

신약개발에서 디지털 바이오마커의 기회

김지운 선임연구원 한국바이오협회 바이오경제연구센터
강성지 대표 웰트

코로나19 팬데믹이 전 세계적으로 발발한 후 코로나19 치료제, 백신을 제외한 분야의 임상 시험은 대부분 진행이 중단되거나 조기 종료, 개시 지연 등의 문제에 직면하였다. 미국에서는 신약개발 임상시험의 막대한 투자 손실을 피하고자 제약회사가 '원격 임상'을 수행하는 것이 필수적인 요건이 되었고, 이는 디지털 헬스케어 산업이 팬데믹 동안 엄청난 기회가 되었음을 보여준다.

원격 임상에서 원격 환자 모니터링은 제약회사가 효율적인 임상시험을 수행하기 위해 비용을 절감하고 약물개발의 진행 또는 중단을 결정하는 데 있어서 필수적이다. 이 때, 약물개발 프로세스를 가속화하고 임상시험의 가능성을 완전하게 구현하기 위해서 '디지털 바이오마커'의 개념이 제시된다. 미국 국립보건원(NIH) 정의에 따르면, 바이오마커란 정상적인 생물학적 과정, 질병, 진행상황, 치료방법에 대한 약물의 반응성을 객관적으로 측정하고 평가할 수 있는 지표 또는 대리표지자이다. 디지털 바이오마커는 여기에서 확장된 개념으로 디지털기술을 바탕으로 수집된 바이오마커를 의미한다. Frost&Sullivan은 디지털 바이오마커를 '22년 유망기술 50가지 중에 하나로 꼽았고, 관련 시장 규모는 '22년 26억 달러에서 '26년 90억 달러로 연평균 35.1%로 성장할 것으로 전망하고 있다.'

최근 가상 임상시험을 넘어 급부상하고 있는 분산형 임상시험(Decentralized clinical trial, DCT)와도 연관 지어 볼 수 있다. 디지털 바이오마커는 분산형 임상시험(DCT)을 가능하게 하여 원격 환자 모니터링 및 치료 제공을 가능하게 하므로, 임상 2상 및 3상에서의 일정을 단축하며 기업은 DCT를 활용하여 하루에 수백만 달러를 절약할 수 있다. 또한, 데이터 측면에서 디지털 바이오마커는 다양한 생리학적 매개 변수에 대한 지속적인 평가를 제공하며 암 치료 및 정밀의학으로의 확장이 가능하다는 점에서 장점이 있다. 본 브리프에서는 임상시험의 디지털 전환에 있어서 환자 모집단 선정, 약물 기전 검증, 규제 결정 등 디지털 바이오마커의 역할, 글로벌 시장 동향 및 신약 개발 성공률을 높이기 위한 전략에 대해 시사하고자 한다.

☞ 디지털 바이오마커의 개요, 전통적 바이오마커와의 특징 비교^{2,3,4}

바이오마커는 생물의학 연구(Biomedical research)와 임상 실습(Clinical practice)에 있어서 필수적이다. 콜레스테롤 수치, 혈액 또는 혈압 등의 검사는 건강상태를 평가하기 위한 지표로서 작용한다. 미국 FDA-NIH가 합동한 리더십 위원회는 바이오마커와 임상 평가 간의 차이점을 파악하고 생물의학 연구, 임상 실습, 의료 제품 개발 및 FDA 제품 규제에서 각각의 역할을 분명하게 하고자, BEST(Biomarkers, EndpointS 및 기타 tool) 이라는 용어를 개발하여 일관성을 구축하고자 하였다. 또한, 임상시험에 있어서 조기 예측 인자 발견 등 임상 상태를 객관적으로 평가하기 위한 지표의 역할로서 전통적인 바이오마커(Traditional biomarker)의 역할은 매우 중요하다고 할 수 있다.

