

국내 임상시험의 현재와 미래

이 훈 주 (CCI 대표이사)

국내 신약 1호를 기다리며, 현재 우리나라의 임상시험 현 주소와 앞으로 나아가야 할 방향에 관하여 한번쯤 검토하고, 어떻게 임상시험의 수준을 선진국 수준으로 끌어올릴 수 있는지 검토할 필요가 있다.

제약 산업은 요즘 한창 주가를 높이고 있는 정보 통신 분야 만큼이나 고 부가가치 산업이다. 때문에 정부의 주도하에 제약 기업 부설연구소 및 정부출연연구소에서 의약품 개발과 관련한 연구 수행 과제 중 신약 개발 연구과제가 약 200여 가지나 되며, 이중 임상시험 단계가 10과제로 현재 임상시험이 진행되고 있다. 따라서 머지않아 이러한 노력에 대한 결실을 기대할 수 있을 것이다.

특히, 신약 개발은 인류의 건강, 복지와 밀접한 관련을 맺고 있으며, 기초 학문과 응용 분야의 접목이 필수적인 분야이다. 그러나, 하나의 신약을 개발하기 위해서는 평균 12년이라는 긴 세월의 개발 기간과 약 1,800억이라는 천문학적인 비용이 소요되기 때문에 쉽게 투자하지 못하는 산업이기도 하다. 때문에 잠시 한 걸음 옆에서 첨단 산업 분야로 신약 개발을 계속 추진하여야 할지 고민할 필요가 있다. 우리에게 이러한 자본, 인력, 시간이 충분치 않기 때문이다. 아마도 선진국으로 진입하기 위한 커다란 관문일지도 모른다. 하지만 포기할 수 없는 산업이기 때문에 어떻게 하면 우리의 목적을 달성할 수 있는지 그 방안을 모색하는 것이 현 상황에 대한 올바른 판단일 것이다.

따라서 국내 임상시험의 현황을 파악하고 이에 대한 필자의 견해를 의약품 임상시험 관리기준, 임상시험 실기 기관의 심사위원회, 연구자, 모니터의 역할과 교육, 자료 관리와 통계적 분석 측면에서 밝히고자 한다.

1. 의약품 임상시험 관리기준

임상시험이 본격적으로 시행된 것은 1995년 10월 보건복지부의 의약품 임상시험 관리기준(GCP)이 시행되면서 신약 개발의 의지가 시작되었다 하여도 과언은 아니다. 임상시험 관리기준이 시행되었을 때, 과연 제약 기업에서 이러한 기준에 맞은 수준의 임상시험을 수행할 수 있을까 하는 의구심에서 시작하였다. 물론 처음 시행되었을 당시 국내의 임상시험은 불모지나 다름없어 제약 기업에서 많은 어려움을 겪었다. 하지만 이제는 정부, 제약 기업, 학계에서 모두 임상시험에 대한 관심이 커지고 있으며, 하루빨리 선진국 수준으로 도약하려는 노력이 진행되고 있다.

그러나 임상시험 관리기준이 시행될 당시 열악한 국내 상황 때문에 제약 선진국의 임상시험 관리 기준과 비교하여 내용면에서 취약한 면이 없지 않았다. 때문에 실제 임상시험을 수행하면서, 임상시험 관리기준을 이해하기 위해서는 보건복지부 담당자를 자주 괴롭히지 않을 수 없었던 경우가 많았다.

