항암제 임상시험 Guideline

김 훈 교 (카톨릭대)

보건사회부 예규 제650호

항암제임상시험평가지침

항암제임상시험평가지침을 다음과 같이 제정한다.

1993년 8월 16일

보건사회부장관

항암제임상시험평가지침

제 1 장 총 칙

제 1 조(목적) 이 지침은 약사법 제26조제6항 및 같은법시행규칙 제24조제8호의 규정에 의거 현시점에서 타당한 항암제의 임상시험대상, 시험계획 및 평가방법등 임상시험 실시에 관한 기준을 정하여 안내서로 활용하도록 권장하므로서 항암제의 유용성을 높이고, 나아가 새로운 항암제의 개발을 촉진하는데 그 목적이 있다.

제 2 조(대상) 다음 각호의 1에 해당하는 의약품의 제1상에서 제3상까지의 임상시험을 그 대상으로 한다.

1. 직접작용에 의해 항종양 효과를 보이는 항암제
2. BRM(Biological Response Modifier)은 특정 종양에 대해 직접 항암효과를 보이는 약물
3. 기타

제 3 조(일반사항) ① 새로이 개발되는 약은 이미 허가된 약보다는 특장점이 있는 것이 바람직하다.

② 외국에서 이미 허가되었거나, 신뢰가능한 외국의 임상시험결과가 있을 때 이들 성적을 참고로 임상시험을 진행할 수 있다.

③ 전임상시험자료인 급성, 아급성독성시험 및 일반약리시험등은 제1상 임상시험을 시작하기전에 필요한 안전성확인시험이 종료되어야 함이 원칙이다.

④ 통일된 지침을 작성하기는 어려우므로 이 지침을 표준으로 하여 각 임상시험용의 약품(이하 "시험약"이라 한다)에 대하여 적절한 임상시험계획을 작성하여야 한다.

제 4 조(임상시험계획서) 임상시험계획서는 임상시험책임자가 작성하는 것을 원칙으로 하며 다음 각호의 내용을 포함한다.

1. 임상시험의 목적과 연구배경
2. 시험약에 대한 정보
3. 피험자의 선정기준(소아를 대상으로 하는 임상시험인 경우에는 연령에 대한 기준을 따로 정할 수 있다)
4. 치료계획
5. 치료전과 치료중 평가하여야 할 항목
6. 치료효과 판정(효과 판정기준)
7. 임상시험 중지기준
8. 임상시험의 목적을 수행하는데 필요한 피험자수와 통계적 배경
9. 부작용 판정과 보고
10. 임상시험참가동의서
11. 기타 보건사회부장관이 의약품임상시험실시에 관하여 정하는 내용

제 5 조(실시기관 및 임상시험담당자) ① 임상시험실시기관(이하 "실시기관"이라 한다)은 보건사회부장관이 별도로 지정하는 의료기관이나 특수연구기관으로 한다.

② 임상시험담당자는 각 임상시험의 성격에 따라 임상종양학, 암환자의 약물요법과 항암제의 효력평가에 대해서 충분한 전문적인 지식과 경험을 갖고 있는 의사와 임상약리

학 또는 의학통계 전문가등이 협동으로 수행함이 바람직하며, 임상시험책임자는 해당 실시기관에서 선택한다.

제 6 조(안전성평가위원회) ① 제2상 및 제3상 임상시험에 있어 시험중 필요에 따라 유효성과 안전성을 중간평가하여 시험계속 실시여부를 조언받을 수 있는 안전성 평가위원회를 설치함이 바람직하며 해당 실시기관의 임상시험심사위원회가 대신할 수 있다.

② 안전성평가위원회는 해당 임상시험에 직접 참여하지 않는 전문가를 포함한 최소 3인이상으로 구성하고 필요에 따라 시험 중지를 포함하여 시험 진행에 중요한 조언을 할 수 있다.

제 2 장 제1상 임상시험

제 7 조(제1상 임상시험) 전임상시험성적을 토대로 인체에 투여하는 최초 단계이므로 전임상시험에서 관찰된 시험약의 특성(특히 안전성)에 대하여 다음 각호의 내용을 검토한다.

1. 최대 허용량의 결정: 약물의 독성작용의 종류, 그 정도 및 가역성, 용량-반응관계, 시간-반응관계를 평가하여 결정한다.

2. 약물동태학적 검토: 다음 각목에 의한다.

