, Kyonggi 445-976, Korea
[d]College of Pharmacy, Yeungnam University, Kyungsang 712-749, Korea
[e]Clinical Research Department, National Institute of Food and Drug Safety Evaluation, KFDA, Osong Health Technology Administration Complex, 363-951, Korea

(Received November 1, 2011 · Revised November 30, 2011 · Accepted December 6, 2011)

Over the past few decades, drug regulatory agencies in advanced countries have been emphasizing pharmacometrics as a tool for an effective and efficient drug evaluation. Despite this international movement, the value of pharmacometrics is still poorly recognized by the Korean drug evaluation system. This study aimed to analyze the current state of utilization of pharmacometrics by foreign drug regulatory agencies and develop a road map to guide the implementation pharmacometrics into the Korean drug evaluation system. MEDLINE and foreign drug regulatory agency database were extensively searched to obtain scientific research articles, guidance, regulations and pharmacometric review reports on foreign pharmacometric drug evaluation system. A systematic roadmap comprised of 3 stages to implement pharmacometrics in Korean drug evaluation system was formulated after analyzing the collected data in tune with the current evaluation system. Pharmacometrics is an urgently required tool to achieve an efficient drug evaluation and review in Korea. The road map developed by this study is expected to aid in setting up a policy to implement and utilize pharmacometrics in Korea.

□ Key words - Pharmacometrics, Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling, Simulation, Roadmap, Drug Review

의약품 허가 · 심사와 관련된 의사결정은 신약개발의 효율성, 의약품의 허가여부와 제품설명서의 내용, 의약품의 안전하고 효과적인 사용을 좌우하는 중요한 일이다. 그러나 이는 전임상 시험, 임상시험, 그리고 시판 후 조사 결과를 포함한 방대한 자료를 종합적으로 분석해야 하는 복잡한 작업이다. 뿐만 아니라 그 양도 방대하고 다양하다. 특히 현대 의약품 허가당국은 신약개발연구의 가속화와 무분별한 신약허가 신청으로 인하여 막대한 양의 의약품 평가업무에 시달리고 있다.[1)] 의약품 관리당국이 직면한 위와 같은 위기를 극복하기 위하여 해외 선진 의약품 관리기구에서는 의약품 평가에 약물계량학을 활용하고 있다.

약물계량학은 약동학(pharmacokinetics, PK), 약력학(pharmacodynamics, PD), 그리고 생체표지자(biomarker) 와 치료성과 간의 관계를 수학적, 통계적 방법을 통하여 규명하고 예측하는 학문으로 보다 정확하고 신속한 의약품 평가를 위한 도구로써 급부상하고 있다.[2), 3)] 약물계량학의 가장 큰 이점은 약물(pharmacology) 모델, 생리(physiology) 모델과 질병(disease) 모델구축을 통하여 약물과 환자 간의 상호작용을

Correspondence to : 오정미
서울대학교 약학대학
서울특별시 관악구 관악로 599 우) 151-742
Tel: +82-2-880-7997, Fax: +82-2-882-9560
E-mail: jmoh@snu.ac.kr