임상시험의 관리기준에 대한 두 가지의 문제점을 지적하고 싶다. 첫째, 임상시험 실시기관에서 승인 받은 임상시험 계획서를 다시 보건복지부 중앙약사심의위원회에서 재승인을 받아야 하는 문제와 둘째, 임상시험 단계 즉, 제 1상, 2상, 3상의 임상시험을 수행하기 위해서는 반드시 이전 단계의 임상시험에 대한 연구 계획서, 결과 성적서를 복지부에 제출, 실사, 그리고 중앙약심 승인 후에 다음 단계의 임상시험을 수행할 수 있다는 것이다. 이 두 가지 문제점에 관하여 깊이 있는 논의가 이루어져야 할 때라고 본다. 첫번째 문제점에 관하여 임상시험 참여자의 권리와 윤리적 측면 그리고 임상시험의 과학적인 측면 때문에 모든 것을 정부에서 관장하고 판단하는 것이 임상시험의 관리기준이 시행될 당시에는 옳다 하더라도 이제는 임상시험 실시기관에 더 많은 책임과 권한을 주고, 정부는 이를 관리하는 것이 더 효율적인 방안이라 사료된다. 두 번째 문제점에 관해서 제 1 상의 임상시험 종료 후에 정부의 실사와 중앙약심의 승인을 받는 데 많은 시간이 소요되며, 제 1 상 임상시험을 성공리에 마쳤다 하더라도 제 2 상에 대한 계획서를 실시기관의 심사위원회, 복지부 중앙약심의 승인을 받는 데 많은 시간이 소요된다. 문제는 이러한 제 1상과 2상 또는 3상 사이에 임상시험의 실제적인 중단으로 인하여 신약 개발의 기간이 전체적으로 길어지기 때문이다. 따라서 구미 선진국처럼 임상시험 단계를 수행하는 동안 정부와 지속적인 관계를 유지하면서 최종적으로 정부의 승인을 얻는 방향으로 나아가야 될 것으로 사료된다.

물론 이러한 임상시험 관리기준을 마련하기 위해서 정부는 연구기관의 임상시험 심사 위원회를 더욱 전문화, 활성화시키는 방안을 만들고, 각 임상시험 연구기관은 임상시험에 대한 책임과 의무를 성실히 수행하고, 피험자를 진정으로 보호하는 노력이 전제 되어야 할 것이다. 이러한 환경이 마련되면 임상시험 실시 기관에서는 보다 많은 책임과 권한을 가지고 임상시험을 진행할 수 있게 되고, 정부는 철저한 사후 관리 역할을 수행할 수 있게 되어 보다 능동적인 신약 개발이 이루어질 것으로 판단된다.

2. 임상시험 실시기관의 심사위원회

임상시험 실시기관의 심사위원회는 임상시험에 참여하는 피험자의 권익을 보호하고 임상시험의 윤리적, 과학적, 적합 여부를 결정하며, 임상시험 진행과정을 총괄하는 기관이다. 때문에 임상시험 관리기준의 시행과 더불어 임상시험 심사위원회가 활성화되고 있다. 그러나 지난해 임상시험 실시기관에 대한 보건복지부의 실태 조사 결과를 보면 아직 심사위원회 설치 운영면에서 많은 문제점들을 가지고 있는 것 같다. 물론 이러한 현상은 임상시험 발전 단계에서 겪어야 할 과정이다. 그러나

이제는 임상시험 문화의 정착을 위하여 보다 많은 애정과 관심으로 심사위원회가 운영되어야 할 것이다. 첫째, 심사위원회는 보다 능동적으로 임상시험 계획서를 피험자의 권익을 보호하고, 철저한 임상시험의 관리가 이루어지고 행정적인 측면에서도 임상시험 관련 업무를 전담하는 담당자가 필요하며 그에 따른 교육과 연구기관의 협조가 필요하다. 특히, 임상시험 진행과정에서의 부작용 보고에 대한 관리와 함께, 보다 많은 책임과 권한을 가지고 임상시험을 운영하는 것이 필요하다.

3. 임상시험 연구 책임자

임상시험에 있어 연구자는 실질적으로 임상시험을 총괄하는 하는 권한과 임무를 가지고 있기 때문에 임상시험의 성공 여부에 지대한 영향력을 지니고 있다. 따라서 의뢰자 측면에서 해당 임상시험에 적합한 연구자의 선택이 무엇보다 중요하다. 흔히들 연구자의 명성만 믿고 임상시험을 진행하는 경우, 실제 임상시험 진행 중에 많은 문제가 발생됨을 경험했을 것이다. 의뢰자는 보다 객관적인 측면에서 연구자를 선택하는 것이 필요하다. 여기서 원활한 임상시험을 수행하기 위해 필요한 연구자의 요건을 두 가지 제시하고자 한다.