디지털 바이오마커란, 바이오산업의 디지털화가 진행되면서 웨어러블 및 이식·소화 가능한 디지털 도구를 통해 수집되고 측정되는 객관적·정량적인 생리학적 행동 데이터로, 전통적 바이오마커에서 확장된 개념이다. 일반적으로, 질병은 메커니즘이 복잡하므로 분석에서의 정성적, 정량적 어려움이 존재한다. 전통적인 바이오마커의 경우, 침습적(Invasive)이고 측정 비용이 많이 들 수 있다는 단점이 있다. 반면, 디지털 바이오마커는 비침습적(Non-invasive)이며 측정 비용 또한 저렴하다는 장점을 가지며 개인 독립적(Individual-independent)이고 객관적인 데이터의 제공이 가능하다. 따라서, 병원 외부 모니터링이 용이하고 결과적으로는 환자의 부담을 낮춰줄 수 있다. 디지털 바이오마커가 당장은 보조적 지표로 쓰이면서 기존 진단의 보완재 역할을 하지만 장기적으로 ‘조기 진단’과 ‘추적 관찰’ 같은 영역에서 기존 대비 장점을 보일 수 있다. 향후에는 조기 치료제 개발이나 초기 진단 시스템(Paraffin management system, PMS) 영역에서 더 큰 역할을 할 수 있을 것으로 기대된다.

[표 1] 디지털 바이오마커의 특징 및 사례 비교분석

구분	디지털 바이오 마커 특징 (*전통적 바이오 마커 대비)	애플리케이션 및 사례
모집단 (Population)	<ul style="list-style-type: none"> · 전통적 바이오 마커와 달리, 광범위한 모집단 적용 · 총 3가지의 다른 인구 그룹이 포함됨 <ul style="list-style-type: none"> i) 비임상 목적의 피트니스, 건강에 호기심이 있는 일반사용자 ii) 프로 운동선수, 피트니스 코치 등 상업적 목적 사용자 iii) 임상 또는 규제 의사결정권자, 제약회사, 의사 등 관련 장치 사용자 또는 데이터 생산자 	<ul style="list-style-type: none"> · 헌팅턴병 환자의 보행 성능을 모니터링 하는 웨어러블 센서 · 전산화된 인지 테스트를 통한 치매 위험 감소
측정 (Measurement)	<ul style="list-style-type: none"> · 연속적(Continuous) 측정가능 (↔ static) · 정성적, 정량적 측정 모두 가능 	<ul style="list-style-type: none"> · 스마트폰에서 손가락 두드리기, 기억력테스트, 보행능력 분석 등을 통하여 파킨슨병의 객관적인 측정을 하기 위한 응용 프로그램 개발 · 간질 발작의 실시간 감지를 위한 웨어러블 장치 및 응급 서비스
모니터링 (Monitoring)	<ul style="list-style-type: none"> · 독립적, 개인적(Individual-independent) 데이터 · 병원 외부에서의 모니터링 용이 	<ul style="list-style-type: none"> · 임상 및 가정에서의 가속도계를 활용하여 환자의 데이터를 획득

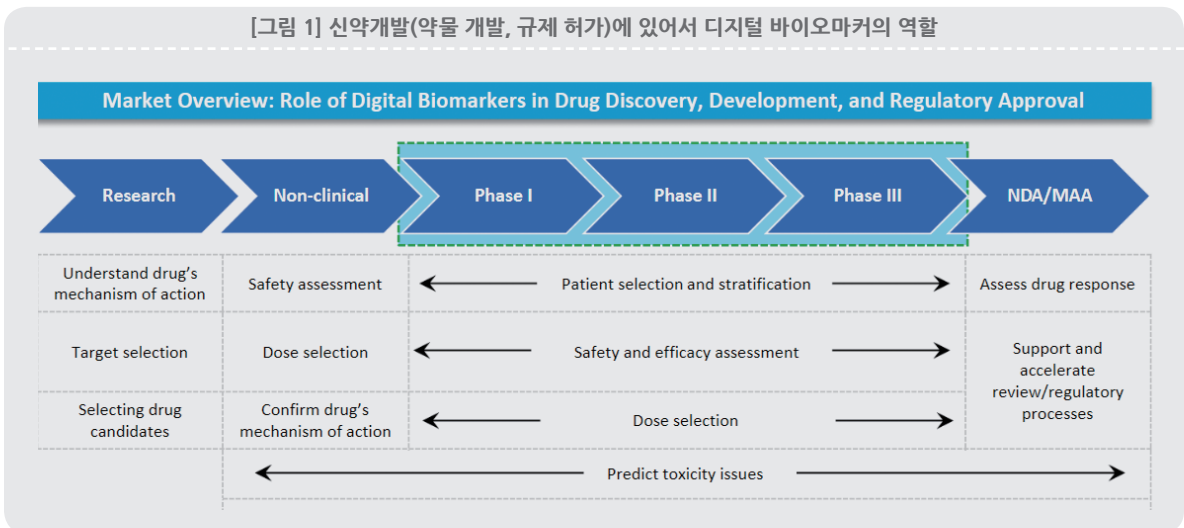
구분	디지털 바이오 마커 특징 (*전통적 바이오 마커 대비)	애플리케이션 및 사례
체내 접근 방식 (Approach)	· 비 침습적(Non-invasive)	
실험실 내 표준화 (Laboratory standards)	· 표준화 부족 (Lack of standardization)	
비용 및 환자부담 (Cost and patient burden)	· 비용이 저렴하고, 환자 부담이 낮음.	
규제 (Regulatory)	· 지역적 차이가 있으며, 명확히 확립되지 않음.	