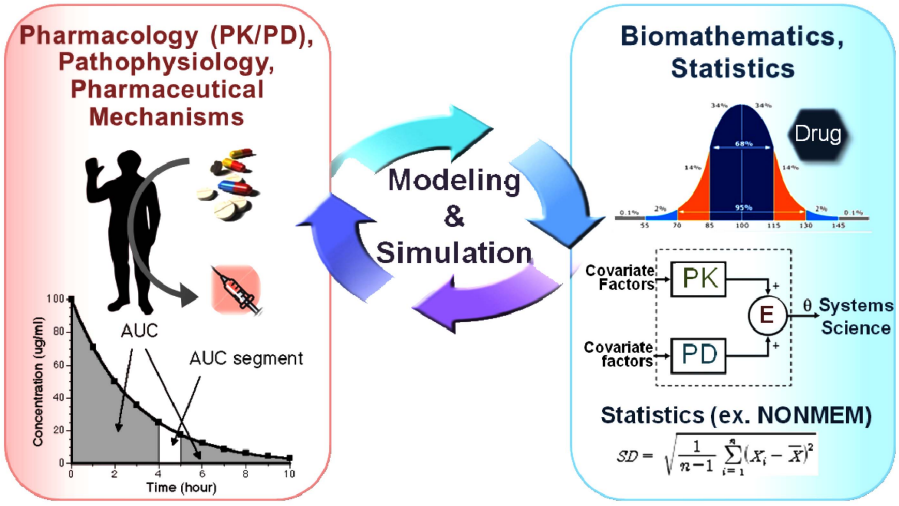

Fig. 1. Pharmacometrics as a multidisciplinary science

정량적으로 분석하고 시뮬레이션 할 수 있다는 것이다(Fig. 1). 약물계량학 분석은 개체 간 차이(inter-individual variability), 개체 내 다양성(intra-individual variability) 및 오차를 구분하여 규명하고 고려함으로써 개인 및 집단(population) 의 약물 노출-반응(효과/독성) 관계를 정확하게 규명하는 데에 초점을 맞춘다. 이러한 약물계량학적 모델링과 시뮬레이션 기술을 활용하면 기존의 지식에 기반하여 다양한 환자집단, 다양한 용량용법의 약물 반응과 임상시험 결과를 예측할 수 있어 경제적이고 효율적인 신약심사 및 의약품 재평가가 가능하다. 실제로 선진국의 의약품 허가기관들은 무려 20여 년 전부터 약물계량학을 활용한 의약품 평가를 실시하며 상당한 경제적, 사회적 및 기술적 발전을 이루어왔다.[3] 약물계량학의 효용성에 대한 전망 또한 밝아, 미국의 학자들은 약물계량학적 시뮬레이션을 이용한 효과적인 임상시험의 평가 및 설계로 신약개발물질이 후기임상시험 단계에서 탈락되는 비율이 현재의 50%에서 2020년 10%로 감소할 것으로 예측하고 있다.[4]

약물계량학은 의약품 평가 분야에 경제적, 사회적, 기술적인 혁신을 일으킬 수 있는 유용한 학문이나 국내에서는 그 활용이 저조하기 때문에 도입을 위한 노력이 절실하다. 본 연구는 국내・외 의약품 평가 당국의 약물계량학 활용 현황 및 방법을 파악하여 국내 실정에 적합한 약물계량학적 의약품 평가법 도입 방안을 마련하기 위하여 본 연구를 수행하였다.

연구방법

자료 수집

국외 자료 수집을 위하여 데이터베이스 MEDLINE과 학회지 “Clinical Pharmacology and Therapeutics” 및 “Journal of Clinical Pharmacology”에서 “pharmacometrics”, “disease progression model”, “PK/PD modeling”, “model-based drug development” 등을 검색어로 하여 관련 1차 문헌[5-8]을 수집하였다. 또한 “Google” 검색 엔진 및 미국 식품의약품안전청(Food and Drug Administration, FDA) (www.fda.gov), 유럽 European Medicines Agency (EMA) (www.ema.europa.eu), International Conference on Harmonization (ICH) (www.ich.org)와 같은 해외 의약품 관리기관 홈페이지에서 관련지침, 정책자료, 연구자료[9-34]를 검색하여 수집, 분석하였다. 국내 1차 문헌자료[35),36)]는 국회도서관, 한국과학기술정보원, 한국표준과학연구원 등의 국내 도서관 및 정보원의 홈페이지에서 “약물계량학”, “약동학/약력학 모델링”, “시뮬레이션” 등을 검색어로 검색하여 추가적으로 자료를 수집하여 조사하였다. 한국 식품의약품안전청(이하 식약청) 연구관리시스템 홈페이지(rnd.kfda.go.kr) 에서 “약물계량학”, “PK/PD 모델링”, “약동학/약력학” 등을 검색어로 하여 기타 연구 및 정책 자료 또한 수집하였다.

약물계량학 활용 현황 및 방법 분석

수집한 자료를 질병 모델 연구, 분석 기법 연구, 규제 지침 연구, 정책 연구, 모델-기반 약물개발 연구 등으로 분류하여 분석하였다. 이를 바탕으로 국내 및 제약 선진국의 의약품 평가 과정에서 약물계량학의 적용범위와 활용방법을 비교 고찰하였다.

국내 약물계량학적 의약품 평가법 도입방안 마련

선진 의약품 허가기관의 연혁과 현재 행보, 국내 약물계량학 기술 현황 및 실현 가능성을 고려하여 국내 의약품 허가기관의 약물계량학적 의약품 평가도입을 위한 정책방안을 단계별로 제안하는 로드맵을 도출하고자 하였다. 로드맵은 1) 기반 제도 구축 방안, 2) 의약품 평가 적용 방안, 3) 허가기

관 내에 전문 평가자 교육 방안, 4) 국제적 조화 방안으로 구분하여 구체적이며 포괄적으로 수립하였으며 시기에 따른 단계적 목표를 함께 개발하였다.