가. 기술적으로 가능한 범위에서 시험약의 흡수, 분포, 대사, 배설에 관한 모든 성질(생체이용율, 혈중반감기, 분포용적, 대사산물등)에 대하여 검토하여 투여량 및 투여간격을 결정하는데 참고로 한다.

나. 비교적 강한 독성이 예상되는 시험약에 대하여는 약물동태특성과 독성작용과의 관계를 검토하여야 한다.

3. 치료효과의 관찰: 치료효과의 검토를 기대하기는 곤란하나, 항종양 효과의 유무를 관찰할 필요는 있다.

4. 제2상 임상시험에서 권장되는 투여량결정: 상기 요소를 종합해서 제2상 임상시험에서 사용될 용법과 용량을 결정한다.

제 8 조(실시기관 및 임상시험담당자) ① 실시기관은 제1상 임상시험에서는 예기치 못한 부작용이 나타날 수 있으므로 임상시험담당자간에 상호연락을 면밀하게 하여 안전하게 실시할 수 있도록 단일실시기관에서 실시하는 것을 원칙으로 한다.

② 임상시험담당자의 구성은 전임상시험성적에 대한 충분한 지식을 갖춘 연구자, 임상약리학에 정통한 연구자와 항암제에 대한 충분한 지식과 경험이 있는 연구자들이어야 한다.

제 9 조(피험자의 선정) 원칙적으로 입원환자를 대상으로 하여 다음 각호의 조건을 충족하는 환자를 선정한다.

1. 조직병리검사나 세포진검사에 의해 악성종양으로 진단한 경우
2. 시험참여 시점에서 표준치료법이 없거나 기존의 통상적인 치료법으로는 치료 효과가 없는 경우
3. 간, 신장과 골수 기능이 정상이고, 심장, 폐 등에 현저한 기능 장애가 없는 경우
4. 일상생활 수행능력(Karnofsky performance status)이 50%이상인 경우
5. 부작용등을 관찰할 수 있도록 충분한 기간(적어도 2개월이상)동안 생존이 기대되는 경우
6. 급성감염증이 없는 경우
7. 가임여성인 경우 임신검사등을 실시하여 임신하지 않았음이 확인된 경우
8. 임상시험참가동의를 얻은 경우
9. 15세이상 70세미만의 연령.
10. 시험기간중 방사선치료나 다른 항암제, 면역요법등을 투여하지 않아도 되는 경우

제 10 조(임상시험의 설계 및 분석) ① 최초투여량의 결정: 마우스에 대한 10% 치사량(LD 10 /m^2)의 1 /10양과 개의 경우 최대안전량(Toxic Dose Low; TDL /m^2)의 1 /3

양을 비교하여 어느쪽이든 저용량쪽을 초회 투여량으로 결정하는 것이 일반적인 방법이다.

② 투여량의 증량: 다음 각호에 의한다.

1. 유사약물이 있는 경우에는 유사약물의 전임상시험성적과 임상시험결과를 토대로 시험약의 용량증량을 고려할 수 있다.

2. 약물사용제한독성(Dose Limiting Toxicity, DLT)이 나타나는 용량까지 증량할 수 있다.

3. 독성이 적은 경우는 치료효과의 명백한 징후가 나타나는 수준까지 신중히 증량한다.

4. 시험약이 전임상시험에서 지연, 지발독성을 갖는 경우에는 피험자를 보호하기 위해 충분한 관찰기간을 설정할 필요가 있고 이 기간은 통상 2주이상이다.

5. 현실적인 증량계획으로는 Fibonacci의 변법을 이용하는 경우가 많다.

Fibonacci의 변법

용법 · 용량	전단계 용량에 대한 증량율(%)
n(초회투여량: mg /m²)	−
2n	100
3.3n	67
5n	50
7n	40
9n	30~35
12n	30~35
16n	30−35

6. 외국에서 이미 신뢰가능한 임상시험성적이 발표되었고, 그 안전성의 내용과 정도가 명백한 시험약에 대하여는 외국성적을 참고하여 초회투여량과 증량계획을 설정할 수

있다.

③ 투여 경로와 방법: 다음 각호에 의한다.

1. 정주, 근주, 경구투여, 직장투여등 전신적으로 투여한다.

2. 1회 투여, 주 1회 반복투여, 연일투여등 여러 투여 방법중 전임상시험에서의 성적을 토대로 검토한다.

