

기획연재순서

- ① DNA
- ② 반도체
- ③ 자동차
- ④ 항공
- ⑤ 로봇
- ⑥ 차세대 전지
- ⑦ 토목
- ⑧ **바이오신약**
- ⑨ 디지털 TV
- ⑩ 지능형 홈네트워크
- ⑪ 디지털콘텐츠, SW솔루션

최 근 '차세대 성장동력 사업'이란 말과 함께 '바이오 신약'이란 말을 자주 접하게 된다. 국민소득 2만 달러 시대를 열기 위한 새로운 유망 산업 10개 중 소위 바이오테크놀로지, 즉 BT에 해당하는 분야에서 중요한 것이 바이오 신약이다. 바이오 신약은 현재 쓰이고 있는 약품의 주종을 이루고 있는 저분자량 화합물 신약에 대비한 항체, 단백질 약물, 유전자치료제, 등 생물학적 제제만을 지칭하는 것은 아니다. 오히려 첨단 의생의학적 과학기술, 즉 약물유전체학(pharmacogenomics), 독성유전체학(toxicogenomics)을 포함한 유전체학(genomics), 단백질체학(proteomics), 대사체학(metabonomics) 등을 응용하여 개발된 신약을 의미한다.

신약개발 방법의 발전을 보면 천연물의 혼합물에서 선택된 후보물질의 약효

를 동물이나 동물의 조직을 이용한 생물학적 검증법(bioassay)을 통해 측정하는 방법을 통해 신약이 개발되기 시작했다. 1930년대 이후부터는 혼합물에서 순수 화합물을 분리 정제하고 합성하는 기술이 발달하였고, 이들 화합물을 생물학적 검증방법으로 약효를 확인함으로써 설파제, 이노제, 고혈압 치료제 등이 개발되었고, 1960년대부터 약물이 작용하는 체내의 효소와 같은 작용점을 직접 찾아서 효과를 확인하는 방법으로 전환효소 억제제, 단백분해효소 억제제 등의 신약이 개발되기 시작했다. 1980년대부터는 화합물의 합성을 자동화하고 고속으로 하여 대량의 새로운 화합물을 합성하고 또 고속으로 이들의 약효를 검증하는 방법이 가능하게 되어 약물의 개발 속도가 빨라지게 되었다.

생명연장 · 질병없는 미래를 꿈꾼다

.. 바이오신약

글 _ 장인진 서울대학교 의과대학 약리학교실 부교수 jjang@snu.ac.kr

신약개발 최소 15년간 8억3천만 달러

이러한 전통적인 형태의 신약 개발은 전임상 단계와 임상단계로 크게 나눌 수 있다. 전임상 단계는 신약을 창출하는 단계와 이를 임상단계로 가져가는데 필요한 시험관 및 동물에서 약리, 독성 연구를 위주로 한 전임상 개발 단계가 있다. 이 과정에서 소요되는 기간과 비용은 전임상의 창출 단계가 평균 6년에 2억3천만 달러(1997년 기준), 전임상의 개발 단계가 2~4년의 기간과 7천만 달러 이상의 비용이 든다. 임상단계의 신약개발에는 50~60개의 임상실험이 행해지며 평균 7~8년의 기간과 5억3천만 달러 이상의 비용이 소요된다. 이렇게 효율이 낮고 고비용의 비과학적인 신약의 개발이 과학적이고 예측 가능한 형태로 발전하기 시작하였다.

최근에는 인간게놈 프로젝트의 완료와 같은 여러 분야의 연구성과와 발전에 의해 전임상 단계에서는 단백질의 구조 규명, 특히 약물이 작용하는 수용체인 효소나 이온수송통로 등의 구조 규명을 통해 약물의 작용부위에 결합하는 화합물을 컴퓨터로 디자인할 수 있게 되었고, 이렇게 디자인된 수많은 후보 화합물을 로봇을 이용한 자동화 공정으로 빠른 시간에 합성하고 합성된 화합물은 과거의 생물학적 검증법과 달리 컴퓨터 칩과 외형적으로 유사한 칩상의 실험실(Lab-on-chip)을 이용해 약리작용 등을 신속히 다량 검사한다. 게다가 질환 유전형을 삽입한 형질 전환 질환모델 동물을 이용해 더 신뢰성 있는 약효 검색과 검증을 하게 된다. 경우에 따라 합성 전부터 후보 화합물의 구조 식만으로도 여러 가지 특성, 즉 체내에서 대사, 독성 등을 컴퓨터와 방대한 데이터