연구결과

국외 약물계량학적 의약품 평가 현황 및 방법

미국 FDA

미국 FDA는 1987년, 산하기관인 Center for Drug Evaluation and Research(CDER)에 약물계량학 부서(Division of Phamracometrics) 를 설립한 이래로 현재까지 약물계량학적 의약품 평가의 대표주자 역할을 유지하고 있다. 세계적으로 저명한 약물계량학자들의 지도 하에 일련의 규제개혁을 성공적으로 시행하며 세계의 약물 개발 판도를 용량-반응(dose-response) 관계에서 농도-반응(concentration-response) 관계 중심으로, 경험에 기반한 개발에서 '모델-기반학적 개발(model-based drug development, MBDD)'로 발전하게 되었다.[3] 규제개혁의 성공 사례로 1997년 의약품 허가기준법 개정을 통해 신약허가 신청 시 요구하는 임상시험 수를 두 개에서 한 개로 감소시킴으로써 보다 경제적인 신약의 개발과 평가가 이루어지도록 하였다.[9] 이후 2004년도에는 신약개발 및 심사의 효율성을 더욱 높이기 위해 현대과학을 적극 활용할 것을 강조한 Critical Path Initiative 보고서를 발표하였다. 본 보고서에서는 질병과 부작용을 정량적으로 측정하는 모델(quantitative model) 의 개발을 특히 고무하여 약물계량학적 분석법의 활용을 촉진하였다.[10] [11] 또한 FDA는 Table 1에 제시한 다양한 규제지침[12-18]을 발간하여 약물계량학적 의약품 평가기술을 집대성하였다. 특히 의약품 평가 시 약물상호작용[12]을 고려하고 신질환자,[12] 간질환자,[15] 소아[18] 등의 특수 환자군에 적합한 용량을 설정할 수 있는 모델링 및 시뮬레이션 방법을 제시하여 안전하고 효과적인 약물 사용을 위한 평가기반을 마련하였다. FDA는 위와 같은 기반을 배경으로 하여 약물의 허가, 약물 설명서, 약물개발 및 규제정책 관련 사항에 대한 의사결정에 약물계량학을 널리 활용하고 있다(Table 2).[5] 약물계량학의 활용 목적은 크게 다음의 3가지로 분류된다.[3]

1. 약물 허가와 사용법 표기: 특히 모든 환자에게 적합한 약물 용량 설정에 집중.

2. 임상시험 설계에 대한 사전상담 제공: 시험 성공률 향상과 최적의 용량용법 설정에 집중.

3. 다음의 정보구축 연구 - 질병 모델, 위약 효과, 임상시험 중도탈락의 영향, 약효 확증, 특정 질환에서 생체표지자의 의미: 구축된 정보를 활용한 의약품 평가 개선 및 미래의 약물계량학자 교육에 집중.

FDA가 약물 허가와 관련하여 약물계량학을 활용하는 대표적 예로 심전도 상의 Q파와 T파의 간격을 연장하는 QT

Table 1. Pharmacometrics related guidance developed by the FDA, EMA, and ICH

Institution	Guidance	Year
FDA	• Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function - Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling[12]	2010
	• End-of-Phase 2A Meetings[13]	2009
	• Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling[14]	2006
	• Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling[15]	2003
	• Exposure-Response Relationships - Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications[16]	2003
	• Population Pharmacokinetics[17]	1999
	• General Considerations for Pediatric Pharmacokinetic Studies for Drugs and Biological Products[18]	1998
EMA	• Guideline on the Investigation of Drug Interactions[24]	2010
	• Guideline on Requirements for First-in-Man Clinical Trials for Potential High-Risk Medicinal Products[25]	2006
	• Guideline on the Role of Pharmacokinetics in the Development of Medicinal Products in the Pediatric Population[26]	2006
	• Guideline on the Evaluation of the Pharmacokinetics of Medicinal Products in Patients with Impaired Hepatic Function[27]	2005
	• Note for Guidance on the Evaluation of the Pharmacokinetics of Medicinal Products in Patients with Impaired Renal Function[28]	2004
	• Note for Guidance on the Investigation of Drug Interactions[29]	1997
ICH	• Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs (E14)[19]	2005
	• Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population (E11)[31]	2001
	• Dose-Response Information to Support Drug Registration (E4)[33]	1994

Table 2. Summary of the types of regulatory decisions influenced by pharmacometric analysis

Regulatory decisions	Role of Pharmacometric Analyses
약물 허가 관련	• 약효의 근거 제공 • Benefit-risk 평가 • 특수 안전성 시험 (QT 간격 연장 시험) 평가 • 허가 기준 개발 • 동등성 시험 실패의 임상적 의미 평가
약물 설명서 관련	• 투여법 개발 - 용량・용법 설정 - 용량 개별화 - 특수계층 (소아, 신부전 등) 환자군의 용량 평가 - 약물 상호작용 평가 - 시간에 따른 효과의 변화 설명 • 경고 및 주의사항 제공
약물 개발 관련	• 임상시험에 사용될 약물 용량과 노출 범위 설정 • 임상시험 디자인 설계 (최적의 샘플링 방법 등)
규제정책 관련	• 생물학적 동등성 시험의 기준 마련 • 지침 내 권장사항 간 차이점 비교

Table 3. Impact of pharmacometric reviews on NDA approval and labeling decisions at US FDA between 2000 and 2004[5)]

Impact of pharmacometric reviews on regulatory decisions	NDA approval	Labeling decisions
중추적 (pivotal)	54%	57%
보조적 (supportive)	46%	30%
없음	0%	14%