3. 간헐투여 하는 경우에는 축적독성의 유무 및 안전성을 확인한다.

④ 약물동태학적 검토: 다음 각호에 의한다.

1. 약물농도의 측정법이 확립된 시험약에 대하여는 의약학적 견지에서 판단하여 가능한 방법으로 측정하고 시험약의 모든 흡수, 분포, 대사, 배설 특성을 검토한다.

2. 또한 특정한 부작용과 약물동태와의 관련에 대하여 면밀히 검토한다.

⑤ 투여용량별 피험자수: 각 용량단계마다 최소한 3명의 피험자에서 관찰이 필요하다. 첫번째 피험자는 적어도 3주간 관찰하여 부작용이 없을 경우 나머지 2명의 피험자가 추가된다. 만일 WHO 부작용기준에 따른 Grade 3이상의 부작용이 3명중 1명에서 관찰될 경우 그 단계에 3명의 피험자를 추가하여 검토한다. 추가된 피험자를 포함한 6명중 2명의 피험자에서 Grade 3이상의 부작용이 관찰되면 이 시험은 종료하여야 하며 이때 관찰된 부작용을 약물사용제한독성이라 하고 바로전의 용량 단위를 최대허용량(Maximum Tolerating Dose, MTD)이라 한다.

제 3 장 제2상 임상시험

제 11 조(제2상 임상시험) 제1상 임상시험에서 안전성이 확인된 용법과 용량에 따라 해당 시험약이 특정 암종에 대하여 항암효과가 있는지 확인하고, 그 정도를 추정하며 안전성을 보다 더 객관적으로 평가하기 위하여 다음 각호의 내용을 검토한다.

1. 대상 종양을 지정하고 명확하게 규정된 피험자집단에서 항암효과와 안전성을 객관

적으로 평가하기 위한 평가항목을 명확히 한다. 시험약의 항암효과를 판정할 수 있는 계측 가능한 병변이 있는 시험자를 대상으로 한다.

2. 제1상 임상시험결과 약물동태와 특정 부작용과 관련이 있다면 제2상 임상시험에서도 다시 평가한다.

3. 제2상 임상시험에서는 단독요법에 의한 평가를 원칙으로 한다. 병용요법을 목적으로 하는 경우라도 먼저 단독요법의 전기 제2상 임상시험을 실시하고 그 결과 조건이 허락되는 경우에 병용요법의 후기 제2상 임상시험으로 평가할 수 있다.

4. 전기 제2상 임상시험에서는 효과가 기대되는 암종을 탐색하여 항암능력을 평가하고 안전성을 재검토하며 후기 제2상 임상시험에서는 그 암종에 대한 용법과 용량을 선택하여 결정하고 안전성과 유효성을 검토하여 확정하며, 다른 약제나 병용요법과의 상대적인 유용성을 비교검토하는 것이 바람직하다.

제 12 조(실시기관 및 임상시험담당자) ① 단일 또는 복수실시기관에서 실시한다.

② 실시기관 및 임상시험담당자의 일반조건은 총칙에 준한다.

제 13 조(피험자의 선정) ① 원칙적으로 입원환자를 대상으로 다음 각호의 조건을 충족하는 환자를 선정한다.

1. 조직병리검사나 세포진검사에 의해 악성종양으로 진단된 경우

2. 대상 암종에 대한 표준치료법이 없거나, 확립된 적절한 치료법이 없는 경우 초치료예(약물투여경험이 없는 환자)를 대상으로 시험한다.

3. 표준치료법이 있는 백혈병, 악성림프종, 소세포폐암, 난소암, 고환암, 유암등에서는 원칙적으로 기치료예(약물투여경험이 있는 환자)

4. 계측 가능한 병변(measurable lesion)이 있는 경우

5. 간, 신장과 골수기능이 정상이고, 심장, 폐 등에 현저한 기능 장애가 없는 경우

6. 일상생활 수행능력(Karnofsky performance status)이 50%이상인 경우

7. 항종양효과와 부작용등을 관찰할 수 있도록 충분한 기간(적어도 2개월 이상)동안 생

존이 기대되는 경우

8. 급성감염증이 없는 경우

9. 가임여성인 경우 임신검사등을 실시하여 임신하지 않았음이 확인된 경우

10. 임상시험참가동의를 얻은 경우

11. 15세이상 70세미만의 연령

12. 전치료의 효과, 부작용의 영향이 남아있지 않을 것

13. 위독한 합병증, 중복암, 약물의 약물동태에 영향을 끼치는 합병증, 효과의 판정을 곤란하게 하는 요인을 갖는 환자는 제외한다.