첫째, 연구자는 해당 임상시험에 대한 전문 지식과 경험을 가지고 있으며, 임상시험에 대한 지속적인 관심과 열정을 가지고 있어야 한다. 간혹 임상시험 관리 기준을 준수하지 않거나, 임상시험을 환자의 치료로 생각하여 임상시험 연구 계획서를 준수하지 않음으로써, 임상시험 관리기준이나 연구 계획서를 위반하는 사례가 있다. 이러한 위반에 대한 모니터의 지적을 받아들이지 않은 연구자의 태도는 임상시험을 더욱 어렵게 할뿐만 아니라 임상시험 결과 자료에 관한 질(quality)을 떨어뜨리는 결과를 나올 수 있다.

둘째는 연구자의 정직성, 공동 연구자와의 원활한 대인 관계와 협력하는 자세가 필요하다. 특히 다기관 임상시험의 경우 책임연구자와 공동연구자들간의 협력이 무엇보다 중요하다. 다기관 임상시험의 경우, 해당 연구기관의 연구자들은 임상시험 연구 계획서를 준수하여 진행되어야 하는데 각 기관의 사정 혹은 개인의 판단에 따라 임상시험을 진행함으로써 다기관간의 일체성 결여로 인하여 임상시험의 결과를 분석하고 해석하는데 어려움을 줄 수 있기 때문이다. 그리고 연구자가 해당 임상시험의 전문가로서 임상시험 심사위원회에 필요한 정보의 공급과 심사위원회에 대한 합리적인 대응이 필요하다. 연구자의 능동적이고 적극적 역할은 곧 임상시험 결과의 신뢰성과 밀접한 관련이 있음은 주지의 사실이다.

4. 모니터의 역할과 교육

연구기관에서 연구자가 임상시험을 총괄한다면, 의뢰자 측의 임상시험 모니터는 연구자와 의뢰자의 가교 역할을 하면서 임상시험의 전반적인 진행을 관리하는 중요한 업무를 수행하게 된다. 때문에 선진국 수준의 임상시험을 수행하기 위해서는 연

구자에 대한 교육뿐만 아니라 모니터의 수준을 높이기 위한 교육이 절실히 필요하다. 그러나 국내 현실에 비추어 볼 때, 학부 또는 대학원 과정에서 체계적인 임상시험에 대한 교육 프로그램이 없어 회사에서 혹은 학회, 워크샵을 통하여 임상시험에 대한 지식을 얻기 때문에 임상시험과 같은 전문화된 업무를 수행하는데 많은 어려움이 있다. 따라서 시급히 모니터링에 대한 체계적인 업무 교육이 실시하여 임상시험의 수준을 더 한층 올리는 것이 필요하다. 임상시험의 진행에 있어 전문적인 모니터링이 수행되지 않으면 임상시험의 관리 기준이 준수되기 어렵고, 임상시험 결과 자료에 대한 신뢰성 또한 확보하기 어렵기 때문이다. 임상시험 진행 중에 이러한 모니터링이 제대로 수행되지 않았을 경우, 임상시험 결과 자료의 분석 시에 기록되어야 할 자료가 기록되지 않고, 무수히 많은 논리적 오류가 발생하여 이러한 오류를 검색하고 수정하는데 많은 시간을 소비하여야 하는 문제점을 야기시킨다. 심한 경우에는 임상시험 결과 자체를 믿을 수 없어 결국 다시 임상시험을 수행하여야 하는 경우도 발생할 수 있음을 주지할 때, 임상시험 모니터의 역할은 연구자와 더불어 임상시험 진행의 중추적 역할을 한다고 하여도 과언이 아니다. 따라서 이러한 모니터들을 위한 체계적인 교육 프로그램의 개발이 시급하다.