연장효과의 평가가 있다. FDA에서는 약물의 독성 지표 중 하나인 QT 연장 효과를 평가하는 QT-시험을 기존의 intersection-union test로 분석하면 약물이 QT를 10 ms 이상 연장한다는 잘못된 연구결과가 제시될 위양성률 (false-positive rate) 이 무려 37%에 달할 수 있음에 주목하여 약물계량학에 기반한 농도-QT 분석법을 새로 개발하여 적용 중이다.[19)] 이 분석법은 특수 환자군별로 약물제거속도의 차이와 약물 상호작용을 추가적으로 고려한다. FDA는 QT-시험 설계와 결과 보고서에 대한 상담업무 및 개선방안을 연구하는 팀이 구성하여 연 200여 건의 상담업무를 실시하고 있다.

미국 FDA는 신약개발 시 각 개발단계에서의 시험 성공 예측력을 확보하여 성공적인 임상시험을 수행하고 신약심사의 과학성과 객관성을 확보하기 위하여 약물계량학을 활용하고 있다. 일례로 '제2상 시험 종료 후 회의(End of phase 2a meetings, EOP2A)'라는 프로그램을 개시하였다. EOP2A는 제약회사에게 임상시험 시뮬레이션과 약물, 위약군, 질병에 대한 정량적 모델링, 약물반응예측 및 약물선택 등의 임상시험 설계를 상담해주는 제도이다. FDA는 2004년도부터 당뇨, 후천성면역결핍증후군, 전립선 암, 세균성 감염, 간질, 통증과 비만 치료제들을 대상으로 모의회의를 실시해왔다. 그 결과를 바탕으로 2009년도에 EOP2A meeting 지침발표와 함께 본 상담제도의 운영을 시작하였고 이를 통해 약물계량학적 신약개발 및 심사를 격려하는 환경을 확립하게 되었다.[13)] 이와 더불어 약물계량학적 정보 구축연구의 일환으로 FDA에서는 비만, 파킨슨씨 질환, 비소세포폐암을 비롯한 다양한 질병모델을 개발하고 있다. 질병모델 개발을 통해 질환의 기저상태, 질병 진행, 위약 효과, 임상시험 중도탈락(dropout)을 모델링하며 이를 신약의 임상시험 시뮬레이션, 즉 신약이 기존 약물이나 위약에 비하여 질병의 진행을 더욱 지연 시키는지를 예측하는 데에 활용하고 있다.[20)]

보고에 따르면 FDA는 위와 같은 노력을 통해 2000년부터 2004년까지 244개의 신약허가신청서(new drug applications, NDA) 를 평가하면서 42개에 약물계량학적 분석을 적용하였고 이 중 14개의 허가 결정에 약물계량학적 평가가 '중추적인 역할'을 하였다(Table 3).[5)] 2005년부터 2006년 사이에는 31개의 NDA 중 무려 85%에서 약물계량학적 평가가 이루어진 만큼 FDA 내 약물계량학적 평가의 활용도는 나날이 증가하는 추세이다.[6)] 약물계량학의 활용도와 함께 그 중요성에 대한 인식도 확대됨에 따라 FDA는 "FDA Pharmacometrics 2020 Strategic Goals"(Table 4)를 수립하여 FDA의 약물계량

Table 4. FDA Pharmacometrics 2020 Strategic Goals[21)]

Goals	Strategic plans
1. 약물계량학 전문가 20명 양성	• 기술 전문가, 질병 전문가, 약물개발 전문가 양성
2. 표준 양식 15개 개발	• 약물개발자가 준수해야 할 질환별 자료 및 분석 양식 개발
3. 질환 모델 5개 개발	• 질환 모델 라이브러리 구축 및 공개
4. 국제적 조화 달성	• 국외 허가 기관과의 전문적 의견 교환
5. 정량적 임상약리학 조사의 의무화	• 모든 신약허가 신청서에 노출-반응 분석 결과를 요구
6. 시뮬레이션에 의한 임상시험 설계	• 기존 지식을 기반으로 한 Pediatric Written Request trial 설계의 의무화

학적 발전을 위한 연구를 지속적으로 진행하고 있다.[21)]