② 임상시험의 중지, 탈락기준등은 피험자의 입장, 상태등을 고려하여 그 조건을 명기한다.

제 14 조(임상시험의 설계 및 분석) ① 대상암종: 제1상 임상시험에서 효과가 인정된 암종, 기존의 유사한 항암제가 효과있는 암종, 사람의 암세포나 이로부터 유래한 배양주등을 이용한 전임상 감수성 검사 결과에 따라 효과가 기대되는 암종을 지정해서 시험한다.

② 전기 제2상 임상시험은 다음 각호에 의한다.

1. 피험자 등록방법: 단독요법으로 시행되는 제2상 임상시험의 피험자 등록은 2단계로 나누어 시행한다. 제1단계 등록 피험자중 모든 피험자에서 항암효과를 보이지 않는 경우에는 해당 시험약에 대한 모든 임상시험은 종결한다. 1례 이상에서 항암효과가 관찰된 경우에만 제2단계 등록을 시행하여 임상시험을 계속한다.

2. 증례수의 산정: 기대하는 항암효과에 따라 증례수는 다르나 의학통계적방법에 기초하여 증례수를 산정한다. 예를들어 일반적으로 단독요법시 최소한의 항암능력을 20%로 목표하였을 경우 제1단계 시행 피험자의 적정 증례수는 14명 내지 15명이 된다. 이중 1례 이상에서 항암효과가 있는 경우 제2단계 등록을 하여 시험을 계속하는데 추가로 필요한 증례수는 제1단계에서의 항암효과를 보인 예수에 따라 다르지만 대략 20~40명이 되어 최종적으로 유효한 총 증례수는 35~55명 정도가 된다.

③ 후기 제2상 임상시험은 다음 각호에 의한다.

1. 적절한 대상 증례수의 산정: 단독요법의 제2상 임상시험결과 항암효과가 기대치 이상으로 높은경우 다른 단독요법 약제와 항암능력을 비교하거나, 다른 약제와의 병용요법을 실시하여 그 항암효과를 평가하기 위하여 시행되는 후기 제2상 임상시험에서의 적정 증례수 산정은 대조군의 증례수 규모와 함께 정하여 진다.

2. 대조군설정: 통상적으로 제3상 임상시험에서와 같이 무작위 할당방법을 이용하지는 않고 기존의 대조군『과거에 잘 관리된 제2상 또는 제3상 임상시험 또는 일정기간에 행한 표준적 치료법을 받은 환자(반드시 예후인자등이 동일하여야 함)』의 치료성적을 이용하는 것도 가능하다. 이러한 경우에는 대증요법등 보조요법의 발달, 의료환경의 변화등 시대의 차이에 따른 영향을 부정할 수 없으므로 비교성이 최대가 되는 과거 대조군을 선정하여야 한다.

3. 시험방침: 원칙적으로 초회치료예를 대상으로 시험한다. 다만, 대상 암종에 대한 표준 치료법의 유무, 유효한 기존의 항암제의 유무에 따라 다음 각목과 같은 시험방침을 설정한다.

가. 효과있는 기존의 항암제가 없는 암종 또는 이에 상응된다고 판단되는 (기존 항암제의 항암능력이 낮고, 적절한 병용요법도 없는) 암종의 경우에는 초회치료예를 대상으로 하여 시험한다.

나. 악성임파종, 백혈병, 유방암, 소세포폐암, 고환암, 난소암의 경우에는 일정한 효과를 기대할 수 있는 표준 치료법이 있으므로 초회치료예를 대상으로 시험하는 것이 곤란한 경우가 많다. 이러한 경우에는 재발한 환자나 치료에 반응하지 않았던 환자를 대상으로 시험한다. 기대 유효율은 기치료약과의 관련(교차내성등)을 고려하여 신중하게 결정한다.

다. 시험약이 허가된 항암제의 유도체인 경우에는 허가된 약보다는 특장점이 있는것이 바람직하다.

