

약물 용도변경의 장벽 및 활성화를 위한 방안

박봉현 책임연구원 한국바이오협회 바이오경제연구센터
조민근 상무 우정바이오

개요^{1,2,3}

약물 용도변경은 이미 승인된 약물에 대해 새로운 적응증을 연구하거나 이전에 연구되었지만 승인되지 않은 약물을 발전시키는 것으로 약물개발의 새로운 접근 방식이다. 일부 보고서에 따르면 2007년에서 2009년 사이에 미국 FDA에서 승인한 신약 및 생물학적 제제의 약 30~40%가 용도변경 또는 재배치 제품에 해당된다. 또한 1984년에서 2009년 사이에 FDA가 승인한 혁신적 약물의 35%가 혁신적이며 환자 치료에 획기적인 영향을 미치는 약물로 정의되었으며 용도가 변경된 제품이었다. FDA가 코로나19를 치료하기 위해 여러 용도 변경 약물에 대해 긴급사용승인(EUA)을 부여한 후 용도변경은 팬데믹 동안 다시 주목을 받고 있다.

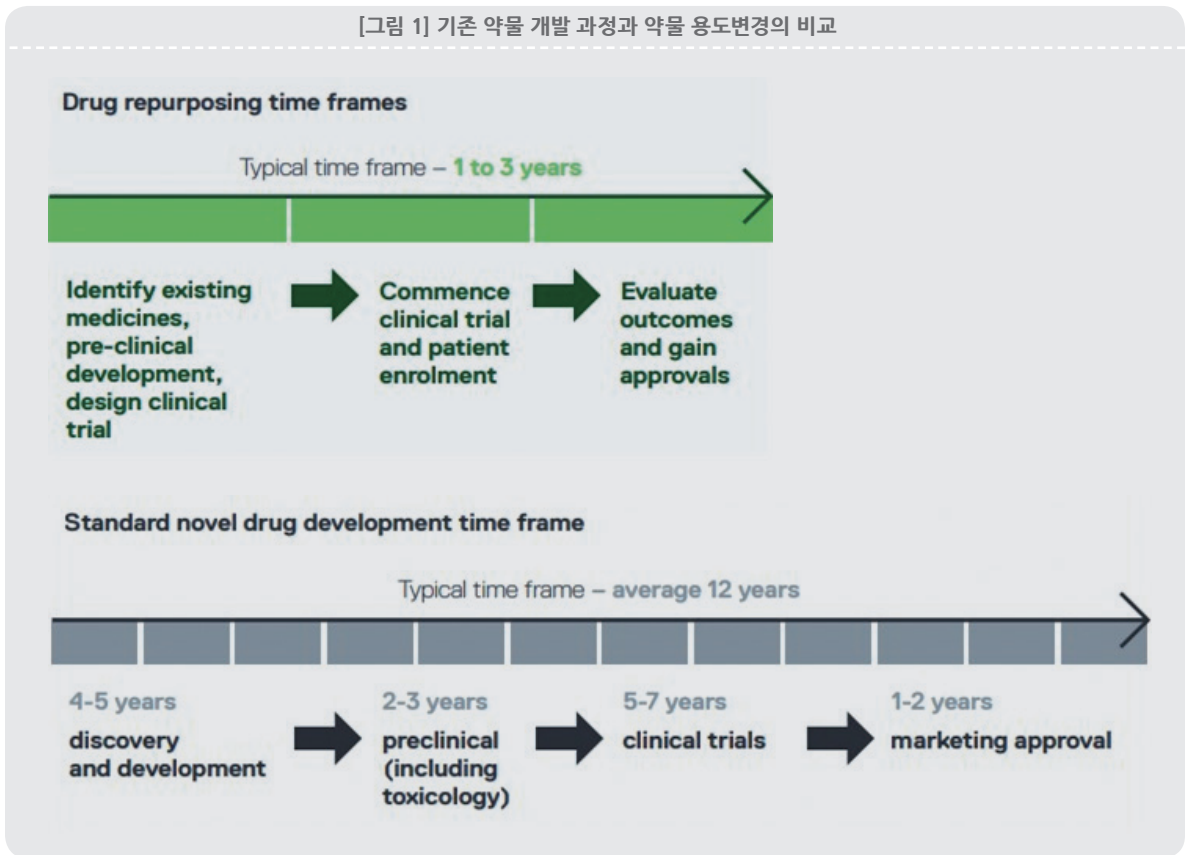
기존 약물 개발 과정 vs 약물 용도 변경^{4,5}

많은 전문가들은 약물 용도변경이 기존 약물개발의 접근 방식보다 더 빠르고 저렴하고, 덜 위험하며 더 높은 성공률을 나타낸다고 말하고 있다. 약물 안전성을 확립하는 개발의 초기 단계가 이미 완료되었기 때문에 이 과정을 우회할 수 있어 일반적으로 3~12년 이내에 더 빨리 승인되고 비용도 약 절반이 된다.