EMA

유럽연합국의 의약품 기구인 EMA는 FDA와 더불어 약물계량학의 장점을 빠르게 인지하고 의약품 평가에 활용하고 있는 기관이다. EMA는 약물계량학을 통한 의약품 평가 효율성 증진을 위하여 다양한 정책, 규제지침, 교육 프로그램, 국제적 조화 방안을 마련하여 활용하고 있다. 정책 개발의 예로, 의약품 규제환경의 개선과 혁신적인 약물개발을 위하여 발표한 “Road Map to 2010” 보고서에서 “Modeling and simulation”을 현대적인 의약품 평가와 개발의 도구로 선정하여 그 중요성을 강조하였다.[22)] 또한 약물계량학 규제지침의 국제적 조화를 이루기 위한 정책을 수립하여 실천 중이다. 이 정책의 일환으로 EMA산하 Committee for Medicinal Products for Human Use(CHMP) 는 미국 FDA와 협정을 맺고 공동으로 의약품 평가를 수행하며 평가기술을 발전시키고 있다.[23)] 다양한 약물계량학 관련 의약품 규제지침 또한 개발하여 활용하고 있으며 이들은 Table 1에 나열되어 있다.[24-29)] EMA는 약물계량학 교육을 위하여 매해 모델링 기술에 대한 워크숍을 실시하고 있다. 한 예로, 2008년 “Modeling in pediatric drug development” 워크숍을 주최하여 PK-PD 모델링과 시뮬레이션을 활용한 소아용 약물 개발방법에 대하여 제약회사, 학계와 허가기관 간 정보공유를 촉진한 바 있다.[30)]

ICH

(ICH는 미국, 유럽과 일본이 의약품 관리제도의 국제적 조화를 위하여 공동 설립한 의약품규제조화국제기구로, 약물계량학적 의약품 평가와 약물 개발을 위한 다수의 국제지침을 개발하였다(Table 1).[19), 31), 32)] 이 중 가장 대표적인 ‘E4’ 지침은 약물의 용량-반응 정보를 얻기 위한 Bayesian 통계법, 집단 접근법, 모델링, PK/PD 분석법 등 다양한 통계 및 약물계량학적 기술의 활용방법을 개발하고 있다. 이 외에도 임상시험에 약물유전체 관련 생체표지자의 개념을 포함한 약물계량학 분석법을 적용하는 ‘E16’ 지침을 개발 중이다.[33)]

국내 의약품 평가의 약물계량학 도입을 위한 로드맵

본 연구를 통하여 Fig. 2의 국내 의약품 평가의 효율성 증대를 위한 약물계량학 도입 로드맵을 제시하였다. 로드맵은 단기 (1-3년차), 중기 (4-5년차), 장기 (6-7년차)적으로 실천해야 할 단계적 목표를 기간별로 구분하여 제시하였고, 국내 약물계량학 전문가, 제약업계 관계자 및 식약청 평가자로 구성된 “Task Force Team”을 우선적으로 결성하여 이를 로드맵 추진의 주체로 할 것을 제안하였다. 로드맵 도입 초기 3년은 약물계량학적 의약품 평가의 기반구축 및 추진단계로 하고, 중기 2년은 확산단계, 장기 2년은 확립 및 고도화 단계로 하였다. 발전 단계별 최종 목표 및 세부 정책안은 다음과 같다.

단기 (1-3년차) - 기반구축 및 추진 단계

로드맵의 단기 정책목표는 3년 이내에 국내 약물계량학의 제도적 기반을 구축하고, 의약품 재평가에 약물계량학 적용을 시작하고, 평가자 교육프로그램을 개발하고, 선진 의약품 허가기관들과 국제적 조화를 이루는 협정을 수립하는 것이다. 국내 약물계량학의 제도적 기반을 구축하기 위하여 우선적으로 식약청은 선진 의약품 허가기관의 제도를 검토하여 국내에 도입 또는 선진화되어야 할 제도들을 선정하도록 한다. 그리고 이를 바탕으로 관련 제도를 수립하며 규제지침을 개발한다. 용량-반응의 평가, 임상시험의 설계, 이상반응의 평가, 소아, 신질환자와 간질환자 등 특수계층 환자군에서의 용량용법 설정 등과 관련된 규제지침을 개발할 때에는 국내 실정과 한국 환자의 특성을 고려하여 이에 적합한 평가지침을 개발하도록 한다. 이와 더불어 연구사업과 교육사업을 실

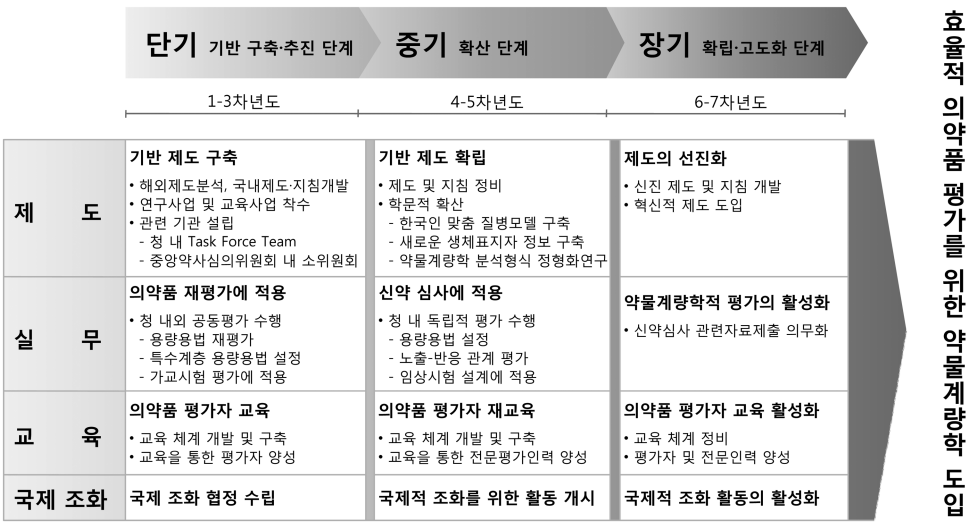

Fig. 2. Roadmap of advancing pharmacometric applications for drug evaluation and review process in Korea FDA