출처: Karger, 바이오경제연구소센터 재가공

신약개발에서의 디지털 바이오마커의 역할^{4,5}

신약개발에 있어서 디지털 바이오마커의 역할은 매우 중요하다. 먼저, 연구자들이 복잡한 질병을 이해할 수 있도록 돕고, 임상 시험(Phase I, II, III상)에 적합한 환자 모집단을 선택할 수 있도록 한다. 다음으로, 약물의 작용 기전(Mechanism of action)을 검증하고, 약물의 독성(Toxicity)을 예측하며 규제 관련 결정을 가이드하는 중요한 역할을 한다. 임상 단계에서의 성공률을 높이기 위해 디지털 바이오마커는 질병에 가장 유리한 약물 후보(Drug candidates)를 선택하여 임상 후기 단계(Advanced clinical trial phases)에서 실패할 위험성을 줄여준다. 마지막으로, 임상시험 단계를 가속화 하는 역할을 하여 약물개발에 드는 비용과 시간을 줄일 수 있다. (그림 1)

[그림 1] 신약개발(약물 개발, 규제 허가)에 있어서 디지털 바이오마커의 역할



출처: Frost&Sullivan

임상 단계에서 장벽을 극복하는 디지털 임상시험/바이오마커의 전략^{4,6}

(1) 환자 모집 및 선택(Patient recruitment and selection issues)

전통적 임상시험의 80% 이상은 마감일 내에 참가환자를 모집하지 못하며, 환자에게 병원을 방문하는 것은 힘든 일로 인식된다. 임상시험 참여자에 대한 식별, 모집, 자료 획득, 추적 검사는 비용을 부담시키고, 참여자의 부담을 높이며, 임상시험 기간을 연장하는 원인이 된다. 이러한 문제는 잠재적 임상시험 참여자 간의 접근성에 대한 격차를 증가시키고, 임상시험 참여자의 다양성을 제한하게 된다. 디지털 임상시험은 디지털 기술활용으로 참여자 접근, 참여, 측정 및 중재 방법을 향상하고, 참여자 집단 또는 잠재적 참여자 집단에 내재한 무작위 중재 할당(Randomized intervention allocation)을 가능하게 하며, 임상시험에서의 비용 절감을 도와준다. 또한, 디지털 바이오마커를 활용하여 병원에 방문하지 않고도 환자의 데이터를 등록하고, 건강상태에 따라 해당 참여자를 선택하여 모집의 문제에 대한 해결이 가능하다.

(2) 디지털 헬스 자료 수집과 치료 반응 모니터링(Treatment-response monitoring)

디지털 바이오마커는 진단법(Diagnostics), 적정 투여량(Dosing titration), 임상변수(Endpoints)를 알기 위한 심층 정보를 제공해준다. 전해질·포도당·젖산을 감지하는 웨어러블 센서, 심부전 환자의 임상 상태를 평가하기 위한 심장 흉벽 진동기 등이 그 예이다. 또한 클리닉을 방문하거나 설문 기반의 치료 반응 모니터링(Treatment-response monitoring)은 치료 효과에 대해 부정확하게 측정할 수 있기 때문에, 임상 시험 중의 평가를 방해할 수 있다. 연구 방법의 지속적인 효과를 입증하는 것이 중요하다. 디지털 바이오마커를 활용하게 되면 지속적인 데이터 수집이 가능하기 때문에 효능을 검증하기에 더 용이하다.