세부적으로 약물 용도변경의 이점은 다음과 같다. 1) 더 빠른 개발 일정 : 비임상, 안전성 및 내약성 데이터를 활용할 수 있어 기존 방법에 비해 약물 개발 기간이 훨씬 짧다. 2) 비용 절감 : 비임상 및 임상 1,2상 과정의 대부분이 이미 완료되었기 때문에 새로운 적응증에 대한 약물의 용도변경은 상당한 비용의 절감을 가져온다. 신규 화학물질에 20억~30억 달러가 투자된 것과 대조적으로 약물 용도변경에는 평균 3억 달러가 소요될 것으로 추산된다. 3) 빠른 규제 승인 : 용도변경 약물은 이미 긍정적인 비임상 및 안전성 데이터를 가지고 있어 승

인을 더 쉽고 빠르게 얻을 수 있다. 4) 더 높은 성공 확률 : 개발비용의 감소와 빠른 승인은 더 나은 투자 수익으로 이어질 수 있다. 5) 질병 메커니즘에 대한 추가 이해 : 용도변경 약물은 질병에서 지금까지 알려지지 않은 새로운 표적, 경로 및 바이오마커를 도출할 수 있으며 이는 메커니즘에 대한 추가 연구를 가능하게 한다.

[그림 1] 기존 약물 개발 과정과 약물 용도변경의 비교



☑ 대표사례^{6,7}

입덧치료제로 처음 승인된 탈리도마이드는 1950년대 후반에 전 세계적으로 약 10,000명의 유아에게 선천적 기형을 일으키면서 악명을 얻었으며, 그 결과 발달 독성 테스트 증가를 포함하여 약물 규제 및 개발에 변화가 생겼다.

그러나 탈리도마이드가 혈관신생 또는 종양에 영양과 산소를 전달하는 새로운 혈관의 성장

을 억제한다는 것을 발견하여 다발성골수종이라고 불리는 혈액암 치료제로 새롭게 임상 및 상업적 성공을 거두었다. 또한 세포 내 단백질 분해 시스템을 활용하여 질병을 유발하는 단백질을 특이적으로 분해 및 제거하는 기술인 PROTAC과 활용한 전립선암 치료제 바브데갈루타마이드가 있다.