시하여 장기적 발전을 위한 기반을 마련토록 한다. 연구 사업은 현재 선진국에서 활발히 진행 중인 분야 및 동향 등을 참고하여 연구방향 및 목록을 개발하고 학계와의 협력 하에 추진하도록 한다. 또한 학계, 제약업계와 식약청이 연계된 "약물계량학 학회"를 설립할 것을 적극적으로 추천하고 약물계량학을 이용한 새로운 평가 및 분석방법 등을 소개 및 공유하는 "약물계량학 포럼" 등을 개최하여 국내 약물계량학 연구를 촉진한다. 상기 모든 업무는 관련기관을 설립하여 이를 통하여 추진토록 한다. 관련기관으로는 청 내의 Task Force Team과 함께 중앙약사심의위원회 내에 약물계량학 전문가 및 식약청 Task Force Team의 일원으로 구성된 "약물계량학 소위원회"의 결성을 고려해 볼 수 있다.

규제지침개발과 함께 약물계량학적 의약품 평가를 시작하며 1-3차년도에는 기 시판 중인 약물에 대한 의약품 재평가에 착수함을 목표로 한다. 현재의 국내 약물계량학 기술로는 시판 중인 약물에 대한 특수계층 환자의 용량・용법 적합성 재평가, 독성 지표 중 하나인 QT-연장 효과의 평가, 가교시험 평가가 즉시 가능할 것으로 여겨진다. 그러나 초반에는 식약청에서 약물계량학적 의약품 평가를 독립적으로 진행하기에 한계적일 수 있으므로 중앙약사심의위원회 내 "약물계량학 소위원회"를 구성하여 관련 평가를 대행 또는 공동으로 수행하도록 한다.

추후에 식약청이 독립적으로 평가를 수행할 수 있도록 전문 약물계량학 평가자를 양성하는 교육프로그램을 개발하여 교육을 신속하게 체계적으로 실시하도록 한다. 체계적인 교육프로그램이 구축되어 있는 선진국의 교육시스템을 벤치마킹하고 국내 전문가들을 앞세워 교육하면 빠른 시일 내에 질적・양적으로 우수한 전문가들을 양성할 수 있을 것이다. 약물계량학 교육을 이미 시행중인 국내 학계 연구진을 중심으로 전문 학위 과정을 시행하고, 우수한 평가자들을 선정하여 저명한 해외 연구소, 워크숍 및 fellowship 프로그램에 참여시켜 선진기술을 전수받아 올 수 있도록 제안하였다. 국제적 조화를 위해서는 미국 FDA와 유럽의 EMA를 비롯한 선진 의약품 허가기관과 공동으로 의약품 평가를 실시할 수 있는 협정을 수립하도록 한다. 이와 더불어 국외 연구기관과의 공동연구를 추진하여 국내 약물계량학 기술을 발전시킬 수 있도록 한다.

중기 (4-5년차) - 확산 단계

중기인 확산단계에는 국내 약물계량학을 확산하기 위하여 기존 정책과 제도를 정비하고, 약물계량학적 의약품 평가 수행 범위를 확장하며, 선진 의약품 허가기관들과의 국제적 조화를 위한 활동을 개시하고, 평가자 재교육을 실시하도록 한다. 먼저 기존 제도 정비를 위하여 기반구축 단계에서 도입한 제도의 중간평가를 실시하여 보완한다. 그리고 각종 연구사업 결과를 기반으로 한국인 맞춤 질병모델 구축, 새로운 생체표지자의 약물용량-반응 상관성 적용여부 제시, 약물계량학적 분석형식 정형화 등을 통한 학문적 확산을 도모한다. FDA와 EMA가 제약회사에게 제공한 population PK 및 노출-반응 분석결과 보고양식[16), 17), 34)]과 같은 표준화된 지침을 도입하여 국내 제약회사들이 신약개발에 약물계량학을 적극 활용할 수 있는 방안을 제시하도록 한다. 의약품 평가실무에 있어서는 식약청이 자체적으로 약물계량학적 의약품 평가를 수행하고, 약물계량학적 평가를 일부 신약 심사까지 확대 적용한다. 특히 신약의 심사를 위한 임상시험 설계, 용량용법 설정, 노출-반응 관계 평가에 약물계량학을 적극 활용하도록 한다. 또한, 추후에 식약청이 독립적으로 모든 신약 심사 시 약물계량학적 평가를 수행할 수 있도록 기존 평가자들을 지속적으로 재교육하고, 새로운 평가자가 배양이 될 수 있도록 인력양성에도 적극적으로 기여하도록 한다. 마지막으로 선진 의약품 허가기관들과 맺은 상호협정을 바탕으로 의약품 평가를 공동으로 실시하여 국제적 조화를 이루고 국내 의약품 평가기술을 선진국 수준으로 향상시키도록 한다.