5. 자료의 관리와 통계적 분석

임상시험의 수행에 있어 빼 놓을 수 없는 중요한 업무 중의 하나는 임상시험 결과 자료의 정확성을 높이기 위한 체계적인 자료 관리이다. 임상시험의 목적에 대한 최종 판단을 내릴 때, 근거가 되는 것이 바로 임상시험 자료를 바탕으로 한 분석 결과이기 때문이다. 자료 관리란 수집된 임상 자료의 정확성을 임상 시험 진행 과정 중에 계속 검토하고 수정하는 과정을 말한다. 자료의 오류는 그대로 결과의 오류로 이어지며 새로운 문제를 야기시키기 마련이다. 따라서 임상 시험 진행 동안 자료에 대한 품질 검토를 지속적이고 체계적으로 이루어지게 하는 자료 관리는 매우 중요하다. 자료 분석에 앞서 수집된 임상시험 자료의 입력은 정확한지, 논리적 오류는 없는지, 결측치는 없는지 등의 측면에서 항상 검토, 수정되어야 함은 물론이다.

만일, 임상시험을 수행하는데 자료 관리에 대한 계획이 없다면, 다음과 같은 문제점들이 발생할 수 있다. 첫째, 임상시험 초기에 수집된 자료의 문제점들을 발견하기 어려우며, 이러한 문제점들이 임상시험 종료 시까지 지속될 가능성이 높다. 둘째, 임상시험 종료 후에 증례기록지의 자료를 입력, 수정, 확인, 분석하는데는 많은 시간이 소요되며, 이로 인하여 임상시험 종료 후 최종 보고서 작성이 계획보다 늦어질 가능성이 높다. 셋째, 임상시험이 종료 후 증례기록지의 자료에 문제점이 발견되어도 이를 쉽게 해결할 수 없는 경우가 많아 해당 환자의 자료를 분석에서 제외시켜야 되는 경우가 발생할 수도 있다. 넷째, 임상시험 중간 결과 분석을 할 수 없기 때문에 임상적 측면에서 진행 상황을 파악하기 어렵다. 마지막으로 증례기록지에 기록되어야 할 중요한 자료에 결측치가 있어도 이를 발견하기 어려우며, 임상시험 종료

후에는 수정이 불가능할 수 있다. 임상시험 진행 중의 자료 관리가 중요한 이유가 여기에 있다. 따라서 중요한 것은 임상시험 진행 동안에 자료에 대한 품질 검토가 지속적으로 이루어져야 한다는 사실이다.

최근, 임상시험 결과 보고서 작성에 관한 ICH(International Conference on Harmonization) 기준이 미국, 유럽, 일본 등의 국가에서 합의되면서 E3(Structure and Content of Clinical Study Reports)가 발표됨에 따라 각국에서는 이 기준에 의거한 결과 보고서를 작성하도록 관련 규정을 개정하고 있다. 우리나라도 이 기준에 따라 결과 보고서를 작성하도록 기준이 마련되었다. ICH 기준에 따라 임상시험 결과 보고서를 작성하기 위해서는 임상시험의 설계에서부터 수행, 자료 관리 및 통계적 분석에 이르기까지 지금 보다 훨씬 세분화 된 관련 전문가가 임상시험에 참여하는 것이 절실히 필요하며, 결국 이러한 과정이 우리나라가 선진국 수준의 임상시험에 진입하기 위한 밑바탕이 될 것이다. 본 논고에서는 임상시험을 성공적으로 수행하기 위해 필요한 임상시험 관리기준, 임상시험 실시기관의 심사위원회, 연구자, 모니터 요원, 임상시험 자료 관리 및 통계적 분석 등의 국내 임상시험 전반에 관한 필자의 생각과 임상시험을 선진국 수준으로 높이기 위한 향후 방향을 제시하였다.