(3) 오랜 임상 시험 기간(Lengthy Phase I to Phase III trials)

대부분의 제약회사는 보장된 성공 없이 약물 개발을 위한 임상 시험에 수십억 달러를 소비하기 마련이다. 임상 시험 절차의 시간이 길어질수록, 약물 개발의 비용은 상승한다. 디지털 바이오마커는 분산형 임상시험(DCT)를 가능하게 하여 원격으로 환자의 모니터링과 치료 제공을 가능하게 하기 때문에 임상 2상 및 3상에서의 일정을 단축하며, 기업은 이를 통해 비용을 절약할 수 있다.

(4) 전통적인 임상적 평가 변수의 보완 (Complement traditional clinical endpoint)

기존의 임상 변수(Clinical endpoint)는 데이터 유효성과 약물의 정확한 치료 평가를 보장하기 위해 대규모의 시험 모집단이 필요하며 더 긴 시간의 후속 조치가 필요하다. 연구자가 환자의 수준에서 약물의 효능과 안전성(Efficacy and safety)을 높은 정확도로 측정할 수 있는 증거를 제공하며, 이로 인해 규제 승인 또한 가능하게끔 한다.




국내·외 디지털 바이오마커 주요 기업 동향⁷





(1) 환자 모집 및 선택(Patient recruitment and selection issues)

디지털 바이오마커의 등장은 신약개발의 패러다임을 변화시켰다. 신약개발을 위한 임상시험은 매우 민감하고, 지속적이면서 객관적인 평가를 요구한다. 이를 위한 도구에는 스마트폰, 웨어러블 및 모바일 앱이 있다. 최근 글로벌 바이오제약 기업은 코로나 19에 감염된 환자를 위한 RPM(원격 환자 모니터링) 솔루션을 제공하는 웨어러블 센서를 개발하며 이를 통해 제공되는 생리학적인 데이터를 얻고자 한다. 이러한 웨어러블 센서의 데이터를 활용하게 되면 시에 의해 구동되는 분석을 통해 실시간으로 디지털 바이오마커의 식별 및 증상 측정을 제공할 수 있기 때문이다. 전통적인 바이오마커와 비교했을 때, 이러한 데이터 수집 방식은 빠른 속도로 확장 가능하며, 객관적인 측정을 제공한다는 강점을 가진다.

국내에서도 질환 관련 디지털 모니터링, 치료 솔루션을 개발하거나 디지털 바이오마커를 이용한 진단과 이를 통해 맞춤형 치료제를 제공하는 벤처들이 등장하고 있다. 아래 국내·외 디지털바이오마커 주요 기업들의 동향을 간략하게 정리하였다. (표 2)

[표 2] 국내·외 디지털 바이오마커 주요 기업 내용

기업명	주요분야	주요내용
	· 웨어러블 센서(생체신호 분석 구현) · 디지털 치료제	· 센서 기반 디지털 생체 신호처리 기술을 통해 특정 건강상태에 적용이 가능한 다양한 디지털 바이오 마커를 확보하고 있음. · 국내 식약처로부터 IND를 승인받고 임상시험을 진행중인 디지털 치료제는 '불면증' 관련 디지털치료제 포함 총 10건임.
	· 의료 및 웨어러블 기기	· '21년 1월 구글은 핏빗을 21억 달러에 인수하여, '구글 핏빗'을 구축 · 범용 웨어러블 기기를 활용하여 기초대사 측정 기기부터 뇌파를 측정하여 영상이나 수면을 돕는 장치까지의 다양한 제품을 출시
	· 디지털 표적 치료제 개발 · 인공지능 에이전트(Therapeutic AI Agent)	· 스마트폰을 이용한 정밀진단, 맞춤형 치료를 제공하기 위한 표적 치료제 개발 · 정서장애 치료제 '앵자이렉스', 인지장애 치료제 '알츠톡' 대표제품 보유 · HRV(심박 변이도)를 정신건강 진단하는데 상용화 및 판매 성공