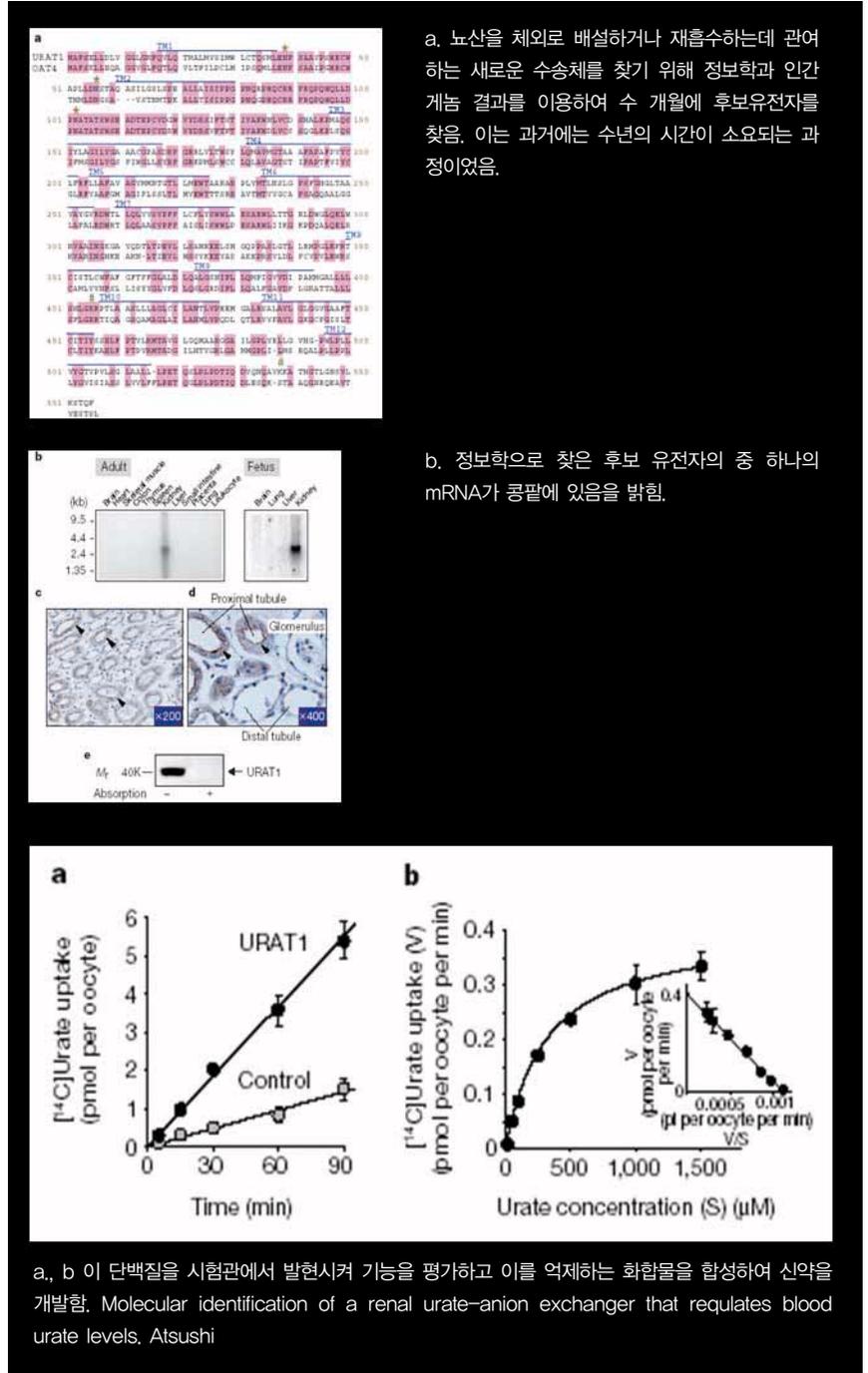


그림 1. 유전학, 정보학, 분자생물학 등을 응용한 신약의 작용점의 개발과 후보물질 평가 시스템 개발의 예

베이스를 이용해 미리 시뮬레이션을 통해 검색을 하기도 한다.