장기 (6-7년차) - 확립 및 고도화 단계

장기적으로는 도입단계부터 중기까지 약물계량학이 의약품 평가와 개발에 미친 영향력을 분석하여 개선방안을 모색하고 구축된 약물계량학적 지식 및 활용법을 확립하고 고도화한다. 이를 바탕으로 국내 의약품 개발과 심사・평가 기술의 선진화를 이룩하기 위한 정책을 실행한다. 우리나라 허가당국은 선진 의약품 허가기관의 정책과 지침을 도입하는 단계를 벗어나 한발 앞선 약물계량학적 정책 및 규제지침을 개발하여 식약청이 세계 무대에서 약물계량학적 의약품 평가를 이끌어가는 주요 기관이 되도록 한다. 제약회사가 제출하는 모든 신약허가 신청서에는 약물계량학적 분석이 포함되도록 의무화하여 모든 약물에서 일반 환자의 용량용법을 더욱 정확하게 규명하고, 특수계층 환자의 용량용법 설정을 위한 시뮬레이션을 시행하도록 한다. 의약품 평가자 교육과 국제적 조화 활동 또한 더욱 활성화하도록 한다.

고 찰

신약개발연구의 가속화와 무분별한 신약허가 신청으로 의약품 평가기관의 업무량이 상당 수준에 달해있는 현 시점에서, 약물계량학은 보다 정확한 약물반응 예측을 가능케 하여 평가업무의 효율성을 극대화함으로써 약효와 안전성이 제대로 입증된 신약을 환자에게 신속히 제공하는 데에 일조한다. 일반적으로 정책적인 변화는 빠르게 이루어지기 어려움에도 불구하고, 미국 FDA 등 선진 의약품 허가기관들은 이러한 약물계량학의 이점에 일찍이 주목하여 최근 20여 년간 약물계량학을 의약품 평가에 도입하기 위하여 상당한 정책적 변화를 이루어왔다. 이들은 이미 임상시험을 수행하지 않고도 모델링과 시뮬레이션만을 활용하여 약효와 독성을 평가할 수 있는 수준에 도달해있다.[3)] 그러나 약물계량학에 대한 선진

의약품 허가기관의 적극적인 자세와 달리 국내에서는 약물계량학이 그 가치를 제대로 인정받지 못하고 있는 실정이다. 비록 몇 년 전부터 일부 연구 사업이 실시되면서 국내 기반이 조금씩 마련되고 있지만, 체계적인 제도의 도입과 다량의 전문 평가자 양성 및 연구・교육의 활성화를 위해 아직도 상당한 노력이 요구된다. 약물계량학적 의약품 평가는 고도의 전문성을 요하며 다양한 표준화 정책과 제도를 동반할 때에 가능해진다. 따라서 이 모든 목표들을 효율적으로 달성하기 위해서는 고도의 약물계량학적 평가 기술을 갖추고 있는 선진 허가기관들이 오랜 연구를 통해 개발해 낸 약물계량학적 제도와 정책들을 벤치마킹하는 방법을 채택하는 데에서 시작하는 것이 효율적일 것이다. 이러한 맥락에서, 본 연구에서 살펴본 의약품 허가심사 선진국의 약물계량학적 의약품 평가 현황은 국내 약물계량학적 의약품 평가의 체계적인 도입을 논의하는 데에 중요한 시사점을 제공한다. 또한 본 연구를 통하여 제안한 정책 로드맵은 약물계량학의 효율적 도입 방안에 대하여 실질적인 해결책을 제시하고 있다. 본 로드맵에 따라 선진 규제지침의 도입과 활용, 전문 평가자 양성 및 연구 활성화에 초점을 맞추고 제도 개선 및 국제적 조화를 이루는 방향으로 정책을 확대해 나간다면 약물계량학적 의약품 평가 도입, 그리고 그로 인한 의약품 허가심사 효율성 제고와 효과적이고 안전한 약물 사용의 목표를 달성할 수 있을 것이라 기대된다.

결 론

약물계량학은 국내 의약품 평가의 효율성 증대를 위하여 시급히 도입되어야 할 평가도구로써 본 연구를 통하여 도출된 정책 로드맵은 국내 의약품 평가의 약물계량학 도입과 활용 방안을 제공함으로써 의약품 평가의 효율성 제고에 기여할 것으로 기대된다.