기업명	주요분야	주요내용
 Lunit	· 인공지능을 통한 암치료	· 항암 치료 효과를 예측하는 AI 바이오 마커 플랫폼 '루닛 스코프' 개발하여 이를 토대로 20~30% 수준의 면역억제 반응률(ORR) 향상을 목표로 함.
 VUNO	· 의료 및 인공지능	· 인공지능(AI) 기반 병리 연구 플랫폼 VUNO Med [®] -PathLab [™] 구축 · AI 기반 공간분석 활용 통해 간암 예후 및 치료반응 예측과 연관성 높은 인자 확인
 MEZOO	· 원격의료 서비스 · 웨어러블 의료기기	· 어플리케이션 또는 웹에서 실시간 심전도 확인이 가능한 패치형 심전계인 '하이카디(HiCardi)', 의료진 모니터링 및 분석 소프트웨어를 함께 개발함. · 코로나19 팬데믹 의료서비스 '텔레메트리(Telemetry)' 상용화
 AliveCor [®]	· 심전도(ECG) 하드웨어 및 소프트웨어 개발	· 시가반 모바일 심전도기인 '카디아모바일 6L' 식약처로부터 의료기기 허가 및 인증을 통해 누적 심전도 데이터 축적→ AI 알고리즘 구축, 분석결과 제공

출처: 각 회사 홈페이지

맺음말

신약개발의 디지털화에 대한 중요성이 강조되고 있다. 과거에는 신약후보물질 발굴을 위해 디지털 기술을 일부 활용하는 정도였다면, 최근에는 임상 시험에서 AI 및 디지털 기술을 활용하는 빈도가 증가하여 디지털의 영역이 점차 확장되고 있다. IQVIA 자료에 의하면, ▲임상시험 디자인과 임상시험 실시에서 활용되고 있으며 ▲원격 가상 분산형 임상(Remote, Virtual, Decentralized)를 활용한 프로토콜 타당성 및 디자인을 설정하고 ▲수행했던 임상시험 데이터를 기반으로 한 정형 및 비정형 데이터 분석과 해석 ▲실시간 모니터링을 통한 성과 평가 등 다양한 분야에서 활용되는 것으로 나타났다.⁸

디지털 바이오마커는 단순 디지털 기술을 융합한 형태를 넘어서 연구자와 소비자 모두에게 가치를 제공한다. 먼저, 웨어러블과 같은 디지털 도구를 활용하면 쉽게 대량의 데이터 수집이 가능하고, 이를 소프트웨어 시스템과 연계하여 분석까지 가능하다. 의료계에서는 디지털 바이오마커 시스템 도입을 통해 환자 기반 의료 빅데이터 구축을 통해 환자의 정밀진단이 가능하고, 질병 관련 바이오마커의 보다 정량적인 평가가 가능할 것이다. 이러한 방식은 기존 정통의학에서 빅데이터 기반으로 알고리즘을 유도하는 '정밀의학' 으로의 변화를 유도할 수 있다. 정밀의학은 주관적인 측정에 의존하는 신경학 및 정신과와 같은 분야에 있어서 진단, 예후 및 치료 결과의 측정을 위한 객관적인 데이터를 제시하기 때문에 매우 유용하게 활용될 수 있다. 소비자에게는 접근이 쉽다는 이점을 제공한다. 스마트 워치 등 디지털 도구만 있으면 건강 데이터를 추적하거나 모니터링을 생성할 수 있기 때문에, 소비자(또는 환자)가 주도적으로 의료 서비스를 이용할 수 있다.

또한, 고차원적인 원격의료로의 발전 가능성을 제시한다는 점에서 강점이 있다. 디지털 바이오마커를 사용하여 원격으로 임상을 하게 되면 다기관에서 복잡한 연구설계를 해야하거나 임상을 해야하는 필요성이 줄어든다. 또한 Full DCT의 경우 원격으로 환자를 등록하는 것부터 치료법 전달, 추적 관찰까지 하여 환자 여정을 정제된 형태로 끝까지 책임질 수 있다.