특히 바이오 신약의 가장 큰 장점은 관련 학문의 발전으로 완전히 새로운 작용

기전을 가진 약물을 개발할 수 있다는 것이다. 현재까지 개발된 모든 약은 약 500여 가지의 작용기전을 가지고 있다. 그런데 이 수가 5천~6천 이상으로 증가하면

더욱 다양한 약물을 개발하거나 난치병을 치료하는 신약을 개발할 수 있게 되며, 더욱 신속하고 경제적이고 안전하게 신약을 개발할 수 있다.

컴퓨터 시뮬레이션화해 기간 줄여

임상개발의 단계에서도 컴퓨터 시뮬레이션을 이용한 효과적인 임상실험 디자인이 이미 응용되고 있어 실패하는 임상실험을 미리 방지하여 개발기간과 비용을

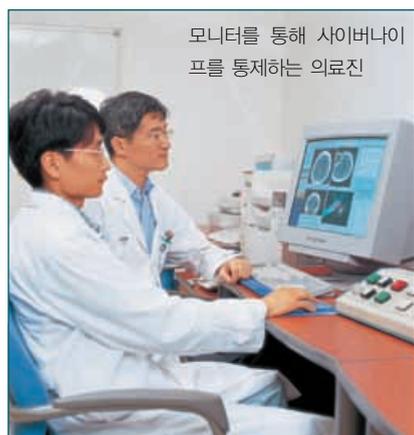
단축하고 있다. 향후 다양한 질환의 질병 모델(disease progress model)과 위약투여효과에 대한 연구, 순응도(compliance)에 대한 모델 등이 더욱 정교하게 밝혀진다면 많은 임상실험을 컴퓨터 시뮬레이션으로 대신할 수 있게 되고, 이론적으로는 현재보다 훨씬 적은 3~4 개의 임상실험만으로 신약을 평가하여 허가를 받는 시대가 올 것으로 예상된다.

약물유전체학을 임상실험에 응용하면 유전적 요인으로 인해 약물의 반응이 낮은 환자 그룹과 부작용이 발생하는 환자를 미리 유전자 검사를 통해 찾아낼 수 있게 됨으로써 지금보다 훨씬 적은 수의 피험자로도 안전하게 약의 유효성을 입증할 수 있게 되어 신약개발의 기간과 비용을 줄일 수 있다. 또한 분자생물학이나 질병

의 병태생리에 대한 이해를 통해 약물의 임상적인 효과 즉 생존율의 증가, 합병증의 감소 등과 같이 오랜 기간의 관찰기간이 필요한 종말점(endpoint)를 대신할 수 있는 대리표지자(surrogate marker)를 개발하여 임상실험에 이용함으로써 임상실험 기간과 비용을 줄일 수 있다. 그 대표적인 예가 에이즈 치료제의 효과 평가에 이용되는 CD4 수치나 에이즈 바이러스 양을 정량화하여 변화를 추적하는 방법이다.

바이오 신약개발 대표사례 ‘글리벡’

분자생물학적인 정보와 약물 효과의 대리표지자 및 질병의 병태생리를 잘 이해하고 이를 이용함으로써 효과적으로 완전히 새로운 작용의 신약을 가능하게 한 바이오



모니터를 통해 사이버나이프를 통제하는 의료진



로봇팔을 이용해 환자의 종양부위를 찾아 방사선을 조사하고 있는 사이버 나이프



백혈병 치료제로 미 연방 식품의약청(FDA)으로부터 미국내 판매승인을 획득한 스위스 노바티스사의 항암제 글리벡(GLEEVEC)

신약개발의 대표적인 사례 중 하나가 만성 골수백혈병(chronic myelogenous leukemia, CML)의 치료제로 개발된 글리벡이다.

