

임상시험 Guideline (총론)

연세대학교 의과대학 내과학교실
연세암센터 종양학과

노 재 경

임상시험 guideline은 신약개발을 촉진하기 위하여 약사법 제 26조 제 6항 및 제 24조 제 8호의 규정에 의거하여 신약 임상시험의 안내서로 활용하게 하는데 있다.

임상시험은 특정약의 특정 질환에 대한 임상효과를 판정하기 위하여 시험약의 효과 및 부작용을 윤리적으로 타당한 과학적 시험을 통하여 시행하는 것이다. 특히 임상시험은 사람을 대상으로 하기 때문에 윤리적이고 과학적인 방법을 통하여 시행착오를 최소화하고, 피험자가 위험에 처할 가능성을 최소화 하여야 한다.

임상시험은 전임상시험을 통하여 안전성이 입증되고 임상유효성이 기대되는 시험약을 이용하여 제 I상, 제 II상, 제 III상의 순으로 진행한다. 제 I상 시험은 사람에게 최초로 적용하는 시험으로 일반적으로 정상 지원자를 대상으로 안전용량, 최대안전량을 추정하고, 약물동태 및 부작용을 검토하여 제 II상 시험으로 진행하기 위한 가장 중요한 단계이다.

제 II상 시험은 특정 질환에서 한정된 적절한 수의 피험자를 대상으로 시험약의 유효성과 안전성을 검토하여 제 III상으로 진행하기 위한 정보를 수집하는 것이다.

제 III상 시험은 일반 또는 비교임상시험을 통하여 광범위한 임상시험 성적을 수집하여 시험약의 유효성 및 안전성을 객관적으로 평가하여 시험약의 유효성에 대한 최종평가와 적응증 확립을 위한 임상시험의 최종단계이다.

임상시험계획, 실시 및 결과분석은 선행된 시험결과를 충분히 평가 검토하여 추후 시험계획에 적절히 반영하여야 한다. 임상시험에서 계획서(protocol) 및 증례기록부(case report form)의 작성은 필수적이다. 피험자(지원자 또는 대상환자)의 선정기준 및 방법, 시험약 투여군별 분할법,

시험실시방법, 임상효과 및 부작용 평가항목과 시기 등을 구체화 하여야 한다. 임상시험 목적을 명확하게 규정하고, 주평가 목적 및 부차적 평가 목적 등을 중요성에 따라 순차적으로 나열하여야 한다. 예상임상시험 기간을 미리 정하여 순차적으로 시험이 진행되어야 하며, 피험자의 제외, 탈락, 투여중지 기준 등도 설정되어야 한다. 임상시험 실시기관은 의약품 임상시험 실시기관 지정(1993. 10. 20. 보사부 고시 제 1993-90호)규정에 의한 의료기관이나 특수 연구기관으로 한다.

실시기관의 수는 임상시험의 질을 높이기 위하여 가능한 한 최소 정예화하는 것이 바람직하다.

임상시험 담당자는 제 I상의 경우 임상약리의사 또는 시험약 약효영역의 전문의사를 담당자로 제II상의 경우 해당 영역의 전문의사가 담당자로 바람직하며, 제 I상, 제 II상에서 임상약리의사와 해당영역 전문의사의 협조가 필요하다. 제 III상의 경우 해당영역의 전문의사가 바람직하다.

피험자 선정은 제 I상은 건강지원자를 대상으로 선정한다. 특수한 경우(예: 항암제)에는 특정질환 환자를 선정할 수 있다. 제 II상부터는 특정 환자를 대상으로 한다.

약물동태학적 검토: 약물대사는 동물중에 따라 상이함이 널리 알려져 있다. 전임상 시험에서 시험동물의 약물동태가 밝혀졌다 하여도 사람 체내의 약물동태에 대한 연구 검토는 필수적이다.

시험약은 최종시판 복제의 제제와 동일한 제형으로 제 I상 시험을 시작하여 그 제제의 생체 이용율을 측정하는 것이 바람직하다.

전임상 시험은 임상시험을 보다 효율적이고 과학적으로 시행할 수 있는 객관적 data를 제공하기 위함이다. 전임상 시험은 약리 및 독성시험의 결과로부터 의약품의 안전성과 유효성을 충분히 판단할 수 있도록 시행하여야 한다. 약리시험은 주 약효의 약리학적 근거, 용량-반응 상관관계 및 반응지속시간 및 임상투여경로 등을 규명하며, 일반 약리작용에 대한 연구도 필요하다.

제 I상 시험은 전임상 시험의 성적을 토대로 시험약을 사람에게 처음 적용, 검토하는 단계이다. 건강지원자를 대상으로 시험약의 안전성을 확인하고, 안전용량과 최대허용량을 추정하여, 제 II상 시험에 필요한 자료를 제공한다. 또한 약물동태 연구를 실시함으로써 약물의 흡수, 대사, 배설에 대한 기초자료를 수집한다.