그러나, 임상시험의 디지털 전환에 있어서 법적·규제적 허들은 꽤 높다. 비대면 임상시험을 위한 데이터 수집, 검체배송, 모니터링 등을 모두 원격으로 진행해야 함에 있어 어려운 점이 존재하기 때문이다. 올해 4월, 국가임상시험지원재단은 보건복지부와 함께 미래 임상시험의 경쟁력 확보 방안을 모색하는 ‘원스톱 스마트 임상시험 체계 구축사업’의 공청회를 개최하였다. 해당 공청회에서는 디지털 전환을 통해 참여자 1명당 50%의 비용 절감, 참여 편의성 증대를 통한 임상시험 참여율 향상, 데이터 수집과 품질 향상이 가능하다고 하며, 국내 임상시험 경쟁력 유지 및 강화를 위해 디지털 전환이 필요하다고 밝혔다.⁹ 미국은 코로나19 이후 의료 분야의 디지털화와 혁신을 위한 다양한 정책을 뒷받침하고 있으며, 미국 FDA 역시 디지털 헬스 분야의 확산 및 정착을 위한 관련 가이드라인을 제시하고 있다. 국내 또한 규제 완화를 위해 디지털 바이오마커를 활용하여 원격 임상 시 발생할 수 있는 편견(Bias) 발생 가능성의 제거, 임상시험에서의 연속적 데이터를 정확하게 표현할 수 있는 전략 수립이 필요할 것이다.

마지막으로, 최근 분산형 임상시험(DCT)과 연계하여 신약개발사에게 헬스케어 데이터 활용 및 신약개발 성공에 있어 실사용 증거(Real world evidence, RWE)개념이 큰 화두로 떠오르고 있다. RWE란 병원의 전자의무기록 등을 포함한 실사용 데이터(Real world data, RWD)를 분석해 얻는 임상적 증거다. 현재 RWE가 기허가 제품의 적응증 확장이나 PMS 등 임상시험의 주변범위에 제한적으로 쓰이고는 있으나, 신약개발 및 신규허가까지는 활용되지 않고 있다. RWE의 인정범위를 어떻게 늘려갈 것인지에 따라 DCT, RPM, 디지털 바이오마커 등 기술요소의 활용 범위와 직결될 것이다.

< 참고자료 >

1. KOTRA, 미국 바이오 산업 트렌드 - 디지털 헬스, 2022.06.15.
2. 생명공학정책연구센터, 글로벌 디지털 바이오마커 시장 현황 및 전망, 2020. 07
3. Babrak, Lmar M., et al. "Traditional and digital biomarkers: two worlds apart?." Digital biomarkers 3.2 (2019): 92-102.
4. Frost&Sullivan, Growth Opportunities for Digital Biomarkers in Drug Development, 2022.07.13.
5. Gromova, Mariya, et al. "Biomarkers: opportunities and challenges for drug development in the current regulatory landscape." Biomarker insights 15 (2020) : 1177271920974652.
6. 국가임상시험지원재단, 글로벌 임상시험 동향 Vol. 3, 2022.06.22.
7. Pharmaceutical technology , Digital Biomarkers : Healthcare trends, 2020.06.23.
8. 약업신문 , ‘디지털의 역습’ 제약바이오 패러다임 대 전환, 2022.07.01.
9. 메디컬 투데이 , “우리나라 임상시험 경쟁력 강화하려면 디지털 전환 시급”, 2022.04.14

Writer

김지운 한국바이오협회 바이오경제연구센터, 선임 연구원

Reviewer

강성지 웰트, 대표

BIO ECONOMY BRIEF

발행 : 2022년 9월 | 발행인 : 오기환 | 발행처 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구센터
 13488 경기도 성남시 분당구 대왕판교로 700 (삼평동, 코리아바이오파크) C동 1층, www.koreabio.org
 * 관련 문의 : 한국바이오협회 한국바이오경제연구센터 e-mail : kberc@koreabio.org



한국바이오경제연구센터
 KOREA BIO-ECONOMY RESEARCH CENTER

Innovating Data Into Strategy & Business



9 772508 681005 64
 ISSN 2508-6812