감사의 말씀

본 연구는 2010년 식품의약품안전청 용역연구개발과제의 연구개발비지원 (10182한임평564)에 의해 수행되었으며 이에 감사 드립니다. 이 논문은 2011년도 정부 (교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (No. 2011-0000354).

참고문헌

1. Gilbert J. Rebuilding big pharma's business model. Windhover Information Inc., 2003; 73-80.
2. Pugsley MK. Cardiac Drug Development Guide, Totowa, NJ: Humana Press, 2003; 366.
3. Powell JR and Gobburu JVS. Pharmacometrics at Food and Drug Administration: evolution and impact on decisions. Clin Pharmacol Ther 2007; 82: 97-102.
4. Gobburu JVS. Model-based drug development will reduce late phase attrition to half by 2015. In: ASCPT annual meeting workshop, 2008.
5. Bhattaram VA, Booth BP, Ramchandani RP, *et al*., Impact of pharmacometrics on drug approval and labeling decisions: a survey of 42 new drug applications. The AAPS Journal 2005; 7: 503-12.
6. Bhattaram VA, Bonapace C, Chilukuri DM, *et al*., Impact of pharmacometric reviews on New Drug Approval and labeling decisions-a survey of 31 New Drug Applications submitted between 2005 and 2006. Clin Pharmacol Ther 2007; 81: 213-21.
7. Goldberger M, Singh N, Allerheiligan S, *et al*., ASCPT Task Force for advancing pharmacometrics and integration into drug development. Clin Pharmacol Ther 2010; 88: 158-61.
8. Gobburu JVS. Pharmacometrics 2020. J Clin Pharmacol 2010; 50: 151S-7S.
9. Food and Drug Administration Modernization Act of 1997. Food and Drug Administration 1997.
10. Food and Drug Administration Critical Path Initiatives white paper: innovation or stagnation? Challenge and opportunity on the critical path to new medical products. Food and Drug Administration 2004.
11. Food and Drug Administration Critical Path opportunity report and list. Food and Drug Administration 2006.
12. Guidance for industry: pharmacokinetics in patients with impaired renal function — study design, data analysis, and impact on dosing and labeling. Food and Drug Administration 1998.
13. Guidance for industry: End-of-Phase 2A Meetings. Food and Drug Administration 2009.
14. Guidance for industry: drug interaction studies — study design, data analysis, and implications for dosing and labeling. Food and Drug Administration 2006.
15. Guidance for industry: pharmacokinetics in patients with impaired hepatic function: study design, data analysis, and impact on dosing and labeling. Food and Drug Administration 2003.
16. Guidance for industry: exposure-response relationships — study design, data analysis, and regulatory applications. Food and Drug Administration 2003.
17. Guidance for industry: population pharmacokinetics. Food and Drug Administration 1999.
18. Guidance for industry: general considerations for pediatric

pharmacokinetic studies for drugs and biological products. Food and Drug Administration 1998.
19. Guidance for industry: E14 clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs. ICH 2005.
20. http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm180485.htm
21. http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm167032.htm#FDAPharmacometrics2020StrategicGoals
22. The European Medicines Agency road map to 2010: preparing the ground for the future. European Medicines Agency 2005.
23. Innovative drug development approaches final report from the EMEA/CHMP-Think-Tank Group on innovative drug development. European Medicines Agency 2007.
24. Guideline on the investigation of drug interactions. European Medicines Agency 2010.
25. Guideline on requirements for first-in-man clinical trials for potential high-risk medicinal products. European Medicines Agency 2007.
26. Guideline on the role of pharmacokinetics in the development of medicinal products in the paediatric population. European Medicines Agency 2006.
27. Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired hepatic function. European Medicines Agency 2005.
28. Note for guidance on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired renal fuction. European Medicines Agency 2004.
29. Note for guidance on the investigation of drug interactions. European Medicines Agency 1997.
30. Workshop on modelling in paediatric medicines. European Medicines Agency 2008.
31. ICH harmonised tripartite guideline: clinical investigation of medicinal products in the pediatric population E11. ICH 2001.
32. ICH topic E4 dose response information to support drug registration. ICH 1994.
33. Final ICH concept paper for topic E16: pharmacogenomic (PG) biomarker qualification: format and data standards. ICH 2008.
34. Guideline on reporting the results of population phamracokinetic analyses. European Medicines Agency 2007.
35. 윤휘열, 백인환, 서정원, *et al*., 모델 기반학적 신약개발에서 약동/약력학 모델링 및 시뮬레이션의 역할. 한국임상약학회지 2008; 18: 84-96.
36. 윤영란. 소프트웨어를 이용한 Non-Linear Mixed Effects Modelling. 임상약리학회지 2006; 14: 99-105.