라. 후기 제2상 임상시험에서 단독요법으로 평가하기 곤란한 경우에는 타당한 사유가 있다면 시험약을 첨가한 병용요법에 의한 제2상 임상시험도 가능하다. 이러한 경우에는 적절한 비교시험으로 평가하고 그 결과 시험약의 특장점이 인정되어야 한다.

④ 복수실시기관이 참여하는 공동시험에서의 분담 증례수: 원칙적으로 전기 제2상 임상시험에서는 1개 실시기관당 최소 5예 이상의 증례가, 후기 제2상 임상시험에서는 최소 10예 이상의 증례가 바람직하다.

제 15 조(용법과 용량) ① 제1상 임상시험결과 적절하다고 판단된 용법, 용량 및 투여기간에 따라 시험을 시작 한다. 특히, 임상약리시험 결과로부터 밝혀진 약물동태에 관계되는 장기상태와 그 영향을 충분히 고려한다.

② 시험약의 안전성과 유효성 평가에 지장을 초래할 수 있는 약물 또는 상호작용할 가능성이 있는 약물과의 병용은 원칙적으로 금한다.

③ 적절한 용법과 용량을 결정하려면 후보가 되는 2, 3개의 용법과 용량에 의한 비교시험이 유용한 방법이다.

④ 증례수의 선택을 위하여는 용법과 용량에 따라 예상되는 유효율의 차, 비교하고 싶은 치료법(용법, 용량)의 수, 그 정확도(바른 선택의 확률)의 세가지를 결정하므로서 산정할 수 있는 선택법을 이용토록 한다. 예를들면 유효율에 15%이상의 차가 있는 경우 치료법마다 20~60례가 필요하다.

제 16 조(약물동태와 부작용 관련의 검토) ① 제1상 임상시험에서 검토된 흡수, 분포, 대사, 배설의 모든 성질과 특정 부작용과의 관계를 용법과 용량마다 검토함이 바람직하다.

② 부작용에 대하여 약물마다 주의사항을 종합한 지침을 만드는것이 바람직하다.

제 17 조(효과판정기준) ① 원칙적으로 WHO 효과판정기준과 그에 준한 국제적 인정기준등을 따른다.

② 증례의 효과판정은 원칙적으로 안전성평가위원회의 확인을 받는것이 바람직하다.

제 18 조(부작용) ① 원칙적으로 WHO 부작용기준 또는 그에 준한 국제적 인정기준을 따른다.

② 관찰항목은 제1상 임상시험에서 시행한 각종의 일반임상검사 및 해당시험약에 특이성이 있다고 생각되는 검사를 포함한다.

③ 부작용 판정은 원칙적으로 안전성평가위원회의 확인을 받는것이 바람직하다.

제 19 조(시험의 적정한 관리) ① 시험의 조직은 참여할 실시기관에서 임상시험담당지를 구성하고 임상시험책임자 1명을 정하며 복수실시기관이 참여하는 공동연구인 경우 시험 전체를 총괄하는 대표 임상시험책임자 1명을 정하고 각 실시기관간의 정보교환을 긴밀하게 하고 시험결과가 누락되지않도록 한다.

② 시험실시기관에서는 등록된 해당증례의 적격성 결과를 포함한 모든 시험기록을 보관한다.

③ 시험결과 해석은 다음 각호에 의한다.

1. 전기 제2상 임상시험에서 다단계 시험법을 채용하는 경우에는 정해진 1단계 증례수의 효과판정이 종료된 시점에서 중간해석을 한다. 2단계 이후의 시험을 계속하는 경우에는 안전성에 문제가 없는한 원칙적으로 제1단계의 결과를 공표하지 않는다.

2. 적절한 통계학적 방법을 이용하여 분석하고 사용한 방법을 명시해야 하며, 특히 다중 및 중복비교에 의한 오류에 주의한다.

제 20 조(주의할 점) ① 치료에 등록된 증례의 일람표를 작성한다.

② 후기 제2상 임상시험이후의 시험에서는 등록할 때 적격성 여부를 충분히 고려한다.

③ 평가불능예(제외, 탈락예의 일부를 포함)는 등록예의 15% 이내가 바람직하다.

④ 적정 증례수란 평가불능예를 제외한 나머지 평가가능한 유효예이다.

⑤ 암종마다 시험을 행하고 용법과 용량에 따라 결과를 해석한다.

⑥ 경구복용하는 경우에는 전체예에 대한 복용상황을 조사한다.