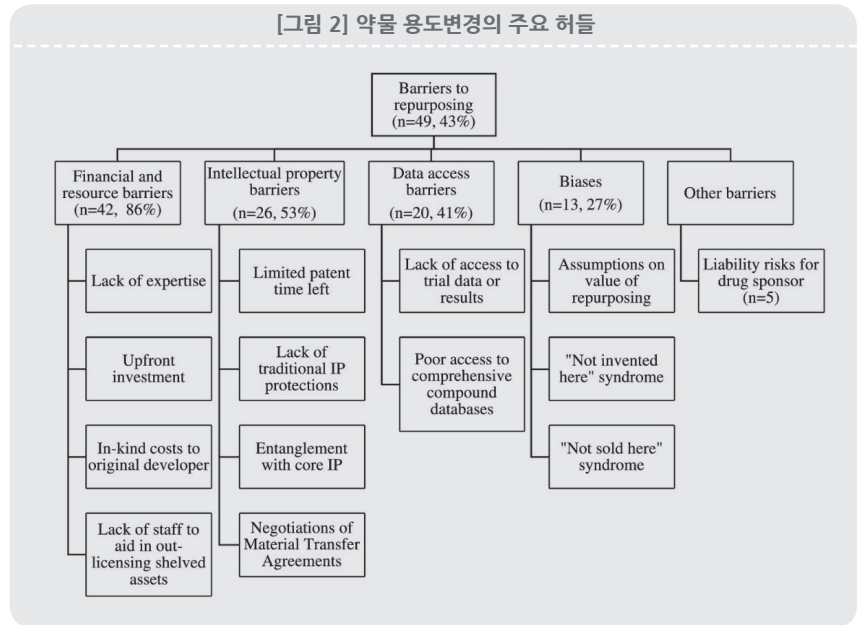
코로나19 대유행은 전 세계적으로 200만 명이 넘는 사람들의 대규모 건강 위기와 막대한 사망을 초래하였다. 연구자들은 수많은 약물의 용도변경 접근방식을 사용하여 코로나19 치료제 개발을 위한 후보물질을 탐색하였다. 일부 기존 항 바이러스 약물은 in vitro에서 연구되었으며 일부는 비임상에서 유망한 잠재력을 보여주어 미국 및 다른 규제당국으로부터 긴급 승인을 받았다. 원래 C형 간염 치료를 위해 개발된 항바이러스제 렘데시비르(Remdesivir)는 코로나19 환자 치료에 대해 긴급 사용 승인과 정식승인을 모두 받은 가장 유명한 용도변경 약물 중 하나이다.

[표 1] 코로나19 치료를 위해 긴급 승인 또는 철회된 다양한 분자 목록

유효물질	국가	승인/규제 기관
Chloroquine phosphate and Hydroxychloroquine sulfate	US	USFDA
Chloroquine phosphate and Hydroxychloroquine sulfate	India	DCGI
Chloroquine phosphate and Hydroxychloroquine sulfate	US	USFDA 허가 철회
Remdesivir	US	USFDA
Remdesivir	Japan	PMDA
Remdesivir	India	DCGI
Remdesivir	Singapore	HSA
Remdesivir	South Korea	MFDS
Remdesivir	Taiwan	TFDA
Remdesivir	Australia	TGA
Remdesivir	European Union	EMA
Favipiravir	China	NMPA
Favipiravir	India	DCGI
Favipiravir	Russia	Minzdrav
Dexamethasone	India	DCGI
Baricitinib	US	USFDA

☞ 약물 용도변경의 주요 허들³

약물의 용도변경을 위한 제약요인으로는 재정 및 자원 부족, 지적재산(IP) 문제, 열악한 데이터 접근성, 편향 등이다.



1) 재정 및 자원 부족

용도변경이 새로운 개발에 대한 더 저렴하고 빠른 대안이 될 것이라는 추측에도 불구하고 용도변경 화합물을 시장에 출시하는데 초기비용의 감소는 있지만 여전히 수익에서 수십억 달러의 비용이 드는 것으로 알려지고 있다. 많은 화합물들이 기존 데이터를 가지고 있지만 용도변경은 약물 개발 위험을 없애는 것이 아닌 감소시킬 뿐이다. 여전히 실질적인 테스트가 필요할 수 있으며 동일한 승인 과정을 거쳐야 하고 품질, 효능 및 안전 가이드라인을 충족시켜야 한다. 또한 라이선스 아웃된 화합물의 경우에도, 활성제품 및 위약의 재제조, 연구보고서 및 규제 문서 작성, 약물감시 등으로 인한 부담스러운 현물비용이 있을 수 있다.