피험자는 정상지원자를 대상으로 선정기준 적합여부를 신체검사 및 생화학적 건강진단 검사를 이용하여 판정한다. 피험자에게 시험의 특성과 내용을 충분히 이해시킨후 자발적 의지에 의하여

참여한다는 문서 동의를 얻어야 한다.

피험자 수는 안정성과 내약성의 검토가 가능한 최소한으로 한다. 용량과 용법의 결정을 위한 제 I상 시험은 전임상시험의 결과를 토대로 초회 최초 투여용량을 결정후, 단계적 증량을 시도한다. 각 용량별로 용량에 따른 약리작용, 약물동태 및 부작용을 검토한다. 1회 투여용량을 토대로 반복투여량, 투여간격 및 투여기간을 설정한다. 임상시험 목적에 따라 필요충분한 자각(주관)증세, 타각(객관)증상에 관한 관찰항목 및 검사항목을 설정하여 관찰 기록하며, 예측하지 못한 증세 및 증상에 대하여도 충분한 고려를 하여야 한다. 시험약의 혈중농도, 대사, 배설 등의 약물동태학 자료의 검토가 약물의 안전성 및 유효성 평가에 중요하다. 제 I상 시험의 최우선은 피험자의 안전이므로 투여중지 기준 등이 명확하여야 한다.

제 II상 시험은 시험약을 통상적으로 처음 환자에 적용하여 시험약의 유효성 및 안전성을 확인하고, 약물동태를 검토하여 제 III상 시험에서 실시할 투여용량, 투여간격 및 투여기간을 정하는 단계이다. 일반적으로 전기, 후기 제 II상 시험으로 나누어져 시행하며, 임상시험의 과학성 및 윤리성을 확보하기 위하여 시험내용이 구체적으로 명시된 시험계획서가 작성되어야 하며, 계획서대로 임상시험이 시행되어야 한다. 임상시험 계획서에는 시험의 배경 및 목적 대상질환, 피험자 선정 및 제외기준, 시험약의 용량 및 용법, 병용약의 조건, 주평가목적, 효과의 판정기준, 해석 방법, 부작용, 임상시험 중지 및 종료방법 등이 명시되어야 한다. 전기 제 II상 시험은 시험약의 특정환자에 대한 유효성(유효용량 검토)과 안전성, 약물의 체내동태, 투여방법과 투여기간을 검토하는 것을 목적으로 한다.

시험담당자는 시험약의 약효와 관련된 임상전문의로서 임상약리학 의사와 협조 실시하는 것이 바람직하다.

피험자는 시험약의 효과가 기대되는 환자군으로 선정기준에 부합하여야 한다. 제 I상 시험에서 안전성이 확인된 용법과 용량을 가능한 단기간에 목표하는 성적을 얻을 수 있도록 시험을 계획하여 실시한다. 후기 제 II상 시험은 유효성, 용법 및 용량, 피험자의 제반상태에 대한 약물동태, 그리고 보다 광범위한 환자층에서의 유효성, 안전성, 장기투여와 그 외 필요한 임상시험을 시행하는 것이 목적이다.

제 III상 시험은 제 II상 시험에서 얻어진 시험약의 유효성, 안전성, 결과, 시행된 용량, 용법에 대한 성적을 토대로 임상시험의 대상을 확대하여 시험약의 효과 및 안전성을 재확인하고 빈도가 낮은 부작용에 대하여도 검색하는 단계이다.

최종목적은 시험약의 유효성과 안전성을 감안하여 적응증(효능, 효과), 용법, 용량 및 사용상의 주의를 설정하는데 있다.

제 III상 시험은 비교 또는 일반 임상시험을 실시하여,

1. 유효성, 안전성 및 유용성의 확인
2. 적응질환에 있어 용법, 용량의 확인
3. 부작용의 발현과 회복상황
4. 타약제와의 병용효과 및 약물상호작용
5. 시험약의 종류에 따라 장기 변용에 의한 부작용, 특별 장기에 미치는 영향, 약효변화 및 투여 중지 때 따른 영향 등을 검토한다.

제 III상 임상시험은 제 II상 시험까지에서 얻어진 성적을 토대로 임상시험의 타당성을 충분히 검토한 후 시험계획서를 작성하여 시행한다. 시험의 실시는 보사부 지정 의료기관이나 특수연구기관에서 실시하며, 담당자는 전문영역에 충분한 학식과 경험이 있는 의사이어야 한다.

제 II상과 비슷한 조건의 환자로써, 시험약효과 기대되는 피험자를 대상으로 시험약의 특성 또는 시험의 목적내용에 부합하는 증례수를 설정하여 비교시험으로 시행하는 것이 바람직하다.

시험은 연구계획서에 명기된 대로 시행되고, 그 결과는 증례기록부에 명확하게 기록되어야 한다. 임상시험은 복수 이상의 연구기관에서 실시될 경우가 많으며, 임상시험의 해석을 위하여 통계전문가가 참여하여야 한다. 비교임상시험은 객관적 평가를 위하여 시험약군과 대조약군을 비교하여 임상유효성을 평가하여야 하며 담당자의 편견이 포함될 가능성과 피험자의 심리적 영향을 고려하여 이중맹검법이 바람직하다.