⑦ 단독요법에 대한 제2상 임상시험 시행이 곤란한 경우, 부득이 다른 약과의 병용요법

으로 시험약의 유효성을 평가하게 된다. 그러나 그 이유와 배경, 이용한 방법 및 그 타당성등에 대해서는 시험 시작전에 신중히 검토하고 과거 대조군을 선정하여 비교시험을 하는것이 필요하다.

제 4 장 제3상임상시험

제 21 조(제3상 임상시험) 보다 우수한 치료법을 확립하기 위하여 시행하는 임상시험으로서 제2상 임상시험에서 안전성 또는 항암효과등의 특별한 유용성이 확인된 새로운 항암제의 항암요법(단독 또는 병용요법)이 특정한 암환자 집단에서 유효한 항암효과가 있는지, 또는 기존의 요법보다 우월한 효과가 있는지를 판정하고 아울러 그 정도를 추정하기 위하여 대조군과 동시에 시행하는 비교시험으로서 다음 각호의 내용을 검토한다.

1. 원칙적으로 무작위 비교시험에 의하며 안전성, 유효성 측면에서 임상효과를 평가하는것을 목적으로 계획된다.

2. 대상으로 하는 암종을 지정하고 명확하게 규정된 피험자집단에서 안전성, 유효성(반드시 생존기간의 연장효과가 평가항목에 설정되어야 함) 및 임상적 유용성에 대하여 평가한다.

3. 기본적으로는 확인시험이지만 예후인자와 관련하여 해당 시험약 또는 이를 포함하는 치료법의 보다 적절한 적응조건을 검토한다.

4. 평가항목은 제1평가항목으로 생존율, 생존기간을 그리고 기타항목으로 삶의 질(Quality of life, QOL)을 평가할 수 있는 항목으로 한다.

제 22 조(실시기관 및 임상시험담당자) ① 제2상 임상시험을 실시한 실시기관을 중심으로 복수실시기관에서 실시함이 바람직하다.

② 통계해석에 정통한 전문가의 참가가 필요하다.

③ 실시기관 및 임상시험담당자의 일반 조건은 총칙에 준한다.

제 23 조(피험자의 선정) ① 원칙적으로 입원환자를 대상으로 다음 각호의 조건을 충족하는 환자를 선정한다.

1. 조직병리검사나 세포진검사에 의해 악성종양으로 진단된 경우
2. 약물요법이 적응된 증례를 대상으로 하며, 원칙적으로 초회시험예
3. 간, 신장과 골수기능이 정상이고, 심장, 폐 등에 현저한 기능 장애가 없는 경우
4. 일상생활 수행능력(Karnofsky performace status)이 50% 이상인 경우
5. 가임여성인 경우 임신검사등을 실시하여 임신하지 않았음이 확인된 경우
6. 임상시험 참가동의를 얻은 경우
7. 15세이상 70세미만의 연령
8. 급성감염증, 심한 합병증, 중복암, 약물의 약리동태에 영향을 주는 합병증 등 효과판정을 곤란하게 하는 요인을 갖는 환자는 피한다.

② 임상시험의 중지, 탈락기준 등은 피험자의 입장, 상태등을 고려하여 그 조건을 명기한다.

제 24 조(임상시험의 설계 및 분석) ① 제2상 임상시험이 실시된 암종에서 항암효과와 안전성이 확인된 경우에는 그 암종에 대하여 새로운 항암제의 임상적 유용성을 생존율 등의 제3상 임상시험에 적합한 평가항목을 사용하여 적절한 대조군과 비교검토한다.

② 제3상 임상시험은 대상이된 피험자의 상황에 따라 치료목적인 경우(객관적 계측가능 병변을 갖는 종양을 대상으로 항암효과를 기대하는 경우)와 재발방지 목적인 경우(미시적인 잔존병변이 예상되는 치유수술후 보조요법으로 재발방지효과를 기대하는 경우)등으로 구분하여 시험한다.

③ 치료목적 또는 재발방지목적중 그 어느쪽을 선택하는 경우에도 적용하려는 시험약군의 치료법은 원칙적으로 이미 후기 제2상 임상시험에서 검토되고 그 결과에 의거하여 고안된 치료법이어야 한다.

④ 제3상에서 채택된 비교시험에서는 시험약군에 대응하는 대조군을 설정하여 원칙적

으로 무작위로 할당, 배정하고 효과판정 계측에서는 맹검법을 적용한다.