용도변경은 비임상 및 초기 임상단계에서 소요되는 6-7년의 시간을 절약할 수 있는 잠재력을 갖고 있지만 임상연구의 후기단계에서 용도가 변경된 화합물은 1차 적응증에 실패한 후에도 다른 화합물과 동일한 실패율을 보일 수 있으며 새로운 적응증에 대한 2상 및 3상 임상

시험이 필요할 수 있다.

보류된 약물 후보를 발전시키기 위해 기관은 화합물 및 적응증에 대한 관련 전문지식을 갖춘 인력자원이 필요하다. 제약연구 및 개발은 기관 내의 특정 치료영역을 중심으로 구성되기 때문에 이 초점을 벗어난 화합물의 용도변경은 실현하기 어려울 수 있다. 따라서 용도변경에 있어 여러 파트너의 협력이 필요한 경우가 발생하고 중단된 화합물의 라이선스 허여를 담당하는 전담 직원이 부족한 경우가 많아 대부분 포기된다.

2) 지적재산권 문제

제약회사는 나중에 폐기되더라도 많은 화합물에 대한 특허를 취득하여 다른 사람들이 라이선스 없이 이러한 화합물을 개발하는 활동을 방지한다. 또한, 후기단계에서 실패한 화합물에 대한 제한된 특허기간으로 약물 용도변경에 대한 투자수익을 제한할 수 있다.

핵심 지적재산권과 얽히는 것은 또 다른 문제이다. 문헌에 따르면 연구자는 개발 중에 다수의 화합물에 특허를 내는 것이 일반적이며 최종 물질 뿐만 아니라 다양한 후보물질들을 재산권으로 보호하고 있어 해당 화합물을 보호하는 관련 특허에 접근 허가 없이 다른 당사자가 개발할 수 없다.

지적재산권은 제약 투자를 보호하고 경쟁업체가 독창적인 연구 및 용도변경 화합물로 개발하는 것을 허용하지 않기 때문에 해결하기 힘든 장벽이다. 물질이전계약(MTA)은 특히 어렵고 시간이 많이 소요되는 일이며 이에 대한 협상은 화합물 사용을 비상업적 연구로 제한, 기밀 정보를 보호하기 위한 논문발표 연기, 지적재산권을 제공하는 문제를 중심으로 가열되고 있다.

3) 데이터 접근성 문제

화합물은 개발이 중단되면 보이지 않게 처리하였으며 시험 데이터와 결과는 발표되지 않았다. 부정적인 시험 결과를 공표하기 어렵고, 많은 시험이 회사 합병이나 인수 후에 갑자기 종료되기도 하며 중단된 결과를 공표하는데 시간과 자원을 할애하는 상업적인 이익의 부족 등의 몇 가지 이유가 이런 관행에 영향을 미치고 있다. 데이터가 영업비밀 또는 잠재적인 상업적 가치로 간주되는 경우에도 공개하지 않으며 폐기된 화합물을 투명하게 등록할 수 있는 저장소의 부족도 열악한 데이터 접근의 이유로 언급되고 있다.

4) 기타

일부 비평가들은 용도변경에 초점을 맞추는 것이 혁신과 새로운 약물개발 활동을 저해하여 새로운 치료법을 찾을 가능성에 해를 끼친다고 우려를 표명하였으며 다른 일부 전문가들은 보류된 약물이 개발을 위한 잠재력을 가진다는 개념에 동의하지 않으며 용도변경과 관련한 '과대광고'가 있다고 보고하기도 한다.

또한 새로운 적응증에 테스트하면서 예상치 못한 부작용의 위험, 소송을 포함하여 보류된 화합물을 아웃소싱할 때 책임을 지어야 하는 위험에 직면할 수 있다.

