

항암제 임상시험 기준

노 재 경

연세의대 내과학교실 연세암센터

1. 서론

악성종양은 한국인의 질병사망을 제 1위를 질환으로, 문명의 발달 및 생활수준의 향상으로 평균수명이 점차 노령화되는 현 추세에서 더욱 증가될 전망이다. 위암, 자궁암, 간암, 폐암 등이 한국에서 가장 흔한 악성종양으로 이에 대한 대책이 시급하다.

고식적으로 조기에 발견된 경우 외과적으로 절제와 방사선요법에 의하여 상당한 완치율을 기대할 수 있으나, 악성종양의 대부분은 발견 당시 국소요법이 불가능한 진행암이거나 원격전이암으로 진단되어 국소요법외에 전신요법이 필수불가결하다. 수많은 학자들이 시험관내 또는 동물실험을 이용하여 항암효과가 있는 항암화학요법제 (이하 항암제라 칭함) 및 면역기능조절제 (biologic response modifier, 이하 BRM이라 칭함)를 개발하여, 이 약물들을 임상연구를 통하여 항암효과를 확인하려는 노력을 계속해오고 있다. 다른 약물들에서도 시행되고 있으나, 특히 항암제는 약물의 특성 및 안전성, 약리대사작용 및 최대내량(maximally tolerated dose, MTD)과 권장 사용량이 결정된 후, 임상효과를 증명하여야 하는 위상연구(phase study)가 약물의 특성-세포독성 및 발암가능성-때문에 더욱 강조되고 있다. 최근 항암치료에서 외과적 절제, 방사선요법 등의 국소요법과 항암제, BRM등을 복합하는 복합치료요법(combined modality treatment)개념이 도입되어, 새로운 복합치료요법을 전통적인 표준치료요법과 비교하여, 새로운 요법이 표준요법보다 우수하다는 점을 객관적으로 입증하려는 연구가 악성종양이 치유율을 높이는데 필수적이다. 그러나 인간을 대상으로 하는 임상연구는 실험실의 시험관연구, 또는 동물실험에 비하여, 동일 종양내에서도 이질성(hetero-geneity) 및 실험대상의 다양성외에, 임상연구자, 임상 의사, 그리고 환자가 상호임상연구를 이해하고 협조할수 있어야 임상연구가 시행될 수 있다는 점등이 임상연구 시행에 어려움이 있다.

또한 임상시험의 시행은 과학적인 근거와 윤리적 타당성이 검증되어야 한다. 임상시험의 연구계획서(protocol), 증례기록부(case report forms, RF) 및 연구참여동의서

(Informed consent)의 사전작성이 필수적이며 이는 임상시험심사위원회 (institutional review board, IRB)의 연구목적 및 방법의 과학적, 윤리적 검증을 거쳐 시행되어야 하며, 특히 피험자의 동의가 필요하다.

저자는 제1, 2, 3, 상 임상시험의 방법 및 문제점을 토의하여 우리나라에서 항암제 임상 시험의 발전방향에 대하여 기술하고자 한다.

2. 제 1 상 임상시험

신항암제가 창출된 후, 시험관내 또는 종양동물에서 항암효과를 스크리닝한 후, 각종 전임상검사를 통하여 안전성, 약리작용, 발암성 여부등이 확인되어 사람 악성종양에 효과가 있을 가능성이 있다고 판정되는 신항암제를 약물합성, 스크리닝, 안전성 및 약리 대사작용을 연구한 전임상전문가와 임상전문가가 신약물에 대한 모든 정보를 검색하고, 신약창출팀, 스크리닝팀(약효검색), 안전성 연구팀, 약리대사 연구팀, 임상시험팀이 위원회를 구성하여 약효, 안전성 및 약리대사작용에 대하여 충분한 정보 교환·분석후 임상시험 가능 약물을 선정한다. 임상시험을 위하여 선별된 신항암제의 실험동물 LD10, LD50 용량 및 실험동물 종양의 항암효과, 실험동물의 약리대사작용을 참고하여, 투여용량, 용법 및 투여대상군을 설정한다. 일반적으로 항암제는 항암효과 및 정상세포에 대한 독작용을 동시에 나타내기 때문에 정상인 지원자에서는 임상시험을 시행할수가 없어, 주로 더이상 치료가 불가능한 말기 암환자에서 임상시험의 성격 및 목적을 설명하여 임상시험에 동의하는 환자를 대상으로 한다. 대상환자에 기초 및 특수검사를 시행하여 환자의 상태를 평가한 후, 이미 결정된 최소 시작 용량부터 투여하여, 약물의 안전성 및 부작용을 평가한다. 최소 3명의 환자에게 안전하게 투여되어, 독작용이 나타나지 않는 경우, 계획된 다음 용량으로 증가하여 투여후, 앞과 동일한 방법으로 증량하여 환자가 견딜수 있는 최대내량까지 증량한다. 한 종류의 투여 방법에서 최대내량이 결정되면, 투여방법 및 회수를 달리하여 임상시험을 시행하여 각 용량 및 용법에 따른 최대내량을 결정하여 가장 이상적인 투여량과 방법을 정한다. 동시에 약물투여에 따른 독작용을 평가하고, 동물실험에서 나타나지 않았던 특이한 부작용의 가능성을 세밀히 관찰한다. 동시에 투여된 항암제의 인체내 약물흡수, 분포, 대사 및 배설을 약물동태학적 연구를 통하여 규명한다. 제 1 상 시험에 참여를 희망하는 표준치료법이 없는 말기 암환자를 대상으로 용법 및 용량을 결정하고, 독성