⑤ 대조군은 대상암종에 대하여 표준적 병용요법의 유무등 피험자의 상황등에 따라 위약대조군, 대증요법군, 양성대조군(예: 표준적치료법군)등이 있다. 또한 이들은 의학적, 과학적, 윤리적으로 적절한 것이어야 한다.

⑥ 대상 암종에 대하여 1, 2개의 가장 중요한 예후인자에 따라 층별화하는등 군간의 비교성을 유지하기 위해 수리적으로 타당한 방법으로 무작위 배정을 한다.

⑦ 피험자수는 환자의 불이익을 최소화하고 효율적인시험을 진행시키기 위하여 의학통계학적 방법에 기초하여 정한다. 총 등록피험자수는 중도탈락 및 평가불능예수 를 사전에 참작하여 최종적으로 정한다.

⑧ 복수실시기관이 공동시험을 실시하는 경우 각 실시기관의 분담증례수는 원칙적으로 1개 실시기관당 통상 20례 이상 적어도 10례 이상을 할당하는것이 바람직하며, 증례의 편성기간은 2년 이내가 바람직하다

제 25 조(효과판정기준) ① 원칙적으로 WHO 효과판정기준과 그에 준한 국제적 인정기준 등을 따른다.

② 개개 증례의 효과판정은 원칙적으로 안전성평가위원회의 확인을 받는것이 바람직하다.

제 26 조(부작용) ① 원칙적으로 WHO 부작용기준 또는 그에 준한 국제적 인정기준을 따른다.

② 관찰항목은 제1상, 제2상 임상시험결과에서 필요시되는 각종 일반임상검사 및 해당 시험약에 특히 필요하다고 생각되는 검사를 포함한다.

③ 부작용 판정은 원칙적으로 안전성평가위원회의 확인을 받는것이 바람직하다.

제 27 조(시험의 적정한 관리) ① 증례의 기록: 비교시험에서는 1, 2개의 중요한 예후인자에 의해 층별화하고 타당한 방법의 무작위 배정법으로 시험군과 대조군을 정한다. 등록할 때는 적격성 여부를 충분히 검토한다.

② 시험성적 해석은 다음 각호에 의한다.

1. 중간해석: 제3상 임상시험에서는 시험계속의 타당성을 판정하기 위해 각군 구성의 균등성, 효과 및 안정성등에 대하여 일정기간마다 또는 증례의 등록상황에 맞추어 중간해석을 하는것이 바람직하다. 해석은 해당임상시험을 하고 있는 임상시험담당자 그룹과는 독립된 조직에서 한다. 중간해석 결과는 미리 결정된 제3자로 구성된 안전성평가위원회에서 평가한다. 중대한 문제점 또는 결정적인 결과가 인정된 경우에는 안전성평가위원회는 치료법의 변경, 시험중지등을 권고하고 해당 시험의 임상시험책임자는 이를 임상시험담당자에게 알리도록 한다. 또한 문제점이나 결과가 결정적이지 않을 경우에는 편견을 피하기 위해 결과를 전달하지 않고 임상시험을 계속하도록 한다.

2. 해석법: 타당한 통계학적 방법을 이용하여 분석하고 사용한 방법을 명시해야하며 미리 층별화한 무작위 비교시험일지라도 치료효과에 영향을 주는 예후인자군 간의 비교성을 확인한다. 다중 또는 중복비교에 의한 오류를 주의한다.

3. 주요 확인적인 해석이외에도 치료법의 가장 적절한 적응조건을 탐색하는것도 중요하지만 검정이나 추정의 다중성에 주의한다.

제 28 조(주의할점) ① 시험에 등록된 증례 일람표를 작성하여야 한다.

② 시험관리자를 두는것이 바람직하다.

③ 실시기관간의 차의 존재에 주의한다. 또한 실시기관당 최저등록수를 정하고 이에 대해 평가한다.

④ 일정기간마다 또는 증례의 등록상황에 따라 중간해석을 한다. 임상시험을 계속하는 경우에는 원칙적으로 결과를 공표하지 않으며, 편견을 피하기 위하여 원칙적으로 임상시험담당자에게도 알리지 않는다.

⑤ 평가 불능예는 총 등록자의 15%이내가 바람직하다.

⑥ 복약상황에 대해서도 조사, 해석함이 바람직하다.

부 칙

이 지침은 공포한 날부터 시행한다.