약물 용도변경의 활성화를 위해^{3,8}

제약회사와 학술기관, 비영리 기관 및 바이오기업 간의 다중 파트너 협력은 약물 용도변경의 촉진제 역할로 가장 먼저 언급되고 있다. 제약회사는 중단된 화합물 및 데이터 뿐만 아니라 자원을 보유하고 있는 반면 바이오기업과 학계는 화합물을 연구하고 혁신에 기여할 수 있는 신흥시장에 대한 정보와 전문지식을 보유하고 있다. NIH의 Discovering New Therapeutic Uses for Existing Molecules 프로그램은 아스트라제네카, 일라이릴리, 화이자와 공동으로 출시하였으며 화합물, 데이터, 인적 및 재정적 자원의 가용성을 촉진하고 약물의 용도변경에서 지적재산 및 데이터 공유문제를 해결한다.

데이터베이스는 약물 용도변경 활성화를 위해 또 다른 중요한 역할을 한다. 많은 기관은 단백질, 활성부위 구조, 관련 질병 및 생물학적 기능과의 연관성을 포함하여 표적 및 약물 프로파일 을 관심있는 연구자에게 제공하는 데이터베이스를 구축하고 있다. PubChem, DrugBank, Promiscuous 등이 대표적인 데이터베이스 플랫폼이며 연구자들이 잠재적인 새로운 약물의 용도를 식별할 수 있도록 도와주고 있다.

약물 변경목표를 식별하고 검증하기 위한 새로운 접근방식도 약물 용도변경에 크게 영향을 미친다. 공개된 데이터베이스와 결합된 컴퓨터 접근방식은 약물-질병 반응을 예측하고 표적 및 경로를 검증함으로써 잠재적인 용도변경 기회를 식별하는데 중심적인 역할을 하는 것으로 설명되고 있다. 미국 국립 인간게놈 연구소에서 발표된 전장 유전체 연관 분석(GWAS) 데이터를 조사하고 약리학적 개입이 가능한 유전자의 수를 조사하고 있으며 실험실 작업을 크게 줄이고 in-silico 스크리닝을 통해 약물-표적 상호작용을 예측하고 있다.

또한, 인공지능기능을 사용한 기계학습 기반의 시스템도 용도변경 수단의 한 예이다. MIT 연구팀은 인공지능을 사용한 시스템을 활용하여 질병과 노화로 인한 폐 세포 내의 유전자 발현 변화를 분석함으로써 이미 시판 중인 약물에서 고령 환자의 코로나19 치료를 위한 약물을 찾고자 시도하였다.

마지막으로 세금 인센티브 및 특정 규제의 개선은 약물 용도변경을 촉진할 수 있는 요소이다. 화합물 기증 시 잔존가치에 대한 공제를 허용하거나 시험자료를 제3자에게 공유하는 활동에 대한 세제혜택은 약물 용도변경의 개발을 촉진하는데 중요한 역할을 할 것이다.

< 참고자료 >

1. The Year's New Drugs & Biologics - 2009, Drug News Perspect, 2010
2. The roles of academia, rare diseases, and repurposing in the development of the most transformative drugs., healthaffairs. 2015
3. Drug repurposing: a systematic review on root causes, barriers and facilitators, BMC Health Services Research, 2022.07.29.
4. Introduction and Historical Overview of Drug Repurposing Opportunities, Royal society of chemistry, 2022.02.09.
5. Repurposing medicines: the opportunity and the challenges. LifeArc, 2021
6. Repurposing generic drugs can reduce time and cost to develop new treatments, Michigan medicine, 2022.04.11.
7. The Drug Repurposing for COVID-19 Clinical Trials Provide Very Effective Therapeutic Combinations: Lessons Learned From Major Clinical Studies, Frontiers in Pharmacology, 2021.11
8. MIT, AI로 코로나19 고령층 환자 위한 치료 약물 찾기 나섰다, 이타임즈, 2021.02.16

Writer

박봉현 한국바이오협회 바이오경제연구센터, 책임연구원

Reviewer

조민근 우정바이오, 상무

BIO ECONOMY BRIEF

발행 : 2022년 11월 | 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



Innovating Data Into Strategy & Business