글리벡은 1992년 시바가이(지금의 노바티스)사가 항염증제로 개발하던 혈소판유래 성장인자 수용체(platelet-derived growth factor receptor, PDGF-R)의 억제제인 STI571이다. 이 화합물이 Bcr-Abl 티로신키나제(tyrosine kinase)에 대해 특이한 억제 작용이 있다는 것이 실험실 차원에서 1995~96년에 알려졌다. 그 전에 인체의 9번 염색체에 위치한 c-Abl이란 종양유전자(oncogene)에 의해 생성된 단백질이 효소로 작용하여 ATP에서 인산기(phosphate group)를 티로신(tyrosine residues)에 옮겨줌으로써 여러 단백질을 활성화하여 세포가 증식하고 자라게 하는 것이 알려졌다.

만성골수백혈병의 중요한 병태생리기전

으로 환자에서 발견되는 필라델피아 염색체(Philadelphia (Ph) chromosome)가 9번 염색체의 일부가 22번 염색체에 비정상적으로 전위(translocation)되어 c-Abl 유전자와 22번 염색체의 Bcr 부위가 결합하여 c-Abl 티로신키나제가 지속적으로 작용하게 함으로써 조절되지 않는 백혈병 세포의 증식을 일으키게 되는 것을 알게 되었다. 이러한 병태생리의 분자생물학적인 이해에 의해 Bcr-Abl 티로신키나제 억제 작용이 있는 STI571를 CML의 치료제로 응용할 수 있게 되었고 짧은 기간의 효과적인 임상개발 계획에 의해 실험실에서 항암효과를 보인지 5년 만인 2001년에 FDA의 시판승인을 얻게 되었다.

생물학 · 화학 · 정보학 융합돼야 효율적

글리벡의 예는 비록 상당 부분 우연함이 작용한 예라고 할 수 있으나, 질환의 병태생리와 작용점을 잘 이해하여 신속하고 효과적으로 새로운 작용의 신약개발을

이론 예라고 할 수 있을 것이다.

향후 신약의 개발은 정보학, 컴퓨터, 인터넷, 유전체학 등의 새로운 지식들을 기반으로 더욱 신속하고 다양화해갈 것이며, 이미 세계적으로 신약개발의 방법이 크게 변화하고 있다.

과거의 전통적인 방법, 즉 생약에서 유효물을 분리하거나 기존의 유효 물질을 변형하여 신약을 개발하는 것에서 인간유전체지도 정보를 이용한 약물유전체, 질병유전체, 단백질 등의 연구를 통한 완전히 새로운 작용을 하는 신약의 발굴, 단백질 구조와 컴퓨터를 이용한 신약의 설계, 시뮬레이션을 이용한 유효물질 검색 등 생물학, 화학, 정보학이 융합되는 방향으로 발전하고 있으며 이미 대부분의 다국적 제약 기업은 이를 적용하고 있다. 특히 단백질 약물 등 생물학 제제의 경우 많은 특허 장벽으로 소수의 기업만이 제품화를 할 수 있는 것으로 알려져 있고 그 경쟁이 치열하다.

우리 나라의 신약개발 관련 기업도 이런 첨단 BT, IT를 응용하는 형태의 바이오신약 개발기술을 도입하기 위해서는 많은 연구비 투자를 통해 국내 기반을 구축한 생명과학 분야의 인력과 시설을 신약의 발굴과 개발로 연결하여야 큰 경쟁력을 가질 수 있을 것이다. 전통적으로 우리나라는 다양한 학문분야의 협동연구가 원활하지 않다는 지적을 많이 받아 왔으나, 이제는 바이오 신약의 개발을 위해 관련 생물학, 화학, 의학, 약학, 정보학 분야의 연구자들이 협력할 수 있는 시스템을 만들어야 할 것이다. **ST**



글쓴이는 서울대학교병원 임상약리실 실장을 겸임하고 있다.