을 밝히기 위하여 용법 및 용량을 달리하는 여러 임상군을 만들어, 한 임상군에서 최소 15-20명을 대상으로 연구를 시행한다. 동시에 약물의 흡수, 분포, 대사 및 배설을 연구하는 약물동태학적 연구를 시행한다.

3. 제 2 상 임상실험

제 1 상 연구를 기초로, 제 1 상 연구에서 결정된 용법 및 용량을 특정 암환자에 투여하여, 약물의 효과 및 독작용을 규명하여 특정암에 대한 효과판정을 시행한다. 제 2 상에서는 각 악성종양마다 항암제에 대한 치료효과가 다르므로 특히 우리나라에 흔한 위암, 간암, 자궁암과 그리고 세계적으로 문제가 되는 폐암, 대장암, 유방암, 악성임파종, 백혈병 및 두경부암 환자를 선정하여 환자의 동의를 얻은후, 기존 치료법에 실패한 환자를 우선 선정하여 시행하나, 약물의 효과정도에 따라서는 과거 치료력이 없는 악성종양 환자를 대상으로 제 2 상 연구를 시행한다. 제 2 상 연구시행 전 기본검사 및 특수검사를 시행하여 환자의 병기, 수행상태, 및 측정가능 종양 존재여부를 확인후, 의사 및 간호사 등의 전문의료원의 세밀한 관찰하에 약물투여를 일정투여 방법 및 기간에 따라 시작한다. 치료시작후 환자의 치료효과 및 독성여부를 관찰, 기록하고 주기적인 검사를 통하여 확인하여 특정 종양에 대한 효과여부를 판정한다. 제 2 상 연구를 토대로 객관적인 치료효과 검정을 위해 제 3 상 연구를 계속한다. 제 1 상에서 결정된 용량과 용법을 이용하여 각 종양 (위암, 간암, 폐암, 대장암, 유방암, 악성임파종, 백혈병, 두경부암)에서 효과와 부작용을 판별하기 위한 제 2 상 연구를 시행한다. 한종류의 암에 대하여 최소 2곳의 서로 다른 기관에서 각각 30-40명을 대상으로 연구를 시행하여 그 결과를 종합한다.

4. 제 3 상 임상시험

제 2 상 연구에서 효과가 있다고 판정된 악성종양을 대상으로 기존치료법과 비교하는 전향적, 무작위 제 3 상 연구(prospective randomized controlled phase 3 trial)을 실시한다. 신항암제의 우월성을 객관적으로 증명하기 위하여 시행하는 제 3 상 연구는 1-2개의 연구기관에서 국한되는 경우 객관성이 약화되므로 전국적, 또는 외국의 기관까지 참여하는 다기관(multi-institutional)연구가 필요하며, 이 연구과제를 수

행하기 위하여 연구센터를 설립한다. 기존치료법의 주시관찰, 연구종합 및 통계학적 처리를 위한 전문인력의 확보 및 유지가 제 3 상 연구를 위하여 필요하며, 이러한 기능의 수행은 임상연구센터를 통하여 시행한다.

5. 결 론

2000년대를 앞두고 있는 현재, 우리나라도 구미열강과 경쟁에 뒤떨어지지않고 보조를 같이 하기위하여는 산·학·연 및 관의 적극 협조하에 새로운 항암물질의 창출 및 개발에 과감한 연구투자를 계속하여야 하며, 이를 위한 전문가 및 전문기관의 계속적인 육성이 시급하다. 비록 초기 단계이나 국내에서도 제 1 상, 2 상, 3 상연구가 진행되어 왔으며, 제 1 상, 2 상연구를 위한 종합 암전문병원의 적극 육성이 필요하며, 그 방법은 기존 종합병원 및 대학내의 암센터 및 암연구소를 활성화 지원하는 것이 필요하며, 국가에서 이러한 연구를 후원, 추진할 수 있는 국립암센터의 설립이 적극 추진되어야 하겠다. 제 3 상 임상연구를 위하여서는 국내의 특성을 고려하여 여러기관이 공동으로 multi-institutional cooperative study group 을 결성하여 임상연구전문가, 연구참여 의사 및 환자 사이의 적극적인 협조와 이해가 필요하며, 특히 제약업계 및 의료보험 급여자측의 적극적인 협조와 후원 및 정부의 참여가 궁극적으로 인간의 생명의 양과 질을 향상시킬수 있을 것이며, 부단히 상승하는 의료비 절감에도 도움이 되리라 믿어진다.